

На правах рукописи

Кот

Котегова Ксения Александровна

**АЛГОРИТМ ПРИМЕНЕНИЯ
РИСК-ОРИЕНТИРОВАННОГО ПОДХОДА
В ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА
ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
(НА МОДЕЛИ ВАКЦИНЫ «ОРАЛРАБИВАК»)**

1.5.6 – Биотехнология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Котегова Ксения Александровна

Алгоритм применения
риск-ориентированного подхода
в технологии производства
иммунобиологических лекарственных средств
(на модели вакцины «Оралрабивак»)

Автореф. дис. на соискание ученой степени кандидата технических наук

Подписано в печать 20.12.2023 г.

Формат 60x90 1/16. Объём: усл. печ. л. 1,0.

Тираж 100 экз. Заказ № 5081/13.

Отдел полиграфии Научной библиотеки МГУ имени М.В. Ломоносова
119192 Москва, Ломоносовский проспект 27.

Лосино-Петровский - 2024

Работа выполнена в лаборатории качества и безопасности лекарственных средств для ветеринарного применения Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности» (ФГБНУ ВНИТИБП) Министерства сельского хозяйства Российской Федерации.

Научный руководитель: **Неминушая Лариса Анатольевна** доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории качества и безопасности лекарственных средств для ветеринарного применения ФГБНУ ВНИТИБП

Официальные оппоненты: **Черных Олег Юрьевич** – доктор ветеринарных наук, профессор, директор ГБУ «Кропоткинская красная ветеринарная лаборатория»

Хомутова Елена Григорьевна – кандидат химических наук, доцент кафедры метрологии и стандартизации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА - Российский технологический университет» (РТУ МИРЭА), начальник отдела менеджмента качества образования

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный аграрный университет» (ФГБОУ ВО Уральский ГАУ)

Защита диссертации состоится «16» 02 2024 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета 24.1.005.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности» (ФГБНУ ВНИТИБП) по адресу: 141142, Московская область, г.о. Лосино-Петровский, п. Биокомбината, д. 17, тел/факс: +7(496)567-32-63; e-mail: vnitibp@mail.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности», на сайте <http://vnitibp.rf/> и на сайте ВАК РФ <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>

Автореферат разослан «10» 01 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат сельскохозяйственных наук



Е.В. Маркова

1 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследований. Деятельность производства всегда социально значима, поскольку она помогает решать задачи, связанные с повышением качества жизни в обществе. Результаты деятельности производителей вакцин для ветеринарного применения напрямую влияют на качество жизни, обеспечивая безопасность продуктов питания и предупреждая распространение особо опасных зоонозных инфекций, среди которых есть опасные и для человека, в том числе бешенство.

Бешенство – одна из вакциноконтролируемых вирусных инфекций, по которой ситуация в мире и РФ остается напряженной [Е.М. Полешук, Г.Н. Сидоров, 2020; А.А. Шабейкин и др., 2019; М.С. Шишкина и др., 2021]. Имеющиеся природные очаги бешенства поддерживаются за счет диких плотоядных животных, к которым не применимы традиционные методы введения вакцины для их иммунизации. Выполнимым на практике способом иммунизации диких плотоядных животных является естественный путь введения препарата через поедание животными приманок с вакциной [А.А. Гусев и др., 2019]. Поэтому основным способом борьбы с бешенством в дикой природе является оральная вакцинация, эффективность которой зависит от качества вакцины [А.Л. Елаков, 2022].

Антирабические вакцины – это иммунобиологические лекарственные средства, государственное регулирование безопасности, качества и эффективности которых регламентируется федеральным законом N 61-ФЗ «Обращение лекарственных средств», согласно которому производство лекарственных средств должно соответствовать требованиям Правил надлежащей производственной практики. Текущими Правилами являются Правила надлежащей производственной практики ЕАЭС (далее – Правила НПП ЕАЭС), которые применительно к производству ветеринарных лекарственных средств вступили в силу 1 января 2021 г. Правила НПП ЕАЭС (Глава II. Управление рисками для качества) рекомендуют использовать риск-ориентированный подход (риск-менеджмент, управление рисками) в производстве, а также при фармацевтической разработке, составлении части регистрационного досье, касающейся качества, и расследованиях, связанных с предполагаемым дефектом.

Надлежащее использование риск-ориентированного подхода может обеспечить требуемое качество производимой продукции; принятие решений руководством производителя по выделению ресурсов для улучшения процессов, в наибольшей степени связанных с качеством продукции; выполнение производителем требований потребителей и регуляторных органов. В управлении рисками недопустим шаблонный инструмент, поскольку производитель продукции, имея большую информацию и заинтересованность в эффективности процесса, может сам выбрать масштаб и способы применения инструментов управления рисками. С одной стороны, сложные и ресурсоемкие инструменты затрудняют использование анализа рисков на практике. С другой стороны, выбранный инструмент должен обеспечить получение достоверных результатов анализа.

Степень разработанности темы исследований. Анализ литературы по внедрению в практику риск-ориентированного подхода показал, что нормативные документы в этой области носят рекомендательный или отраслевой характер. В фармацевтической промышленности есть примеры использования подобных методов для обеспечения качества, но во всех случаях инструмент анализа адаптирован к конкретному процессу или объекту. Из-за уникальности производственных площадок (широкого ассортимента продукции, форм выпуска, условий производства) и периодического изменения технологического процесса риск-ориентированные подходы и методология риск-менеджмента постоянно меняются, пересматриваются и совершенствуются, поэтому внедрение системы управления рисками для качества в ФСК предприятия является сложной задачей. Эта задача усложняется при производстве иммунобиологических лекарственных средств (далее – ИБЛС), особенностью которых является использование биологического сырья (микроорганизмы, клетки животных) в качестве активного вещества. Микроорганизмы (бактерии и вирусы) – сложно стандартизуемые и многофакторные объекты производственного процесса, требующие повышенного внимания при выборе критериев приемлемости для определения надлежащего диапазона параметров технологического процесса и показателей качества производимой продукции. При этом необходимо учесть гетерогенность системы, которая изменяется в процессе, способность процесса к саморегулированию, сложность механизмов регуляции роста микроорганизмов и необходимость поддержания асептических условий.

По результатам анкетирования и опроса ряда отечественных и зарубежных предприятий установлено, что, отмечая положительное влияние анализа рисков, применение системы управления рисками вызывает затруднения у производителей ЛС для медицинского и ветеринарного применения [А.Б. Каширина и др., 2020].

В ходе инспекций на фармацевтических предприятиях часто выявляются замечания к системам управления рисками. Анализ отчетов отечественных фармацевтических производителей показал, что многие предприятия проводят оценку, направленную на выявление финансовых рисков и рисков для бизнеса, игнорируя или упуская оценку рисков для качества, другие предприятия не в полной мере понимают необходимость осуществления и цели риск-менеджмента качества, охватывая не все категории рисков, рекомендованные действующими Правилами надлежащей производственной практики [А.Е. Третьякова, А.С. Орлов, 2022].

Респонденты считают, что внедрение и использование методологии управления рисками для качества на отечественных фармацевтических предприятиях затруднены по двум основным причинам:

- отсутствие методических материалов, разъясняющих на примерах возможные подходы к управлению рисками для качества, в том числе для специфических производств (ИБЛС ветеринарного применения),
- отсутствие кадров, обладающих необходимыми знаниями и умениями в области управления рисками для качества.

Анализ этой информации позволяет заключить, что отраслевая практика по управлению рисками для качества ЛС на российских фармацевтических предприятиях имеет проблемы.

Цель и задачи исследований. Цель данного исследования заключается в научно-практическом обосновании и разработке алгоритма применения риск-ориентированного подхода в технологии производства ветеринарных иммунобиологических лекарственных средств. Исходя из этой цели, поставлены и решены следующие задачи:

1. рассмотреть в сравнительном аспекте существующие методы и инструменты по выявлению рисков для поддержания качества при производстве лекарственных средств;
2. изучить и оценить опыт практического применения методов и инструментов по выявлению рисков для качества на фармацевтических предприятиях, производящих различные лекарственные формы;
3. разработать алгоритм применения риск-ориентированного подхода к жизненному циклу ИБЛС ветеринарного применения на модельном объекте – производстве вакцины «Оралрабивак»;
4. подтвердить эффективность разработанного алгоритма применения риск-ориентированного подхода с помощью статистических методов проверки стабильности и воспроизводимости технологического процесса производства препарата «Оралрабивак»;
5. разработать модель системы управления рисками для качества ФСК, как совокупность основных принципов, адаптирующих методологию риск-ориентированного подхода к задачам производителей ИБЛС ветеринарного применения, и методические рекомендации по ее внедрению.

