

doi: 10.21518/1561-5936-2019-12-44-53

Обзорная статья/Review article

# Международные подходы к формированию системы качества фармацевтического инспектората

Н.С. Николенко, e-mail: ivashechckova@yandex.ru

В.В. Береговых, e-mail: ber2742@gmail.com

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

## Резюме

В большинстве стран фармацевтический рынок регулируется государством с целью обеспечения населения качественными, безопасными и эффективными лекарственными средствами.

Фармацевтическая инспекция на соответствие требованиям любой надлежащей практики в сфере обращения лекарственных средств является одной из основных составляющих государственной регуляторной системы.

Современная организация фармацевтического инспектората предполагает наличие системы качества. Построение и функционирование такой системы является непростой задачей.

В обзоре авторами проанализированы основные международные подходы и направления нормативного регулирования системы качества фармацевтического инспектората, рассмотрены требования стандарта ISO 9000 к созданию систем менеджмента качества в организациях, предложена модель системы качества фармацевтического инспектората, основанная на процессном подходе.

**Ключевые слова:** правила GMP, лекарственные средства, инспекторат, контроль качества, фармацевтическая промышленность

**Для цитирования:** Николенко Н.С., Береговых В.В. Международные подходы к формированию системы качества фармацевтического инспектората. *Ремедиум*. 2019;(12):44-53. doi: 10.21518/1561-5936-2019-12-44-53

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# International approaches to the formation of the quality system of the pharmaceutical inspectorate

Natalia C. Nikolenko, e-mail: ivashechckova@yandex.ru

Valery V. Beregovykh, e-mail: ber2742@gmail.com

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

## Abstract

In most countries pharmaceutical market is regulated by the state in order to provide the population with high-quality, safe and effective medicines.

Pharmaceutical inspection for compliance with the requirements of any good practice in the field of drug circulation is one of the main components of national regulatory system.

Modern organization of pharmaceutical inspectorate involves presence of a quality system. Development and operation of such a system is not an easy task.

In the review, the authors analyzed main international approaches and directions of normative regulation of the quality system for pharmaceutical inspectorate, examined the requirements of ISO 9000 standard for creating quality management systems in organizations, and proposed a model of the quality system of pharmaceutical inspectorate based on the process approach.

**Keywords:** GMP rules, medicines, inspectorate. quality control, drug industry

**For citation:** Nikolenko N.C., Beregovykh V.V. International approaches to the formation of the quality system of the pharmaceutical inspectorate. *Remedium*. 2019;(12):44-53. (In Russ.) doi: 10.21518/1561-5936-2019-12-44-53

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

Управление качеством как всеобъемлющее понятие, охватывающее вопросы, которые по отдельности или в целом влияют на качество продукции, представляет собой совокупность организационных мер, направленных на обеспечение соответствия качества лекарственных средств (ЛС) их назначению<sup>1</sup>. Одной из важнейших целей производства ЛС является разработка и правильное функционирование фармацевтической системы качества (ФСК), которая включает в себя соблюдение Правил надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP). Правила GMP впервые были изданы в 1963 г. в США, а в 70-х гг. концепция правил GMP получила широкое признание во всем мире.

Правила GMP стали основой для развития системы Надлежащих практик (GxP): Правила надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP), Правила надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), Правила надлежащей дистрибьюторской практики (Good Distribution Practice, GDP), Правила надлежащей практики хранения (Good Safety Practice, GSP), Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice, GVP) и др. Правила GxP позволяют обеспечить надлежащее качество путем строгого соблюдения стандартов на каждом этапе жизненного цикла ЛС, а также достичь доверия между отдельными странами для организации взаимного признания данных по исследованиям ЛС.

С конца 1990-х гг. международное научное и экспертное сообщество перешло к активному продвижению концепции управления качеством на каждом этапе жизненного цикла ЛС [1].

С начала 2000-х гг. концепция управления качеством совершенствуется посредством обогащения принципов, заложенных в правилах GxP, положениями документов Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных средств (International Conference on Harmonization, ICH) и стандартов Международной организации по стандартизации ИСО (International Organization for Standardization, ISO), формируя потребность непрерывного улучшения деятельности [1].

