

Министерство образования и науки Российской Федерации  
Ярославский государственный университет им. П. Г. Демидова  
Кафедра органической и биологической химии

**А. В. Цивов**  
**В. Ю. Орлов**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
СИСТЕМА КАЧЕСТВА  
И НАДЛЕЖАЩИЕ  
ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ПРАКТИКИ**

Учебно-методическое пособие

Ярославль  
ЯрГУ  
2018

УДК 615.1(075)  
ББК Л66я73  
Ц58

*Рекомендовано  
Редакционно-издательским советом университета  
в качестве учебного издания. План 2018 года*

Рецензент  
кафедра органической и биологической химии ЯрГУ

**Цивов, Алексей Владимирович.**  
Ц58 Фармацевтическая система качества и надлежащие производственные практики : учебно-методическое пособие / А. В. Цивов, В. Ю. Орлов ; Яросл. гос. ун-т им. П. Г. Демидова. — Ярославль : ЯрГУ, 2018. — 48 с.

Пособие призвано помочь студентам сформировать представление об организации производства лекарственных средств в соответствии с фармацевтической системой качества — основным механизмом обеспечения качества продукции на фармацевтическом предприятии, знакомит с концепцией надлежащих практик GxP, регламентирующих прохождение всех этапов жизненного цикла лекарственных средств.

Содержит сведения об актуальной международной документации, включающей в себя стандарты серии ISO, ICH, о документах, регламентирующих стандарты GxP и GMP в Российской Федерации.

Предназначено для студентов, изучающих дисциплину «Фармацевтическая система качества и надлежащие производственные практики».

УДК 615.1(075)  
ББК Л66я73

© ЯрГУ, 2018

# **1. Формирование современных представлений о системах управления качеством. Понятие о качестве продукции.**

## **Фармацевтическая система качества**

Современная система менеджмента качества (СМК) — это система менеджмента для руководства и управления организацией применительно к качеству (работы, выпускаемой продукции и т. п.). Это организационная структура предприятия, которая включает взаимодействующий управленческий персонал, реализующий функции управления качеством на данном предприятии установленными методами в соответствии с действующим законодательством.

СМК на предприятиях стали создаваться в связи с развитием деятельности по управлению качеством продукции. Жесткая конкуренция и повышение роли качества продукции как основы конкурентоспособности способствовали переходу предприятий от разрозненных элементов управления качеством к формированию единой, комплексной системы управления, которая учитывает все факторы, влияющие на качество.

В результате СМК стала одной из систем управления предприятием наряду с системами управления персоналом, производством и т. п. Внедрение СМК позволяет организовать и проводить плановую, регулярную работу по управлению качеством, что повышает стабильность качества всей выпускаемой продукции. СМК служит дополнительной гарантией качества для заказчиков, что оказывает влияние на заключение контрактов. В мировой торговле это привело к появлению серии международных стандартов ISO 9000 на системы качества и позднее — к развитию сертификации этих систем независимыми органами.

Разберемся, что же включает в себя понятие «качество продукции».

**Качество (quality)** — степень соответствия присущих объекту характеристик установленным требованиям (ISO 9000).

Качество — степень соответствия продукции, системы или процесса установленным требованиям (ICH Q6a)

Термин «качество» может применяться с такими прилагательными, как «плохое», «хорошее» или «превосходное».

Термин «присущий», являющийся противоположным термину «присвоенный», означает имеющийся в чем-то, особенно если это относится к постоянным характеристикам.

**Требование (requirement)** — потребность или ожидание, которое установлено, обычно предполагается или является обязательным.

Слова «обычно предполагается» означают, что это общепринятая практика организации, ее потребителей и других заинтересованных сторон, когда предполагаются рассматриваемые потребности или ожидания.

Для обозначения конкретного вида требования могут применяться определяющие слова, например такие, как требование к продукции, требование к системе качества, требование потребителя.

Установленным является такое требование, которое определено, например, в документе. Требования могут выдвигаться различными заинтересованными сторонами.

Требование к качеству фармацевтической продукции — документально изложенный критерий, который должен быть выполнен, если требуется соответствие документу, и по которому не разрешены отклонения.

**Градация (grade)** — класс, сорт, категория или разряд, соответствующий различным требованиям к качеству продукции, процессов или систем, имеющих то же самое функциональное применение.

**Удовлетворенность потребителей (customer satisfaction)** — восприятие потребителями степени выполнения их требований.

Жалобы потребителей являются общим показателем низкой удовлетворенности потребителей, однако их отсутствие не обязательно предполагает высокую удовлетворенность потребителей.

Даже если требования потребителей были с ними согласованы и выполнены, это не обязательно обеспечивает высокую удовлетворенность потребителей.

**Компетентность (competence)** — продемонстрированная способность применять знания и навыки на практике.

Основной идеей обеспечения качества ЛС является использование такой организации производства, при которой выпустить продукцию с нарушениями установленных требований к качеству

было бы невозможно или маловероятно, т. е. разработка и создание системы менеджмента качества на предприятии.

**Система менеджмента качества** — это часть системы управления организации, которая ориентирована на достижение результатов, основанных на целях качества, удовлетворении нужд и ожиданий ее заказчиков.

**Менеджмент** (от англ. *management* — управление, руководство) — скоординированная деятельность по руководству и управлению. Менеджмент представляет собой такой способ управления, который предполагает умение поставить цель, спланировать, обеспечить выполнение, провести анализ, наметить улучшения.

Систему менеджмента качества организации можно рассматривать как совокупность

- организационной структуры,
- процессов,
- процедур,
- ответственности,
- полномочий,
- ресурсов,

необходимых для достижения целей организации в области качества.

Существует восемь основных принципов, которые необходимо соблюдать при формировании системы менеджмента качества на предприятии (см. рис. 1.1).



Рис. 1.1. Восемь принципов системы менеджмента качества предприятия

**Принципы**  
**системы менеджмента качества предприятия**

<b>Принцип</b>	<b>Суть принципа</b>
1. Ориентация на потребителя	Мы зависим от своих потребителей и потому должны понимать их текущие и будущие потребности, выполнять их требования и стремиться превзойти ожидания.
2. Лидерство руководства	Руководители-лидеры обеспечивают единство цели и направления деятельности организации, создают и поддерживают внутреннюю среду, в которой работники могут быть вовлечены в решение задач.
3. Вовлечение работников	Работники всех уровней — основа организации. Полное вовлечение работников дает возможность с выгодой использовать их способности.
4. Системный подход	Выявление, понимание и управление взаимосвязанными процессами как системой вносит вклад в результативность и эффективность организации при достижении ее целей.
5. Процессный подход	Желаемый результат достигается эффективней, когда деятельностью и соответствующими ресурсами управляют как процессом.
6. Постоянное улучшение	Адаптация к меняющимся внешним условиям, улучшение организации путем сокращения издержек, повышения уровня образованности, мотивации и гибкости работников, обеспечения готовности осваивать новые виды бизнеса.
7. Принятие решений на основе фактов	Эффективные решения основываются на анализе данных.
8. Взаимовыгодные отношения с поставщиками	Отношения взаимной выгоды повышают способность обеих сторон создавать ценности.

Для внедрения СМК на предприятии необходимо придерживаться следующих принципов стратегического планирования:

- проведение оценки степени готовности предприятия к внедрению СМК; разработка проекта внедрения СМК;
- создание временной рабочей группы по формированию СМК, распределение ответственности и полномочий, подготовка распоряжений по предприятию;
- разработка политики в области качества предприятия, ознакомление сотрудников с предстоящими переменами;
- разработка стратегических целей в области качества, информирование руководителей подразделений и сотрудников.

Модель внедрения системы менеджмента качества на предприятии представлена на рис. 1.2.

