

МЕТОДОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ ІНТЕГРОВАНОЇ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ВИРОБНИЦТВІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ІЗ ПРОДУКЦІЇ *IN BULK*

**Баула О.П., Салій О.О., Шевченко О.О., Пальчевська Т.А.,
Шевченко Т.О.**

Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра промислової фармації, м. Київ, Україна, e-mail: baula.op@knutd.com.ua

У статті проведено аналіз стану та розвитку в Україні фармацевтичного виробництва готових лікарських засобів із продукції *in bulk* та визначені основні напрями до розробки та впровадження інтегрованої системи якості при цьому виді виробництва. На підставі оцінки ризиків для якості встановлені суттєві чинники впливу на якість лікарських засобів, отриманих із продукції *in bulk*. Для виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* запропоновано системний процесний підхід щодо розробки заходів забезпечення якості на усіх етапах життєвого циклу, які реалізуються на різних підприємствах, що має впроваджуватися при формуванні стратегії системи управління якістю на підставі врахування вимог стандартів ISO (International Organization for Standardization) та правил належної виробничої практики (GMP) (Good Manufacturing Practice). Розроблені в статті методологічні підходи на основі процесного підходу можуть бути використані при розробці і впровадженні інтегрованої системи управління якістю на фармацевтичному виробництві готового лікарського засобу, яке здійснюється із продукції *in bulk*.

Ключові слова: продукція *in bulk*, якість лікарських засобів, фармацевтичне виробництво, процесний підхід, інтегрована система управління якістю, належна виробнича практика.

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE DEVELOPMENT OF AN INTEGRATED QUALITY MANAGEMENT SYSTEM ON PHARMACEUTICAL PRODUCTION OF MEDICINES FROM PRODUCTS *IN BULK*

**Baula O.P., Saliy O.O., Shevchenko O.O., Palchevska T.A.,
Shevchenko T.O.**

The article analyzes the state and development in Ukraine of pharmaceutical production of finished drugs from *in bulk* products and identifies the main directions of approach to the development and implementation of an integrated quality system for this type of production. Based on the quality risk assessment, significant factors influencing the quality of medicines obtained from *in bulk* products have been identified. For the production of medicines from *in bulk* products, a systematic process approach to the development of quality assurance measures at all stages of the life cycle, which are implemented in various enterprises, should be implemented in the formation of quality management system strategy based on ISO (International Organization for Standardization) and GMP (Good Manufacturing Practice). The methodological approaches developed in the article on the basis of the process approach can be used in the development and implementation of an integrated quality management system in the pharmaceutical production of the finished drug, which is carried out from products *in bulk*.

Key words: *in bulk* products, quality of medicinal products, pharmaceutical production, process approach, integrated quality management system, good manufacturing practice.

Фармацевтична промисловість є одним із лідерів в економіці України за темпами зростання, які складають за останнє десятиріччя понад 20% щорічно. Такий динамічний розвиток вітчизняної фармацевтичної індустрії забезпечується на самперед тим, що виробники лікарських засобів активно впроваджують на своїх підприємствах сучасні підходи до системи управління якістю, на основі міжнародних стандартів якості ISO 9001 [1], принципів та правил належної виробничої практики (GMP) [2]. Питання забезпечення якості лікарських засобів для фармацевтичного виробництва мають пріоритетне значення є головними завданнями при реалізації їх діяльності, оскільки впливають не тільки на економічну та іміджеву репутацію підприємства, але безпосередньо стосуються здоров'я та життя громадян. Саме реалізація концепції управління якістю протягом усього життєвого циклу лікарського засобу від його фармацевтичної розробки до припинення виробництва продукції дозволяє здійснювати виробництво

