

# Совмещенное производство твёрдых лекарственных форм

Опыт применения риск-ориентированного подхода

# Требования и рекомендации



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»



ICH Q9. Управление рисками по качеству



ISPE. Базовое руководство  
Том 7. Риск-ориентированное производство фармацевтической продукции  
Том 2. Пероральные твердые лекарственные формы



Для оценки и контроля риска перекрестной контаминации производимой продукции должен быть использован процесс управления рисками для качества, включая оценку активности и токсикологическую оценку.

Также следует принять во внимание такие факторы, как дизайн (проект) и использование помещений и оборудования, потоки персонала и материалов, микробиологический контроль, физико-химические характеристики активных веществ, параметры процесса, возможности процессов очистки и аналитические возможности в отношении соответствующих пределов, установленных исходя из оценки производимой продукции

Решение 77 п. 5.20

Процесс управления риском - это систематическое применение политик, процедур и практик управления с целью определения, оценки, контроля и мониторинга рисков. Обычно это повторяющийся процесс.

Управление риском должно быть основано на надлежащем научном представлении о продукции и процессе, например, понимании критических характеристик качества (CQA), основанных на соответствующем регулятивном соглашении и прослеживаемых по соответствующему регулятивному соглашению.

Управление риском должно снизить риски до соответствующего уровня. Полное исключение риска не является ни практичным, ни необходимым

ISPE. Базовое руководство

Том 2.