Научная новизна исследований. Впервые в производстве ИБЛС ветеринарного применения с целью обеспечения качества, эффективности, безопасности производимой продукции и снижения затрат использована методология управления рисками. Предложен алгоритм применения риск-ориентированного подхода для критических ресурсозатратных процессов мультипродуктовых производств ИБЛС:

- для определения частоты и количества контрольных испытаний с целью подтверждения надлежащих условий производственной среды в процессе производства;
- для определения количества и методов валидационных испытаний;
- для определения критических параметров процесса с целью подтверждения валидированного состояния и улучшения производства;
- для определения области и масштаба осуществления деятельности по валидации процессов, проводимых в асептических условиях, с использованием питательной среды (Media Fill Tests, MFT).

Сформулирована концепция риск-ориентированного подхода как совокупности основных принципов, адаптирующих методологию управления рисками к задачам производителя ИБЛС ветеринарного применения с целью обеспечения производства качественных, эффективных, безопасных вакцин:

- разработан общий методологический подход к управлению рисками для качества, как последовательности действий, реализующей цикл управления и схему анализа рисков для качества согласно Правил надлежащей производственной практики;
- уточнены опасности и связанный с ними вред в отношении качества производимой продукции;
- разработан алгоритм выбора инструмента управления рисками;
- предложена категоризация и подробное описание критериев оценки тяжести последствий рисков;
- предложена схема мониторинга и оценки эффективности системы управления рисками для качества ФСК.

Теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов. Теоретическая значимость исследования заключается в обосновании критериев оценки рисков для ИБЛС ветеринарного применения в соответствии с требованиями Правил НПП и выявлении основных направлений, которые должны подвергаться анализу рисков. Предложена модель системы управления рисками для качества.

Практическая значимость исследования заключается в применении предложенной модели на предприятии. Разработанная документация необходима для методического сопровождения деятельности производителей ИБЛС ветеринарного применения (отчеты по проведению анализа рисков: МFT, микробиологический мониторинг ПС; отчет продолжающейся верификации процесса производства препарата «Оралрабивак»). Полученные результаты способствуют улучшению качества выпускаемой продукции, сокращению потерь и совершенствованию ФСК и деятельности производителей ИБЛС ветеринарного применения.

Научные результаты исследования внедрены в практическую деятельность ФКП «Щелковский биокомбинат» г.о. Лосино-Петровский (стандарты предприятия по организации систем управления рисками и валидацией), фрагменты диссертационных исследований внедрены в учебный процесс базовой кафедры по биотехнологии МГАВМИБ им. К.И. Скрябина для обучения по программам бакалавриата (профиль – Ветеринарная биотехнология) «Практические основы технологии микробиологических производств» и «Стандарты GMP в технологиях биологических производств» (шифр образовательной программы – 19.03.01 ОПП:Биотехнология), разработаны методические рекомендации и методическое пособие.

Методология и методы исследования. Методология работы включает предварительный концептуальный анализ научной литературы и ретроспективных данных, поисковые исследования с целью практического применения инструментов управления рисками для качества, основанные на современном состоянии международного и российского нормативно-правового регулирования обращения ЛС, адаптацию и апробацию стандартных инструментов анализа рисков под конкретные объекты исследования.

Модельным объектом является ФКП «Щелковский биокомбинат», выпускающий иммунобиологические лекарственные средства для ветеринарного применения (бактерийные и вирусные вакцины), в том числе «Оралрабивак».

Основные методы, использованные в работе: сравнительный анализ, системный подход, методы менеджмента риска (метод построения диаграммы Исикавы; анализ вида и влияния отказов (FMEA); анализ вида, влияния и критичности отказов (FMECA); ранжирование и фильтрация рисков (RRF); вспомогательные статистические методы), методы менеджмента качества (процессный подход PDCA, метод «Бережливое производство»), метод теоретического моделирования.

Основные положения работы, выносимые на защиту:

1. Научно обоснованные методические подходы для управления рисками перекрестной контаминации производимой продукции путем эффективного мониторинга производственной среды в процессе производства ИБЛС ветеринарного применения.

2. Научно обоснованные методические подходы для управления рисками процесса производства ИБЛС ветеринарного применения путем эффективной валидации и последующей верификации производственного процесса.

3. Научно обоснованные методические подходы для управления рисками микробиологической контаминации ИБЛС ветеринарного применения при выполнении технологических операций в асептических условиях путем эффективного процесса моделирование асептических процессов с использованием питательной среды (MFT).

4. Общая концепция риск-ориентированного подхода для разработки системы управления рисками фармацевтической системы качества производителей ИБЛС ветеринарного применения.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Полученные результаты подтверждены их соответствием общим теоретическим положениям, обработкой с использованием общепринятых статистических методов, а также выполнением работ на квалифицированном (аттестованном) и прошедшем метрологическую поверку оборудовании.

Апробация результатов исследований. Основные материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на заседании ученого совета ФГБНУ ВНИТИБП (2021-2023 гг.) и на Международных научно-практических конференциях 2021-2023 гг. (Армавир, 2021 г.; Омск, 2021 г.; Минск, 2022-2023 г.г.; Москва, 2023 г.; г.о. Лосино-Петровский, 2021-2023 гг.)

Результаты работы использованы для улучшения процесса производства вирусвакцины для оральной иммунизации диких плотоядных животных против бешенства «Оралрабивак», разработки программы микробиологического мониторинга производственной среды, обоснования стратегии валидационных испытаний, включая моделирование асептических процессов с использованием питательной среды.

Ряд данных, приведенных в диссертации, использованы для организации системы управления рисками на предприятии ФКП «Щелковский биокомбинат».

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК и RSCI, а также 7 публикаций в сборниках материалов/тезисов научных конференций.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Результаты исследований соответствуют паспорту специальности 1.5.6 – Биотехнология:

п. 4 «Разработка теории моделирования, оптимизации и масштабирования процессов»;

п. 5. «Разработка принципов регулирования, контроля и автоматического управления процессами ...»;

П. 11. «Биотехнология препаратов для животноводства и ветеринарии».

Личный вклад соискателя. Автором осуществлен весь цикл научного исследования по тематике диссертации: разработка концептуальной основы, цели и задач, анализ нормативной документации и публикаций, посвященных анализу рисков для качества, разработка методических рекомендаций, планирование и реализация валидационных испытаний, статистический анализ данных, интерпретация полученных результатов, формулировка выводов, написание и оформление диссертации.

Основная часть диссертационной работы выполнена автором самостоятельно. Отдельные этапы работы проводились совместно со специалистами ФКП «Щелковский биокомбинат».

Все статьи по теме диссертации, опубликованные в научных журналах ВАК и RSCI, написаны лично автором. При наличии соавторов вклад автора в подготовку статей по теме диссертации составляет не менее 75 %.

Благодарности. Диссертант выражает благодарность доценту, д.б.н. Л.А. Неминушей, д.б.н. Т.А. Скотниковой, профессору, д.б.н. В.И. Еремцу, д.в.н. А.В. Мищенко за ценные советы и конструктивные замечания при подготовке диссертации к защите, доценту, к.б.н. Б.Г. Котегову за техническую поддержку исследования, директору ФКП «Щелковский биокомбинат» О.В. Акилину за предоставление необходимых условий для проведения исследований, главному технологу, к.в.н. Д.С. Сурневу за информационную поддержку исследования, начальнику цеха фасовки противовирусных препаратов Д.А. Салову и начальнику отделения изготовления вакцин против бешенства, к.в.н. О.В. Бабенко за помощь в сборе информации для проведения исследований.

Связь работы с научными программами. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ ВНИТИБП на проведение НИР по направлению фундаментальных и поисковых научных исследований 4.3.1 – Ветеринария, тема № FGGS-2022-0004 (раздел 3). Экспериментальная часть диссертационной работы выполнена автором на ФКП «Щелковский биокомбинат».

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, методического раздела, результатов собственных исследований и обсуждения, заключения, включая выводы и рекомендации по их использованию, приложений. Работа изложена на 178 страницах, содержит

34 рисунка и 18 таблиц. В списке литературы 183 источников, в том числе 54 на иностранных языках.

2 ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1 Обзор литературы

В этой главе обсуждены существующие инструменты управления рисками для качества, изучен опыт их практического применения на фармацевтических предприятиях при выпуске различных лекарственных форм препаратов. Проанализированы сведения о проблематичных областях применения анализа рисков производителей ИБЛС ветеринарного применения. Проведенный анализ литературы позволил определить цели и задачи исследования.

