

# Анализ рисков в производстве лекарственных препаратов

А.Э. Габидова<sup>1</sup>, В.А. Галынкин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центр внедрения инновационных медицинских и фармацевтических технологий Российского научно-исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

## РЕЗЮМЕ

В статье показано, что все биотехнологические процессы состоят из четырех стадий, которые включают стадию получения биомассы (микроорганизмов), биомассы фитосырья (растения, лишайники) и биомассы сырья из животных; получение активной фармацевтической субстанции; получение готовой лекарственной формы; хранение и реализация АФС и ГЛС. Авторы предложили унифицированную и упрощенную технологическую последовательность, которая представляет жизненный цикл при производстве АФС и ГЛФ, демонстрируя потенциальные риски. Введение системы HACCP одновременно с системой GMP позволяет идентифицировать ККТ и, следовательно, анализировать продукт и управлять риском только в ККТ. Авторы предложили многоуровневую модель комплексной фармацевтической системы качества. Следует особенно подчеркнуть, что в любых внешних условиях получение лекарственных препаратов должно проводиться при строгом соблюдении системы GMP и HACCP и при строгом контроле всех видов риска, и в частности обязательно микробиологического риска.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Технологическая схема, унификация, жизненный цикл, микробиологический риск, фитопрепараты, фармацевтический риск, управление качеством, аллергияция, GMP, HACCP.

# Risk Analysis in the Production of Medicines

A. E. Gabidova<sup>1</sup>, V. A. Galynkin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Center for the Implementation of Innovative Medical and Pharmaceutical Technologies Russian Research Medical University named after N.I. Pirogov

<sup>2</sup> Saint Petersburg State Institute of Technology, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

The article shows that all biotechnological processes consist of four stages which include the step of obtaining the biomass (micro-organisms), fitosyrya biomass (plants, lichens) and biomass from animal raw materials; obtaining the active pharmaceutical substance; obtaining the final dosage form; storage and sale of APS and SFS. The authors have proposed a unified and simplified process sequence that represents the life cycle of the production of APS and SFR, showing the potential risks. Introduction of the HACCP system at the same time to the GMP system allows the identification of CCPs and therefore to analyze the product and manage the risk only in the CCP. The authors have proposed a multi-level model of a complex of pharmaceutical quality system. It is necessary to emphasize that in all environmental conditions to obtain drugs should be carried out in strict compliance with GMP and HACCP system and under the strict control of all types of risk, and, in particular, be sure to microbiological risk.

## KEYWORDS

technological scheme, harmonization, life cycle, microbiological risk, herbal, pharmaceutical risk management, quality management, allergy, GMP, HACCP.

Биотехнологическое производство лекарственных средств, при всем многообразии технологических схем получения разных по происхождению активных фармацевтических субстанций (АФС) и готовых лекарственных средств (ГЛС), может быть представлено как технологические процессы, состоящие из аналогичных стадий, что показано в исследовании [1].

Значительную часть используемых сегодня лекарственных препаратов представляют фитопрепараты. В частности, упрощенная схема жизненного цикла фитопрепаратов, изображенная на рис. 1, включает описание технологического процесса от стадии выращивания лекарственных растений до стадии получения АФС и ГЛС и реализации. В жизненный цикл включена стадия выращивания, переработки и хранения растительного сырья (прослеживаемость).

Исследование фундаментальных закономерностей развития растений в естественных условиях подтверждает, что все этапы роста растений происходят в окружении и при взаимодействии с микрофлорой, которая в дальнейшем, при производстве фитопрепаратов, и оказывается источником микробной контаминации. В связи с этим условия ведения производства и наличие различных рисков, в том числе анализ микробиологического риска на стадии прослеживаемости, позволяют выявить отличие микробной обсемененности одних и тех же растений, выращенных в различных климатических регионах РФ.

Жизненный цикл получения лекарственного препарата из фитосырья (растительного сырья) представляет собой единую систему, которая, кроме выращивания растений (биомассы), включает стадию выделения и очистки.

Процесс заготовки растительного сырья (сушка, консервирование) оказывает существенное влияние на количество микробов в сырье и их активность. Даже при соблюдении норм и правил заготовки лекарственных растений на корнях остается минимальное количество почвы, содержащей микроорганизмы (ризосферная микрофлора). На листьях и цветках присутствуют микроорганизмы воздуха (эпифитная микрофлора). Большинство фитопрепаратов представляют собой неочищенные комплексы, так как отсутствует схема очистки в галеновом производстве.

