

ОРГАНИЗАЦИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ДЕЛА/ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL BUSINESS

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.159.38>

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНЫХ СОБЫТИЙ НА ЭТАПАХ ПУЛИРОВАНИЯ И СВЕДЕНИЯ ПЛАЗМЫ: КОМБИНИРОВАННЫЙ ПОДХОД НА ОСНОВЕ ДОКУМЕНТАЦИИ И ЭКСПЕРТНОЙ ОЦЕНКИ ПЕРСОНАЛА

Научная статья

Ужегова А.А.^{1,*}, Орлова Е.В.²

¹ORCID : 0009-0009-0316-3087;

²ORCID : 0000-0003-0401-2546;

^{1,2} Пермская государственная фармацевтическая академия, Пермь, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (uzegova.anastasia[at]yandex.ru)

Аннотация

В данном исследовании представлен комплексный подход к идентификации опасных событий при производстве препаратов из плазмы крови (альбумин, иммуноглобулин) на критических этапах пулирования и сведения плазмы в производственный пул. В работе применен комбинированный метод: анализ внутренней документации предприятия (промышленные регламенты, внутренние инструкции) и анкетирование персонала для выявления рисков, их причин, последствий и частоты возникновения. Результаты показали низкую субъективную оценку частоты всех событий персоналом, но выявили доминирование «человеческого фактора» (ошибки, невнимательность, несоблюдение процедур) как основной причины. Наиболее значимыми признаны риски: поставка инфицированной плазмы от поставщика, нарушения температурного режима и несоблюдение технологических инструкций. Несмотря на редкость, последствия таких событий оцениваются как крайне тяжелые (контаминация производственного пула, получение несоответствующей продукции). Исследование подтвердило эффективность сочетания анализа документации и мнения персонала для выявления «человеко-ориентированных» рисков, часто упускаемых при проверках. На основе выводов рекомендованы меры: внедрение двойного контроля критических операций, углубленное обучение персонала и совершенствование аудита поставщиков плазмы. Работа закладывает основу для разработки корректирующих мероприятий и расширения методологии на другие этапы производства.

Ключевые слова: препараты плазмы крови, производственные риски, пулирование плазмы, оценка рисков, анкетирование персонала.

IDENTIFICATION OF HAZARDOUS EVENTS DURING POOLING AND PLASMA REDUCTION STAGES: A COMBINED APPROACH BASED ON DOCUMENTATION AND EXPERT ASSESSMENT BY PERSONNEL

Research article

Uzhegova A.A.^{1,*}, Orlova E.V.²

¹ORCID : 0009-0009-0316-3087;

²ORCID : 0000-0003-0401-2546;

^{1,2} Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation

* Corresponding author (uzegova.anastasia[at]yandex.ru)

Abstract

This research presents a comprehensive approach to identifying hazardous events in the production of blood plasma drugs (albumin, immunoglobulin) at critical stages of plasma pooling and combining plasma into a production pool. The study uses a combined method: analysis of internal company documentation (industrial regulations, internal instructions) and personnel questionnaires to identify risks, their causes, consequences and frequency of occurrence. The results showed a low subjective evaluation of the frequency of all events by the staff, but showed the dominance of the ‘human factor’ (errors, inattention, non-compliance with procedures) as the main cause. The most significant risks were identified as follows: delivery of infected plasma from the supplier, temperature violations, and non-compliance with technological instructions. Despite their rarity, the consequences of such events are assessed as extremely serious (contamination of the production pool, receipt of non-compliant products). The investigation confirmed the effectiveness of combining document analysis and staff opinions to identify ‘human-oriented’ risks that are often overlooked during inspections. Based on the findings, the following measures are recommended: introduction of double control of critical operations, in-depth personnel training and improvement of plasma supplier audits. The work lays the foundation for the development of corrective measures and the extension of the methodology to other stages of production.

Keywords: blood plasma drugs, production risks, plasma pooling, risk assessment, personnel survey.

Введение

Препараты из плазмы крови человека, такие как иммуноглобулин и альбумин, занимают ключевое место в современной медицине. Их применяют для коррекции иммунодефицитных состояний, лечения воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в терапии шоковых состояний, а также при лечении тяжелых форм коронавирусной болезни [1], [2], [3].

