

УДК 658.562.6.012

В. О. ЛЕБЕДИНЕЦЬ, О. С. РОМЕЛАШВІЛІ

Національний фармацевтичний університет

ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ НАСТАНОВИ З ЯКОСТІ ПІДПРИЄМСТВА З ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

У статті проаналізовані вимоги нової редакції GMP ЄС стосовно фармацевтичної системи якості підприємств з виробництва лікарських засобів взагалі та настанови з якості зокрема. Обґрунтована раціональність використання міжнародних стандартів ISO 9001 та ISO 10013 при розробці настанови для опису фармацевтичної системи якості. Надані рекомендації щодо структури, змісту та практичного застосування настанови з якості, а також щодо підходів до опису процесів фармацевтичної системи якості.

Ключові слова: настанова з якості, підприємство з виробництва лікарських засобів, фармацевтична система якості, належна виробнича практика (GMP), стандарт ISO 9001, стандарт ISO 10013.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Прийняті у січні 2013 р. правила Належної виробничої практики (GMP) Європейського Союзу, викладені у документі «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» [10] («Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії») мають суттєві нововведення у порівнянні з минулою редакцією. Ці оновлені правила, зважаючи на відповідні зобов'язання нашої країни як члена PIC/S, будуть найближчим часом введені і в Україні, на заміну Настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», що існує. Запроваджені зміни у правилах GMP потребуватимуть від вітчизняних підприємств з виробництва лікарських засобів (ПВЛЗ) їх ретельного аналізу та вжиття необхідних заходів для збереження статусу відповідності вимогам GMP, причому у достатньо стислі терміни.

Ключові зміни у GMP ЄС стосуються розділу 1 «Quality Management» («Управління якістю»), який тепер названо «Pharmaceutical Quality System» («Фармацевтична система якості»). Це зроблено з метою узгодження відповідного роз-

ділу GMP з концепцією та термінологією настанови ICH Q10 «Pharmaceutical Quality System», яка у грудні 2010 р. була введена до частини III Настанови з GMP ЄС (в Україні видана як Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 [5]). У настанові з GMP ЄС [10] зазначається, що «забезпечення якості – головне завдання керівництва і потребує участі й відповідальності персоналу різних підрозділів підприємства-виробника або компанії на всіх її рівнях, а також постачальників і дистриб'юторів. Для цього має бути всебічно розроблена і правильно функціонуюча фармацевтична система якості (ФСЯ), що включає належну виробничу практику та управління ризиками для якості. Ця система має бути повністю документована, а її ефективність – проконтрольована».

Суть оновлених вимог GMP щодо ФСЯ зводиться, зокрема, до введення таких обов'язкових аспектів функціонування ПВЛЗ, як:

- безперервне удосконалення системи (принцип «постійного поліпшення діяльності»);
- управління знаннями про продукцію і процеси;
- лідерство вищого керівництва та його активна участь у функціонуванні ФСЯ підприємства;
- постійний контроль затвердженого ланцюга поставок вихідної сировини і пакувальних матеріалів;

- впровадження процедур, що забезпечують управління зовнішніми (аутсорсинговими) процесами (діяльністю, переданою для виконання стороннім організаціям);
- вжиття коригувальних дій (для усунення причин виявлених невідповідностей) та запобіжних дій (для усунення чи мінімізації впливу причин потенційних відхилень, які могли б відбутися у майбутньому; у зарубіжній літературі цю концепцію прийнято називати CAPA – Corrective And Preventive Actions);
- реалізація процедури проведення самоінспекцій та/або аудиту якості, за якою регулярно оцінюють ефективність і придатність ФСЯ.

Зазначається, що ФСЯ має бути визначена і задокументована, що передбачає, крім іншого, наявність розробленої настанови з якості або іншого еквівалентного документу, що містить опис ФСЯ, разом із відповідальністю керівництва [10].

Очевидно, що всі зазначені вище нововведення заслуговують на детальний аналіз, вибір та обґрунтування оперативних і стратегічних дій з боку ПВЛЗ для практичної реалізації відповідних вимог у своїй діяльності.