препаратів так, щоб забезпечити їх відповідність своєму призначенню та виключити ризики для пацієнтів, пов'язані із недостатньою ефективністю, безпекою та якістю. Відповідно до ліцензійних вимог [3] кожне фармацевтичне підприємство має розробити ефективну модель системи управління якістю з урахуванням своїх специфічних особливостей щодо обсягів виробництва, асортименту продукції, технологічних процесів, кадрового потенціалу, організаційної структури тощо. Питанням розробки підходів до процесного моделювання при створенні систем управління якістю для фармацевтичних підприємств, які здійснюють повні цикли виробництва, починаючи від вихідної сировини, закінчуючи випуском готового лікарського засобу, в останній час приділяють значну увагу як вітчизняні науковці [4, 5], так і іноземні автори [6, 7]. У той час, як дослідженню особливостей розробки та впровадження системи управління якістю для компаній, які здійснюють виробництво готових лікарських засобів із продукції *in bulk* майже не приділяється уваги. Хоча в сучасних ринкових умовах стабільна і успішна діяльність підприємства, яке використовує продукцію *in bulk* у своєму виробництві, на даному етапі розвитку фармацевтичної галузі здатна задовольнити потреби українського споживача високоякісною, ефективною і сучасною фармацевтичною продукцією з очікуваною не високою вартістю.

Таким чином, розробка методологічних підходів до основних етапів та процесів системи управління якістю при виробництві лікарських засобів із продукції *in bulk* на вітчизняних фармацевтичних підприємствах є актуальним завданням, що потребує концептуальних рішень з урахуванням сучасних парадигм управління якістю у процесі виробництва.

Мета дослідження: Основною метою даної роботи було визначення основних етапів та процесів при розробці інтегрованої системи управління якістю при виробництві готових лікарських засобів із продукції *in bulk* на вітчизняних фармацевтичних підприємствах, встановлення основних чинників впливу на сталість функціональних характеристик препаратів та

технологічних процесів виробництва для забезпечення їх відповідності своєму призначенню згідно вимог міжнародних стандартів якості, належної виробничої практики та управління ризиками для якості.

Матеріал і методи дослідження. Для реалізації мети у процесі досліджень використовувались матеріали нормативних документів, методичних рекомендацій щодо належної виробничої практики, фармацевтичної системи якості, управління ризиками для якості та системи управління якістю. При проведенні досліджень були використані методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, а також узагальнення та аналізу.

Результати дослідження. Проведений нами аналіз специфіки виробництва лікарських засобів із продукції *in in bulk* показав, що такі підприємства потребують особливих підходів до розробки системи управління якістю. Виробництво лікарських засобів із продукції *in bulk* за визначенням [8] передбачає такі стадії технологічного процесу, як фасування та/або кінцеве пакування і маркування, а всі попередні стадії здійснює інший виробник. Однак, повну відповідальність за ефективність, безпеку та якість лікарського засобу несе саме виробник препаратів із продукції *in bulk*, який після державної реєстрації продукції *in bulk* має пройти реєстрацію готового лікарського засобу у споживчій упаковці і отримати реєстраційне посвідчення відповідно до нормативної бази, що регулює обіг лікарських засобів в Україні [8-10]. Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб, отриманий із продукції *in bulk*, зобов'язаний організувати стадії виробництва по фасуванню та/або кінцевому пакуванню і маркуванню таким чином, щоб забезпечити відповідність препарату своєму призначенню, вимогам реєстраційних досьє як продукції *in bulk*, так і готового лікарського засобу та мінімізувати ризики щодо якості.

За даними Реєстру діючих ліцензій з виробництва лікарських засобів [11] із **116 ліцензіатів промислового виробництва лікарських засобів в**

Україні було визначено 29 підприємств, що мають ліцензію на фасування та пакування лікарських засобів із продукції *in bulk*, з яких 7 фармацевтичних компаній займаються тільки виробництвом лікарських засобів із продукції *in bulk*. До таких підприємств відносяться ТОВ «Авант», ТОВ «Люм'єр Фарма», ТОВ «Науково-виробниче підприємство «Вілан», ТОВ «Пік-Фарма», ТОВ «ФармаЛайф», ТОВ «Фармасофт», ТОВ «ХФК «Біокон». Саме такі підприємства потребують системного процесного підходу до впровадження всеохоплюючої, правильно функціонуючої системи управління якості, яка буде включати усі етапи життєвого циклу лікарських засобів, які реалізуються як на технологічних ділянках постачальників продукції *in bulk*, так і при виробництві готових лікарських засобів із продукції *in bulk*.