Структурно-методологическая схема достижения цели диссертационной работы представлена на рисунке 1.

Этапы работы	Алгоритм исследований	Форма завершения
1. Научная гипотеза и поисковые исследования	Анализ современного состояния риск-менеджмента фармацевтических предприятий	Обоснование выбора цели и задач исследования. Определение объекта исследования
2. Разработка методологии анализа рисков	Проведение анализа рисков на модельном объекте	Отчет анализа рисков. Методическое пособие
3. Подтверждение результативности методов анализа рисков	Промышленное производство вакцины. Оценка стабильности технологического процесса	Валидационный отчет. Рекомендации по улучшению процесса производства вакцины
4. Построение модели системы управления рисками для качества для производителя ИБЛС ветеринарного применения	Обобщение данных и определение основных принципов для организации системы управления рисками на предприятиях	Стандарт предприятия. Методические рекомендации

Рисунок 1 – Общая схема исследования

2.2 Объекты исследования

В качестве модельного объекта исследования использована антирабическая вакцина «Оралрабивак». Для производства вакцины на ФКП «Щелковский биокомбинат» в 2021 г. введен в эксплуатацию новый участок. Вакцина «Оралрабивак» изготовлена на основе культурального живого аттенуированного вируса бешенства (штамм «РВ-97»), адаптированного к перевиваемой линии клеток ВНК-21/13-13. Вирус расфасован в стик-пакеты из ПВХ-пленки, которые заключены внутри брикета-приманки. Приманка включает продукты, съедобные для плотоядных животных, с добавлением тетрациклина гидрохлорида в качестве маркера её поедаемости.

На рисунке 2 приведена технологическая схема производства вакцины «Оралрабивак».

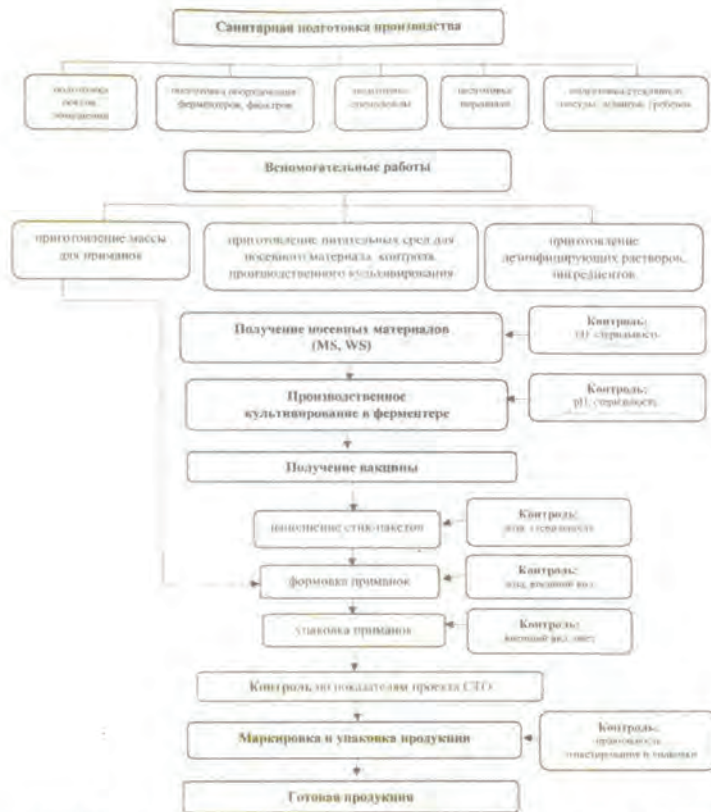


Рисунок 2 – Технологическая схема производства вакцины «Оралрабивак».

2.3 Методы исследования

Теоретической и методической основой исследования является обобщение результатов сравнительного анализа нормативных документов и отраслевых отечественных и зарубежных практик по проблемам внедрения и использования риск-ориентированного подхода на фармацевтических предприятиях. Использование системного подхода помогло представить проблему управления рисками как единую систему составляющих ее элементов, взаимосвязанных между собой.

Для предварительной идентификации рисков применялись качественные методы менеджмента риска, в частности, метод построения диаграммы Исикавы («рыбьей кости») [ГОСТ Р 58771-2019].

Для ранжирования рисков применялись количественные методы оценки рисков: анализ видов, последствий и критичности отказов (FMECA) и анализ видов и последствий отказов (FMEA) [ГОСТ Р 27.303-2021, ГОСТ Р 51901.12-2007], а также ранжирование и фильтрация рисков (RRF) [ГОСТ Р 58771-2019]. FMEA использовался для выявления потенциальных проблем. FMECA использовался для выбора альтернативных вариантов эксплуатации и

мониторинга оборудования в случае, когда отсутствовал опыт управления отказами для нового процесса. RRF или многокритериальный анализ использовался для сравнения вариантов, где есть несколько опасностей и угроз, оказывающих влияние на качество продукции и несравнимых между собой.

Вспомогательные статистические методы (карты Шухарта, определение индексов C_p и C_{pk}) [ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015] использовались для доказательства достоверности полученных результатов. Для показателей, которые определяются индивидуальными значениями по каждой серии вакцины, использовались контрольные карты индивидуальных значений (X-карта) и скользящих размахов (Rm-карта), где X-карта определяет расположение среднего значения процесса и его стабильность, Rm-карта отражает однородность процесса. Для показателей, которые определялись на основе нескольких репрезентативных выборок, использовались карты средних значений (\bar{X} -карта) и выборочных стандартных отклонений (s-карта), где \bar{X} -карта определяет расположение среднего значения процесса и его стабильность, s-карта отражает однородность процесса.

Для процессов вычислялись индекс возможностей процесса $C_p = (UCL - LCL)/6\sigma$ и индекс настройки процесса (центрированность) $C_{pk} = \min \{ (UCL - \bar{X})/3\sigma, (\bar{X} - LCL)/3\sigma \}$.

Методы «Бережливого производства» [ГОСТ Р 56407-2015] применялись для оптимизации управления деятельностью предприятия и устранения потерь, связанных с ненадлежащим качеством продукции.

Процессный подход PDCA [ГОСТ Р ИСО 9001-2015] позволил разработать вербальную модель системы управления рисками для производителя ИБЛС ветеринарного применения в соответствии с требованиями Правил НПП ЕАЭС.

2.4 Результаты исследований

2.4.1 Риск-ориентированные подходы в производстве ИБЛС ветеринарного применения

2.4.1.1 Оценка рисков для качества при организации мониторинга производственной среды на модели участка для производства вакцины «Оралрабивак». Программа мониторинга производственной среды является предметом пристального внимания регуляторных органов [Правила НПП ЕАЭС: п. 5.20], поскольку представляет важную часть системы управления качеством ИБЛС в обеспечении стерильности таких продуктов. Традиционно стратегия контроля и мониторинг производственной среды разрабатывались по принципу «больше испытаний – значит лучше»: помещение разбивалось на одинаковые ячейки, в которых отбирались пробы. Производитель ИБЛС может сократить непроизводительные расходы на контрольные мероприятия и гарантировать качество готовой продукции, если продемонстрирует эффективный контроль производственной среды в критических точках с помощью управления рисками для качества.

Для планирования стратегии контроля ПС для ИБЛС ветеринарного применения адаптирована методика Руководства [Environmental monitoring

(EM): harmonized risk-based approach to selecting monitoring points and defining monitoring plan, 2020], в основу которой положен метод RRF.

Таблица 1 – Оценка риска для каждой ячейки участка по шести факторам и итоговая оценка риска.