Актуальність питання пов'язана з тим, що на багатьох вітчизняних фармацевтичних підприємствах деякі чи практично всі з описаних видів діяльності до цих пір не застосовувались, або застосовувались локально, в межах окремих процесів [2, 3, 7]. Це стосується і CAPA, і заходів з постійного поліпшення, і реалізації принципу «Лідерство керівництва», і контролю виконання аутсорсингових процесів. Сюди ж можна віднести і розробку настанови з якості, вимог до наявності якої раніше правила GMP не містили.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

У літературі зустрічаються публікації, що висвітлюють підходи до формування СУЯ та інтегрованих систем управління на фармацевтичних підприємствах взагалі і документального забезпечення таких систем зокрема [1, 7, 9]. У публікаціях розглядаються в тому числі підходи до визначення структури настанови з якості СУЯ ПВЛЗ [9], підкреслюється значуща роль такого документу [1, 2, 7].

В низці публікацій обґрунтовується можлива структура документації СУЯ з урахуванням специфічних для фармацевтичної галузі вимог належної виробничої, дистриб'юторської та інших практик [1, 3]. Однак публікації, присвячені питанням розробки настанови з якості ФСЯ

саме в світлі актуальних вимог GMP ЄС чи настанови ІСН Q10, у процесі літературного огляду нами не були знайдені.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ ТА ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Як було показано вище, чинні на сьогодні національні правила GMP (як і всі їх попередні редакції) не містять вимог щодо наявності на ПВЛЗ настанови з якості, а поточна версія GMP ЄС, що скоро буде прийнята в Україні [10], хоча і вимагає такий документ, однак не деталізує цю вимогу (не зазначена, наприклад, роль настанови з якості у функціонуванні ФСЯ, її структура, обсяг, правила розробки і затвердження цього документу тощо). У той же час, певна частка українських ПВЛЗ (приблизно 30-40 % [2]) мають впроваджену систему управління якістю (СУЯ), побудовану за вимогами стандарту ISO 9001, який передбачає обов'язкову наявність настанови з якості [8]. Однак, часто такий документ є формальним, загально інформаційним, і застосовується лише для контрактних цілей чи для проходження сертифікації СУЯ [2, 3]. Надання ж настанові з якості статусу обов'язкового документу, який буде згодом одним з об'єктів перевірки інспекторами Держлікслужби, робить питання розробки цього документу важливим і актуальним. Можна обґрунтовано очікувати певних труднощів, з якими можуть стикнутися деякі вітчизняні ПВЛЗ при намаганні розробити настанову з якості для опису своєї ФСЯ. При цьому найбільш гострою нам бачиться не проблема формування структури такого документу чи підходить до його оформлення, а взагалі визначення концептуальної ролі настанови з якості для ФСЯ ПВЛЗ.

Метою наших досліджень стала розробка прикладних рекомендацій щодо розробки настанови з якості при формуванні ФСЯ на ПВЛЗ відповідно до чинних вимог GMP ЄС з урахуванням вимог і рекомендацій міжнародних стандартів ISO серії 9000 та досвіду провідних підприємств України.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Основні вимоги до настанови з якості (Quality Manual) як документу, що є обов'язковим для функціонування СУЯ, містить міжнародний стандарт ISO 9001:2008 (в Україні – національний стандарт ДСТУ ISO 9001:2009 [8], де цей документ названо «настанова щодо якості»). ISO 9001 вимагає від організацій, що впроваджують СУЯ, розробити та підтримувати настанову

з якості, яка охоплює сферу застосування СУЯ, і зокрема містить детальний опис та обґрунтування будь-яких вилучень (тобто обґрунтування невиконання з певних причин тих чи інших пунктів стандарту). Настанова також повинна містити задокументовані методики, встановлені для СУЯ (або посилання на них), та опис взаємодії процесів СУЯ [8, п. 4.2.2]. Ці вимоги є дуже загальними і вони, зважаючи на універсальність стандарту, не дають відповіді на питання «наскільки докладні мають бути обґрунтування вилучень та описи взаємодії процесів?», «яким чином складати такі описи?», «як робити посилання на методики виконання процесів СУЯ?» та інші.