Инициативы международной организации ИСО направлены на содействие стандартизации определений системы менеджмента качества (СМК) на предприятиях, производящих товары или оказывающих услуги, и носят межотраслевой характер<sup>2</sup>. Первые стандарты серии ИСО 9000 были созданы в 1987 г., после чего они неоднократно пересматривались с целью расширения сферы их применения. Стандарты содержат термины и определения, основные принципы СМК, требования СМК организаций и предприятий, а также руководство по достижению устойчивого успеха организации.

Вслед за появлением стандартов ИСО 9000 инспекторы на соответствие правил GMP стали использовать новые подходы. Наиболее важным заимствованным элементом является внутренняя система качества фармацевтического инспектора [2].

В 2002 г. появилось множество публикаций новых стандартов ИСО СМК и возникла потребность в расширении области применения стандартов для аудитов систем менеджмента. В итоге в 2002 г. были изданы универсальные руководящие

указания по аудиту систем менеджмента организаций (ISO 19011), основанные на стандартах серии ИСО 9000<sup>3</sup>.

В результате при подготовке требований к системе качества фармацевтического инспектора рабочие группы международных организаций, таких как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), Схема сотрудничества фармацевтических инспекций (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC/S), Евразийский экономический союз (ЕАЭС), Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), руководствовались стандартами ISO 9001 и ISO 19011.

Основные требования к системе качества фармацевтического инспектора приведены в руководствах международных организаций ВОЗ, PIC/S, EMA, ЕАЭС<sup>4,5,6</sup> [3].

В 2002 г. ВОЗ были изданы Требования к системам качества для национальных надзорных органов в сфере надлежащей производственной практики [3]. Комитет экспертов ВОЗ по спецификациям для фармацевтических препаратов признал, что данные дополнительные требования, касающиеся национальных инспекторов, повысят практическую реализацию правил GMP и послужат основой для взаимного признания инспекций.

В 2014 г. началась работа по разработке единого инструмента оценки регулирования ЛС и вакцин на основе сопоставления существующих инструментов, используемых в рамках ВОЗ и за ее пределами. Глобальный инструмент бенчмаркинга (от англ. benchmarking – процесс сбора и обработки данных и информации и сопоставления результатов)<sup>7</sup>

<sup>1</sup> Приказ Минпромторга России № 916 от 14.06.2013 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики». URL: <http://docs.cntd.ru/document/499029882> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>2</sup> Международная организация по стандартизации (ИСО): официальный сайт. URL: <https://www.iso.org/ru/home.html> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>3</sup> ГОСТ Р ИСО 19011-2012. Руководящие указания по аудиту систем менеджмента. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200095049> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>4</sup> Recommendation on Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorates. PI 002-3, 25 September 2007. URL: <http://www.picscheme.org> (accessed date: 17.11.2019).

<sup>5</sup> Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information. Quality Systems Framework for GMP Inspectorates. 2008. EMA/572454/2014. Rev 17. URL: <http://www.ema.europa.eu> (accessed date: 17.11.2019).

<sup>6</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 82 «Об утверждении Общих требований к системе качества фармацевтических инспекторов государств – членов Евразийского экономического союза». URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411933/cncd\\_21112016\\_82](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411933/cncd_21112016_82) (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>7</sup> ГОСТ Р ИСО 17258-2015 Статистические методы. Количественные методы улучшения процессов «Шесть сигм». Бенчмаркинг. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200127241> (дата обращения: 17.11.2019).