Виробник продукції *in bulk* здійснює важливі етапи життєвого циклу лікарського засобу, а саме: фармацевтичну розробку, трансфер технології, серійне виробництво до стадій фасування у первину упаковку та/або вторинне пакування. На цих важливих етапах життєвого циклу препарату виробником продукції *in bulk* закладається, зберігається і постійно підтримується якість продукції. Система управління якістю виробника продукції *in bulk* має гарантувати, що розробка, виробництво та контроль забезпечують відповідність препаратів у формі *in bulk* своєму призначенню, вимогам реєстраційного досьє та виключають ризики для пацієнтів, пов'язані із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів. Діяльність фармацевтичної компанії по виробництву готових лікарських засобів із продукції *in bulk* щодо якості має бути спрямована на інтегрування вимог до якості, що надаються виробником продукції *in bulk* до своєї фармацевтичної системи якості, яка охоплює заходи по організації технологічних стадій фасування та/або вторинного пакування, контролю якості, випуску та сертифікації серій, зберігання тощо.

Фундаментальним елементом забезпечення якості при виробництві лікарських засобів із продукції *in bulk* є належна виробнича практика

(GMP), принципи та привила якої є неухильними для виконання як для виробника продукції *in bulk*, так і для виробника готового лікарського засобу із цієї продукції. **При реалізації вимог GMP на фармацевтичному підприємстві, що здійснює виробництво лікарських засобів із продукції *in bulk*, мають бути виконані заходи щодо забезпечення необхідної кількості кваліфікованого персоналу, наявності відповідних приміщень для реалізації технологічних процесів та контролю якості, технологічного та аналітичного обладнання, яке пройшло кваліфікацію, функціонування належної практики документування, реалізації технологічних стадій фасування та пакування, управління аутсорсинговою діяльністю, рекламаціями і розслідуваннями дефектів якості, проведення самоінспекцій.**

На підставі нормативних вимог [12] розроблені підходи до розробки комплексної системи, що передбачає об'єднання елементів фармацевтичної системи якості щодо моніторингу функціональних характеристик технології виробництва та якості продукції, впровадження коригувальних та запобіжних дій, системи управління змінами, аналізування з боку керівництва, які реалізуються виробником продукції *in bulk* і фармацевтичною компанією, ліцензійна діяльність якої пов'язана з виробництвом лікарських засобів із продукції *in bulk*. **Встановлено, що базовим елементом фармацевтичної системи якості є моніторинг функціональних характеристик технологічних процесів та якості продукції. Дієвий моніторинг відбувається відповідно до стратегії контролю, що передбачає запланований комплекс контрольних заходів, заснований на розумінні продукції та процесу, які забезпечують функціональні характеристики технологічного процесу та якість готового лікарського засобу. Для технології виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* стратегія контролю включає комплекс заходів, які охоплюють вхідний контроль продукції *in bulk*, первинної, вторинної упаковки та їх маркування, інструкції для медичного застосування, готового лікарського засобу при випуску і протягом терміну зберігання, контроль**

умов функціонування приміщень та обладнання, параметрів стадій фасування та пакування. **Функціонування усіх елементів фармацевтичної системи якості на виробництві лікарських засобів із продукції *in bulk* має базуватись на правилах та принципах GMP, які реалізуються як при виробництві продукції *in bulk*, так і при виробництві готових лікарських засобів на основі цієї продукції, а також при дієвому управлінні ризиками для якості.** Схема фармацевтичної системи якості для виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* представлена на рис.1.

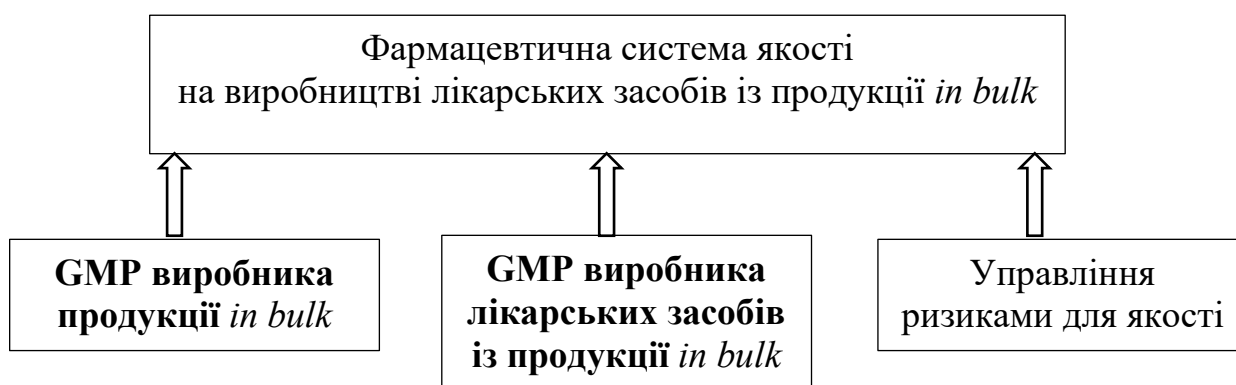


Рис.1. Схема фармацевтичної системи якості для виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk*.