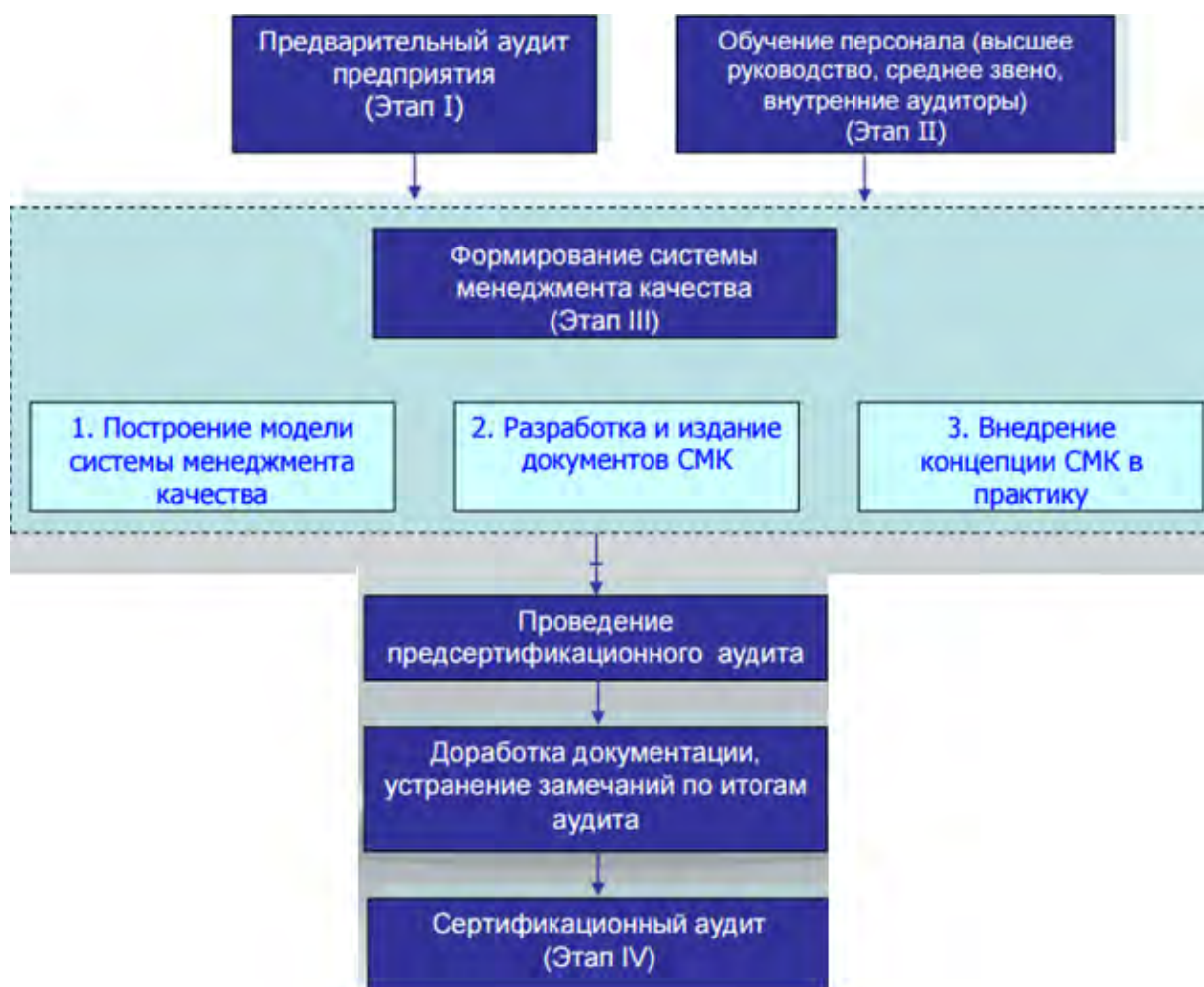


Рис. 1.2. Модель внедрения СМК на предприятии

Обеспечение качества фармацевтической продукции — главная задача руководства предприятия, и она требует участия и ответственности персонала различных подразделений предприятия-производителя или компании на всех ее уровнях, а также поставщиков и дистрибьюторов.

Для этого на предприятии должна быть всесторонне разработанная и правильно функционирующая **фармацевтическая система качества (ФСК)** — частный случай системы менеджмента качества применительно к фармацевтическому производству. ФСК должна включать надлежащую производственную практику и управление рисками для качества лекарственных средств. Система должна быть полностью документирована, а ее эффективность — постоянно контролироваться.

Все части ФСК должны быть надлежащим образом обеспечены компетентным персоналом, достаточным количеством соответствующих помещений, оборудования и технических средств. Владелец лицензии на производство и уполномоченное(-ые) лицо(-а) дополнительно несут юридическую ответственность.

Фармацевтическая система качества должна учитывать все факторы, определяющие качество продукции при фармацевтическом производстве: персонал, инфраструктура, производственная среда, технологии, процедуры сырье, материалы и прочее. При разработке ФСК необходимо руководствоваться требованиями стандарта «Надлежащей производственной практики GMP» 42-4.0.2016, а также документами ISO 9001, ICH Q10.

Основные идеи управления качеством ЛС, надлежащей производственной практики и управления рисками для качества взаимосвязаны. Управление качеством — всеобъемлющее понятие, включающее все вопросы, влияющие на качество продукции. Это совокупность организационных мер, принимаемых для гарантии соответствия качества ЛС их назначению. Управление качеством, таким образом, включает разработку и поддержание действующей ФСК с обязательным соблюдением правил «Надлежащей производственной практики GMP».

Согласно стандарту, принятому в Российской Федерации (приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств», глава 1, пункт 5), при разработке фар-



мацевтической системы качества на предприятии необходимо придерживаться следующих положений:

1. Производитель должен производить лекарственные средства так, чтобы гарантировать их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье или протоколу клинического исследования и исключить риск, связанный с неудовлетворительными безопасностью, качеством, эффективностью.

2. Ответственность за выполнение этих требований несет руководство производителя. Их выполнение требует надлежащего исполнения своих обязанностей персоналом различных подразделений производителя на всех уровнях, поставщиками и организациями оптовой торговли лекарственными средствами.

3. Для достижения этих целей производитель должен разработать и обеспечить правильное функционирование фармацевтической системы качества, которая включает выполнение требований правил GMP и осуществление управления рисками для качества. Производитель должен документально оформить фармацевтическую систему качества и контролировать ее эффективность.

4. Для функционирования всех элементов фармацевтической системы качества производитель должен обеспечить наличие квалифицированного персонала, надлежащих помещений, оборудования и технических средств.

5. Основные принципы управления качеством организации производства и контроля качества и управления рисками для качества являются взаимосвязанными.

## **2. Фармацевтическая система качества согласно ICH Q10. Этапы внедрения ФСК на предприятии**

В 1990 г. был создан Международный совет по гармонизации ICH (The International Council for Harmonisation — ICH) — организация, объединяющая регуляторные органы стран Европы, Японии и США, которые контролируют исследования, регистрацию лекарственных средств и фармацевтическую промышленность.

Документы ICH, распределенные на категории:  
Q (Quality — Качество),

S (Safety — Безопасность),  
 E (Efficacy — Эффективность),  
 M (Multidisciplinary — Междисциплинарные),  
 являются основой регламентирующей документации всего мира и находят широкое применение при разработке документации на фармацевтическом производстве.

Документ ICH Q10 представляет собой структуру фармацевтической системы качества (см. рис. 2.1), которая применима на всех стадиях жизненного цикла ЛС.



Рис. 2.1. Структура фармацевтической системы качества предприятия согласно документу ICH Q10

Понятие «фармацевтическая система качества», представленное в документе ICH Q10, основано на подходах ICH, стандартах ISO и принципах GMP. Согласно ICH Q10 фармацевтическая система качества делает акцент на четырех специфических элементах системы:

1. Анализ со стороны высшего руководства.
2. Система мониторинга процессов и качества продукции.
3. Система управления изменениями.
4. Система корректирующих и предупреждающих действий (**CAPA — corrective and preventive action**).

Указанные элементы системы качества частично описаны в Руководстве GMP, и Руководство ICH Q10 больше направлено на их усиление и стимулирование подхода к качеству с позиции жизненного цикла продукта.

В соответствии с ICH Q10 фармацевтическую систему качества необходимо документально оформить в виде руководства по качеству (**Quality Manual**), принять политику в сфере качества и подтверждать ее достижением запланированных целей по качеству.

При разработке новой ФСК или при модификации существующей системы необходимо учитывать объемы и сложность деятельности предприятия. В структуру системы должны быть включены соответствующие принципы управления рисками, в том числе использование соответствующих инструментов. Хотя некоторые аспекты системы могут применяться в деятельности всего предприятия, а другие только к определенным участкам, эффективность внедрения системы, как правило, должна быть продемонстрирована на уровне одного производственного участка.