# Концепция риск-ориентированного подхода к перекрестной контаминации

Анализ рисков совмещенного производства

Внедрение нового препарата

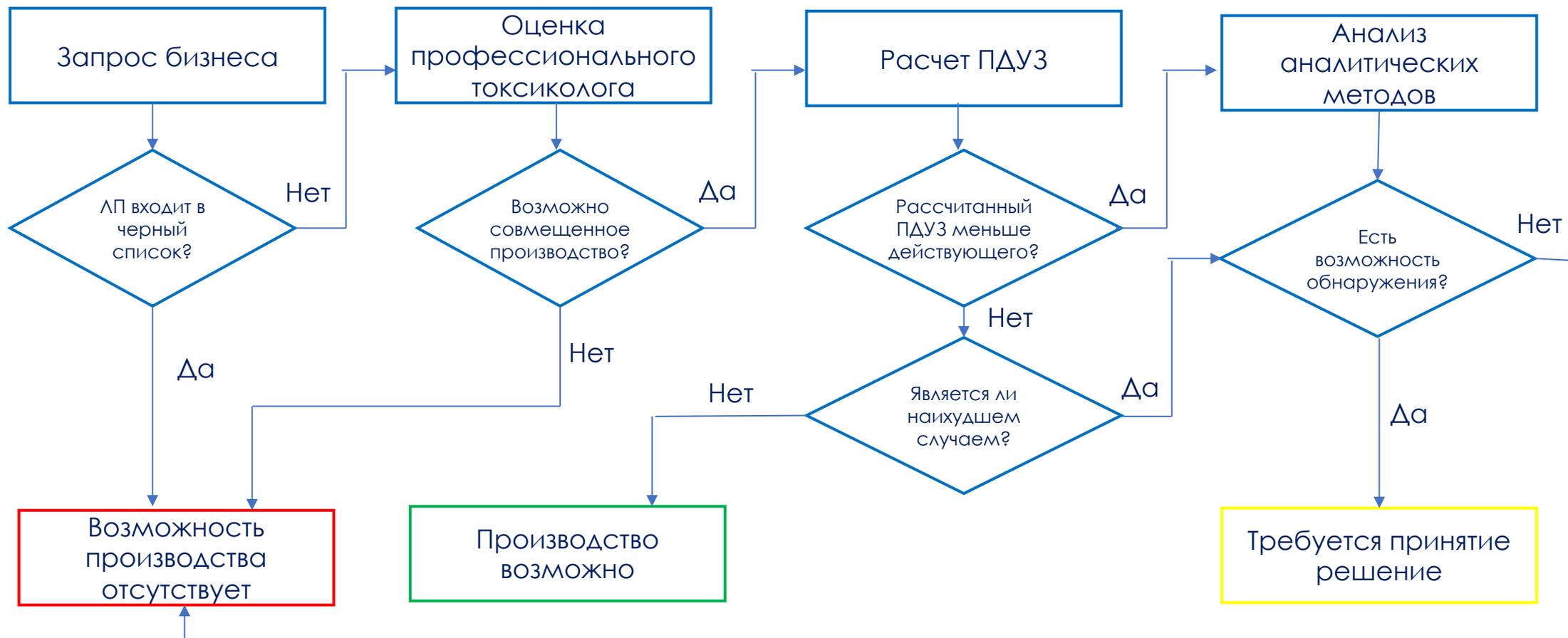
Действующее производство

Изменение данных по токсикологическим свойствам ЛП

Программа удержания рисков перекрестной контаминации

Мониторинг эффективности программы удержания рисков

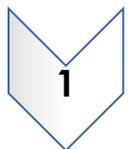
# Предварительная оценка возможности постановки нового ЛП на производство



# Оценка рисков совмещенного производства



- Ранжирование ЛП с учетом токсикологических свойств
- Ранжирование процессов производства с учетом физико-химических свойств ЛП
- Определение возможных причин перекрестной контаминации
- Оценка риска перекрестной контаминации на каждой стадии производства по каждой причине
- Оценка достаточности мероприятий по предупреждению и контролю рисков



# Матрица ранжирования ЛП с учетом токсикологических свойств



Наименование лекарственного средства	Активное вещество API	Терапевтическая доза TD, мг	Максимальная суточная доза LDD, мг	Класс опасности	Мутагенность / тератогенность / канцерогенность, репродуктивная токсикология	Пути введения ЛС	Количество приемов лекарства, курс лечения	Величина риска	Характер продукта
		более 100 мг-1						6-9	Не критический - С
		1-100 мг-2						10-14	Умеренный - В
		менее 1 мг-3						15-18	Критический - А
I	x	3	3	3	3	2	3	17	A
II	y	2	2	2	1	2	2	11	B
III	z	1	1	2	1	2	1	8	C

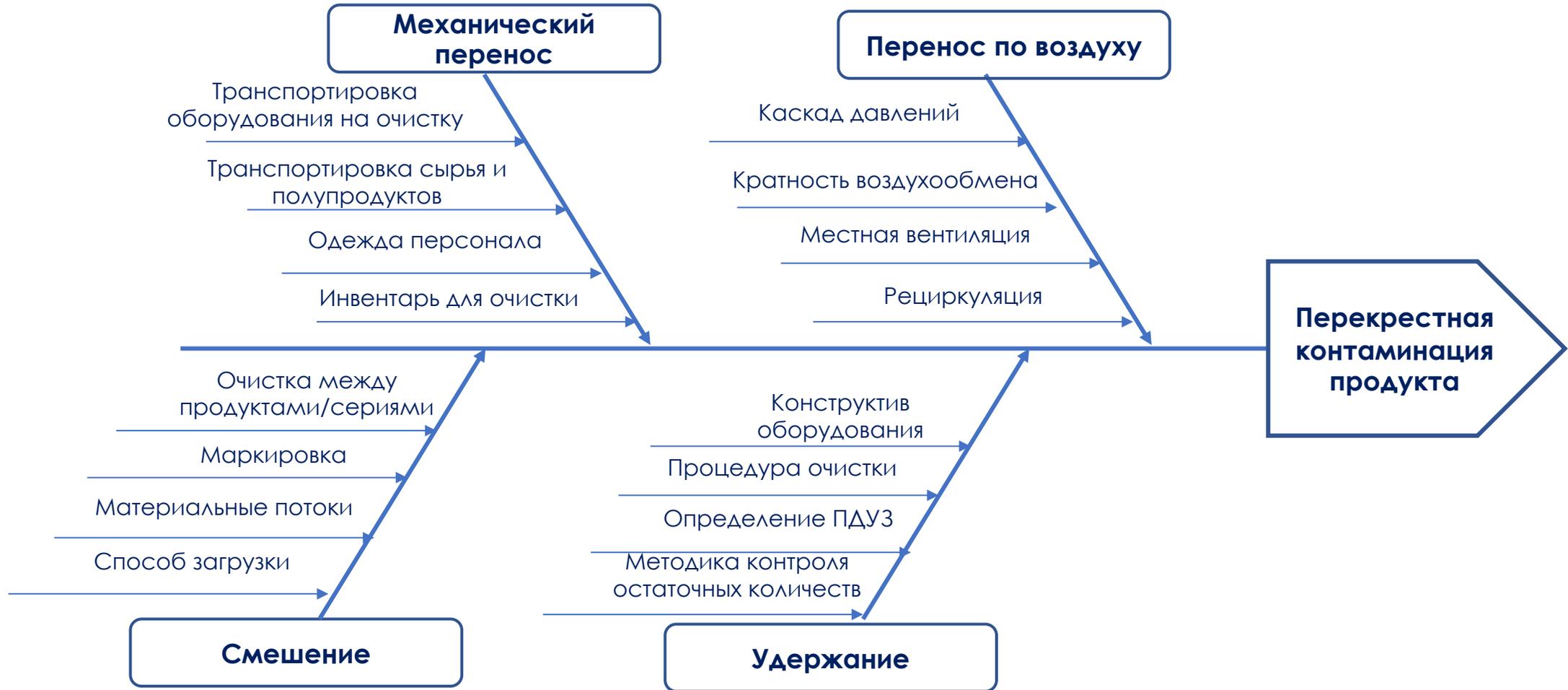
Оценка проводится на основании данных отчета квалифицированного токсиколога