З метою запровадження ще більш широкої сфери охоплення питань, які окремо або в цілому впливають на якість лікарських засобів при виробництві із продукції *in bulk*, було запропоновано модель управління якістю на основі стандарту ISO 9001:2015 [1]. Аналіз основних положень **GMP, фармацевтичної системи якості та міжнародного стандарту ISO 9001:2015** продемонстрував, що вони утворюють цілісну інтегровану систему управління якістю з визначеними завданнями та функціями. Так, вимоги до персоналу, приміщень, обладнання, технологічного процесу, контролю якості, документообігу, аутсорсингової діяльності, рекламацій, дефектів якості, відкликання продукції, самоінспекцій мають відповідати **GMP. Як вже було зазначено, що GMP є основоположним елементом**

фармацевтичної системи якості, яка доповнює правила GMP шляхом введення специфічних елементів системи якості щодо моніторингу функціональних характеристик процесів та якості продукції, впровадження коригувальних та запобіжних дій, управління змінами та аналізування з боку керівництва та факторів поліпшення. Інтегрована система управління якістю з застосування стандарту ISO 9001:2015 дозволяє спрямувати визначені елементи фармацевтичної системи якості на реалізацію основних принципів управління якістю, а саме: орієнтація на замовника, лідерство керівництва, залучення всього персоналу, провадження процесного підходу, постійне поліпшення, прийняття рішень на підставі фактичних даних, та керування взаємовідносинами.

Важливим етапом при формуванні інтегрованої системи управління якістю на підприємстві з виробництва лікарських засобів із продукції *in bulk* є впровадження процесного підходу, який передбачає системне визначання процесів і їх взаємодій та керування ними з тим, щоб досягати запланованих результатів відповідно до політики у сфері якості та стратегічного напрямку підприємства[1]. Для реалізації процесного підходу першочергово необхідно визначити та ідентифікувати процеси, які будуть задіяні у системі управління якістю на фармацевтичному підприємстві при виробництві лікарських засобів із продукції *in bulk*. Відповідно до положень стандарту ISO 9001:2015 [1] та методичних рекомендацій [4] були визначені три категорії процесів, а саме: процеси управління, виробництва та забезпечення ресурсами. Перелік визначених процесів **системи управління якістю на фармацевтичному виробництві лікарських засобів із продукції *in bulk*** представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Процеси системи управління якістю на фармацевтичному виробництві лікарських засобів із продукції *in bulk*

Процеси управління	Процеси виробництва	Процеси забезпечення ресурсами
Визначення вимог до продукції <i>in bulk</i> та її постачальників, а також до замовників лікарських засобів	Постачання продукції <i>in bulk</i> , матеріалів первинного та вторинного пакування, інструкцій для медичного застосування	Забезпечення виробництва кваліфікованим персоналом та розвиток кадрового потенціалу
Планування, управління процесами, розподіл відповідальності, визначення порядку обміном інформацією, забезпечення комунікацій персоналу	Реалізація технологічного процесу фасування та/або пакування та маркування відповідно до матеріалів реєстраційного досьє та затверджених інструкцій	Забезпечення приміщеннями, обладнанням, комп'ютерними системами, засобами комунікації, транспортом
Організація проведення моніторингу та оцінки результативності функціонування системи управління якістю на підприємстві	Проведення контролю якості продукції <i>in bulk</i> та пакувальних матеріалів, лікарського засобу при випуску та протягом терміну придатності	Забезпечення процесів кваліфікації обладнання, валідації процесів, очистки, аналітичних методик,
Організація проведення внутрішніх аудитів системи управління якістю на підприємстві	Забезпечення належних умов зберігання та транспортування лікарських засобів	Забезпечення регуляторних процесів ліцензування, сертифікації, реєстрації
Усунення причин виявлених, або можливих невідповідностей шляхом запровадження коригувальних та запобіжних дій	Оптова реалізація лікарських засобів затвердженим замовникам	Забезпечення після реєстраційного нагляду