Номер помещения	Класс чистоты (показатель помещения)	Номер ячейки	Факторы оценки						Оценка				
			Пригодность оборудования и поверхностей для оценки	Приток воздуха и поток персонала	Поток	Влажность с открытым воздухом при контакте материала прямого контакта с продуктом	Вмешательство персонала и их сложность	Частота автоматических/технологических операций	Оценка риска	Рейтинг итогового риска			
515 помещение фасовки	А (25) В (45)	1-3	1	2	2	1	1	2	8	4			
		4, 5	Для этой ячейки помещения мы принимаем во внимание пространство под зоной А (ячейки 12-23). Персонал входит и выходит в этой части помещения.										
		6, 11	Для этой ячейки мы принимаем во внимание пространство под зоной А (ячейки 24-29). Действия персонала отсутствуют.										
		7-8	Для этой ячейки мы принимаем во внимание пространство под зоной А (ячейки 30-41). В этой ячейке есть только движения материала и персонала для входа и выхода из зона А для обслуживания фасочной машины.										
		9, 10	Для этой ячейки мы принимаем во внимание пространство под зоной А (ячейки 37-51, 7-21). В этой ячейке есть только движения материала (используемое оборудование) и персонала на рабочем столе со вспомогательным оборудованием, хранящимся в тумбе										
		20, 21, 26, 27, 44, 45, 51, 50	Фасочная машина. Действия персонала отсутствуют										
		32, 33, 38, 39	Пульт управления фасочной машиной. Основные действия персонала в этой части помещения связаны с контролем в процессе: работа с пультом управления фасочной машиной.										
		19, 25, 43, 49	Узел нанесения стик-пакетов. Продукт подвергается воздействию, и манипуляции выполняются с открытыми материалами внутри фасочной машины.										
		18, 24, 42, 48	Выход расфасованной продукции. Основные действия персонала в этой части помещения связаны с контролем в процессе										
		30, 31, 54, 55	Выход отходов пленки. Основные действия персонала в этой части помещения связаны со сбором технологических отходов										
		22, 28, 46, 52	Основные действия персонала в этой части помещения связаны с установкой в машину полимерной пленки и манипуляциями выполняются с открытыми материалами внутри фасочной машины.										
		12, 13, 36, 37	Вход нерасфасованной продукции. Основные действия персонала в этой части помещения связаны с контролем в процессе										
		14, 15, 17, 23, 29, 35, 41, 47, 53, 59, 57, 56	Пространство вокруг фасочной машины. Действия персонала отсутствуют										
		16, 34, 40, 58	Поступление упаковочных материалов в фасочную машину. Основные действия персонала в этой части помещения связаны с контролем в процессе: вход упаковочных материалов.										
		510 ВПП	В (3,93)	60	Персонал входит и выходит в этой части помещения.								
		509 реакторный зал		61	ВПП1 (2 шт.). Персонал входит и выходит в этой части помещения.								
				62-63	Реактор. Продукт подвергается воздействию, и манипуляции выполняются с открытыми продуктами.								
	64	Пульт управления реактором. Основные действия персонала в этой части помещения связаны с контролем в процессе: работа с пультом управления реактора.											
	65	Пространство вокруг пульта управления реактора. Действия персонала отсутствуют											
508 ВПП	В (2,4)	66	Персонал входит и выходит, проходит в ВПП1 (пом. № 510) в этой части помещения.										
507 ВПП		С (4,84)	67	Персонал входит и выходит в этой части помещения.									
516			В (2,9)	68	Технологические отходы удаляются из помещения фасовки (пом. 515) и уборочный инвентарь входит и выходит в помещения фасовки (пом. 515).								

Предложен алгоритм применения риск-ориентированного подхода для определения частоты и количества контрольных испытаний с целью подтверждения асептических условий производственной среды в процессе

производства на новом участке фасовки вакцины «Оралрабивак» на ФКП «Щелковский биокомбинат».

Участок состоит из шести чистых помещений, включающих помещение фасовки (асептическое ядро), реакторный зал и каскад воздушных шлюзов. На схему участка нанесена сетка, количество ячеек сетки зависит от класса чистоты и площади помещения. Далее для каждой полученной ячейки подробно описаны функциональное значение и процессы, которые происходят в ней. Полученные ячейки сгруппированы в функциональные области на основе смежности и сходства действий.

Для каждой ячейки определен уровень риска, основанный на соответствующей технологической операции, с использованием шести факторов: пригодность оборудования и поверхностей для очистки и дезинфекции; присутствие и поток персонала; материальный поток; близость к открытому продукту или материалу прямого контакта с продуктом; вмешательств/операции персонала и их сложность; частота вмешательств/технологических операций. Представлено описание критериев оценки по каждому фактору.

Информация оформлена в виде таблицы в формате Excel с формулой для оценки риска: $P = \Phi 1 \times \Phi 2 \times \Phi 3 \times \Phi 4 \times \Phi 5 \times \Phi 6$, где оценка риска – это произведение всех шести факторов. В зависимости от полученного значения итоговой оценки (P) определяется балльный рейтинг ячейки согласно шкале (таблица 1).

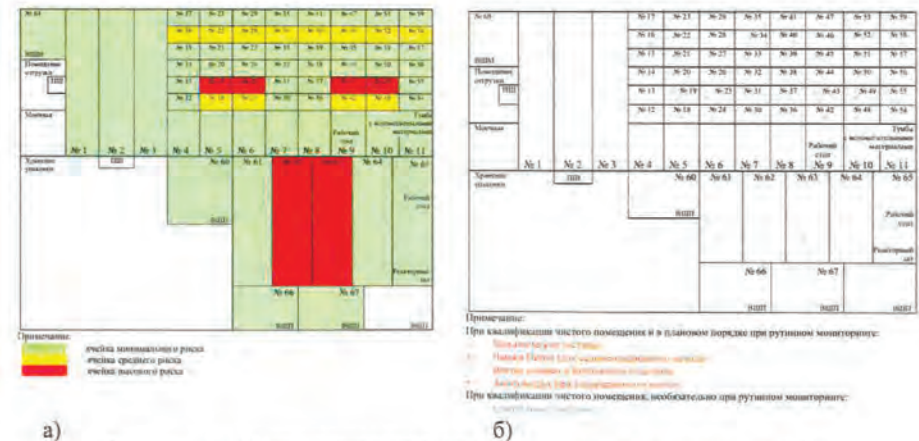


Рисунок 3 – Карта относительной вероятности загрязнения (а) и план отбора проб (б).

Полученный рейтинг переносим на схему участка в виде областей красного, желтого и зеленого цвета (рисунок 3а). В ячейках, выделенных красным и желтым цветом, наносим контрольные точки с учетом рекомендаций по методу и частоте мониторинга в соответствии с классом чистоты зоны, которые традиционны для данной области использования [Правила НПП ЕАЭС]. В итоге получаем графический план отбора проб для мониторинга производственной среды (рисунок 3б).

Разработанный план отбора проб для удобства микробиологов представлен в виде таблицы с указанием мест, частоты и количества контрольных точек отбора проб.

2.4.1.2 Оценка рисков для качества при организации валидации процесса производства вакцины «Оралрабивак». Валидация – это непрерывная, основанная на риск-ориентированном подходе проверка параметров процесса и показателей качества в течение всего жизненного цикла продукции. Производитель ЛС должен продемонстрировать для инспекторов регуляторных органов прозрачную концепцию качества получаемой продукции при выборе контрольных точек [Правила НПП ЕАЭС: Приложение N 15 п. 2], при этом не распыляя ресурсы на контроль параметров и показателей некритических для качества ИБЛС.

На ФКП «Щелковский биокомбинат» реализуется подход платформенного производства, когда разработка стратегии производства нового ЛС начинается с производственных процессов, аналогичных тем, которые используются производителем для изготовления других ЛС того же типа. Анализируя обзоры качества антирабических вакцин, выпускаемых на предприятии, нами установлено, что процессы культивирования стабильны и воспроизводимы. В научных публикациях существуют примеры составления диаграмма Исикавы для идентификации критических параметров биотехнологического производства на стадиях культивирования клеток. Ретроспективные и научные данные, позволяют нам обосновать отсутствие необходимости в проведении оценки рисков и валидации этих стадий для новой вакцины «Оралрабивак».



Рисунок 4 – Основные причины несоответствий при фасовке вакцины в стик-пакеты.

Предложен алгоритм применения риск-ориентированного подхода для определения количества и методов валидационных испытания. Для

идентификации факторов, несущих риск производства несоответствующей продукции на новой стадии фасовки, составлена диаграмма Исикавы (рисунок 4). В результате определен перечень возможных опасностей (таблица 2), которые необходимо ранжировать с учетом частоты их возникновения и возможности обнаружения, используя количественную оценку метода FMECA по формуле RPN (риск) = O (вероятность возникновения опасности) x S (тяжести ее последствий) x D (вероятности ее обнаружения). Представлено описание критериев оценки по каждому фактору.

