

IMPLEMENTATION OF HACCP IN PHARMACEUTICAL PRODUCTION

A. Bugera, N. Gregirchak

National University of Food Technologies

Key words: System HACCP GMP Pharmaceutical manufacturing	ABSTRACT Implementation of HACCP in pharmaceutical production is very promising. HACCP system would facilitate and make more effective the transition of pharmaceutical industry to work in accordance with the standards of GMP. This system can provide the most comprehensive warranty to ensure safe consumer products, not requiring any significant investment, by virtue of arrangements that are called «risk management». The main ideas of HACCP are: focusing on those stages of production processes and conditions that are critical for the safety of medicines; assuring that these products will not harm the consumer; establishing the measures necessary for their control.
Article history: Received 1.12.2012 Received in revised form 02.02.2013 Accepted 10.03.2013	
Corresponding author: A. Bugera E-mail: annabygera@mail.ru	

ВПРОВАДЖЕННЯ СИСТЕМИ НАССР У ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ВИРОБНИЦТВО

А.Ю. Бугера, Н.М. Грегірчак

Національний університет харчових технологій

Впровадження системи НАССР у фармацевтичне виробництво є досить перспективним. Система НАССР могла б полегшити й зробити більше ефективним перехід фармацевтичної промисловості до роботи відповідно стандартів GMP. Ця система може дати найбільш повні гарантії по забезпеченню споживача безпечною продукцією, при цьому не вимагаючи будь-яких істотних капіталовкладень, завдяки проведенню організаційних заходів, що мають назву «управління ризиками». Головна ідея НАССР — зосередження уваги на тих етапах процесів й умовах виробництва, які є критичними для безпеки лікарських засобів; забезпечення гарантії того, що ця продукція не завдасть шкоди споживачеві; встановлення мір, необхідних для їх контролю.

Ключові слова: система НАССР, GMP, фармацевтичне виробництво.

У сучасних умовах успішний процес інтеграції України у світове економічне співтовариство не можливий без координації зусиль по забезпеченню випуску якісної і безпечної фармацевтичної продукції. Для реалізації цих задач на підприємствах фармацевтичної промисловості розробляються і впроваджуються системи керування якістю і безпекою, засновані на принципах НАССР, успішне використання яких неможливо без впровадження і виконання загальних принципів гігієни харчових продуктів.

Процес інтеграції України до ЄС розвивається в напрямку гармонізації вітчизняного законодавства з міжнародним і адаптації національних стандартів безпеки фармацевтичної продукції до світових вимог. Слід зазначити, що основною розбіжністю у вітчизняному і європейському законодавстві є відношення до таких категорій як якість і безпека продукту. У країнах ЄС якість продуктів — це категорія суто комерційна, котра не

підлягає контролю з боку держави. В Україні якість і безпека продуктів — єдине ціле і тільки в такому випадку продукція відповідає вітчизняним стандартам. Разом з тим, законодавчий процес в Україні на сьогодні орієнтований на приведення національного законодавства у відповідність до визначених міжнародних вимог.

Основним законодавчим документом в області безпеки харчування в Україні на сьогодні є Закон України «Про безпечність та якість харчових продуктів», затверджений Президентом України 6 вересня 2005 р. за № 2809-IV. Цей закон регулює відносини між органами виконавчої влади, виробниками, продавцями (постачальниками) та споживачами продуктів і визначає правовий порядок забезпечення безпечності та якості продуктів, які виробляються, знаходяться в обігу, імпортуються, експортуються [1].

Особи, які займаються виробництвом або введенням в обіг лікарських засобів, повинні застосувати санітарні заходи та належну практику виробництва, системи НАССР та/або інші системи забезпечення безпечності і якості під час виробництва та обігу лікарських засобів. Виробник, який видає декларацію виробника, повинен мати документальні докази дійсності його декларації. Такими документальними доказами, окрім протоколів вимірювань, досліджень проведених акредитованими лабораторіями тощо, визнаються також документи про впровадження на виробництві систем НАССР або аналогічних систем забезпечення безпечності та якості вироблених товарів.