# Матрица ранжирования процессов с учетом физико-химических свойств ЛП



Наименование лекарственного средства	Активное вещество АРІ	Агрегатное состояние субстанции (склонность к миграции)	Растворимость субстанции	Количество субстанции на серию	Характер процесса (склонность к пылеобразованию в ходе процесса)	Периодичность производства	Величина риска	Характер процесса	
			Очень хорошо растворим-1					5-8	Не критический - С
			Растворим-2					9-11	Умеренный - В
			Трудно растворим-3					12-15	Критический - А
I	x	3	3	3	3	2	14	A	
II	y	2	2	2	1	2	9	B	
III	z	1	1	2	1	2	7	C	

# Определение возможных причин перекрестной контаминации





# Программа удержания рисков



Матрица принятия решений

		Характер продукта		
		Критический	Умеренный	Не критический
Характер процесса	Критический	ПД-4	ПД-2	ПД-2
	Умеренный	ПД-3	ПД-1	ПД-1
	Не критический	ПД-3	ПД-1	ПД-1

ПД- программа действий

SOP «Концепция предотвращения перекрестной контаминации при производстве лекарственных препаратов»

ПД-1

- Стандартная программа, дополнительные мероприятия не требуются

ПД-2

- Требуются дополнительные действия по очистке помещений, оборудования

ПД-3

- Требуются дополнительные действия по защите персонала и продукта

ПД-4

- Требуются дополнительные мероприятия по снижению рисков перекрестной контаминации в процессе производства и по защите персонала и продукта

## Эффективность мероприятий

Проверки соблюдения  
требований

Контроль качества

Обзор риска

Самоинспекции

Оперативные  
проверки

Проверка  
знаний  
персонала

Очистки  
оборудования,  
помещений

Готовой  
продукции  
(подлинность,  
примеси)

Актуализация  
матриц  
ранжирования  
препаратов и  
процессов

Анализ  
выполнения  
мероприятий

## Эффективная система управления рисками перекрестной контаминации при совмещенном производстве позволяет:

Формализовать программу действий, направленных на минимизацию рисков перекрестной контаминации

Подтвердить совместимость номенклатуры на мультифункциональном производстве

Поддерживать баланс риск – выгода, регуляторные требования – операционная гибкость, инвестиции – окупаемость

Обосновать организацию совмещённого производства для соответствия регуляторным ожиданиям

Эффективная система управления рисками  
перекрестной контаминации –  
гарантия качества лекарственного препарата и  
обеспечение безопасности пациента и персонала на  
производстве



ОРГАНИЗАТОРЫ



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ПАРТНЕР



СТРАТЕГИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР



ГЕДЕОН РИХТЕР  
Здоровье — наша миссия

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ  
ИНФОПАРТНЕР



ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ИНФОРМАЦИОННО-  
-АНАЛИТИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР

*Фармацевтический*  
ВЕСТИНИК

СТРАТЕГИЧЕСКИЙ  
ИНФОРМАЦИОННЫЙ ПАРТНЕР

ФАРМ  
МЕД  
ПРОМ