Производство таких жизненно необходимых лекарственных препаратов должно выполняться в соответствии с принятой системой обеспечения качества, которая включает систематическую оценку рисков. Решение Совета ЕЭК от

03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза», стандарты ISO 9001 и ГОСТ Р 52249-2009 предписывают необходимость анализа опасных ситуаций на производстве. В частности, стандарт ICH Q9 («Управление рисками качества») требует, чтобы оценка включала:

- идентификацию опасных ситуаций;
- анализ их причин и последствий;
- разработку корректирующих мероприятий.

Производство препаратов из плазмы крови человека сопряжено с высокими рисками. Их безопасность в первую очередь зависит от соответствия исходного сырья установленным требованиям.

Исходное сырье — донорская плазма — может содержать такие патогены, как вирусы гепатита В (HBV), гепатита С (HCV), ВИЧ, парвовирус B19 и даже возбудители новых инфекций (например, вирус Зика или SARS-CoV-2) [4].

Выявление рисков, связанных с передачей инфекции пациенту, представляет особую сложность. Наглядным свидетельством этого являются вспышки вируса Зика в различных регионах [5].

Риск передачи инфекций может сохраняться из-за возможных «серологических окон» (период между заражением донора и появлением маркеров инфекции в тестах) [6]. Например, зафиксированы многочисленные случаи трансфузионной передачи вирусных патогенов через плазму крови. Данные инциденты в первую очередь связаны с вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ) и гепатитов В (HBV) и С (HCV) [7].

Идентификация и анализ рисков должны проводиться на каждом этапе производственного цикла начиная с этапа заготовки плазмы до транспортировки в условиях холодовой цепи. При этом важно уметь определять наиболее опасные риски и разрабатывать адекватные и своевременные меры управления ими [8]. Особенно критичными с точки зрения рисков являются этапы пулирования (объединения плазмы от множества доноров) и сведения плазмы в производственный пул. На этих этапах производство препаратов плазмы крови сопряжено с высокими технологическими рисками [9], поскольку один инфицированный гемакон может привести к контаминации всей партии [10].

Несмотря на существующие нормативные требования, которые подчеркивают необходимость использования разнообразных методов оценки рисков, включая привлечение экспертов процесса, на практике зачастую преобладают методики, ограничивающиеся анализом документации. При этом мнение сотрудников, непосредственно работающих с процессами, часто остается неучтенным. Этот пробел приобретает особую значимость, поскольку системное игнорирование «человеко-ориентированных» рисков и мнения персонала создает слепые зоны в системе управления качеством.

Актуальность данного исследования обусловлена необходимостью сочетания анализа документации с экспертной оценкой сотрудников, ежедневно вовлеченных в производственный процесс.

Целью исследования является комплексное выявление опасных ситуаций на этапах пулирования и сведения плазмы в производственный пул с использованием двух взаимодополняющих подходов:

1. Анализа внутренней документации предприятия (технологические регламенты, внутренние инструкции).
2. Экспертной оценки сотрудников методом анкетирования.

Такой комбинированный подход позволит объединить нормативные предписания с практическим опытом персонала, что, как ожидается, способствует более полной и объективной оценке рисков.

Для достижения поставленной цели было необходимо выполнить следующие задачи:

1. Провести идентификацию опасных событий на этапах пулирования и сведения плазмы в производственный пул посредством анализа внутренней документации предприятия и путём анкетирования персонала ключевых подразделений.

2. Осуществить качественную экспертную оценку выявленных опасных событий, включая определение основных причин, возможных последствий и частоты возникновения.

3. Выявить наиболее опасные события для последующего рассмотрения при управлении рисками, основываясь на анализе тяжести возможных последствий и данных экспертной оценки по частоте.

Методы и принципы исследования

Для выполнения задач была разработана специальная анкета, направленная на выявление опасных ситуаций на этапах пулирования и сведения плазмы, а также их причин, последствий и частоты возникновения. Структура анкеты включала две основные части:

1. Стандартизированный блок — таблица с предварительно выявленными (на основе анализа документации) опасными событиями.

2. Открытый блок — Возможность для респондентов дополнить перечень новыми, не учтенными ранее опасными ситуациями.

Перед респондентами ставились следующие задачи:

– для каждого события из стандартизированного блока:

- 1) указать возможные причины, из-за которых опасное событие может реализоваться;
- 2) описать возможные последствия при наступлении опасного события;
- 3) оценить частоту возникновения по 5-балльной шкале.

– в открытом блоке: внести и охарактеризовать (причины, последствия, частота) дополнительные опасные ситуации, отсутствующие в таблице.