Впровадження системи НАССР у фармацевтичне виробництво представляється досить перспективним. Така думка заснована на тому, що в сучасному вигляді система НАССР є загальноприйнятим науковим методом керування, що гарантує випуск безпечної продукції. Швидке поширення системи НАССР в усьому світі обумовлено певними економічними й соціальними факторами. Сьогодні застосування системи НАССР у харчовій і деяких інших галузях промисловості може дати найбільш повні гарантії по забезпеченню споживача безпечною продукцією. З іншого боку, компанії, що впровадили у виробничу практику принципи системи НАССР, швидко відчули економічну вигоду, обумовлену зменшенням витрат виробництва, пов'язаних з можливим браком. При цьому не потрібно будь-яких істотних капіталовкладень, необхідно лише проведення організаційних заходів, що одержали назву «управління ризиками».

Перевага цих заходів полягає в тому, що вони носять профілактичний характер. Важливо й те, що керівництво підприємства одержує більш повне уявлення про стан виробництва як складної технічної системи. Для її ефективного керування й служить НАССР-план [2].

У цей час експерти ВООЗ розглядають систему НАССР як перспективний підхід до комплексного керування якістю продукції, що міг би використовуватися у виробництві лікарських засобів паралельно із впровадженням правил GMP. Інформація про цю систему обговорювалася на 36-й нараді Комітету експертів ВООЗ по специфікаціях для фармацевтичних препаратів (Женева, Швейцарія, травень — червень 1999 р.). На думку експертів, концепція визначення критичних етапів виробничих процесів і пов'язаних з ними ризиків погіршення якості продукції відповідає принципам системи GMP. У доповіді Комітету міститься рекомендація продовжити вивчення й збір інформації в даній області для можливого застосування в практиці фармацевтичного виробництва. Наприкінці 2001 р. експерти ВООЗ підтвердили раніше висловлену думку про близькість підходів у системах НАССР й GMP у частині виявлення критичних, з погляду якості продукції, етапів у виробництві лікарських засобів і відзначили доцільність використання даного підходу у виробництві лікарських засобів. Експерти відзначають, що застосування принципів системи НАССР може стати першим кроком у переході до системи GMP. Висловлюється думка про можливість гармонізації системи НАССР із системою керування якістю ISO 9000: 2000 [1].

Таким чином, можна вважати, що система НАССР могла б полегшити й зробити більше ефективним перехід фармацевтичної промисловості до роботи відповідно до стандартів GMP.

Впровадження системи GMP досить дорогий процес. Для виробництва високоякісних лікарських засобів уже сьогодні необхідна система GMP, але фінансових засобів для

цього не вистачає. Відомі російські експерти в області виробництва ЛЗ А.Ю. Попов й А.П. Мешковський стверджують про можливість негайного впровадження системи НАССР у практику фармацевтичного виробництва без значних матеріальних витрат [3].

НАССР є системою, призначеною для ідентифікації небезпечних чинників (біологічних, фізичних, або хімічних властивостей лікарських засобів, які можуть вплинути на її безпеку) і встановлення мір, необхідних для їх контролю.

Головна ідея НАССР — сконцентрувати увагу на тих етапах процесів й умовах виробництва, які є критичними для безпеки лікарських засобів і гарантії того, що їхня продукція не завдасть шкоди споживачеві.

Для того щоб система НАССР ефективно функціонувала й підтримувалася керівництвом компанії, вона повинна бути спроектована, розроблена й впроваджена на рівні схеми структурного керування компанією й повинна бути включена в загальні процеси керування [7].

В основі сучасної системи НАССР лежить сім принципів, послідовна реалізація яких дозволяє розробити, впровадити й успішно управляти НАССР на підприємстві:

- Ідентифікація потенційно небезпечних чинників (тобто ризиків), які пов'язані з виробництвом лікарських засобів, починаючи з розведення, одержання сировини до кінцевого споживання, включаючи всі стадії життєвого циклу продукції (виробництво, переробку, зберігання, транспортування й реалізацію);

- Виявлення критичних контрольних точок у виробництві, які повинні контролюватися для усунення ризику або мінімізації можливості його прояву. При цьому виявляються критичні контрольні точки на всіх етапах (операціях) виробництва;

- Встановлення критичних меж значень параметрів, яких варто дотримуватись, для підтвердження того, що критична контрольна точка перебуває під контролем. Граничні значення параметрів встановлюються в технологічному процесі, технологічних інструкціях або документах системи НАССР;

- Розробка системи моніторингу, що дозволяє забезпечити контроль критичних контрольних точок;

- Розробка коригувальних дій і застосування їх у випадку негативних результатів моніторингу;

- Встановлення процедур перевірки, які повинні регулярно проводитися для контролю ефективності функціонування системи НАССР;

- Документування всіх процедур і способів реєстрації даних, що ставляться до системи НАССР.