Таблица 2 – Количественная оценка рисков выявленных опасностей при фасовке вакцины в стик-пакеты

Описание опасности	O	S	D	RPN
Станция подачи вакцины				
неправильный режим подачи вакцины в машину (давление, скорость)	3	5	2	30
нарушение асептических условий (протравливание среды, сроки хранения, замачивание персонала, герметичность фильтрационной установки)	5	5	4	100
неправильная настройка сигнальной системы (отсутствие продукта)	5	5	2	50
Дозирующее устройство				
неправильный режим дозирования вакцины в машину (скорость, объем)	3	5	2	30
неточное дозирование в машине (калибровка)	5	5	4	100
контаминация продукта (биомасса, частицы)	5	5	4	100
изменение стабильности и плотности продукта при повышении температуры вакцины в процессе (температура, время)	5	5	4	100
неправильная настройка блокирующей системы (отсутствие датчиков вакцины в первом стик-пакете и после остановки машины)	5	5	2	50
Станция сварки стик-пакета				
неправильный режим сварки стик-пакета (температура, время, герметичность)	5	5	2	50
несоответствие пленки для стик-пакета (размер, толщина, химический состав)	5	5	2	50
неправильная настройка сигнальной системы (отсутствие сварки стик-пакета)	5	5	2	50
Станция резки пленки				
неправильный режим резки пленки стик-пакета (скорость, герметичность)	5	5	2	50
некачественный инструмент (ножи)	5	5	2	50
контаминация пленки для стик-пакета (биомасса, частицы)	5	5	4	100
неправильная настройка блокирующей системы (повреждение биомассы)	5	5	2	50
неправильная настройка сигнальной системы (отсутствие пленки)	5	5	2	50
Станция подачи сжатого воздуха				
неправильный режим обдува (давление, время)	5	5	4	100
несоответствующее качество сжатого воздуха (биомасса, частицы, масла, влага)	5	5	4	100
неправильная настройка сигнальной системы (отсутствие подачи сжатого воздуха)	5	5	1	25
Транспортер				
неправильная настройка режима транспортера (скорость)	5	5	2	50
неправильная настройка блокирующей системы (завраживание пустых стик-пакетов)	5	5	2	50
неправильная настройка сигнальной системы (остановка)	5	5	2	50

Следующим этапом стал выбор стратегии снижения риска с помощью уменьшения вероятности возникновения опасности (O) и ускользания от контроля (D). На предприятии внедрена и действует ФСК, в рамках которой действуют общие меры контроля и управления рисками согласно требованиям Правил НПП ЕАЭС (управление ПС, оборудованием и средствами измерения, квалификацией и др.). С учетом общих мер по минимизации известных опасностей проведен повторный анализ рисков. Риск опасностей, оцененный в 9 баллов и выше, определен как критический (в таблице 2 выделены красным цветом), требующий обязательного учета при проведении валидационных испытаний и организации мониторинга в процессе производства.

Подтверждение возможности производства качественной вакцины «Оралрабивак» проведено в процессе валидации по параметрам процесса и показателям качества, перечисленным в таблице 3.

Возможность промышленного производства качественной вакцины подтверждается статистическими методами проверки стабильности и

воспроизводимости процесса производства с помощью ретроспективного управления рисками в ходе последующей верификации процесса (подход к валидации) [Правила НПП ЕАЭС: п. 1.12, Приложение N 15. п. 46].

Таблица 3 – Результаты валидационных испытаний

Параметр	Критерии приемлемости	Результаты испытаний		
		серия 101	серия 102	серия 103
контроль давления и скорости подачи продукта	$2,5 \pm 0,5$ л/ч при 0,4-0,5 бар	Соответст.	Соответст.	Соответст.
контроль скорости дозирования продукта	50 импульсов/мин	Соответст.	Соответст.	Соответст.
контроль температуры и времени фасовки продукта	не более 40 мин при 20-28 °С	Соответст.	Соответст.	Соответст.
контроль температуры и времени сварки пленки	2 с при 120 °С	Соответст.	Соответст.	Соответст.
контроль производительности стик-пакетов	475±25 шт./мин	475	450	480
контроль давления воздуха и времени обдува	5-6 бар в течение 1 с	Соответст.	Соответст.	Соответст.
контроль скорости транспортера	10 мм/с	Соответст.	Соответст.	Соответст.
контроль объема наполнения в процессе фасовки первых стик-пакетов разрушающим методом и последующих – неразрушающим методом по массе стик-пакета	не менее 2,0 см ³	2,069 см ³	2,049 см ³	2,080 см ³
	2,4±0,1 г	2,399 г	2,369 г	2,455 г
контроль герметичности первых стик-пакетов инструментально и последующих – визуально	герметичность: целостность швов, отсутствие протечек	Соответст.	Соответст.	Соответст.

Предложен алгоритм применения риск-ориентированного подхода для определения критических параметров процесса с целью подтверждения валидного статуса процесса и улучшения производства.

Критическими показателями качества ИБЛС, которые обеспечивают эффективность вакцинации животных, являются «Инфекционная активность» и «Извлекаемый объем». Инфекционная активность оценивалась в соответствии со стандартом организации на ИБЛС, извлекаемый объем – в соответствии с общей фармакопейной статьей [ОФС.1.4.2.0002.18]. На основе данных протоколов постадийного контроля предприятия построены карты Шухарта.

Анализ Rm- и X-карт, построенных по значениям показателя «Инфекционная активность», не выявил трендов (необычных структур), сигнализирующих о действии особых причин (влияние человеческого фактора, отклонения в работе оборудования и др.), приводящих к нарушению стабильности технологического процесса (рисунки 5 и 6).



Ось ординат — значения размахов показателей инфекционной активности между последовательными сериями вакцин; ось абсцисс — порядковые номера серий.

Рисунок 5 – Rm-карта технологического процесса производства вакцины.



Ось ординат — значения инфекционной активности серий (МЛД50/см³), ось абсцисс — порядковые номера серий, непрерывная линия отражает показатель инфекционной активности вакцины.

Рисунок 6 – X-карта технологического процесса производства вакцины.

Вместе с тем вычисленные для процесса естественные пределы UNPL = $10^{10,3}$ МЛД50/см³ и LNPL = $10^{5,3}$ МЛД50/см³ оказались шире поля допуска UCL = 10^{10} МЛД50/см³ и LCL = 10^6 МЛД50/см³. Это сигнализирует о том, что процессу не хватает «жизненного пространства». Такой процесс стабилен, но не воспроизводим.

В таком случае, необходимо или снижать внутреннюю вариацию процесса (обусловленную случайными причинами), изменяя критические параметры процесса, или расширять границы допуска, изменяя значения критических показателей качества продукции. Последнее предложено сделать на стадии культивирования вируса. Для процесса вычислены контрольные границы, которые обеспечивают стабильность и воспроизводимость производственного процесса ($C_p = C_{pk} = 1$), и установлены уровни тревоги ($\pm 2\sigma$): $10^{7,9}$ МЛД50/см³ / $10^{9,8}$ МЛД50/см³ и уровни действия ($\pm 3\sigma$): $10^{7,4}$ МЛД50/см³ / $10^{10,3}$ МЛД50/см³.

Анализ s- и X-карт, построенных по средним значениям подгрупп показателя «Извлекаемый объем», не выявил трендов (необычных структур), сигнализирующих о действии особых причин (влияние человеческого фактора, отклонения в работе оборудования и др.), приводящих к нарушению стабильности технологического процесса (рисунки 7 и 8).

Вычисленные естественные пределы и пределы допуска процесса совпали: UNPL = UCL = 2,12 см³ и LNPL = LCL = 2,00 см³. Это свидетельствует о том, что процесс находится в идеальном состоянии: стабилен и воспроизводим, и необходимо в дальнейшем поддерживать такое состояние процесса.

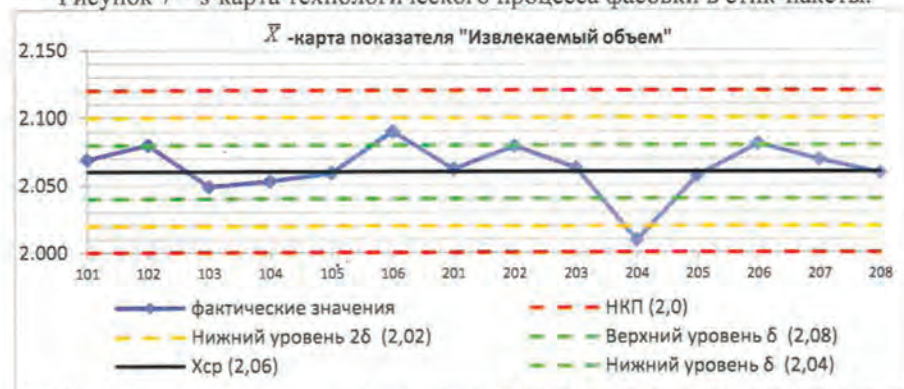
Подтверждена эффективность инструментов управления рисками для разработки программ внутрипроизводственного контроля качества ИБЛС ветеринарного применения. Вычислены индексы возможностей процесса C_p и C_{pk} : по показателю «Инфекционная активность» – $C_p = C_{pk} = 0,9$; по показателю «Извлекаемый объем» – $C_p = C_{pk} = 1$. Установлено, что технологический процесс находился в состоянии статистической

управляемости по показателю «Извлекаемый объем». Выявлено, что процесс производства вакцины «Оралрабивак» по показателю «Инфекционная активность» не воспроизводим, предложены превентивные меры (уровни тревоги и действия) для предупреждения накопления отклонений и их воздействия на снижение качества готовой продукции.