Для допомоги організаціям, що впроваджують СУЯ, Міжнародна організація зі стандартизації видала стандарт ISO 10013 [6], який дещо докладніше описує розробку настанови з якості. Так, стандарт зазначає, що Настанова з якості є специфічною для кожної організації, тому у визначанні структури, форми, змісту або способу представлення опису документованої СУЯ передбачається певна гнучкість. Для малих організацій може бути доречним розміщення опису всієї СУЯ до однієї настанови, у тому числі всіх задокументованих методик, що їх вимагає ISO 9001. Для великих організацій доцільніше мати декілька настанов, що відбиватимуть їх глобальний, національний або регіональний рівень, а також мати складнішу ієрархію документації [6, п. 4.4.1]. Стандарт ISO 10013 рекомендує розмістити у Настанові з якості інформацію про організацію: назву, місце розташування, реквізити, засоби зв'язку, додаткову інформацію, таку, як напрямки господарської діяльності, стислі дані про історію та розміри організації. Отже, Настанова з якості може містити такі елементи:

- *Назва і сфера застосування* настанови, включаючи посилання на конкретний стандарт, на якому базується СУЯ підприємства. Для ПВЛЗ це, очевидно, буде національна Настанова з GMP та (при наявності) відповідні міжнародні стандарти (ISO 9001, ISO 14001, SA 8000, OHSAS, HACCP тощо).
- *Зміст* настанови з якості (з наведенням номеру, назви та сторінки для кожного розділу).
- Відомості про *аналізування, ухвалення і перегляд* Настанови (дата ухвалення, номер редакції, дата перегляду). У разі наявності змін, у Настанові або у відповідних додатках треба зазначати їх характер.
- *Політика та цілі у сфері якості* також можуть міститися у Настанові, або ж можуть бути дані відповідні посилання.

- *Опис структури організації* – ще один необхідний елемент Настанови. У такому описі демонструють розподіл відповідальності, повноважень і взаємозв'язки між підрозділами /процесами (наприклад, за допомогою схеми організаційної структури, карт послідовності робіт і (або) посадових інструкцій). Цей блок інформації може бути наведений безпосередньо в Настанові або посиланням на них.
- *Опис системи управління якістю* – основний елемент Настанови, який має демонструвати взаємозв'язок і взаємодію всіх процесів СУЯ (ФСЯ), а також містити посилання на відповідні документовані процедури, що регламентують ці процеси.
- *Додатки*. Настанова може містити додатки з допоміжною інформацією, наприклад: матриці відповідальності, органіграми, таблиці застосованих в межах СУЯ (ФСЯ) документів і форм записів тощо.

Опис архітектури системи управління якістю – це, на наш погляд, головний елемент Настанови з якості, і саме з цим елементом є найбільші проблеми, особливо на ПВЛЗ. Справа у тому, що опис СУЯ (ФСЯ) має демонструвати не просто перелік процесів і встановлених процедур, з яких складається ФСЯ, а й взаємозв'язок і взаємодію цих процесів. Однак, на більшості вітчизняних підприємств (і ПВЛЗ зокрема) процесний підхід, на якому базуються СУЯ (ФСЯ) і який не був обов'язковим з точки зору GMP, запроваджений досить формально, а отже опис такої системи також є суто формальним. Часто на українських підприємствах у Настанові з якості наводиться лише узагальнене графічне зображення переліку процесів, без деталізації і пояснення зв'язків між ними. Ми ж впевнені, що саме детальний опис процесної архітектури СУЯ може дати повне розуміння основ функціонування системи. Виходячи з цього, ми пропонуємо у відповідному розділі Настанови наводити графічне зображення процесної структури СУЯ з набором декомпонованих діаграм (наприклад, виконаних у нотації IDEF0), що наочно показують входи, виходи, ресурси та дії з управління стосовно кожного процесу, а також зв'язки між процесами, здійснювані через певні інформаційні та матеріальні потоки. Пропозиції щодо раціональних підходів до опису процесів СУЯ ми надавали у минулих публікаціях [2, 3 та ін.]. Вони також наведені у фаховій літературі з питань управління якістю.