Головним документом у системі НАССР є «НАССР-план». Тільки при його наявності можна стверджувати, що на підприємстві впроваджена система НАССР [4].

Проект впровадження на підприємстві системи НАССР складається з наступних етапів:

I. Розробка й впровадження принципів забезпечення безпеки лікарських засобів;

II. Впровадження на підприємстві вимог стандарту системи НАССР;

III. Організація роботи «НАССР-команди»;

IV. Розробка й впровадження процедур і документації системи НАССР;

V. Внутрішній аудит безпеки лікарських препаратів відповідно до вимог НАССР;

VI. Аналіз ефективності системи НАССР [7].

Впроваджуючи на виробництві систему управління безпекою лікарських засобів на основі НАССР, підприємство одержує ряд переваг:

- надає споживачам впевненість, що продукти виробляються відповідно до вимог гігієни й безпеки;

- демонструє намір виробника вживати необхідні попереджувальні міри й строго стежити за дотриманням гігієни при виробництві продуктів;

- знижується економічний захист від втрат, пов'язаних з відкликанням небезпечної продукції, судовими позовами;

- зростає довіра з боку партнерів-споживачів й отже є гарантією довгострокової роботи з ними;

– підвищується ефективність виробництва за рахунок перерозподілу ресурсів у найбільш критичні для безпеки продуктів області;

– дає переваги при виході на міжнародний ринок [3].

Серед внутрішніх переваг впровадження НАССР можна назвати наступні:

– Основа НАССР — системний підхід, що охоплює параметри безпеки лікарських засобів на всіх етапах життєво циклу — від одержання сировини до використання продукту кінцевим споживачем;

– Використання превентивних мір, а несвоєчасних заходів з виправлення браку й відкликанню продукції;

– Однозначне визначення відповідальності за забезпечення безпеки лікарських засобів;

– Безпомилкове виявлення критичних процесів і концентрація на них основних ресурсів і зусиль підприємства;

– Значна економія за рахунок зниження частки браку в загальному обсязі виробництва;

– Документально підтверджена впевненість щодо безпеки вироблених продуктів, що особливо важливо при аналізі претензій й у судових розглядах;

– Додаткові можливості для інтеграції з іншими системами менеджменту.

– Впровадження системи управління безпекою лікарських засобів НАССР дозволяє забезпечити використання процесу контролю для керування якістю й безпекою продукції.

У рамках системи НАССР контроль процесів забезпечується шляхом:

– використання контрольної точки якості для забезпечення якості продукції;

– використання критичної контрольної точки для забезпечення безпеки продукції;

– розробки й впровадження системи якості в масштабі всього підприємства;

– регулювання загальних питань, що впливають на безпеку продуктів;

– застосування передових промислових/індустріальних методів (ППМ);

– виконання вимог з очищення й санітарії;

– виконання вимог з хімічного й мікробіологічного контролю;

– виконання вимог з забезпечення безпеки води й повітря;

– виконання вимог з навчання працівників, їхнього тестування, повторного навчання (у числі розглянутих питань — забезпечення безпеки харчових продуктів);

– застосування принципів НАССР, якими є: проведення аналізу ризиків; визначення точок критичного контролю; впровадження процедури моніторингу; впровадження процедур коригувальних дій; впровадження процедур ведення обліку й документації;

– надання «необхідних умов» для ефективності функціонування системи НАССР [5].

Для впровадження стандартів якості, таких як НАССР, менеджмент і технічний персонал підприємства повинні на професійному рівні знати всі основні етапи виробничого процесу, що мають відношення до безпеки продукції й додавати максимум зусиль для впровадження нових методів роботи в корпоративну культуру підприємства. Підприємство, у свою чергу, повинне повністю відповідати високим вимогам, висунутим системою НАССР стосовно чистоти виробничих площ, кваліфікації персоналу і якості використовуваного у виробництві устаткування й сировини.

Впровадження системи НАССР може додати підприємству такі плюси:

Підвищить конкурентоспроможність підприємства. При бажанні виробника вийти на зовнішні ринки, застосування системи НАССР необхідно, оскільки вона включена в законодавства й регламенти багатьох країн світу.

Забезпечить безпеку фармацевтичної продукції.

Забезпечить сприяння проведенню державного контролю й нагляду за дотриманням обов'язкових вимог стандартів у процесі виробництва.

Закордонні інвестори охоче йдуть на капіталовкладення, якщо система НАССР діє на підприємстві.