Согласно ICH Q10 фармацевтическая система качества, предназначенная для производства ЛС, должна гарантировать, что:

- реализация продукции достигается с помощью разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного совершенствования системы, которая дает возможность постоянно поставлять продукцию с соответствующими показателями качества;
- знаниями о продукции и процессах управляют на протяжении всех стадий жизненного цикла;
- ЛС разработаны и исследованы с учетом требований надлежащей производственной практики;
- операции по изготовлению и контролю качества четко специфицированы и соответствуют правилам надлежащей производственной практики;
- четко определены ответственность и обязанности руководства;

- осуществлены мероприятия по производству, поставке и использованию надлежащего исходного сырья и упаковочных материалов, по выбору и контролю поставщиков и для того, чтобы проверить, что каждая поставка получена из утвержденной цепи поставок;

- разработаны процедуры, обеспечивающие управление внешней (аутсорсинговой) деятельностью;

- установлено контролируемое состояние, поддерживаемое с помощью разработки и использования систем эффективного контроля и мониторинга параметров процесса и качества продукции;

- результаты контроля продукции и процессов учитывают при выпуске серии, при расследовании отклонений и для принятия предупредительных действий, чтобы избежать потенциальных отклонений в будущем;

- проведен необходимый контроль промежуточной продукции, прочий производственный контроль и валидация;

- готовая продукция правильно произведена и ее качество проверено в соответствии с установленными методиками;

- оказывается содействие постоянному улучшению с помощью внедрения усовершенствований качества, соответствующих текущему уровню знаний о процессе и продукции;

- осуществляется оценка запланированных изменений и их утверждение перед внедрением, запрашивается разрешение компетентного уполномоченного органа;

- после внедрения любого изменения проводится его оценка и подтверждение того, что цели в области качества были достигнуты и что изменение не привело к непреднамеренному негативному влиянию на качество ЛС;

- при расследовании отклонений, предполагаемого брака продукции и других проблем применяется соответствующего уровня анализ основных причин. Они могут быть определены с использованием принципов управления рисками для качества. В случаях, когда истинная основная причина проблемы не может быть определена, следует уделять внимание идентификации наиболее вероятной причины и ее исследованию. После исследования должны быть осуществлены соответствующие корректирующие и предупреждающие действия (CAPAs);

- ЛС не реализовываются и не поставляются до того, как уполномоченное лицо не засвидетельствует, что каждая серия продукции была изготовлена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и других распоряжений по изготовлению, контролю и выпуску ЛС;

- осуществлены достаточные меры, гарантирующие, насколько возможно, что качество ЛС поддерживается в течение всего срока годности при их хранении, распределении и последующем обращении;

- процедура проведения самоинспекции или аудита качества, по которой регулярно оценивают эффективность и пригодность ФСК.

### **Этапы внедрения фармацевтической системы качества на предприятии**

1. Обучение всего персонала основам менеджмента качества, включая идеологию процессного и системного подходов, применение статистических методов управления процессами (SPC) и т. д.

2. Распределение всей деятельности на отдельные взаимосвязанные процессы, их наглядное описание и документирование в соответствии с ISO 9001/GxP.

3. Разработка параметров и критериев оценки процессов. Распределение ответственности и полномочий в рамках каждого процесса.

4. Внедрение всей разработанной модели в практику.

5. Обширное и систематическое проведение внутренних аудитов, выявление несоответствий и разработка корректирующих и предупреждающих действий для устранения причин их возникновения.

6. Регулярный анализ ФСК со стороны руководства.

7. Внедрение в постоянную практику процедур обратной связи с персоналом и потребителями.

8. Повсеместное выполнение корректирующих и предупреждающих действий, мотивация персонала на поиск и устранение любых несоответствий.

### **3. Анализ со стороны высшего руководства.**

#### **Процессный подход**

Проведение анализа руководством необходимо для оценки пригодности и эффективности системы качества, для принятия решений об изменениях и улучшениях.

С позиции стандарта ISO 9001, в котором описан анализ со стороны руководства, приемлемы разные подходы с учетом конкретных особенностей работы компании, поэтому необходима определенная гибкость, т. е. анализ следует организовать таким образом, чтобы представителям высшего руководства было удобно его проводить и чтобы все руководители в полной мере в нем участвовали.

Анализ может осуществляться постоянно или же периодически. Определенные функции по анализу следует делегировать на разные уровни управления в компании.

Высшее руководство несет основную ответственность за наличие эффективной ФСК и необходимых ресурсов для нее, за то, что обязанности, ответственность и полномочия определены, доведены до сведения персонала и внедрены в организации.

Очень важно лидерство высшего руководства и его активное участие в функционировании ФСК. Такое лидерство должно гарантировать поддержку ФСК и заинтересованность персонала на всех уровнях и на всех участках организации.

В ходе анализа со стороны руководства необходимо оценивать:

- результаты самоинспекций, внешних аудитов и аудитов клиентов;
- результаты измерения удовлетворенности потребителя, включая жалобы и рекламации;
- результаты мониторинга процессов и качества продукции;
- выполнение запланированных действий, включая CAPA;
- соответствие политике в сфере качества и степень достижения целей по качеству;
- влияние предполагаемых изменений и т. п.

Частью анализа со стороны руководства считается оценка периодического обзора качества ЛС, заявленного в главе 1 руководства GMP ЕС. Результатом анализа со стороны руководства, как правило, являются решения в виде приказов, распоряжений

и планов по улучшению процессов, продукции, распространению необходимых знаний и выделении / оптимизации ресурсов.

Одним из основных принципов ФСК является процессный подход. Понятие «процесс» означает выполнение операции, имеющей цели и задачи, систему корректирующих и предупреждающих действий, включающей исходное сырье и ресурсы и приводящей к получению продукции данного процесса. Схематично элементы процессного подхода представлены на рис. 3.1.



Рис. 3.1. Процессный подход в фармацевтической системе качества

Формирование каждого процесса, описываемого в ФСК, необходимо увязать с соответствующими требованиями надлежащих практик GxP и нормативной документации (НД). Требования GxP нужно понимать как требования к результатам тех или иных процессов ФСК, исходя из которых формулируются цели и задачи, показатели мониторинга и оценки. При формулировке целей и задач предприятия с учетом всех соответствующих требований определяют процессы ФСК и описывают их взаимодействие, документируют алгоритмы их выполнения. Определяются параметры и критерии оценки процессов. Распределяются ответственность и полномочия.

Таким образом, ФСК представляет собой упорядоченный алгоритм выполнения работ, влияющих на качество продукта, при котором минимизируются риски возникновения несоответствий. ФСК нацелена на получение продукта с четко заданными параметрами (качество «встраивается» на этапах разработки

и производства) и снижает необходимость в масштабном контроле готовой продукции. Базовую основу ФСК рационально формировать в соответствии с положениями стандартов GMP ISO серии 9000, описывающими систему взаимосвязанных процессов, влияющих на соответствие продукции требованиям.

#### **4. Документирование процессов ФСК. Руководство по качеству (Quality Manual). Порядок внедрения документации ФСК**

В соответствии с п. 5.3 стандарта ISO 9004-1 «Управление качеством и элементы системы качества — ч. 1: Руководящие указания»:

Все элементы, требования и положения, принятые организацией для своей системы качества, должны быть документированы в форме политики качества и процедур и должны быть систематизированы, упорядочены и доступны для понимания.

Доказать соответствие ФСК установленным требованиям можно тогда, когда система представлена в документированном виде. Документированная система должна быть прослеживаемой и понятной для проверяющих и для пользователей. Объем документации ограничивается областью практического применения.

Соответствующая документация необходима для выполнения следующих задач:

- 1) оценивания систем качества;
- 2) достижения требуемого качества;
- 3) улучшения качества;
- 4) поддержания улучшений.

При проверке ФСК документальное оформление методик является объективным доказательством того, что процесс был определен, методики одобрены и находятся под управлением. По внедренным, развернутым и документально оформленным методикам можно с уверенностью установить правильность производимых операций, измерить текущие рабочие характеристики. Кроме того, документированные процедуры, применяемые в соответствии со стандартом, необходимы для поддержания выгод от деятельности по улучшению качества.



Под документированием ФСК понимается деятельность по установлению структуры и состава документации и управлению ею. Документирование включает разработку документации и управление документацией в ходе функционирования ФСК.

Цель документирования ФСК заключается в создании организационно-методической и нормативной основы для построения и функционирования СК, соответствующей рекомендациям и требованиям стандартов ISO серии 9000.

### **Основными задачи документирования:**

- 1) установление и нормирование требований к выполнению работ в ФСК;
- 2) обеспечение воспроизводимости процессов административного управления качеством;
- 3) регулярная регистрация фактических данных о качестве продукции и состоянии ФСК в ходе ее функционирования и совершенствования;
- 4) обеспечение идентификации и прослеживаемости продукции и измерительного оборудования;
- 5) закрепление лучших традиций и накопленного опыта организации и проведения работ в системе качества;
- 6) разрешение и предупреждение спорных вопросов в процессе деятельности в системе качества; обеспечение проверяемости и оценки качества продукции и ФСК.

**Документация ФСК** — это комплект документов, необходимых для надлежащего функционирования системы качества и обеспечения качества продукции.

**Документ ФСК** — это любой материальный носитель информации с реквизитами, позволяющий идентифицировать данную информацию. Документ создает механизм действия на всех уровнях управления.