Ось ординат — значения выборочных стандартных отклонений извлекаемого объема подгрупп в последовательных сериях вакцины; ось абсцисс — порядковые номера серий.

Рисунок 7 – s-карта технологического процесса фасовки в стик-пакеты.



Ось ординат — средние значения извлекаемого объема подгрупп в последовательных сериях вакцины (см³), ось абсцисс — порядковые номера серий, непрерывная линия отражает показатель среднего значения извлекаемого объема в серии.

Рисунок 8 – X̄-карта технологического процесса фасовки в стик-пакеты.

2.4.1.3 Оценка рисков для качества при организации моделирования асептических процессов с использованием питательной среды. Моделирование процесса должно наиболее точно имитировать серийный процесс асептического производства и включать в себя его последовательные критические стадии. Также следует учитывать различные вмешательства, которые могут возникнуть во время обычного производственного процесса, а также ситуации «наихудшего случая» [Правила НПП ЕАЭС Приложение N 1, п. 67]. Можно взять по одному лекарственному препарату из каждой схемы асептического производства, провести двукратные испытания по наполнению питательными средами для их максимального и минимального объема, далее

повторить процедуру для всех реакторов, задействованных в той или иной схеме. Однако, суммируя при этом все затраты на остановку производства, на человеко-часы персонала, участвующего в испытаниях, на расходные материалы, может оказаться так, что итоговое количество всех возможных вариантов испытаний MFT будет неприемлемо для действующего предприятия с экономической точки зрения.

Предложен алгоритм применения риск-ориентированного подхода для определения области и масштаба осуществления деятельности по валидации процессов, проводимых в асептических условиях, с использованием питательной среды. На первом этапе для определения условий наихудших сценариев использован качественный метод построения диаграммы Исикавы (рисунок 9) для определения факторов нарушения стерильности.

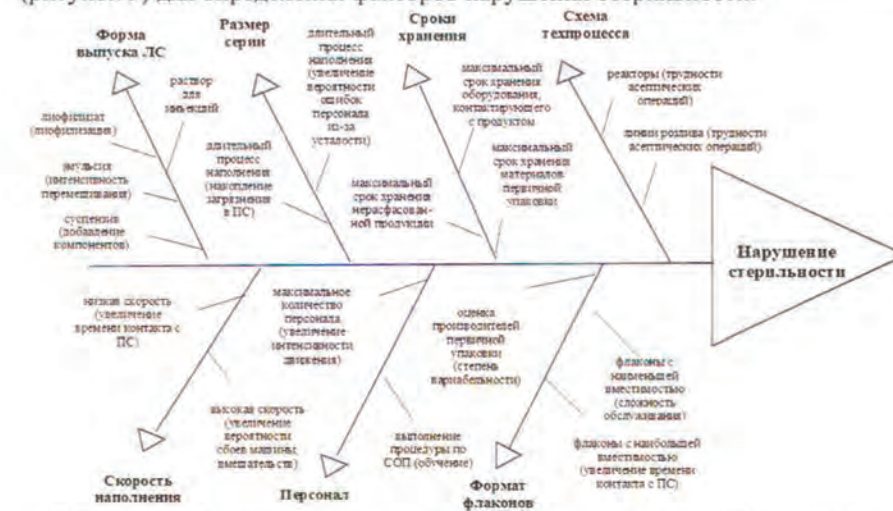


Рисунок 9 – Основные причины нарушения стерильности в асептических процессах изготовления ИБЛС ветеринарного применения.

На предприятии производится в асептических условиях 23 ИБЛС ветеринарного применения. Вакцины выпускаются в четырех формах – суспензии, эмульсии и лиофилизаты, для живых сухих вакцин также готовится разбавитель (раствор для инъекций). Производство осуществляется на пяти линиях фасовки, с использованием семи способов передачи продукта из цеха приготовления на линию фасовки. В производстве задействовано более пятидесяти биореакторов разного типа.

Для нахождения «наихудших» сценариев все выпускаемые ИБЛС сгруппированы нами по форме выпуска в три модельные схемы технологического процесса: моделирование фасовки растворов/суспензий/эмульсий во флаконы; моделирование фасовки и лиофилизации во флаконах; моделирование фасовки в стик-пакеты.

Далее проведен анализ этих схем с учетом линии фасовки, включая формат флакона, скорость и продолжительность наполнения. Следующий этап

группирования ИБЛС проведен с учетом конструкции оборудования и технологических особенностей, которые затрудняют выполнение асептических операций, увеличивая риск загрязнения (наихудший случай): размер и объем реактора, размещение штуцеров для загрузки буферных растворов, размер люка, удаленность реактора от материальной линии. В зависимости от характера использования определена номенклатура оборудования для указанных схем технологического процесса.

Для удобства проведения анализа и группирования данных собранная информация по вакцинам, производственным участкам и оборудованию объединена в одну таблицу. В результате анализа всех составляющих технологического процесса определено десять вариантов сценариев для проведения испытаний MFT при производстве ветеринарных вакцин на ФКП «Щелковский биокомбинат».

При проведении испытаний MFT следует особое внимание уделять различным вмешательствам персонала в процесс асептического производства. Для выявления технологических стадий асептического процесса, на которых имеется потенциальный риск отрицательного воздействия вмешательств персонала на обеспечение стерильности продукта, использована количественная оценка риска = вероятность возникновения опасности \times тяжесть согласно методу FMEA. Представлено описание критериев оценки по каждому фактору.

Таблица 4 – Количественная оценка рисков при регулярных вмешательствах в асептический процесс (критические ситуации)

Описание критического вмешательства	Вероятность, баллы	Тяжесть, баллы	Уровень риска, баллы
Асептическая сборка оборудования	4	4	16
Загрузка материалов первичной упаковки	4	4	16
Загрузка полупродукта: формирование вакцины	4	4	16
Запуск линии фасовки: перемещение вакцины	4	4	16
Настройка машины фасовки с открытием защитной панели	3	4	12
Контроль объема наполнения первичной упаковки	4	4	16
Проведение микробиологического мониторинга: замена чашки Петри	4	4	16
Отбор проб материалов первичной упаковки для контроля стерильности	3	4	12
Транспортировка флаконов, частично укуренных при загрузке-выгрузке сублимационной установки	4	4	16

Таблица 5 – Количественная оценка рисков при нерегулярных вмешательствах в асептический процесс, связанных с устранением неисправностей (критические ситуации)

Описание критического вмешательства	Вероятность, баллы	Тяжесть, баллы	Уровень риска, баллы
Линии фасовки во флаконы			
Отбраковка разбитого флакона	2	4	8
Устранение причины отсутствия или застревания пробки/колпачка	2	4	8
Устранение причины выпадения пробки после преукупорки	2	4	8
Регулировка датчика наличия флаконов	2	4	8
Устранение ошибки наполнения лотков / перегрузки	2	4	8
Запуск насосов машины фасовки при их аварийной остановке	2	4	8
Замена иглы наполнения при поломке, центровка иглы	2	4	8
Линии фасовки в стик-пакеты			
Выравнивание подачи пленки	2	4	8
Устранение причины заклипания пленки	2	4	8
Устранение причины некачественной горизонтальной сварки рукава пленки	2	4	8
Выравнивание положения ножа	2	4	8

Риск вмешательства, оцененный в 8 баллов и выше, определен как критический, требующий обязательного учета при проведении испытаний MFT (таблицы 4 и 5).

Проведены успешные циклы испытаний MFT, и подтверждена возможность производства стерильных ИБЛС в асептических условиях на ФКП «Щелковский биокомбинат» как модельном объекте.

2.4.2 Общий методологический подход для разработки системы управления рисками для качества. Одним из методов улучшения качества и эффективности работы предприятия является моделирование процессов. В менеджменте качества референтной моделью является цикл PDCA. Предложенная нами вербальная модель представлена в виде таблицы 6.