Функціонування системи НАССР дає підприємству важливу конкурентну перевагу при участі в проведенні тендерів на постачання пакувальної продукції.

Впровадження системи НАССР підвищить значущість торгівельної марки й додасть впевненості в завтрашньому дні. Багато виробників із заслуженою гордістю пишуть на своєму впакуванні, що продукція зроблена відповідно до критеріїв системи НАССР.

Впроваджена система НАССР визнається багатьма страховими компаніями під час страхування відповідальності, є ваговим аргументом у судових позовах [6].

У керівництвах по GMP різних країн усе наполегливіше звучать вимоги про необхідність застосування аналізу ризиків під час виробництва лікарських засобів. При цьому, як правило, мова йде про застосування системи аналізу ризиків НАССР з таких причин:

- по-перше, тому, що вона є ефективною системою керування виробничим процесом, що гарантує безпеку і якість готової продукції;
- по-друге, вона має простий й універсальний інструмент, названий «деревом рішень», використаний для безпомилкового виявлення критичних процесів;
- по-третє, вона є найбільш економічно ефективною й легко застосовною до фармацевтичного виробництва.

Невипадково, остання ініціатива US FDA, що стосується створення сучасної системи забезпечення якості лікарських засобів, прямо наголошує на системі НАССР.

Впровадження системи управління якістю на основі принципів НАССР означає, що підприємство здійснює:

- збір та оцінку інформації про ризики та умови, що призводять до їх виникнення, з метою визначення, які з них мають істотне значення для безпеки продукції і, отже, підлягають включенню до плану НАССР для подальшого управління ними;
- визначення етапів, на яких може бути здійснено контроль (управління) одного і більше небезпечних факторів для попередження або усунення ризику в сировині і (або) готовій продукції, або зниження його до допустимого рівня;
- розробку попереджувальних заходів, спрямованих на усунення потенційно небезпечного ризику або зниження його до допустимого рівня (миття та дезинфекція обладнання, прибирання приміщень, ремонт та технічне обслуговування обладнання, перевірка засобів вимірювань, навчання персоналу, дезинсекція та дератизація);
- розробку коригувальних заходів, спрямованих на усунення небезпечного ризику або зниження його до допустимого рівня в конкретній критичній точці з метою її управління (контролю);
- моніторинг показників кожної контрольної критичної точки;
- внутрішні перевірки системи НАССР;
- управління реєстраційно-обліковою документацією системи НАССР.

При цьому підкреслюється, що система якості фармацевтичних підприємств повинна ґрунтуватися на спільному застосуванні:

- системи менеджменту якості за стандартом ISO 9001;
- системи аналізу ризиків НАССР;
- правил cGMP (current Good Manufacturing Practice)[4].

Кожний із трьох перерахованих вище підходів до забезпечення якості й безпеки продукції має свої сильні сторони. Тому їх спільне застосування володіє своєрідним синергізмом. Останній проявляється в гарантованому випуску тільки якісної продукції, практично в повній відсутності браку й у підвищеній економічній ефективності підприємства.

Аналіз ризиків дозволяє розглянути продукт, що випускається, технологічний процес, процес контролю якості й процес дистрибуції із зовсім нових позицій. Він дає унікальну можливість знайти слабкі місця й критичні етапи на всьому ланцюжку від вихідної сировини до споживання лікарського засобу. Виявити й управляти всіма небезпечними чинниками для того, щоб забезпечити гарантовану якість і безпеку продукції, що випускається.

Аналіз ризиків дозволяє:

- на стадії складання бізнес-плану точно сконцентрувати ресурси на головних етапах проекту, а не розпорюшувати їх по безлічі другорядних;
- при розробці нового лікарського препарату виявити критичні показники якості й розумно підійти до їх нормування в нормативній документації на препарат;
- при розробці нового технологічного процесу виявити всі критичні етапи й ефективно ними управляти;

– при розробці технічного завдання на проектування вказати проектній організації найважливіші (критичні) ділянки проектованого об'єкту й сформулювати пропоновані до них вимоги;

– при реконструкції й модернізації виробництва розставити пріоритети у фінансуванні критичних етапів технологічного процесу й виробничих зон;

– при розробці системи забезпечення якості направити зусилля на ефективне керування якістю в критичних процесах;

– при розробці валідаційного майстер-плану включити в нього тільки критичні процеси, заощадивши значні ресурси;

– при підвищенні ефективності діючого виробництва виявити всі критичні процеси й розробити систему їх керування для випуску продукції належної якості;

– при переході на роботу відповідно до вимог GMP визначити мінімально необхідні зміни в роботі підприємства й здійснити цей перехід найбільш ефективно.