Исходя из цели и задач документирования создаваемая на предприятии документация ФСК должна отвечать ряду требований. Документация должна быть:

- 1) **системной**, т. е. определенным образом структурированной, с четкими внутренними связями между элементами системы качества; должна давать представление как о системе качества

в целом, так и о каждом отдельном ее элементе. Системность документации выражается в том, что она выступает неотъемлемой частью документации общей системы управления предприятием;

2) **комплексной**, т. е. охватывать все аспекты деятельности в ФСК (организационные, экономические, технические, правовые, социально-психологические, методические);

3) **полной**, т. е. содержать исчерпывающую информацию обо всех процессах и процедурах, выполняемых в ФСК, а также о способах регистрации данных о качестве. При этом объем документации должен быть минимальным, но достаточным для практического применения, т. к. включение несущественных документов приведет к нерациональному использованию труда, усложнению процессов обеспечения качества;

4) **адекватной** рекомендациям и требованиям стандартов ISO 9000. Каждый документ ФСК должен содержать положения, соответствующие конкретным рекомендациям или требованиям определенного стандарта ISO. С этой целью целесообразно во вводной части каждого документа системы давать точную ссылку на конкретный раздел или пункт стандарта, в соответствии с которым разработан данный документ;

5) **реально выполнимой**, т. е. должна содержать только практически выполнимые требования (нельзя устанавливать невыполнимые на данный момент требования, за исключением требований, которые могут быть реализованы после выполнения определенных плановых мероприятий при внедрении документа);

6) **идентифицируемой** (т. е. каждый документ ФСК должен иметь соответствующее наименование, условное обозначение и код, позволяющий определить его принадлежность к определенной части системы);

7) **адресной**, т. е. каждый документ ФСК должен быть предназначен для определенной области применения и адресован конкретным исполнителям;

8) **актуализированной**. В документации ФСК и отдельных ее элементах своевременно должны отражаться изменения, в соответствии со стандартами ISO 9000, а также изменениями условий обеспечения качества на предприятии;

9) **простой для понимания** пользователям (руководителям, специалистам, исполнителям, аудиторам). Текст должен быть

кратким, точным, не допускающим двояких толкований, логически последовательным, иллюстрированным схемами, диаграммами, таблицами (при необходимости). Положения документа не должны противоречить друг другу и положениям других документов;

10) **санкционированной**, т. е. каждый документ системы и документация в целом должны утверждаться или подписываться полномочными должностными лицами.

Несоблюдение одного из этих требований делает документацию ФСК неполноценной и уменьшает ее эффективность.

Важным при документировании ФСК является определение структуры и состава документации. Обычно структуру ФСК представляют в виде пирамиды документации (рис. 4.1).



Рис. 4.1. Иерархия документов фармацевтической системы качества

К уровню А относится «Руководство по качеству» для всего предприятия. Оно содержит сформулированную политику предприятия в области качества, цели по качеству и утвержденную организационную структуру производства.

К уровню Б относятся общеорганизационные и процедурные документы, регламентирующие деятельность в элементах системы качества. Документы данного уровня устанавливают распределение ответственности и полномочий в области качества и информа-

ционные потоки в системе качества, т. е. эти документы не содержат технические требования, а носят организационный характер.

К уровню В относятся рабочие процедуры и инструкции, подробно описывающие порядок и методы выполнения отдельных работ в системе качества.

**Всю документацию ФСК по ее назначению делят на две группы:**

- документация, предназначенная для построения и функционирования ФСК, обеспечивающая понимание протекающих в ней процессов. Основными документами первой группы являются руководство по качеству, стандарт предприятия, процедура качества, методика качества, инструкция по качеству и план качества;
- документация, предназначенная для подтверждения соответствия установленным требованиям по качеству, для проверки эффективности самой системы, т. е. данные о качестве.

**Руководство по качеству (Quality Manual)** — это документ, излагающий политику в области качества и описывающий систему качества предприятия.

Согласно стандарту ISO 9004-1 руководство по качеству является основным документом, используемым для подтверждения и описания документированной системы качества. Это основополагающий документ ФСК, который служит «справочником» для поддержания СК в рабочем состоянии.

«Главное назначение Руководства по качеству состоит в том, чтобы определить и обозначить структуру ФСК, одновременно выполняя роль постоянного справочного пособия по внедрению и поддержанию в рабочем состоянии данной системы» (ISO 9004-1).

Также разработан международный стандарт ISO 10013-95 «Руководящие указания по разработке Руководств по качеству». Он содержит руководящие указания по разработке, подготовке и управлению руководством по качеству. В результате руководство по качеству отражает документированные процедуры СК в соответствии с требованиями семейства международных стандартов ISO 9000.

Руководство по качеству должно содержать описание процедур ФСК, предназначенных для общего планирования и управле-

ния деятельностью, влияющей на качество. В нем должны быть перечислены все применяемые элементы стандарта на ФСК, необходимые предприятию (организации). Документированные процедуры, не связанные с применяемым стандартом на ФСК, но необходимые для управления деятельностью, должны дополнительно быть указаны в руководстве.

**Руководство по качеству может применяться для таких целей:**

- 1) изложение политики предприятия в области качества;
- 2) описание и внедрение эффективной ФСК;
- 3) обеспечение и улучшения управления процедурами и облегчение деятельности по обеспечению качества;
- 4) обеспечение документированной базы для проведения проверки ФСК;
- 5) обеспечение непрерывности функционирования ФСК и реализации ее требований в меняющихся условиях;
- 6) подготовка персонала согласно требованиям ФСК;
- 7) демонстрация соответствия ФСК требованиям к качеству в аутсорсинговой деятельности.

В структуру руководства по качеству входят четкая политика предприятия в области качества, цели и руководящие документированные процедуры предприятия (организации). Структура руководства должна соответствовать структуре выбранного стандарта ISO на систему качества.

На крупных фирмах документация на ФСК может быть подготовлена в форме «Общего руководства по качеству», описывающего систему менеджмента качества, «Руководства по качеству» для различных подразделений предприятия, специализированных «Руководств по качеству» для отдельных элементов системы (при проектировании, материально-техническом снабжении, работе над проектом, в инструкциях по эксплуатации).

Каждое организационное подразделение, включенное в систему качества, должно иметь подробное и специфическое для своей области деятельности руководство по качеству. После принятия решения о документальном оформлении ФСК, подготовка руководства осуществляется компетентной группой, уполномоченной руководителем предприятия.

### **Подготовительные действия включают:**

1. Определение стандарта ISO на систему качества.
2. Составление перечня процедур, реализуемых в системе качества.
3. Сбор сведений о системе качества от ее пользователей.
4. Определение структуры и формы руководства по качеству.
5. Классификация имеющихся документов системы качества в соответствии с принятой структурой и формой руководства по качеству.

«Руководство по качеству» — это визитная карточка предприятия, поэтому оно должно быть составлено четко и тщательно, быть актуальным документом, отражающим деятельность предприятия.

Разработка карт процессов и процедур является одной из самых трудоемких и длительных задач в ходе внедрения ФСК. В решении этой задачи принимают участие сотрудники, находящиеся на различных уровнях управления организацией — от высшего руководства до рядовых исполнителей.

Высшее руководство должно определить состав процессов и основные их результаты. Руководителям организации необходимо выработать подробное описание процесса — определить, какие подразделения задействованы в процессе, какие показатели следует получать из процесса. На основании этого описания на более низких уровнях управления должна проводиться детализация процессов.

На уровне ответственных за отдельные процессы осуществляется описание последовательности и взаимодействия процессов — т. е. ответственным за процессы необходимо определить **входы** и **выходы** процессов, взаимосвязь процессов через эти входы и выходы, логику выполнения и наиболее важные показатели процессов по времени, стоимости, производительности и т. п.

На уровне руководителей подразделений осуществляется детализация процессов до взаимодействия между различными подразделениями; определяются этапы процессов, состав ресурсов, измеримые показатели процессов. Основная работа по разработке процессов и процедур системы качества осуществляется группой внедрения ФСК и руководителями подразделений.

На уровне исполнителей определяется алгоритм выполнения операций на рабочих местах. Этот алгоритм работы создается при необходимости для наиболее ответственных операций процесса и в основном касается технологических операций. В том случае, когда организация небольшая — уровни управления совмещаются, тогда совмещаются и работы по документированию процессов.

### **Порядок работы по документированию процессов:**

**1) определение последовательности и взаимодействия процессов.** В выполнении этой работы задействованы и руководители организации, и ответственные за процессы. Определение последовательности и взаимодействия процессов включает выявление состава процессов, событий, которые считаются началом процесса и его завершением, определение способов описания процессов, входов и выходов процессов, определение степени документирования и детальности описания процессов;

**2) определение критериев и методов управления процессами:** необходимо определить основные и промежуточные результаты процессов, установить критерии для осуществления контроля, измерения и анализа процессов, определить наиболее важные показатели процессов, установить наиболее подходящие методы сбора этих показателей;

**3) определение ресурсов и информации, используемых в процессе:** определяются виды ресурсов, используемых в процессе, источники внешней и внутренней информации о процессе, состав данных о процессе, документированные сведения о процессе;

**4) определение необходимых методов контроля процессов:** необходимо установить способы контроля процессов, объем и частоту проведения измерений показателей процессов, методы анализа результатов контроля процессов, назначить ответственных за проведение контроля.