Для количественной оценки частоты наступления опасных событий использовалась 5-балльная шкала. Критерии шкалы представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Шкала оценки частоты опасных событий

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.159.38.1>

Оценка	Частота наступления (Ч)	Описание основных критериев определения оценки
5	Всегда/очень часто	Наступает каждый раз при проведении процесса или произойдет более чем в 80% случаев
4	Часто	Наступает часто/очень вероятно, что произойдет в 25–80% случаев
3	Умеренно	Периодически наступает /возможно, что произойдет в менее чем 25% случаев
2	Редко	Наступает редко/возможно, что произойдет в менее чем в 10% случаев
1	Маловероятно/никогда	Риск при проведении процесса, не наступает/не произойдет, или не чаще чем в 1% случаев

Анкетирование охватило 15 респондентов. В выборку вошли начальники участков подготовки сырья и производства препаратов Альбумин и Иммуноглобулин, микробиологи, аппаратчики, лаборанты, начальник цеха иммуноглобулинов. Критерием отбора респондентов являлось их непосредственное участие в выполнении операций на этапах пульвризации и сведения плазмы в производственный пул, а также компетентность в оценке связанных с этими операциями рисков. Анкета была разослана отобранным сотрудникам в электронном виде с подробной инструкцией по заполнению. Заполненные анкеты были собраны анонимно.

Обработка данных проводилась следующим образом:

- Качественные данные (причины, последствия, описания новых рисков) анализировались методом контент-анализа с последующей тематической группировкой.
- Количественные данные (оценки частоты) применялись для группировки опасных событий по степени их ожидаемой частоты.

Основные результаты

По результатам анализа заполненных анкет было выявлено, что сотрудники оценили частоту всех опасных событий как низкую (использовали термины «редко» или «маловероятно»). Наиболее значимыми в рамках этой оценки были признаны:

- 1) риски, связанные с поставщиками (поступление инфицированной плазмы от поставщика, нарушение сроков карантинизации плазмы);
- 2) несоблюдение технологических инструкций персоналом;
- 3) нарушения температурного режима.

Доминирующей причиной большинства опасных событий был определен «человеческий фактор» (ошибки, невнимательность, несоблюдение процедур). Описанные персоналом последствия подчеркивают высокий уровень тяжести даже редких событий: контаминация производственного пула, несоответствие партии установленным критериям приемлемости, нарушение технологического процесса и получение несоответствующей продукции.

Обсуждение

Данное исследование предоставило возможность получить комплексную картину восприятия производственных рисков от сотрудников, ежедневно выполняющих операции на этапах пульвризации и сведения плазмы. Основные результаты обсуждения, включая ключевые выводы и практические рекомендации, представлены в Таблице 2.

Таблица 2 - Ключевые выводы исследования и практические рекомендации

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.159.38.2>

Аспект обсуждения	Ключевые выводы	Практическая значимость
Эффективность комбинированного подхода	Сочетание анализа документации и анкетирования персонала выявило «человеко-ориентированные» риски, часто упускаемые при анализе документации	Рекомендация: внедрить регулярное анкетирование ключевых специалистов как обязательный этап идентификации и оценки рисков

Аспект обсуждения	Ключевые выводы	Практическая значимость
Доминирование человеческого фактора	Ошибки персонала названы основной причиной опасных событий	Рекомендация: внедрить двойной контроль на критических операциях, углубленное обучение персонала, анализ корневых причин инцидентов
Приоритетные риски	Событие «Поступление инфицированной плазмы» имеет наивысший потенциал тяжелых последствий, несмотря на низкую оценку частоты	Рекомендация: усовершенствовать аудит поставщиков плазмы

Отсутствие предложений о новых опасных ситуациях в открытом блоке косвенно подтверждает полноту перечня, созданного на анализе документации (промышленных регламентов, внутренних инструкций). Оценка частоты событий как низкой указывает на относительную стабильность процессов, но не отменяет необходимости управления выявленными рисками.

Полученные результаты, основанные на опыте непосредственных исполнителей процессов, вносят вклад в развитие методологии оценки рисков. Дополняя подходы, описанные в литературе [11], [12], применение комбинированного метода (анализ документации + анкетирование исполнителей) в нашем исследовании позволило выявить «человеко-ориентированные» риски. Этот подход согласуется с ключевыми положениями ICH Q9, подчеркивающими необходимость вовлечения экспертов процесса в оценку рисков качества.