Аналіз ризиків при реконструкції виробництва стерильних лікарських засобів дозволив виявити критичні виробничі зони й точно визначити клас чистих приміщень. Досягнуто економію в розмірі 12 % від загального обсягу фінансування [7].

Сучасною тенденцією у світовій фармацевтичній індустрії є усе більш широке застосування методів аналізу й керування ризиками при розробці, виробництві й дистрибуції лікарських препаратів. Ця тенденція знайшла своє відбиття в останніх документах, опублікованих US FDA, і дотичних cGMP. Більше того, аналіз ризиків покладений US FDA в основу фармацевтики 21 століття. Настільки пильна увага до цієї системи керування базується на практиці її застосування. Ця практика показує, що поки ще не знайдено більш ефективного шляху забезпечення якості лікарських препаратів. Із цієї причини аналіз ризиків усе ширше застосовується у фармацевтичному виробництві за межами України. Він стає невід'ємною частиною й керівництв по GMP, зокрема, для лікарських засобів, вироблених в асептичних умовах. Аналіз ризиків економічно ефективний і дає підприємствам, що його впровадили, безсумнівні переваги. Більш того, його застосування спрощує досягнення головної мети GMP — гарантованого забезпечення пацієнтів безпечними й ефективними лікарськими засобами [5].

Висновки

Система HACCP — це потужна система, яка може використовуватись для широкого кола простих і складних операцій. Вона забезпечує безпеку лікарських засобів протягом всього ланцюга виробництва й існування лікарського засобу. При цьому відповідальність за виконання умов, що гарантують якість продукції, покладається безпосередньо на виробника. Для здійснення HACCP виробники повинні досліджувати їх лікарський засіб і методи виробництва, а також застосовувати цю систему для постачань матеріалів і зберігання готового продукту, в тому числі й в роздрібній торгівлі.

Література

1. *Принципы HACCP. Безопасность продуктов питания и медицинского оборудования* // Под ред. О. Замятина. — М.: Стандарты и качество, 2006. — 232 с.
2. *Попов А.Ю., Мешковский А.П.* Система анализа риска (HACCP), как первый шаг в переходе к работе по правилам надлежащей практики // Фарматека. — 2002. — № 4.
3. *Кантере В.М., Матисон В.А., Хангажеева М.А., Сазонов Ю.С.* Система безопасности продуктов питания на основе принципов HACCP. — М.: Типогр. РАСХН. — 2004. — 462 с.
4. *Слотина С.Е., Проселков В.Т.* Система HACCP — защита вашей деловой репутации // Пищевая промышленность. — 2002. — № 11, с. 80 – 81.
5. *Аришакуни В.Л.* Об эффективности внедрения системы HACCP // Пищевая промышленность. — 2004. — № 8. — С. 34 – 38.
6. *Соклаков В.В.* Система HACCP — ключевой элемент международного стандарта ИСО 22000:2005 // В.В. Соклаков // Пищевая промышленность. — 2006. — № 12. — С. 10 – 13.

7. Дунченко Н.И. Специальные системы обеспечения качества и безопасности пищевой продукции HACCP и GMP // Дунченко Н.И. Управление качеством в отраслях пищевой промышленности. — М.: Дашков и Ко, 2009. — С. 120 – 131.

ВНЕДРЕНИЕ СИСТЕМЫ HACCP В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ПРОИЗВОДСТВО

А.Ю. Бугера, Н.Н. Грегирчак

Национальный университет пищевых технологий

Внедрение системы HACCP в фармацевтическое производство является достаточно перспективным. Система HACCP могла бы облегчить и сделать более эффективным переход фармацевтической промышленности к работе в соответствии со стандартами GMP. Эта система может дать наиболее полные гарантии по обеспечению потребителя безопасной продукцией, при этом не требуя каких-либо существенных капиталовложений, благодаря проведению организационных мероприятий, называемых «управление рисками». Главная идея HACCP — сосредоточение внимания на тех этапах процессов и условиях производства, которые являются критическими для безопасности лекарственных средств; обеспечение гарантии того, что эта продукция не нанесет ущерб потребителю; установление мер, необходимых для их контроля.

Ключевые слова: *система HACCP, GMP, фармацевтическое производство.*