Перевага процесного підходу в управлінні якістю полягає у тому, що цей процес представляє собою сукупність взаємопов'язаних, взаємодіючих видів діяльності, які перетворюють входи у виходи, а вихід попереднього процесу стає входом до наступного. Отже, після визначення та ідентифікації

процесів на необхідно встановити для кожного процесу входи і очікувані від них виходи, визначити послідовність і взаємодію цих процесів, встановити ресурси, потрібні для цих процесів, і забезпечити їх наявність, призначити осіб з відповідальністю та повноваженнями щодо цих процесів, оцінювати ці процеси та проваджувати будь-які зміни, потрібні для забезпечування того, щоб ці процеси досягали своїх передбачених результатів [1].

Для забезпечення результативності функціонування та контролювання зазначених вище процесів необхідно розробити критерії та методи, які дозволяють проводити моніторинг, вимірювання індикаторів дієвості і постійно поліпшувати як кожний процес окремо, так і систему управління якістю в цілому.

Висновки.

1. У результаті проведених досліджень були запропоновані методологічні підходи до розробки інтегрованої системи управління якістю на фармацевтичному підприємстві при виробництві лікарських засобів із продукції *in bulk* на основі положень стандарту ISO 9001:2015, рекомендацій Q10 Фармацевтична система якості та правил GMP, що надасть можливість об'єднати в єдине ціле усі процеси управління з документованим визначенням їх взаємозв'язків і взаємодії, формулюванням показників результативності та методів їх моніторингу, умов аналізу і управління ризиками та політикою постійного поліпшення

2. Було визначено, що системний процесний підхід до розробки інтегрованої системи управління якістю при виробництві лікарських засобів із продукції *in bulk* є стратегічним напрямом, що на якісно новому рівні дозволяє підвищувати результативність системи управління якістю, досягати поставлених цілей, запобігати негативним впливам на якість та безпеку лікарських засобів, у найкращий спосіб задовольняти потреби замовників.

Список літератури.

1. Системи управління якістю. Вимоги: ДСТУ ISO 9001:2015(ISO 9001:2015, IDT). –К.: ДП «УкрНДНЦ». 2016. –30 с.
2. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2020. – 356 с.
3. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів). [Електронний ресурс] – Постанова КМУ від 30.11.2016 р. № 929 . – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF#Text>.
4. Котвіцька А.А. Основні етапи формування систем управління якістю підприємств з виробництва лікарських засобів: метод. рек. /А.А. Котвіцька В. О. Лебединець, Н.О. Тахтаулова – Х.: Вид-во НТМТ, 2015. – 24 с.
5. Лебединець В.О. Методологія формування. Систем управління якістю на підприємствах з виробництва лікарських засобів. дис. на здоб. Наук. Ст. док. Фарм. наук. МОЗ України. Нац. Фарм. УН-Т.15.00.01/Лебединець Вячеслав Олександрович. – Х., 2016. – 443 с.
6. Botet, J. Good Quality Practice (GQP) in Pharmaceutical Manufacturing: A Handbook. – Bentham Science Publishers, Sharjah (U.A.E.). –2015. –503 p.
7. O'Connor T, Yang X., Tian G., Chatterjee S., Lee S. Quality risk management for pharmaceutical manufacturing: The role of process mode lingand simulations. – Predictive Modelingof Pharmaceutical Unit Operations. – 2017. P.15.
8. Про затвердження Порядку проведення експертизи

- реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення. [Електронний ресурс] – Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. №426.– Режим доступу:<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>.
9. Про лікарські засоби [Електронний ресурс]: Закон України від 04.04.1996 р. № 124/96-ВР. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-80>.
10. Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію). [Електронний ресурс] – Постанова КМУ від 26 травня 2005р. №376. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/376-2005-%D0%BF#Text>.
11. Сайт Реєстру діючих ліцензій з виробництва лікарських засобів. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://pub-mex.dls.gov.ua/PrcLicense/PrcLicenseList.aspx>.
12. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10): Настанова СТ-НМОЗУ 42-4.3:2011. – К.: МОЗ України, 2011. – 30 с.