Заключение

Данное исследование представляет первый опыт применения анкетирования персонала как метода идентификации и оценки опасных событий на критически важных, но недостаточно изученных в этом аспекте этапах производства препаратов плазмы крови – пулирования и сведения плазмы в производственный пул.

Ключевые результаты работы:

1. Проведена идентификация опасных событий на этапах пулирования и сведения плазмы в производственный пул посредством анализа внутренней документации предприятия и структурированного анкетирования персонала ключевых подразделений.

2. На основе анализа были выявлены низкая частота реализации опасных событий и доминирование человеческого фактора как основной причины рисков.

3. Определены наиболее опасные события (риски, связанные с поставщиками; ошибки персонала; нарушение температурного режима).

Таким образом, в результате исследования был разработан и успешно применен метод (анализ документации и анкетирование персонала) для комплексной идентификации и первичной (качественной) оценки опасных событий на критических этапах производства препаратов из плазмы крови, а также создана основа для следующего шага.

Перспективы дальнейших исследований фокусируются на углублении понимания выявленных проблем:

1. Провести анализ рисков для данных опасных событий: оценить тяжесть последствий и ускользание от контроля по пятибалльной шкале, разработать корректирующие и предупреждающие мероприятия.

2. Расширение на другие этапы: Применить ту же методологию (анализ документации и анкетирование персонала) для выявления и оценки опасных событий на следующих этапах производства.

3. Усовершенствовать аудит поставщиков плазмы: разработать программы аудита и критерии оценки поставщиков плазмы.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.159.38.1>

Conflict of Interest

None declared.

Review

International Research Journal Reviewers Community

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.159.38.1>

Список литературы / References

1. Кулабухов В.В. Раствор альбумина в современной концепции инфузионной терапии — история продолжается? / В.В. Кулабухов, А.А. Конкин, М.Д. Утев // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2019. — № 4. — С. 56–64.
2. Бакулева Н.И Иммуноглобулины — настоящее и будущее иммунотерапии / Н.И. Бакулева, А.Б. Глаголева, О.Ю. Ширяев // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. — 2021. — № 86. — С. 61–72.
3. Голубовская О.А. Применение внутривенных иммуноглобулинов в лечении тяжелых форм коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) / О.А. Голубовская, А.А. Заплотная, А.В. Шкурба // Клиническая инфектология и паразитология. — 2021. — Т. 10, № 1. — С. 30–38.