Таблица 6 – Модель организации системы управления рисками

№ п/п	Наименование этапа	Ответственный	Регламентирующий документ/ входящие документы	Записи (по этапу)/ исходящие документы
1	Планирование процесса управления рисками: –выбор объекта –структурирование цели	Руководство предприятия	СТО «Управление рисками для качества»/ претензии, проверки, аудиты, реестры и (или) мониторинги, обзор качества, стратегические планы развития и др.	Реестр рисков: описание риска
2	Управление рисками –идентификация	Руководитель подразделения – владелец процесса	СТО «Управление рисками для качества»/ управление рисками для качества/ блок-схемы процессов, описание и схемы оборудования и систем, утвержденные спецификации предприятия, обзор качества, результаты мониторингов критических процессов, валидации (квалификации), обучения и самоинспекции, претензии, изменения	Таблицы, матрицы, диаграммы, схемы (в виде дерева или рыбьего скелета) в зависимости от выбранного метода
	–анализ		СОП «Анализ рисков»/ Собранные данные	Реестр рисков: оценка
	–градация	Руководство предприятия	СТО «Управление рисками для качества»/ Таблица анализа, критерии критичности	Реестр рисков: категория
	–согласование	Руководство предприятия	СТО «Управление рисками для качества»/ Реестр рисков: неприемлемые риски	Отчет о проведении анализа: решение по принятию риска, меры по снижению / удерживанию рисков, план внедрения изменения
	–пересмотр	Руководство предприятия	СТО «Управление рисками для качества»/ новые знания и опыт	Реестр рисков: оценка риска после принятия мер
3	Мониторинг и оценка процесса управления рисками	Руководитель подразделения – владелец процесса	СТО «Управление рисками для качества»/ Отчет о проведении анализа рисков, Реестр рисков	Цели в области качества подразделения
4	Улучшение системы управления рисками	Директор	Цели в области качества подразделения	План мероприятий по результатам анализа со стороны руководства

Структура управления рисками для качества. Общие принципы управления рисками [ГОСТ Р 58771-2019] дополнены требованиями Правил НПП ЕАЭС и описаны применительно к ИБЛС ветеринарного применения. **Формирование рабочей группы.** Анализ рисков проводят, опираясь на высокую квалификацию и опыт работы узких специалистов, но в целом рабочая группа должна быть многопрофильной, чтобы оценить риск с различных (альтернативных) точек зрения.

Выбор объекта анализа рисков. Проблема или вопрос, связанные с риском, должны формулироваться при обнаружении любой неопределенности объекта. С производственной точки зрения все, что оказывает сильное

воздействие или находится близко к продукту, будет представлять собой высокий риск и являться объектом управления рисков. В таблице 7 приведен список некоторых опасностей и связанных с ними вред в отношении качества ИБЛС.

Таблица 7 – Опасности и вред для качества ИБЛС

Опасности (причины)	Вред (последствия)
несоответствие ИБЛС требованиям регистрационного досье, контаминация (в том числе нестерильность) ИБЛС, недостаточная или избыточная иммуногенность ИБЛС, недостаточное количество (объем фасовки) ИБЛС, негерметичная или плохо укуповренная упаковка ИБЛС, отсутствие или непригодность ИБЛС для использования, неправильная маркировка ИБЛС, производственный брак, невоспроизводимый процесс производства, низкий выход (промежуточной / готовой) продукции, нарушение «холодовой цепи» в процессе производства, приостановление реализации и / или отзыв ИБЛС регуляторными органами	нанесение вреда животному, нарушение поставок ИБЛС, ухудшение эпизоотической обстановки, нанесение вреда человеку

Выбор инструмента анализа рисков. На выбор инструмента анализа рисков влияют различные факторы. Предложен алгоритм для обоснованного выбора метода управления рисками на методической основе, рекомендованной ЕАЭС для фармпредприятия, с учетом уровня детализации (таблица 8).

Таблица 8 – Выбор инструментов анализа рисков

Объекты	Инструменты анализа рисков						
	RRF	FMEA	НАССР	Причинное отображение процесса	Блок-схемы	Контрольные листы	Статистические методы
Предприятие (окружающая среда, охрана труда, информационная безопасность)							
Системы ФСК (управление инфраструктурой, средствами мониторинга и измерения, документацией, знаниями и компетенциями персонала, поставщиками и др.)							
Процесс производства (параметры и показатели качества)							
Продукт (качество, безопасность и эффективность)							

Выбор шкалы оценки рисков. В зависимости от необходимого уровня детализации для оценки рисков можно использовать количественную или качественную шкалу оценки.

Когда количественные значения по тяжести последствия (таблица 9) и его вероятности комбинируются, становится возможным определение величины риска, в некоторых случаях для этого рассчитывается математическое

ожидание по формуле: $P = V \times T$ или $P = V \times T \times O$, где P – риск, T – тяжести последствий, V – вероятности, O – обнаружение (ускользание от контроля).

Таблица 9 – Категоризация для описания тяжести последствий рисков производителей ИБЛС ветеринарного применения

Категория тяжести последствий	Риск-индекс				
	1 балл – заметный	2 балл – важный	3 балл – серьезный	4 балл – очень серьезный	5 баллов – катастрофический
Безопасность животного	Отсутствует вероятность воздействия на животное	Крайне маловероятно, что использование продукта вызовет неблагоприятные последствия для здоровья животного	Использование ЛС может вызвать временные или обратимые неблагоприятные последствия для здоровья животного или вероятность возникновения этих неблагоприятных последствий для здоровья животного при использовании ЛС невелика	Использование продукта может вызвать серьезные последствия для здоровья без риска для жизни животного. Степень серьезности зависит от конкретного животного	Использование продукта приведет к серьезным последствиям для здоровья с риском для жизни животного. Безопасность животного зависит от безопасности продукции, которая является либо результатом ошибки при разработке продукта, либо производственным дефектом
Соответствие нормативным требованиям	Разовые аудиторские замечания или незначительные системные проблемы	Несколько незначительных замечаний / комментариев или системные проблемы	Повторные и / или множественные незначительные замечания. Процесс и / или оборудование не соответствуют текущим требованиям Правил надлежащей производственной практики, но существует техническое обоснование подхода к производству ЛС.	Существенные замечания или письма с предупреждением от регуляторных органов. Процесс или ЛС не соответствуют нормативным требованиям, и отсутствуют технические обоснование для подхода. Лицензия на производство ЛС под угрозой: приостановления или лишения лицензий.	Постановление о приостановлении реализации ЛС, отзыв ЛС, принудительное прекращение деятельности или эквивалентные решения.
Поставка лекарственного средства	Возвраты ЛС (дефекты без воздействия на здоровье животного), приращивание к временному дефициту у дистрибуторов	Возвраты ЛС (дефекты без воздействия на здоровье животного), приращивание к активным усилиям по распределению поставок, чтобы избежать ухудшения эпизоотической обстановки в регионе	Снижение поставок (рыночного запаса) ЛС (дефекты с воздействием на здоровье животного), не влияющих на ухудшение эпизоотической обстановки в регионе.	Снижение поставок (рыночного запаса) ЛС (дефекты с воздействием на здоровье животного), влияющих на ухудшение эпизоотической обстановки в регионе.	Снижение поставок (рыночного запаса) ЛС (дефекты с воздействием на здоровье животного), влияющих на ухудшение эпизоотической обстановки в стране.

Проведение и документирование оценки рисков. Результатом общей оценки рисков является реестр рисков в виде таблицы, в которую вносятся данные всех этапов оценки.

Мониторинг процесса управления рисками для качества. Мониторинг процесса управления рисками для качества осуществляется по показателям: количество изученных рисков; количество неизученных рисков; доля приемлемых рисков; доля достигнутых целей в области качества. Формирование целей в области качества с учетом выявленных рисков обеспечивает связь управления рисками с планированием и стратегическим развитием предприятия.

3 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного диссертационного исследования достигнута поставленная цель и решены все намеченные задачи. Разработаны алгоритмы применения риск-ориентированного подхода к жизненному циклу ИБЛС на модельном объекте. На основании полученных результатов сформулированы следующие выводы.

3.1 Выводы:

1. Проведен анализ особенностей и ограничений в применении существующих стандартных инструментов оценки рисков. Определены

наиболее критичные для качества и ресурсозатратные процессы производства ИБЛС ветеринарного применения, требующие использования методологии риск-ориентированного подхода.

2. Разработан алгоритм применения риск-ориентированного подхода для мониторинга производственной среды предприятия-производителя ИБЛС, включая критерии оценки риска. Проведена опытно-промышленная апробация данной методологии на модели производственного участка по производству вакцины «Оралрабивак»:

- составлена карта относительной вероятности загрязнения;
- разработан план отбора проб для валидации и рутинного мониторинга производственной среды.