Стосовно специфіки опису саме фармацевтичної системи якості можна стверджувати, що з виходом нових вимог GMP такі системи все більше наближаються до «традиційних» процес-

них СУЯ, регламентованих стандартом ISO 9001. Отже, структура опису ФСЯ може бути аналогічною СУЯ. Однак, враховуючи специфічність фармацевтичного виробництва і докладність відповідних нормативних вимог, можна рекомендувати ПВЛЗ здійснювати декомпозицію процесів своїх ФСЯ до більш детального рівня (у нотації IDEF0 – це 3-й, 4-й і, можливо, 5-й рівень). З одного боку, це ускладнює схеми з описом процесів, але з іншого – дає можливість передбачити зв'язки навіть між незначними операціями й процедурами. У свою чергу, це суттєво полегшує проведення підготовки й навчання робітників: набувається можливість більш чітко пояснити коло виконуваних конкретним виконавцем робіт/процедур, наочно відобразити початок і кінець їх виконання, умови контролю, зв'язок з іншими виконавцями тощо). Полегшується регламентація й документування процедур.

Роль Настанови з якості в межах ФСЯ не слід недооцінювати. Цей документ концептуально важливий для належного функціонування системи, адже саме у Настанові з якості має бути відображена вся сукупність різноманітних видів діяльності – від документообігу і кадрової роботи до технологічних процесів, самоінспекцій, метрологічного забезпечення виробництва тощо – які у сукупності й забезпечують належний рівень якості кінцевого продукту. Зв'язки між цими процесами, показані у Настанові з якості, дозволяють встановити правила і умови їх виконання, а сама Настанова може застосовуватись для важливих внутрішніх цілей (ознайомлення персоналу зі структурою ФСЯ, проведення інструктажів, навчання й атестації). Крім того, з Настановою обов'язково ознайомлюються зовнішні аудитори та інспектори (при проведенні сертифікаційних, діагностичних чи наглядових аудитів, інспектуванні підприємства), а також представники зацікавлених сторін (інвестори, акціонери, партнери, клієнти тощо). Цілком виправданою практикою слід вважати розміщення Настанови з якості на корпоративному сайті компанії, де з нею можуть ознайомитися всі бажачі. При цьому хибною є думка, що таким чином підприємство поширює певні комерційні таємниці. Насправді, всі дійсно цінні аспекти у версії Настанови з якості «для оприлюднення» можна показати лише у вигляді посилань на ті чи інші документи; головне – продемонструвати зацікавленим сторонам, що всі критично важливі для якості процедури розроблено, їх взаємозв'язок встановлено, обов'язки та повноваження розподілено, а всі необхідні документи актуалізовані і застосовуються у роботі. Таким чином, ПВЛЗ може значно підвищити свій імідж

підприємства, що зацікавлене у задоволенні потреб споживача на основі постійного опікування якістю продукції.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Зважаючи на викладене вище, можна зробити наступні висновки:

1. при розробці Настанови з якості згідно з оновленими вимогами GMP ЄС підприємства фармацевтичної сфери можуть застосовувати вимоги і рекомендації міжнародних стандартів ISO 9001 та ISO 10013, які більш детально описують цей документ;
2. для опису ФСЯ у Настанові з якості доцільно застосовувати графічні методи зображення процесів, наприклад – нотацію IDEF0;
3. при моделюванні структури процесів ФСЯ і їх графічному зображенні раціонально складати більш деталізовані описи виконуваних процедур та їх взаємозв'язків, для чого слід проводити декомпозицію щонайменш до 3-5 рівня (опис з усе більшою докладністю у вигляді ступінчатого «розкриття» об'єкту), особливо для процесів, що мають високі ризики для якості продукції;

Настанову з якості слід використовувати як демонстратор структури ФСЯ для внутрішніх (ознайомча робота з персоналом) і зовнішніх цілей (інформування зовнішніх сторін).