Как правило, работы по документированию процессов имеют некоторую цикличность. Изначально создается вариант работы по процессу в соответствии с требованиями стандарта ISO 9001, далее этот вариант согласовывается с участниками данного процесса и внедряется в работу. На него накладываются ограничения, связанные с возможностью реализации процесса, в результате чего некоторые требования могут оказаться невыполненными. В процесс

вносят изменения, и цикл повторяется. В итоге появляется вариант работающего процесса, удовлетворяющий требованиям системы качества и приемлемый для организации с точки зрения возможности реализации этих требований.

Следующим этапом построения и внедрения ФСК является разработка базовых процедур системы качества и руководства по качеству. Определенного порядка, что в какой последовательности создавать и разрабатывать, стандарт не устанавливает. Поэтому сначала разрабатывают процедуры ФСК, затем составляют описания процессов.

### **Процедуры, которые должны быть разработаны:**

- **Процедура управления документацией** — когда разработаны схемы процессов, весь состав документации ФСК уже определен и понятны все этапы создания, работы, и изменения этих документов. Поэтому в процедуре становится гораздо легче определить, каким образом можно реализовать все требования стандарта по управлению документацией.

- **Процедура управления записями** — при осуществлении процессов устанавливается состав необходимых записей о качестве, из процессов становится понятно, на каких операциях эти записи появляются и кто с ними работает, поэтому в процедуре остается только обобщить правила работы с записями по всем процессам организации.

- **Процедура внутренних аудитов** — эта процедура, как правило, не зависит от основных процессов организации и может разрабатываться в любой момент создания ФСК.

- **Процедура управления несоответствующей продукцией** — все виды несоответствий должны быть определены в картах процессов, поэтому в процедуре можно будет только обобщить действия по управлению несоответствиями из карт процессов.

- **Процедуры корректирующих и предупреждающих действий** — в них устанавливается обобщенный порядок проведения корректирующих и предупреждающих действий.

Руководство по качеству обычно разрабатывается после завершения документирования процессов и разработки процедур системы качества.



## **Порядок внедрения документации ФСК**

Внедрение документации ФСК является одной из самых сложных задач, т. к. предполагает изменение в работе сотрудников. Такие изменения могут происходить достаточно долго, поэтому часто разработку и внедрение документации совмещают по времени, до завершения разработки всех процедур и описания процессов ФСК.

В общем виде порядок внедрения документации ФСК состоит из следующих действий:

1. Разрабатывается первоначальный вариант описания процесса или процедуры ФСК, который согласовывается с ответственными за процесс либо участниками процесса.

2. Следующим шагом является обучение сотрудников, задействованных в процессе, работе по документированной процедуре или карте процесса (что они должны делать в соответствии с процессом, какие изменения в их работе произошли с введением в действие карты процесса или процедуры).

3. В ходе работы по карте процесса выясняются нюансы и уточнения. Такие корректировки собираются и анализируются в результате контроля исполнения процедуры либо карты процесса. Контроль исполнения процедур осуществляет команда внедрения ФСК или ответственные за процесс.

4. На основании полученных данных в процедуру либо карту процесса вносятся корректировки. После чего в работу принимается окончательный вариант карты процесса или процедуры.

## **Выбор средств документирования ФСК**

Для документирования процессов и процедур ФСК могут применяться различные информационные системы и средства автоматизации. Эти средства значительно сокращают трудоемкость работ по подготовке документации, управление этой документацией в ходе работы ФСК. Большинство программных средств, применяемых для документирования процессов и процедур ФСК, содержит графические и текстовые возможности представления процессов. Графические — для удобства демонстрации основных компонент схемы процесса. Текстовые — для обеспечения точного определения компонентов и связей процессов. Выбор средств документирования зависит от ряда критериев.

Первым критерием выбора программных средств является простота, понятность для сотрудников и выразительность средств изображения схем процесса, т. к. с картами процессов и с процедурами будут работать в дальнейшем сотрудники организации, а не ограниченный круг лиц, которые входят в группу внедрения ФСК.

Следующий критерий — полнота описания процесса: при выборе программы необходимо посмотреть, есть ли возможность вносить какую-либо поясняющую и справочную информацию о процессах и насколько удобно пользоваться такой информацией при работе с документацией.

Степень знакомства с методами описания процессов — необходимо учитывать степень знакомства с методами группы внедрения ФСК и сотрудников, которые будут работать по картам процессов и документированным процедурам.

Степень независимости методов от технической реализации в информационных и коммуникационных системах — это технический критерий, связанный с возможностью организации технически обеспечить документирование процессов с помощью программных средств.

Критерий, связанный с возможностью применения карт процессов и документированных процедур на рабочих местах также немаловажен, т. к. все документируемые процессы и процедуры должны быть доступны сотрудникам для работы и любой сотрудник на своем рабочем месте должен иметь возможность пользоваться ими.

## **5. Система корректирующих и предупреждающих действий (САРА). Факторы, способствующие улучшению. Непрерывное совершенствование. Цикл PDCA**

В компании должна существовать эффективная система **САРА — corrective and preventive action**, направленная на устранение причин выявленных и предполагаемых несоответствий. При этом усилия по поиску необходимых решений и степень документирования должны быть соизмеримы с уровнем риска согласно ICH Q9. Поиск решений должен быть структури-

рованным и направленным на выявление основной причины возникновения несоответствий.

Стандарт ISO 9001:2008 устанавливает два вида действий в случае возникновения несоответствий:

- **предупреждающие действия** — действия, предпринимаемые для устранения причин несоответствия,
- **корректирующие действия** — действия, предпринимаемые для устранения возникшего несоответствия.

**Предупреждающие действия (ПД) и корректирующие действия (КД)** — это основные инструменты, позволяющие совершенствовать систему менеджмента качества.

Эффективность таких действий следует контролировать и оценивать в соответствии с принципами управления рисками для качества.

**Факторы, способствующие улучшению**, облегчают достижение целей ИСН Q10, способствуя принятию решений, основанных на научных знаниях и оценке рисков, связанных с качеством ЛС. В контексте ИСН Q10 к факторам, способствующим улучшению (мотиваторам, *enablers*) относятся:

- управление рисками, связанными с качеством, описанное в ИСН Q9;
- управление знаниями (понятие, новое для фармацевтической отрасли, но широко применяемое в других сферах управления).

Подразумевается, что управление знаниями, накопленными на всех этапах жизненного цикла продукта, может применяться компанией для демонстрации понимания продукта и процессов, быть средством их непрерывного совершенствования, использоваться для обратной связи с фармацевтической разработкой.

ФСК нуждается в **непрерывном совершенствовании** процессов и качества продукции за счет мониторинга внутренних и внешних факторов, влияющих на систему, проведения периодического анализа со стороны руководства, САРА-системы и т. п. Под непрерывным совершенствованием понимается наличие планов инноваций и улучшений. Это означает, что когда выявлена возможность улучшения какого-либо процесса или продукта, она может быть обоснована и в наличии есть достаточные ресурсы, тогда необходимо активно внедрять улучшения и инновации.

Для улучшения процессов, как правило, применяется **цикл PDCA**: Планируй (Plan) — Делай (Do) — Проверь (Check) — Воздействуй (Act), представленный на рис. 5.1.

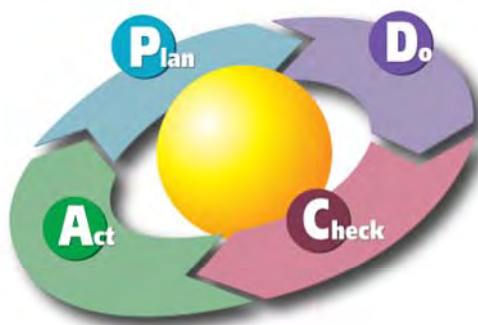


Рис. 5.1. Цикл PDCA — основа управления в ФСК

**PDCA** (англ. *Plan-Do-Check-Act*, планирование — действие — проверка — корректировка) — это циклически повторяющийся процесс принятия решения, используемый в управлении качеством. Также известен как Deming Cycle, Shewhart cycle, принцип Шухарта — Деминга.

Методология PDCA представляет собой простейший алгоритм действий руководителя по управлению процессом и достижению его целей. Цикл управления состоит из следующих компонентов.

**Планирование:** установление целей и процессов, необходимых для достижения целей, планирование работ по достижению целей процесса и удовлетворению потребителя, планирование выделения и распределения необходимых ресурсов.

**Выполнение:** выполнение запланированных работ.

**Проверка:** сбор информации и контроль результата на основе ключевых показателей эффективности (KPI), полученных в ходе выполнения процесса, выявление и анализ отклонений, установление причин отклонений.

**Воздействие (управление, корректировка):** принятие мер по устранению причин отклонений от запланированного результата, изменения в планировании и распределении ресурсов. В практической деятельности цикл PDCA применяется многократно с различной периодичностью.