Анализ биотехнологических схем получения лекарственных препаратов позволяет резюмировать, что жизненный цикл производства лекарственных средств состоит из четырех стадий:

- получение биомассы (микроорганизмов), биомассы фитосырья (растения, лишайники) и биомассы сырья из животных;
- получение активной фармацевтической субстанции;
- получение готовой лекарственной формы;
- хранение и реализация.

Необходимо подготовить технологические схемы в соответствии с промышленными регламентами для категорий продукции или процессов, на которые распространяется система менеджмента безопасности продукции. Технологические схемы должны быть информативными для анализа возможного появления, повышения значимости или привнесения опасностей, угрожающих безопасности продукции. Унифицированная технология включает в себя:



Рисунок 1. Упрощенная диаграмма последовательности процесса, демонстрирующая потенциальные риски при производстве АФС и ГЛС в жизненном цикле препаратов из растительного сырья

- а) последовательность и взаимодействие всех операций;
- б) участки, на которых в технологическую линию вводятся сырьевые материалы, ингредиенты и полуфабрикаты;
- в) участки, на которых выполняется переделка или переработка;
- г) участки, на которых осуществляется выпуск или ликвидация конечной, промежуточной, побочной продукции и отходов.

В ходе проверки на месте должна быть проверена точность применения на отдельных участках технологических схем и их соответствие современному технологическому уровню. Подтвержденные технологические схемы следует сохранять и считать документами. Описание стадий процесса и мероприятий по управлению, параметры процесса и/или степень обязательности их соблюдения или процедуры, которые могут повлиять на безопасность продукции, должны быть установлены в той мере, насколько это необходимо для проведения анализа опасностей. Необходимо также определить внешние требования (например, требования, установленные органами государственного управления или потребителями), которые могут повлиять на выбор и степень обязательности мероприятий по управлению.

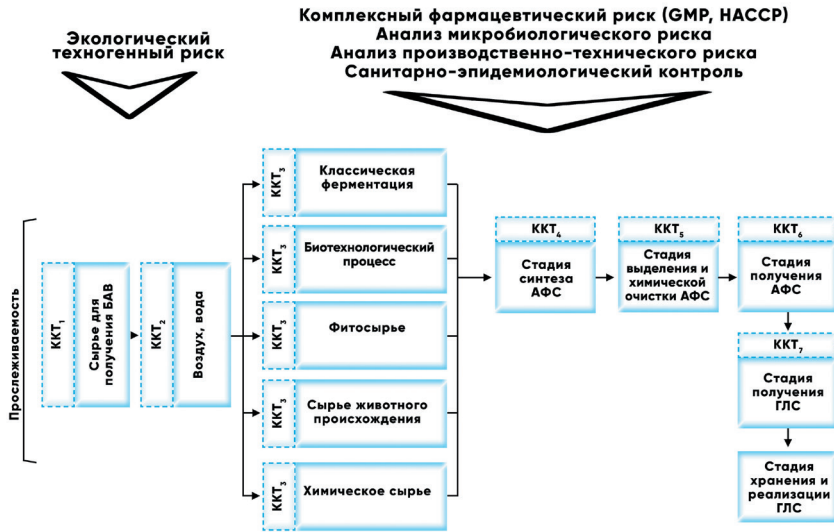


Рисунок 2  
 Унифицированная и упрощенная технологическая последовательность, демонстрирующая потенциальные риски при производстве АФС и ГЛС  
 Figure 2. A unified and simplified process sequence that demonstrates the potential risks in the production of APS and FPP

Получение качественной и эффективной продукции обеспечивается наличием системы GMP (Good Manufacturing Practice, «Надлежащая производственная практика») с соблюдением фармацевтической системы качества (ФСК).

Фармацевтическая система качества – скоординированная деятельность по руководству и управлению фармацевтической компанией в отношении качества продукции. Эта система включает в себя целый ряд рисков, наступление которых угрожает выпуску высококачественного безопасного фармацевтического препарата.