3. Разработан алгоритм применения риск-ориентированного подхода для планирования валидации и последующей верификации производственного процесса, включая критерии оценки риска. Проведена опытно-промышленная апробация разработанной методологии:

- разработана программа внутривидового контроля процесса фасовки для обеспечения требуемых показателей качества вакцины «Оралрабивак»;

– подтверждены стабильность и воспроизводимость процесса производства вакцины в ходе верификации процесса производства, рассчитаны индексы возможности по показателю «Извлекаемый объем» $C_p = C_{pk} = 1$ и по показателю «Инфекционная активность» $C_p = C_{pk} = 0,9$.

– для улучшения производственного процесса вычислены контрольные границы по показателю «Инфекционная активность» на стадии культивирования вируса, которые обеспечивают стабильность и воспроизводимость производственного процесса ($C_p = C_{pk} = 1$), и установлены уровни тревоги ($\pm 2\sigma$): $10^{7,9}$ МЛД₅₀/см³ / $10^{9,8}$ МЛД₅₀/см³ и уровни действия ($\pm 3\sigma$): $10^{7,4}$ МЛД₅₀/см³ / $10^{10,3}$ МЛД₅₀/см³.

4. Разработан алгоритм применения риск-ориентированного подхода для определения сценариев моделирования асептических процессов с использованием питательной среды (МФТ). Проведена опытно-промышленная апробация данной методологии на модели мультипродуктового производителя ИБЛС – ФКП «Щелковский биокомбинат»:

- разработан план многофакторного эксперимента с учетом выявленных рисков микробиологического загрязнения продукции при выполнении асептических операций, включающий десять сценариев для проведения МФТ;
- проведена количественная оценка рисков вмешательств персонала в асептический процесс с выявлением критических ситуаций, требующих обязательного воспроизведения и учета в ходе испытаний;
- проведены успешные циклы МФТ, и подтверждена возможность производства стерильной продукции.

5. Разработана общая концепция управления рисками, как совокупность основных принципов, адаптирующих методологию риск-менеджмента к задачам предприятия-производителя ИБЛС и на ее основе построена модель системы управления рисками для качества.

Практическое использование полученных научных результатов

Разработаны и внедрены в практику предприятия следующие документы:

- АР-ОБК-01-2021 «Отчет по проведению анализа рисков. Микробиологический мониторинг производственной среды»,
- Методическое пособие для организации процесса оценки рисков производственной среды, содержащее алгоритм проведения оценки рисков и критерии оценки для предприятия-производителя ИБЛС ветеринарного назначения,
- ОВРФ/РВ-ПВП-01-2023 «Отчет продолжающейся верификации процесса производства препарата «Вирусвакцина для оральной иммунизации диких плотоядных животных против бешенства «Оралрабивак»,
- Стандарт предприятия СМК СТО 8.5.1-17-2023 «Управление квалификацией и валидацией»,
- АР-ООК-02-2021 «Отчет по проведению анализа рисков. Моделирование асептического процесса: определение сценариев»,
- Стандарт предприятия СМК СТО 6.1-25-2022 «Управление рисками и возможностями»,
- Методические рекомендации для организации системы управления рисками для качества на предприятии-производителя ИБЛС ветеринарного назначения.

Результаты исследования по созданию системы управления рисками используются в учебном процессе профильного высшего учебного заведения (шифр образовательной программы – 19.03.01 ОПП:Биотехнология).

Перспективы дальнейшей разработки темы

В качестве дальнейших перспектив разработки темы можно обозначить следующее:

- разработка алгоритмов применения риск-ориентированного подхода для валидационных объектов и объектов, требующих постоянных мониторинговых исследований в текущем режиме для своевременного выявления неблагоприятных тенденций и обеспечения требуемых показателей качества ИБЛС,
- разработка алгоритмов применения риск-ориентированного подхода на этапах фармацевтической разработки, опытно-промышленного производства и при масштабировании технологического процесса для ранжирования показателей качества, оказывающих влияние на безопасность и эффективность ИБЛС.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в научных журналах, включенных в перечень ВАК

- 1 Котегова, К.А. Моделирование асептических процессов с использованием питательной среды на производстве иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения на основе оценки рисков / К.А. Котегова, О.В. Акилин, В.И. Еремец // Бултеровские сообщения – 2022, – Т.71, №7. – С. 131-137 DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-71-7-131
- 2 Котегова, К.А. Организация мониторинга окружающей производственной среды для асептических производств иммунобиологических лекарственных средств ветеринарного применения на основе оценки рисков / К.А. Котегова,

Л.А. Неминущая, Б.Г. Котегов, Т.А. Скотникова, В.И. Еремец // Ветеринарный врач – 2022. – №5. – С.19-29 DOI: 10.33632/1998-698X-2022-5-19

3 Котегова, К.А. Использование риск-ориентированного подхода при валидации процесса производства иммунобиологических лекарственных средств / К.А. Котегова // Биомедицинская радиоэлектроника – 2023. – Т26, №4. – С. 49–58. DOI: 10.18127/j15604136-202304-05

4 Котегова, К.А. «Оралрабивак» в региональных программах по борьбе с бешенством диких животных / К.А. Котегова, И.Ю. Литенкова, О.В. Анисина, Ю.Д. Фролов, Е.В. Маркова, Л.А. Неминущая, Т.А. Скотникова, И.В. Павленко // Ветеринария и кормление – 2023. – №4. – С. 42-45 DOI: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2023-4-12

5 Котегова, К.А. Оценка стабильности производства иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения с помощью контрольных карт Шухарта / К.А. Котегова, А.Д. Забережный, Л.А. Неминущая, Т.А. Скотникова, В.И. Еремец, Е.В. Маркова, С.А. Гринь, В.М. Попова // Вестник российской сельскохозяйственной науки – 2023. – №5. – С. 78-82 DOI: 10.31857/2500-2082/2023/5/78-82

Материалы и тезисы научных конференций

6 Котегова, К.А. Управление рисками: требования регуляторных органов и интеграция в процессы предприятия / К.А. Котегова, Л.А. Неминущая // Научные основы производства и обеспечения качества биологических препаратов: Мат-лы международной научно-практической конф., посв. 100-летию Армавирской биофабрики. – Армавир, 2021. – М., 2021. – С.16-24.

7 Котегова, К.А. Система менеджмента качества в научно-исследовательском институте / В.И. Еремец, Н.К. Еремец, Т.А. Скотникова, Л.А. Неминущая, К.А. Котегова, Е.А. Маклецова // Научные основы производства и обеспечения качества биологических препаратов: Мат-лы международной научно-практической конф., посв. 100-летию Армавирской биофабрики. – Армавир, 2021. – С.25-32.

8 Котегова, К.А. Управление рисками при планировании стратегии мониторинга окружающей производственной среды для асептического производства / К.А. Котегова // Фундаментальные и прикладные аспекты ветеринарной медицины на границе веков: Мат-лы международной научно-практической конф., посв. 100-летию СибНИВИ-ВНИИБТЖ – Омск, 2021 – С. 409-416.

9 Котегова, К.А. Управление рисками для качества как элемент обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных средств для ветеринарного применения / К.А. Котегова, Н.К. Еремец // Современные достижения в решении актуальных проблем агропромышленного комплекса: Мат-лы Международной научно-практической конф., посв. 100-летию РУП «Институт экспериментальной ветеринарии имени С.Н. Вышелесского» – Минск, 2022 – С. 256-259

10 Котегова, К.А. Внедрение риск-ориентированного подхода в обеспечение качества иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения / К.А. Котегова // Научные основы производства и обеспечения качества биологических препаратов: Мат-лы Международной научно-практической конференции молодых ученых - М., 2022 – С. 294-299 DOI: 10.47804/9785899040313-2022-294

11 Котегова, К.А. Актуальность борьбы с бешенством / К.А. Котегова // Актуальные вопросы диагностики, профилактики и лечения заболеваний

крупного рогатого скота и свиней: Мат-лы Международной научно-практической конференции – Минск, 2023 – С. 97-101.

12 Котегова, К.А. Контрольные карты при мониторинге производства иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения / К.А. Котегова, Н.К. Еремец // Научные основы производства и обеспечения качества биологических препаратов: Мат-лы Международной научно-практической конференции, посв. 75-летию со дня рождения академика РАН, дбн. проф-ра Самуйленко А.Я. – М., 2023 – С. 34-40 DOI: 10.47804/9785899040344-2023-40

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

ИБЛС – иммунобиологические лекарственные средства

Правила НПП – Правила надлежащей производственной практики

ПС – производственная среда

ТП – технологический процесс

ФСК – фармацевтическая система качества

MFT – (анг. Media Fill Tests) моделирование асептических процессов с использованием питательной среды