При выполнении основной деятельности цикл PDCA применяется с периодичностью циклов отчетности и планирования.

При выполнении корректирующих действий длительность PDCA может быть меньше или больше длительности циклов отчетности и планирования и устанавливается в зависимости от характера, объема, длительности и содержания мероприятий по устранению причин отклонения.

Алгоритм проведения PDCA-цикла выглядит следующим образом:

**1. Выявление проблемы:**

- определите область проблемы;
- определите стандарт;
- определите текущую ситуацию;
- определите несоответствие;
- выберите измеримую цель;
- сформулируйте проблему для того, чтобы провести коллективное обсуждение потенциальной причины.

**2. Исследование причины:**

- проведите коллективное обсуждение причин возникновения проблемы;
- соберите и проанализируйте данные, связанные с проблемой;
- отберите факты;
- выберите наиболее эффективные способы взаимодействия в группе.

**3. Выбор контрмер:**

- проведите мозговой штурм для определения первопричин и выбора контрмер;
- получите одобрение руководства на осуществление контрмер.

**4. Реализация контрмер:**

- разработайте план осуществления выбранных контрмер;
- сформулируйте задачи;
- составьте план;
- рассчитайте время выполнения и установите методы контроля.

**5. Стандартизация и планирование непрерывного усовершенствования:**

- оцените результаты;
- стандартизируйте эффективные контрмеры, чтобы предотвратить повторение возникшей проблемы;
- запланируйте непрерывный контроль реализации контрмер;

- запустите процесс PDCA снова, чтобы усовершенствовать контрмеры.

#### **6. Изучение результатов:**

- контролируйте выполнение плана;
- собирайте/анализируйте дополнительные данные в случае необходимости;
- измените план реализации, основанный на результатах, в случае необходимости.

После того как цикл PDCA пройден несколько раз, вариативность процессов снижается и их результаты обязательно улучшаются. В качестве инструментов идентификации возможностей улучшений и их активного внедрения как раз и применяются перечисленные элементы ICH Q10.

### **Результат функционирования ФСК**

- сокращение количества и критичности ошибок, минимизация рисков для качества продукции;
- сокращение непродуктивных расходов ресурсов;
- обеспечение более точного планирования за счет стандартизации всех процессов организации;
- постоянное совершенствование за счет применения корректирующих и предупреждающих действий;
- создание имиджа «производителя качественной продукции», выход на зарубежные рынки и рост экономических показателей;
- оперативное регулирование производства (гибкость системы);
- минимизация непроизводственных потерь;
- улучшение дисциплины в коллективе;
- минимизация количества ошибок и несоответствий на всех уровнях предприятия;
- улучшение системы документооборота;
- более четкое распределение ответственности;
- повышение лояльности потребителей;
- повышение мотивации сотрудников;
- повышение конкурентоспособности предприятия.

Разработка ФСК на фармацевтических предприятиях не только дает им конкурентные преимущества, но и становится необходи-

мостью на общемировом уровне. Внедрение эффективных методов менеджмента и борьба за качество на всех этапах жизненного цикла ЛС — единственная возможность выжить фармацевтической отрасли любой страны на конкурентном рынке.

## 6. Концепция надлежащих практик GxP в фармации. Этапы жизненного цикла лекарственных средств. Обзор действующих правил GMP

В большинстве стран стандарты надлежащих практик — это требования, предъявляемые организациями здравоохранения на этапе разработки, исследований, производства и реализации лекарственных средств (ЛС). Руководства по надлежащим практикам устанавливают стандарты качества на различных этапах жизненного цикла ЛС. Понятие жизненного цикла ЛС и алгоритм его разработки было введено в 2005 г. Международным советом по гармонизации (ICH) документом ICH1 Q8.

Схема жизненного цикла ЛС представлена на рис. 6.1.



Рис.6.1. Этапы жизненного цикла ЛС

Надлежащие практики GxP представляют собой комплекс стандартов, среди которых можно выделить следующие:

**GLP** — надлежащая лабораторная практика, доклинические исследования (Good Laboratory Practice);

**GCP** — надлежащая клинической практика, клинические испытания (Good Clinical Practice);

**GMP** — надлежащая производственная практика, производство (Good Manufacturing Practice);

**GSP** — надлежащая практика хранения, складское дело (Good Storage Practice);

**GDP** — надлежащая практика дистрибуции, оптовая реализация (Good Distribution Practice);

**GPP** — надлежащая аптечная практика, реализация в аптеках (Good Pharmacy Practice);

**GPCL** — надлежащая практика для национальных лабораторий контроля качества лекарственных средств, вопросы, касающиеся разработки и регистрации лекарственных средств;

**GVP** — надлежащая практика фармаконадзора, набор руководящих принципов для осуществления фармаконадзора в ЕС.

Многолетний отечественный и зарубежный опыт показал, что гарантировать качество ЛС можно лишь с помощью более строгого регламентирования всех этапов так называемого «жизненного цикла» ЛС: доклинических исследований, клинических испытаний, производства и реализации (оптовой и розничной).

Рассмотрим этапы жизненного цикла лекарственных средств согласно приведенной концепции надлежащих практик GxP.

## Этап 1. Фармацевтическая разработка ЛС

В настоящее время создание новых ЛС базируется на выявлении биологически активных веществ, участвующих в процессах жизнедеятельности, изучении патофизиологических и патохимических процессов, лежащих в основе развития разных заболеваний и углубленном исследовании механизмов фармакологического действия.

Первостепенным фактором в этом процессе является острая медицинская необходимость или возможность разработать новое либо улучшить старое лечение, что в итоге сможет повлиять на качество жизни. Наглядный пример — разработка новых эффек-



тивных противоопухолевых, сердечно–сосудистых, гормональных препаратов, средств борьбы с ВИЧ-инфекцией.

Требования, предъявляемые к вновь разрабатываемым лекарственным средствам:

1. Не дублировать предыдущие.
2. Превосходить аналоги.
3. Быть конкурентоспособными.

## **Этап 2. Доклинические испытания.**

### **Надлежащая лабораторная практика GLP**

Для рационального применения новых ЛС, достижения их максимального терапевтического действия и предупреждения побочных реакций необходимо на стадии испытаний получить всестороннюю характеристику потенциального препарата, данные обо всех его лечебных и возможных отрицательных свойствах.

На этапе доклинических испытаний, когда проводится изучение фармакологической активности, токсичности и других характеристик потенциальных ЛС на животных (биологических тест-системах), одной из основных задач является обеспечение объективности получаемых данных. Правила GLP определяют методологию, уровень организации и проведения доклинических исследований ЛС.

Правилами надлежащей лабораторной практики регламентируются требования:

- к административной структуре испытательного центра;
- квалификации и обязанностям специалистов;
- организации рабочих мест;
- документированию проводимых исследований;
- испытываемым веществам,
- эталонным препаратам,

Надлежащая лабораторная практика (GLP) охватывает организационные мероприятия и регламентирует условия, при которых экспериментальные исследования планируются, выполняются, корректируются, регистрируются, представляются в виде отчета и сохраняются в архиве.

Правила GLP применяют при проведении доклинических исследований безвредности потенциальных фармакологических, агрохимических, косметических средств, пищевых добавок, ме-

дицинской аппаратуры, которая имеет непосредственный контакт с тканями организма.

Внедрение правил на основе общепринятых стандартных процедур позволяет получать высококачественные, обоснованные, гарантированные данные, которые взаимно признают другие страны, что предотвращает дублирование исследований, облегчает обмен информацией, способствует защите здоровья человека и окружающей среды.

Стандартизация организационных процессов и условий проведения лабораторных исследований позволяет компетентным государственным органам признавать результаты, полученные в различных странах. Использование стандартов GLP при доклинических испытаниях гарантирует безопасность последующих клинических испытаний, что в итоге способствует обеспечению качества ЛС в целом.

### **Этап 3. Клинические исследования.**

#### **Надлежащая клиническая практика GCP**

**Стандарт GCP** («*Good Clinical Practice*», Надлежащая клиническая практика, ГОСТ Р 52379-2005) — международный стандарт этических норм и качества научных исследований, описывающий правила разработки, проведения, ведения документации и отчетности об исследованиях, которые подразумевают участие человека в качестве испытуемого (клинические исследования).

Соответствие исследования этому стандарту говорит о публичном соблюдении прав участников исследования, правил обеспечению их безопасности, стремления к ненанесению вреда, требований к достоверности исследований.

Клиническое испытание — это любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических, фармакологических и/или фармакодинамических эффектов исследуемого продукта(-ов), и/или выявления нежелательных реакций на исследуемый(-ые) продукт(-ы), и/ или изучения его(их) всасывания, распределения, метаболизма.

Клинические испытания предназначены для оценки терапевтической или профилактической эффективности и безопасности ЛС. Результаты клинических испытаний позволяют определить

наиболее рациональные дозировки и схемы применения ЛС, его взаимодействие с другими средствами, выявить преимущество одного препарата перед другим.