Нам представляется необходимым пояснить, что нужно в жизненном цикле анализировать и

с оптимальным активным компонентным составом. На стадии получения активной фармацевтической субстанции выделены ККТ<sub>4</sub> и ККТ<sub>5</sub>, в которых контролируется и управляется процесс по микробиологическому риску и компонентному составу. На стадиях получения АФС и ГЛС проводится полный анализ в соответствии с требованиями фармацевтического стандарта производства (ФСП). Здесь же нами представлены различные риски, которые входят в комплексный фармацевтический риск.

Основное внимание при анализе системы качества необходимо уделить анализу микробиологического риска, который является одним из важнейших показателей качества АФС и ГЛФ. Если при внедрении системы GMP в производство лекарственных препаратов и HACCP (“Hazard Analysis and Critical Control Points” – Анализ опасностей и критические контрольные точки) в пищевую промышленность проводили анализ наличия микроорганизмов в конечных продуктах, то в настоящее время пришли к выводу, что надо проводить анализ и управление риском на всем протяжении жизненного цикла. Введение системы HACCP одновременно с системой GMP позволяет идентифицировать ККТ и, следовательно, анализировать продукт и управлять риском только в ККТ на всем жизненном цикле.

В настоящее время для получения высококачественного лекарственного препарата анализа только готового продукта недостаточно. Поэтому нами предлагается внедрить комплексную фармацевтическую систему качества (КФСК), представленную на рис. 3 [6].

КФСК рассматривается нами как двухуровневая дифференцированная фармацевтическая система качества, включающая три структуры первого уровня.

Первая из них – это предприятие или фирма, которые создали структуру производства инновационного препарата (эта структура хорошо и подробно описана в документах GMP) [2]. Вторая включает готовую продукцию фармацевтического производства, которая находится под непрерывным наблюдением контролирующих структур и исполнительных органов, а внутри предприятия – отдела качества и уполномоченного представителя, которые при взаимодействии друг с другом обеспечивают выполнение полного жизненного цикла продукции.

Наконец, третья структура – этапы жизненного цикла, которые включают движение трех потоков второго уровня:

1. Материальный поток (стадии получения сырья, биомассы, активной фармацевтической субстанции, готовой лекарственной формы, хранения и реализации АФС и ГЛС). Движение материала (сырье, биомасса, активная фармацевтическая

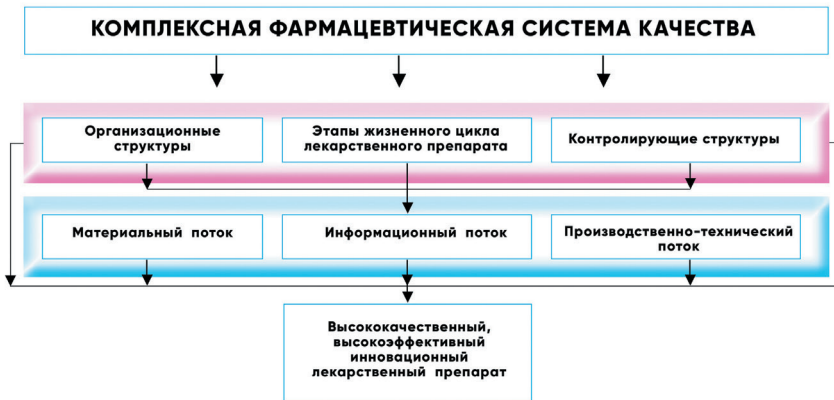


Рисунок 3  
 Модельная схема комплексной фармацевтической системы качества  
 Figure 3  
 Model diagram of an integrated pharmaceutical quality system

какими рисками управлять (рис. 2). В представленной технологической последовательности на этапе анализа поступающего сырья и воздуха и воды выделены критические контрольные точки ККТ<sub>1</sub> и ККТ<sub>2</sub> – основные источники контаминации. На следующем этапе получения биомассы из различного сырья выделена ККТ<sub>3</sub>. В этой точке необходимо управлять процессом для исключения контаминации и получения биомассы



субстанция, готовая лекарственная форма) – в соответствии с технологической схемой, соответствующей технологическому регламенту. Производство АФС и ГЛС сопровождается лабораторным контролем и испытанием на стабильность. Анализ материального потока позволяет выделить ККТ, включающие анализ микробиологического риска, анализ химического, физического и радиационного риска и анализ компонентного состава активной фармацевтической субстанции. Следует подчеркнуть, что анализ радиационного уровня следует проводить на стадии получения сырья и ГЛС. Анализ компонентного состава следует проводить на стадии получения готового сырья, АФС и ГЛС. На протяжении всего жизненного цикла продукции проводится анализ микробиологического риска и анализ микробной контаминации.