4. Farrugia A. The Evolution of the Safety of Plasma Products from Pathogen Transmission— A Continuing Narrative / A. Farrugia // Pathogens. — 2023. — № 12(318). — P. 1–12.
5. Barjas-Castro M.L. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil / M.L. Barjas-Castro, R.N. Angerami, M.S. Cunha [et al.] // Transfusion. — 2016. — № 56(7). — P. 1684–1688.
6. Kim M.J. Residual risk of transfusion-transmitted infection with human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Korea from 2000 through 2010 / M.J. Kim, Q. Park, H.K. Min [et al.] // BMC Infect Diseases. — 2012. — № 12(160). — P. 1–7.
7. Полунина Н.В. Риск передачи инфекции при переливании крови / Н.В. Полунина, М.Н. Губанова, Е.Б. Жибурт // Российский медицинский журнал. — 2016. — № 22(6). — С. 284–286.
8. Ужегова А.А. Управление рисками при производстве препаратов из плазмы крови человека / А.А. Ужегова, Е.В. Орлова // Научный Лидер. — 2024. — № 34(184). — С. 55–57.
9. Дементьев М.Ю. Методы управления производственными рисками на предприятии / М.Ю. Дементьев // Научный вестник: Финансы, банки, инвестиции. — 2021. — № 4. — С. 71–78.
10. Вдовин В.В. Вирусная безопасность концентратов факторов свертывания крови для лечения гемофилии на современном этапе / В.В. Вдовин // Ремедиум. — 2009. — № 3. — С. 16–19.
11. Sangode P.B. Developing A Framework for The Indian Pharmaceutical Supply Chain Risks Assessment through FMEA Approach / P.B. Sangode // Asia Pacific Journal of Health Management. — 2024. — № 19(3). — P. 1–18.
12. Musyaffa H.A. Kajian Risiko pada Proses Penyimpanan dan Pendistribusian Bahan Baku di Gudang Industri Farmasi dengan Pendekatan Metode Failure Mode and Effect Analysis / H.A. Musyaffa, M.R. Roestan, E.S. Nurrasjid [et al.] // Jurnal Ilmu Kesehatan dan Gizi. — 2024. — № 2(3). — P. 202–211.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Kulabukhov V.V. Rastvor al'bumina v sovremennoj koncepcii infuzionnoj terapii — istorija prodolzhaetsja? [Albumin Solution in the Modern Concept of Infusion Therapy — Does the Story Continue?] / V.V. Kulabukhov, A.A. Konkin, M.D. Utev // Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Bulletin of Intensive Care Medicine]. — 2019. — № 4. — P. 56–64. [in Russian]
2. Bakuleva N.I. Immunoglobuliny — nastojashhee i budushhee immunoterapii [Immunoglobulins — Present and Future of Immunotherapy] / N.I. Bakuleva, A.B. Glagoleva, O.Ju. Shirjaev // Nauchno-medicinskij vestnik Central'nogo Chernozem'ja [Scientific Medical Bulletin of the Central Black Earth Region]. — 2021. — № 86. — P. 61–72. [in Russian]
3. Golubovskaja O.A. Primenenie vnutrivennyh immunoglobulinov v lechenii tjazhelyh form koronavirusnoj bolezni 2019 (COVID-19) [Use of Intravenous Immunoglobulins in the Treatment of Severe Forms of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)] / O.A. Golubovskaja, A.A. Zaplotnaja, A.V. Shkurba // Klinicheskaja infektologija i parazitologija [Clinical Infectology and Parasitology]. — 2021. — Vol. 10, № 1. — P. 30–38. [in Russian]
4. Farrugia A. The Evolution of the Safety of Plasma Products from Pathogen Transmission— A Continuing Narrative / A. Farrugia // Pathogens. — 2023. — № 12(318). — P. 1–12.
5. Barjas-Castro M.L. Probable transfusion-transmitted Zika virus in Brazil / M.L. Barjas-Castro, R.N. Angerami, M.S. Cunha [et al.] // Transfusion. — 2016. — № 56(7). — P. 1684–1688.
6. Kim M.J. Residual risk of transfusion-transmitted infection with human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, and hepatitis B virus in Korea from 2000 through 2010 / M.J. Kim, Q. Park, H.K. Min [et al.] // BMC Infect Diseases. — 2012. — № 12(160). — P. 1–7.
7. Polunina N.V. Risk peredachi infekcii pri perelivanii krovi [Risk of infection transmission during blood transfusion] / N.V. Polunina, M.N. Gubanova, E.B. Zhiburt // Rossijskij medicinskij zhurnal [Russian Medical Journal]. — 2016. — № 22(6). — P. 284–286. [in Russian]
8. Uzhegova A.A. Upravlenie riskami pri proizvodstve preparatov iz plazmy krovi cheloveka [Risk management in the production of drugs from human blood plasma] / A.A. Uzhegova, E.V. Orlova // Nauchnyj Lider [Scientific Leader]. — 2024. — № 34(184). — P. 55–57. [in Russian]
9. Dement'ev M.Ju. Metody upravlenija proizvodstvennymi riskami na predprijatiu [Methods of managing production risks at an enterprise] / M.Ju. Dement'ev // Nauchnyj vestnik: Finansy, banki, investicii [Scientific Bulletin: Finance, Banks, Investments]. — 2021. — № 4. — P. 71–78. [in Russian]
10. Vdovin V.V. Virusnaja bezopasnost' koncentratov faktorov svertyvaniya krovi dlja lechenija gemofilii na sovremennom jetape [Viral safety of blood coagulation factor concentrates for hemophilia treatment at the present stage] / V.V. Vdovin // Remedium. — 2009. — № 3. — P. 16–19. [in Russian]
11. Sangode P.B. Developing A Framework for The Indian Pharmaceutical Supply Chain Risks Assessment through FMEA Approach / P.B. Sangode // Asia Pacific Journal of Health Management. — 2024. — № 19(3). — P. 1–18.
12. Musyaffa H.A. Kajian Risiko pada Proses Penyimpanan dan Pendistribusian Bahan Baku di Gudang Industri Farmasi dengan Pendekatan Metode Failure Mode and Effect Analysis [Risk Study on Raw Material Storage and Distribution Processes in Pharmaceutical Industry Warehouses Using the Failure Mode and Effect Analysis Method] / H.A. Musyaffa, M.R. Roestan, E.S. Nurrasjid [et al.] // Jurnal Ilmu Kesehatan dan Gizi [Journal of Health and Nutrition Science]. — 2024. — № 2(3). — P. 202–211. [in Indonesian]