### **Правила GCP**

Стандартизация и унификация процедуры клинических испытаний ЛС впервые была начата экспертами ВОЗ. В 1974 г. Комитет экспертов ВОЗ разработал «Рекомендации по оценке лекарств для человека», а в 1975 г. в серии технических отчетов ВОЗ был введен термин GCP. Правила GCP стали активно внедряться в США и странах Европы с конца 1970-х гг. Экспертами ВОЗ с 1991 по 1993 г. были разработаны рекомендации по проведению клинических испытаний, направленные на установление применимых стандартов проведения медико-биологических исследований на людях.

Правилами GCP предусматривается процедура получения согласия пациента на его участие в клиническом испытании, причем его безопасность, благополучие и права имеют приоритетное значение над интересами науки и общества в целом.

Основная цель клинических испытаний — установление эффективности и безопасности ЛС, выявление побочных эффектов, определение диапазона терапевтических доз и др. Стандарты планирования и проведения клинических испытаний нацелены на обеспечение точности и достоверности регистрируемых данных, на защиту прав субъекта испытания в соответствии с требованиями Хельсинской декларации, принятой в 1964 г.

Основополагающий принцип GCP — всестороннее и точное документирование всего процесса клинических испытаний, а также единообразие при выполнении определенных функций. Последнее достигается использованием стандартных письменных инструкций по проведению испытаний. Контроль соблюдения правил GCP является одним из необходимых направлений государственного регулирования эффективности и безопасности ЛС.

#### **Этап 4. Производство лекарственных средств.**

#### **Надлежащая производственная практика GMP**

**Good Manufacturing Practices (GMP)** — надлежащая производственная практика — это единая система требований по орга-

низации производства и контролю качества лекарственных средств от начала переработки сырья до получения готовых продуктов, включая общие требования к помещениям, оборудованию, персоналу и т. д.

GMP включает обширный ряд показателей (требований), которым должны соответствовать предприятия, выпускающие фармацевтическую продукцию. В нем максимально учтены факторы, оказывающие влияние на качество ЛС, а именно: здания и помещения, персонал, оборудование, организация и ведение технологического процесса, документация, контроль процесса производства, контроль качества готового продукта и т. д.

GMP можно рассматривать как часть концепции обеспечения качества, гарантирующую последовательную выработку и контроль продуктов по стандартам качества, соответствующим их применению (по назначению) и требованиям регистрационного досье.

GMP — система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, изделий диагностического назначения, продуктов питания, пищевых добавок и активных ингредиентов. В отличие от процедуры контроля качества путем исследования выборочных образцов таких продуктов, которая обеспечивает пригодность к использованию лишь самих этих образцов (и, возможно, партий, изготовленных в ближайшее к данной партии время), стандарт GMP отражает целостный подход и регулирует и оценивает собственно параметры производства и лабораторной проверки.

### **Правила GMP**

Правила GMP регламентируют следующие положения: организационную структуру предприятия; обязанности отдела контроля качества; квалификацию персонала; характеристики зданий и помещений, оборудования; особенности проведения контроля компонентов и укупорочных материалов ЛС; организацию технологического процесса; критерии оценки и использования маркировочных материалов; операции по упаковке и маркировке; сроки годности, хранения и отгрузки; регистрацию, лабораторный контроль (анализ физико-химических параметров, определение стабильности, хранение стандартных образцов, содержание лабораторных животных) и отчетность.

## **Основные требования GMP**

- все производственные процессы должны быть определены;
- критические стадии производственного процесса должны пройти валидацию;
- должен быть персонал с необходимой квалификацией;
- соответствующие помещения и оборудование;
- надлежащие материалы, контейнеры и этикетки;
- утвержденные методики и инструкции, которые изложены в виде распоряжений;
- необходимо протоколировать процесс производства;
- все отклонения оценены;
- при дистрибуции не снижается качество продукции;
- системы отзывов и оценки рекламаций эффективны.

## **Последовательность действий при внедрении стандартов GMP**

1. Создание нормативно-технических документов (стандартов, руководств).
2. Создание нормативно-правового поля (приказы, процедуры инспектирования).
3. Организация инспектората GMP/GDP в составе уполномоченного регуляторного органа (ов) с соответствующими полномочиями.
4. Обучение инспекторов, внедрение системы качества инспектората.

## **Документация GMP**

Впервые правила GMP были разработаны и введены в США в 1963 г. с целью обеспечения гарантированного качества выпускаемых лекарственных препаратов. Дополнены в 1965, 1971, 1978, 1987, 1992 гг.

1968 г. — правила GMP ВОЗ рекомендованы к применению в 1969 г. (дополнены в 1992, 2002, 2003 гг.).

1991 г. — правила GMP ЕС-директива 356/91 (последнее изменение к правилам GMP в 2003 г.).

2003 г. — современные правила GMP ЕС-директива 2003/94, подобные требования установлены подзаконными руководствами

(Vol.4 Eudralex, Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use).

Сейчас более 150 стран признают стандарты GMP, используя систему сертификации лекарственных средств ВОЗ для международной торговли.

В систему сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S) с гармонизированными стандартами GMP входят 39 стран мира.

### **Правила GMP в России**

В нашей стране правила GMP («Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» РД 64-125-91) впервые были разработаны в 1991 г. с учетом действующих в то время международных, региональных и национальных правил.

Далее были выпущены документы, регламентирующие правила GMP в России: ОСТ 42-510-98, ГОСТы 52249-2004, 52249-2009, методические рекомендации «Руководство по надлежащей производственной практике лекарственных средств для человека» (Росздравнадзор 2010).

В последние годы появились новые правила GMP, значительно развивающие ранее внесенные понятия или впервые включающие такие важные положения, как управление качеством, валидация и пр., а также расширяющие область использования правил применительно к производству отдельных групп лекарственных средств.

Новые правила — Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств» (зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 № 29938).

При подготовке правил использовался перевод правил GMP Евросоюза с изменениями, вступившими в действие 1 января 2013 г., с учетом принятой в Европейском союзе Директивы Комиссии ЕС 2003/94/ЕС от 8 октября 2003 г. «Об установлении основных принципов и правил надлежащей производственной практики лекарственных препаратов для человека и исследуемых лекарственных препаратов для человека».

## **Структура стандарта GMP: основные требования к надлежащей производственной практике лекарственных средств**

Раздел 1: Фармацевтическая система качества.

Раздел 2: Персонал.

Раздел 3: Помещения и оборудования.

Раздел 4: Документация.

Раздел 5: Технологический процесс.

Раздел 6: Контроль качества.

Раздел 7: Внешняя (аутсорсинговая) деятельность.

Раздел 8: Рекламации и отзыв продукции.

Раздел 9: Самоинспекция.

### **Документы, связанные с GMP**

1. Досье производственного участка (Site Master File).
2. Управление рисками для качества (ICH Q9).
3. Фармацевтическая система качества (ICH Q10).
4. Международные гармонизированные требования к сертификации серий.
5. Шаблон для «письменного подтверждения» для активных веществ, экспортируемых в Европейский союз для лекарственных препаратов для человека.

### **Приложения к GMP**

1. Производство стерильных лекарственных средств.
2. Производство биологически активных субстанций и лекарственных средств для человека.
3. Производство радиофармацевтических продуктов.
4. Производство ветеринарных лекарственных средств, кроме иммунобиологических.
5. Производство ветеринарных иммунобиологических лекарственных средств.
6. Производство медицинских газов.
7. Производство продуктов из растительного сырья.
8. Отбор проб сырья и упаковочных материалов.
8. Производство жидких и мягких форм.
9. Производство аэрозолей под давлением для ингаляции.

10. Компьютеризированные системы.
11. Использование ионизирующего излучения.
12. Производство исследуемых продуктов.
13. Производство препаратов крови.
14. Валидация и квалификация.
15. Сертификация уполномоченным лицом и сертификация серии.
16. Выпуск по параметрам.
17. Архивные и контрольные образцы.

### **Этап 5. Хранение. Надлежащая практика хранения лекарственных средств GSP**

**GSP**, или **Good Storage Practice**, — это последний из принятых на международном уровне стандартов семейства GxP, который тесно связан с другими стандартами этого семейства, в первую очередь с GDP, заслуженно привлекающими к себе внимание многих специалистов фармацевтической отрасли.

Подробные требования к хранению и дистрибуции лекарств изложены в стандартах надлежащей складской практики (**GSP**) и надлежащей практики распространения / дистрибуции (**GDP**). Следует отметить, что во многих странах эти стандарты находятся на стадии неутвержденных проектов.