2. Информационный поток (данные о сырье, биомассе, АФС и ГЛС материалах, деталях, узлах и т. д. на бумажных и других носителях, сопровождающие материальный поток). Информация о движении материалов (продукции) внутри КФСК может быть связана с происхождением продукции, историей технологической разработки, распределением продукции по стадиям производства в соответствии с технологическим регламентом и стадией получения сырья.

3. Производственно-технический поток (производственные помещения, оборудование и инженерные сети, управление материалами) [9].

Основные принципы управления качеством, правил надлежащего производства и контроля качества и управления рисками для качества взаимосвязаны. Взаимодействие всех перечисленных структур обеспечивает производство высококачественного, высокоэффективного инновационного лекарственного препарата.

Этапы жизненного цикла продукции включают анализ и управление микробиологическим, физическим и химическим риском, технологическим и техническим риском.

Таким образом, анализ и управление микробиологическим риском есть основная непрерывная составляющая фармацевтического риска, которая непрерывно сопровождает материальный поток. Необходимость применять к производству лекарственных препаратов систему GMP и НАССР позволяет по всему жизненному циклу определять ККТ и в них проводить анализ и управление микробиологическим риском.

В вышеприведенном анализе биотехнологических процессов необходимо рассмотреть отдельно, что собой представляет КФСК. Ранее нами показано, что она включает три потока. В понятии КФСК, в материальном потоке выявляются опасности возникновения биологического, физического, химического, радиационного ри-

ска и получение активного фармацевтического компонента с постоянным составом, соответствующим ФСП. Наличие радиационного фона, превышающего уровень допустимого, возможно только на стадии получения сырья (производство АФС и ГЛС в зонах повышенной радиации запрещено). Следовательно, первая ККТ1, которая определяется по методологии НАССР, находится на этапе получения сырья (рис. 2).

Управление рисками качества (Quality Risk Management – QRM) в фармацевтике имеет одно из важнейших значений, так как оно напрямую связано с жизнью пациента и с другими заинтересованными сторонами: обществом, «регуляторами» и их инспекциями, работниками и стейкхолдерами фармкомпаний [4, 6].

В ККТ1 необходимо проводить анализ биологического риска, в который входит определение общего количества микроорганизмов, санитарно-показательных микроорганизмов (СПМ) и токсичных соединений (анализ микробиологического риска). Анализ технологии получения сырья из растений или мясной продукции показывает, что данное сырье получается в условиях микробной контаминации почвы, воздушной и водной среды, что определяет попадание большого количества грибов, бактерий, дрожжей и вирусов в сырье. В зависимости от региона растения контаминированы эпифитной и ризосферной микрофлорой. В частности, бактериями, грибами, дрожжами, эмерджентными микроорганизмами, нефилтующимися микроорганизмами (бактериоидами) и фитопатогенными бактериями. По всей технологической схеме, которая соответствует технологическому регламенту при анализе процесса получения АФС и ГЛС, необходимо выделить на каждой стадии ККТ (рис. 2) и в каждой ККТ проводить анализ микробиологического риска (определяются общее микробное число, санитарно-показательные микроорганизмы, токсичные и пирогенные соединения). При этом надо в готовых АФС и ГЛС проводить полный анализ в соответствии с ФСП.

На разработанной унифицированной схеме (рис. 2) можно продемонстрировать принципы GMP для большинства известных биотехнологических производств и целесообразность дополнения ее принципами НАССР для выделения ККТ на каждой стадии жизненного цикла продукции. Если в системе GMP конструктивно и основательно излагаются требования к производственным и инженерным сооружениям (производственно-технический поток), к технологическим аспектам и к вопросам фармацевтического качества, то система НАССР позволяет проводить управление риском в выявленных ККТ жизненного цикла продукции. Недостатком системы GMP является сложность и многократное повторение разделов, сначала в общих требованиях (принципах), а затем применительно к каждому виду продукции, что усложняет восприятие принципов GMP.

Аналогичные проблемы возникают при изложении ФСК и управления риском.