Розробка методичних рекомендацій щодо складання і застосування Настанови з якості ФСЯ ПВЛЗ є предметом наших подальших досліджень.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Кайдалова А.В. Розробка інтегрованої системи управління якістю ISO 9001:2000 / GMP на фармацевтичному підприємстві : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / Кайдалова Альбіна Володимирівна ; Нац. фармац. ун-т. – 2009. – 20 с.
2. Лебединец В.А. Первичные этапы формирования системы менеджмента качества фармацевтического предприятия / В.А. Лебединец, Т.А. Тахтаулова // Вестник Южно-Казахстанской Государственной Фармацевтической Академии. – 2011. – № 3(54). – С. 3-7.
3. Лебединец В.О. Регламентація документообігу в системі управління якістю фармацевтичного підприємства / В.О. Лебединец, С.М. Коваленко, Н.О. Тахтаулова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 5(19). – С. 15-21.

4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 – [Чинний від 2011-10-03]. – К. : МОЗ України, 2011. – 280 с. – (Настанова).
5. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) : СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 – [Чинний від 2011-10-03]. – К. : МОЗ України, 2011. – 30 с. – (Настанова).
6. Настанови з розробляння документації системи управління якістю : ДСТУ ISO/TR 10013:2003 – [Чинний від 2003-11-28]. – К. : Держспоживстандарт України, 2003. – 12 с. – (Національний стандарт України).
7. Портянко Т.М. Методичні підходи до впровадження процесного управління системою якості на фармацевтичному підприємстві / Т.М. Портянко, Н.А. Єфіменко, М.О. Білан // Вісник Чернігівського державного технологічного університету. – 2010. – № 42. – С. 260-264.
8. Системи управління якістю. Вимоги : ДСТУ ISO 9001:2009 – [Чинний від 2009-09-01]. – К. : Держспоживстандарт України, 2009. – 28 с. – (Національний стандарт України).
9. Шестопа О.А. Побудова інтегрованої системи якості на сучасному фармацевтичному підприємстві. Повідомлення I. Аналіз стандартів та розробка настанови з якості / О.А. Шестопа, Ю.В. Підпружников // Вісник фармації, 2008. – № 2 (54). – С. 38-42.
10. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use [електронний ресурс] / Режим доступу : http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol4/vol4-chap1_2013-01_en.pdf.

УДК 658.562.6.012

В.А. Лебединец, Е.С. Ромелашвили

ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ РУКОВОДСТВА ПО КАЧЕСТВУ ПРЕДПРИЯТИЯ ПО ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В статье проанализированы требования новой редакции GMP ЕС относительно фармацевтической системы качества предприятий по производству лекарственных средств в целом и руководства по качеству в частности. Обоснована рациональность использования международных стандартов ISO 9001 и ISO 10013 при разработке руководства по качеству для описания фармацевтической системы качества. Даны рекомендации по структуре, содержанию и практическому применению руководства по качеству, а также освещены подходы к описанию процессов фармацевтической системы качества.

Ключевые слова: руководство по качеству, предприятие по производству лекарственных средств, фармацевтическая система качества, надлежащая производственная практика (GMP), стандарт ISO 9001, стандарт ISO 10013.

UDC 658.562.6.012

V.A. Lebedinets, E.S. Romelashvili

APPROACHES TO DEVELOPING OF THE QUALITY MANUAL AT THE ENTERPRISE FOR MANUFACTURE OF MEDICAL PRODUCTS

In article requirements of new edition GMP EU concerning pharmaceutical quality system of the enterprises for manufacture of medical products as whole and quality manuals in particular are analyzed. Rationality of use of international standards ISO 9001 and ISO 10013 is proved by working out of a quality manual for the description of pharmaceutical quality system. Recommendations about structure, content and practical application of a quality manual are made, and also approaches to the description of processes of pharmaceutical quality system are covered.

Key words: quality manual, the enterprise for manufacture of medical products, pharmaceutical quality system, good manufacturing practice (GMP), standard ISO 9001, standard ISO 10013.

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Кафедра управління якістю НФаУ

Тел.: 68-56-71, 097 943-08-32

Надійшла до редакції:

15.04.2013