### **Этап 6. Оптовая дистрибуция. Надлежащая практика дистрибуции ЛС GDP**

**GDP**, или **Good Distribution Practice**, охватывает соответствующие инструменты для оказания помощи оптовым дистрибьюторам в осуществлении их деятельности и предотвращении проникновения фальсифицированных лекарственных средств в легальную цепочку поставок. Соблюдение данного документа будет обеспечивать контроль цепи дистрибуции и, следовательно, поддерживать качество, а также целостность препаратов.

GDP предполагает наличие соответствующей инфраструктуры, ответственного и обученного персонала, документированность всех операций, соблюдение всех операционных процедур, надежные гарантии соответствующего хранения и транспортирования ЛС, а также четкий механизм изъятия препаратов с рынка.



Мы часто обсуждаем вопрос, сколько людей погибает от врачебной ошибки, от ненадлежащего производства лекарственных препаратов. И при этом никогда не говорим о том, сколько людей страдают от недобросовестной работы дистрибьюторов, не соблюдающих принципы GDP. Соблюдение стандарта должно обеспечивать гарантии надежности того или иного дистрибьютора или логистического оператора.

## **Этап 7. Розничная реализация в аптеках.**

### **Надлежащая аптечная практика GPP**

Надлежащая аптечная практика (Good Pharmacy Practice; GPP) представляет собой правила, разработанные с целью обеспечения надлежащего качества фармацевтических услуг, оказываемых фармацевтическими работниками населению.

Правила направлены на обеспечение населения качественными, безопасными лекарственными средствами, изделиями медицинского назначения и медицинской техники, предоставление ему достоверной информации о лекарственном средстве, пропаганду здорового образа жизни.

Данные правила предназначены для фармацевтических работников в целях совершенствования качества предоставления фармацевтических услуг и повышения их персональной ответственности в деятельности:

- по укреплению здоровья и предотвращению заболеваемости населения;
- обеспечению рационального применения рецептурных лекарственных препаратов;
- использованию лекарственных препаратов и предоставлению информации об имевших место побочных действиях лекарственных препаратов и оказание помощи при самолечении.

Организация розничной реализации лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и медицинской техники должна гарантировать и обеспечивать их надлежащее качество.

### **Правила продажи**

#### **отдельных видов товаров — лекарственных средств**

- режим работы государственной или муниципальной организации устанавливается по решению органов местного само-

управления, а организации иной организационно-правовой формы, а также индивидуальные предприниматели устанавливают его самостоятельно;

- продавец должен располагать необходимыми помещениями, оборудованием и инвентарем, обеспечивающими в соответствии с требованиями стандартов сохранение качества и безопасности товаров при их хранении и реализации в месте продажи, надлежащие условия торговли, возможность правильного выбора покупателями товаров;

- продавец обязан иметь книгу отзывов и предложений, которая предоставляется покупателю по его требованию;

- если продавец осуществляет деятельность, которая подлежит лицензированию, то он обязан предоставить информацию о номере и сроке действия лицензии, а также об органе, ее выдавшем.

### **Надлежащая практика для национальных лабораторий контроля качества лекарственных средств GPCCL**

Одним из обязательных компонентов эффективной национальной системы контроля качества лекарственных средств является наличие федеральных государственных (национальных) лабораторий.

В руководстве ВОЗ по надлежащей лабораторной практике для национальных лабораторий по контролю лекарственных средств указывается, что для обеспечения безопасности пациентов роль лаборатории должна быть описана в основном законодательстве о лекарственных средствах для того, чтобы представляемые лабораторией результаты могли служить для правоприменения и административных действий, таких как лицензирование лекарственных средств.

В Российской Федерации документом, регламентирующим стандарт GPCCL, служит утвержденное 6 июля 2012 г. № 686 положение «О лицензировании производства лекарственных средств».

### **Надлежащая практика фармаконадзора (GVP)**

Надлежащая практика фармаконадзора (GVP) для Европейского союза — набор руководящих принципов для осуществления фармаконадзора в ЕС, составленный на основе статьи 108

Директивы 2001/83/ЕС Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА).

Документ составлен в сотрудничестве с компетентными органами государств — членов ЕС и заинтересованных сторон и применяется к держателям регистрационных удостоверений в ЕС, агентствам и компетентным органам государств-членов.

В Российской Федерации системообразующим стандартом по практике GVP является ГОСТ Р 52249-2009.

## Заключение

Новое лекарство разрабатывается в соответствии с руководством по фармацевтической разработке, потом исследуется в исследовательской лаборатории для установления фармакокинетических и фармакодинамических свойств в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики GLP.

Следующий этап — отработка опытной технологии в соответствии с требованиями по валидации (подтверждению годности) производственных процессов и оборудования. Потом проводят клинические испытания на людях в соответствии с надлежащей клинической практикой GCP.

Только после всего этого в действие вступает надлежащая производственная практика GMP, которая, совместно с фармацевтической системой качества, утвержденной на предприятии-изготовителе, обеспечивает выпуск лекарственных средств, гарантированно отвечающих требованиям по качеству продукции.

Вместе со стандартами GCP и GLP GMP призван регламентировать некоторые аспекты качества медицинского обслуживания населения. Стандарты GCP, GMP и GLP считаются «тремя китами» доказательной медицины.

Отражая различные аспекты единой концепции обеспечения качества, эффективности и безопасности ЛС, правила GMP, GCP и GLP тесно связаны между собой внутренней логикой и подходами. Эти три свода правил основаны на комплексном учете и недопущении всех факторов, способных отрицательно повлиять на качество ЛС.

## Литература

1. ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» Good Clinical Practice (GCP). — URL : [https://rosoncoweb.ru/clinical\\_study/ethics\\_committee/GCP.pdf](https://rosoncoweb.ru/clinical_study/ethics_committee/GCP.pdf)
2. ОСТ 42-510-98. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP). — URL : <http://dokipedia.ru/pdf/5180069>
3. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств; Good manufacturing practice for medicinal products (GMP). — URL : <http://meganorm.ru/Data2/1/4293828/4293828749.pdf>
4. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». — URL : [http://pharmacta.ru/docs/internal/Order\\_Minprom\\_916.pdf](http://pharmacta.ru/docs/internal/Order_Minprom_916.pdf)
5. Директива 2003/94/ЕС от 08.10.2003 «Об установлении основных принципов и правил надлежащей производственной практики лекарственных препаратов для человека и исследуемых лекарственных препаратов для человека». — URL : [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2003\\_94/dir\\_2003\\_94\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_en.pdf)
6. Положение о лицензировании производства лекарственных средств от 06.07.2012 № 686 «О лицензировании производства лекарственных средств». — URL : [http://www.fsvps.ru/fsvps-docs/ru/laws/resolutions/2012/resolution\\_686.pdf](http://www.fsvps.ru/fsvps-docs/ru/laws/resolutions/2012/resolution_686.pdf)
7. ГОСТ Р ИСО 9001-2008. Системы менеджмента качества. Требования. (Quality management systems — Requirement). — URL : [https://www.vyatsu.ru/uploads/file/1408/gost\\_r\\_iso\\_9001\\_2008.pdf](https://www.vyatsu.ru/uploads/file/1408/gost_r_iso_9001_2008.pdf)
8. ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» (ICH Q8 — Pharmaceutical Development). — URL : <http://www.ich.org/fileadmin>

/Public\_Web\_Site/ICH\_Products/Guidelines/Quality/Q8\_R1/Step4/Q8\_R2\_Guideline.pdf

9. ICH Q9 «Управление рисками по качеству» (ICH Q9 — Risk Quality Management). — URL : [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf)

10. ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» (ICH Q10 — Pharmaceutical Quality System). — URL : [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf)

## Оглавление

1. Формирование современных представлений о системах управления качеством. Понятие о качестве продукции. Фармацевтическая система качества .....	3
2. Фармацевтическая система качества согласно ICH Q10. Этапы внедрения ФСК на предприятии .....	9
3. Анализ со стороны высшего руководства. Процессный подход .....	14
4. Документирование процессов ФСК. Руководство по качеству (Quality Manual). Порядок внедрения документации ФСК .....	16
5. Система корректирующих и предупреждающих действий (САРА). Факторы, способствующие улучшению. Непрерывное совершенствование. Цикл PDCA .....	26
6. Концепция надлежащих практик GxP в фармации. Этапы жизненного цикла лекарственных средств. Обзор действующих правил GMP .....	31
Литература .....	45

Учебное издание

**Цивов Алексей Владимирович**

**Орлов Владимир Юрьевич**

**Фармацевтическая система качества  
и надлежащие производственные практики**

Учебно-методическое пособие

Редактор, корректор М. Э. Левакова

Верстка М. Э. Леваковой

Подписано в печать 06.06.2018. Формат 60×84 1/16.

Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,0.

Тираж 4 экз. Заказ

Оригинал-макет подготовлен  
в редакционно-издательском отделе ЯрГУ.

Ярославский государственный университет  
им. П. Г. Демидова.

150003, Ярославль, ул. Советская, 14.