На унифицированной и упрощенной технологической последовательности, которая составляется в соответствии с технологическими регламентами, одновременно демонстрируются потенциальные риски при производстве АФС и ГЛС. Здесь наряду с технологической схемой отмечены потенциальные риски на каждой стадии. Выявление ККТ проводится по всей схеме жизненного цикла в соответствии с положениями системы НАССР, а группа НАССР на фармацевтическом предприятии создается для анализа и управления рисками, связанными с физической,

и вспомогательных материалов. Перечисленные требования к различным стадиям производства являются основанием правильности выделения ККТ, а многочисленные практические материалы (GMP) по анализу продукции – научной основой выделения ККТ на разных стадиях жизненного цикла. В перечисленных точках жизненного цикла необходимо не только проводить анализ микробиологического риска, но и регулировать численное содержание микроорганизмов.

Следует проанализировать точки попадания воздуха и воды в технологический процесс (материальный поток). В соответствии с получаемым лекарственным препаратом, необходимо соблюдать правила очистки воздуха: одно-, двух- или трехступенчатая очистка воздуха (GMP). Аналогично оценивается и возможность попадания микроорганизмов с водой. Воздух и вода непосредственно смешиваются с материальным потоком, поэтому они становятся частью потока. В процессе анализа материального потока в соответствующей ККТ проводится учет и этих компонентов. Кроме того, следует отметить возможность контаминации материального потока через обслуживающий персонал.

Показано, что ККТ выявляются [7, 8] на стадиях получения сырья, биомассы, АФС и ГЛС. Управление микробиологическим риском в ККТ проводится с помощью системного QRM (“Quality risk management” – менеджмент рисков для качества) [1, 4, 6], который представляет собой двухступенчатую модель. На первой ступени проводится полный анализ риска, а на второй – управление риском (рис. 4). На стадии получения сырья необходимо в ККТ проводить анализ как микробиологического, так и химического (наличие токсичных веществ) и физического (уровень радиации) рисков, что позволит управлять качественным и компонентным составом АФС и ГЛС. Информационный и производственно-технологический потоки не создают АФС и ГЛС. Они создают и поддерживают условия и аппаратное оформление всего производства, без чего получить АФС и ГЛС невозможно. Эти моменты описываются в научно-технической документации.

Методологическую схему принятия решений в отношении микробиологического риска подразделяют на два крупных блока (по аналогии с методологией QRM): оценку и/или анализ риска и управление риском (рис. 4).

Задача первого блока – идентификация опасностей, оценка воздействия и его последствий, характеристика микробиологического риска и сравнение его с другими рисками с целью определения степени приемлемости и выработки приоритетов управления. Задача второго блока – разработка планов действия по снижению и контролю микробиологического риска, оценка их эффективности и выработка рекомендаций для принятия решений по снижению и

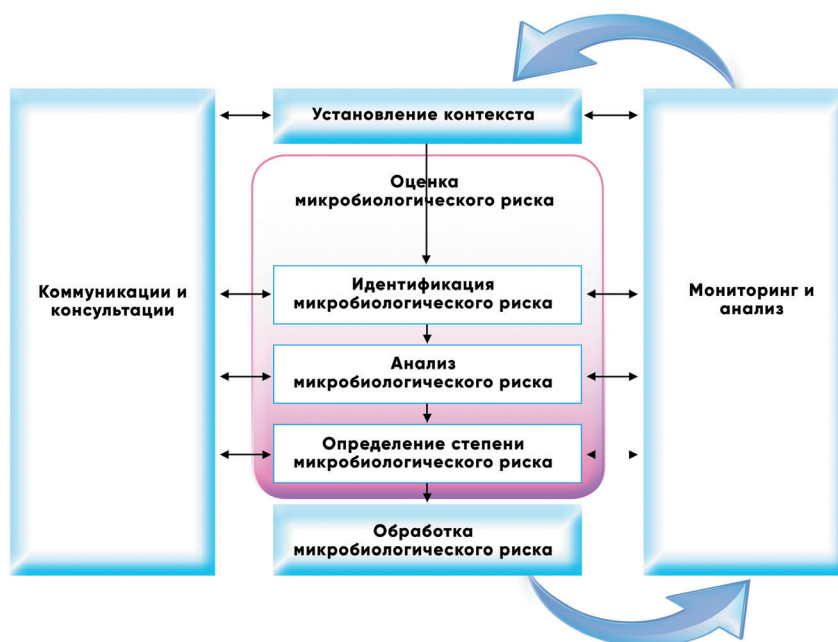


Рисунок 4. Процесс управления микробиологическими рисками. В центральной овальной части рисунка – этапы оценки и анализа микробиологического риска, внешняя часть рисунка представляет собой этапы управления микробиологическим риском

Figure 4. The process of managing microbiological risks. In the central oval part of the figure – the stages of assessment and analysis of microbiological risk, the outer part of the figure represents the stages of microbiological risk management

химической и биологической опасностью (в том числе и микробной контаминацией) [6].

Считаем, что этот подход полезен при внедрении и совершенствовании на фармацевтических предприятиях интегрированных систем менеджмента по требованиям стандартов/регламентов GMP [2, 3], НАССР [5, 6], ISO 9001, ISO 14001 (“International Organization for Standardization” – международная организация по стандартизации), BS OHSAS 18001. Нами выделены ККТ и представлены отдельные составляющие КФС, включающие несколько видов риска материального потока: микробиологический, физико-химический, радиационный, производственно-технический и информационный.

Одно из важнейших требований Фармакопеи XII – содержание микроорганизмов и СПМ в АФС и ГЛС. На основе этого разработаны требования как для сырья, так и для активной фармацевтической субстанции, готовых лекарственных форм

контролю микробиологического риска. Управление рисками для достижения качества – это систематический процесс общей оценки, контроля, информирования и обзора рисков для улучшения качества лекарственного препарата на протяжении его жизненного цикла. Модель управления рисками для увеличения качества представлена на рис. 4. Могут применяться и

другие модели. Значение каждого компонента этой структуры может быть разным в разных случаях, но надежный процесс должен учитывать все компоненты, детализированные до такой степени, которая соответствует отдельному риску. В частности, микробиологическому риску как компоненту комплексной фармацевтической системы качества.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Габидова А.Э. Анализ микробиологического риска в производстве пищевых продуктов и лекарственных препаратов. СПб.: Проспект науки, 2016. 384 с.
2. ГОСТ Р ИСО 22000-2007. Системы менеджмента безопасности пищевой продукции. Москва: Стандартинформ, 2007.
3. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных препаратов. Москва: Стандартинформ, 2009.
4. Международный стандарт ISO 31000-2009. Риск Менеджмент – Принципы и руководства. Москва: Стандартинформ, 2009.
5. ГОСТ Р ЕН 2296-2009. Биотехнология. Оборудование. Методы контроля эффективности очистки. Москва: Стандартинформ, 2009.
6. Комментарий к Руководству Европейского союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии/Под ред. Быковского С.Н., Василенко И.А., Максимова С.В. // 2-е изд., перераб. и дополн.: М. Изд-во Перо, 2016. — 496 с.: ил., 152–59 с.
7. Емцев И.Т., Мишустин У.Н. Микробиология. М: Дрофа, 2006. 444 с.
8. Государственная Фармакопея XII. Москва. 2008. 425 с.
9. ГОСТ Р 51901-2002. Управление надежностью. Анализ риска технологических систем. Госстандарт России. Москва.

## Информация об авторах

**Альфия Эркиновна Габидова** – канд. фармацевт. наук, зав. отделом доклинических и клинических исследований, Центр внедрения инновационных медицинских и фармацевтических технологий, ГОУ ВПО Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; e-mail: pharminnovate@gmail.com

**Валерий Абрамович Галынкин** – д-р техн. наук, профессор каф. технологии микробиологического синтеза, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет); зам. генерального директора «РОСБИО», Санкт-Петербург, Россия; e-mail: 7731254@mail.ru

## Author information

**Alfiya Gabidova** – PhD of Pharmaceutical Sciences, Head Department of Preclinical and Clinical Research, Center for the Implementation of Innovative Medical and Pharmaceutical Technologies GOU, VPO Russian Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; e-mail: pharminnovate@gmail.com

**Valery Galynkin** – Doctor of Engineering Science, Professor, Department of Technology of Microbiological Synthesis, Saint Petersburg State Institute of Technology; Deputy executive director of company "ROSBIO"; e-mail: 7731254@mail.ru