представляет собой основной механизм для сравнительного анализа функциональности национальных регуляторных систем. Глобальный инструмент бенчмаркинга предназначен для оценки общей нормативной базы и компонентных регуляторных функций с помощью ряда подиндикаторов, которые также могут быть сгруппированы и проанализированы в соответствии с девятью сквозными категориями или темами, например системой управления качеством и рисками<sup>8</sup>. Проект методики анализа «зрелости» национального отраслевого регуляторного органа [4] представляет собой пакет документов, важнейшим компонентом которого являются индикаторы оценки регуляторной системы в целом. Всего методика включает свыше 200 индивидуальных показателей (в т. ч. для инспекции учреждений всей цепочки поставок ЛС, сфера применения функции распространяется на различные надлежащие практики (GxP) [5]). По каждому показателю в проекте сформулированы объяснения. Это позволяет четко определить существо процессов, из которых складывается деятельность регулятора, их входы, выходы и взаимосвязь, ответственность за действия и другие характеристики бизнес-процессов. В результате обеспечивается прозрачность и в итоге эффективность исполнения этой важной функции государства. Глобальный инструмент бенчмаркинга также включает в себя концепцию «уровня зрелости» (адаптированную из ISO 9004), позволяющую ВОЗ и регулирующим органам оценивать общую «зрелость» системы регулирования по шкале

от 1 (наличие некоторых элементов системы регулирования) до 4 (функционирование на продвинутом уровне эффективности и постоянное совершенствование)<sup>9</sup>.

Согласно проектам рекомендаций ВОЗ признаком зрелости национального отраслевого регуляторного органа является наличие СМК, отвечающей принципам стандарта ИСО 9001:2015 (разделы 5.2.1, 5.2.2, 6.2 и др.).

Международная негосударственная организация PIC/S (аббревиатуру PIC/S используют для сокращения Конвенции о фармацевтической инспекции (PIC) и PIC/S, действующих параллельно), объединяющая на данный момент 52 страны, была создана в целях концентрации усилий фармацевтических инспекций разных стран, унификации подходов к проведению инспекций и требований, предъявляемых к производителям ЛС<sup>10</sup>. Цель PIC/S заключается в гармонизации инспекционных процедур во всем мире путем разработки общих стандартов в области GMP и предоставления возможностей для профессиональной подготовки инспекторов. Деятельность также направлена на содействие сотрудничества и улучшение взаимодействия между компетентными органами, региональными и международными организациями с целью укрепления взаимного доверия<sup>11</sup>.

В 1994 г. Конвенция о фармацевтических инспекциях (PIC) опубликовала документ «Рекомендации «Требования к Системе качества фармацевтических инспекторов» с целью адаптации стандартов ИСО серии 9000 к деятельности инспекции на соответствие Правилам GMP государств-членов [2]. Рекомендации

были приняты PIC/S в 2000 г. Документ пересматривался несколько раз.

В 2007 г. PIC/S была издана третья редакция Рекомендаций «Требования к Системе качества фармацевтических инспекторов» PI 002-3, которые действуют по настоящее время<sup>12</sup>.

Важнейшим требованием к кандидатам на вступление в PIC/S является наличие государственного законодательства, предоставляющего органам, входящим в систему здравоохранения, полномочия для эффективного контроля производителей ЛС, принятие национальных Правил GMP, сопоставимых с требованиями PIC/S, формирование GMP-инспектората, имеющего собственную систему качества и необходимые ресурсы [6].

В 2017 г. Россией была подана предварительная заявка на вступление в PIC/S. В 2019 г. Комитет должностных лиц PIC/S положительно оценил заявку, следовательно, Россия сможет подать заявку на получение статуса полноправного члена PIC/S<sup>13</sup>.

**ЕМА** координирует инспекции на соответствие принципам правил GMP, GCP, GLP, GVP и некоторые аспекты надзора за разрешенными к применению ЛС в Европейском союзе (ЕС)<sup>14</sup>.

Текущим вариантом методической базы проведения инспекций ЕС по правилам GMP и GDP является Сборник процедур Сообщества по инспекциям и обмену информацией, составляемый совместно Европейской комиссией и ЕМА, изданный в 2013 г.<sup>15</sup> Документ предназначен для того, чтобы каждый фармацевтический инспекторат на соответствие

<sup>8</sup> World Health Organization (WHO): official website. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems. URL: [https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking\\_tool/en/](https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool/en/) (accessed date: 17.11.2019).

<sup>9</sup> World Health Organization (WHO): official website. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems. URL: [https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking\\_tool/en/](https://www.who.int/medicines/regulation/benchmarking_tool/en/) (accessed date: 17.11.2019).

<sup>10</sup> Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S): official website. URL: <https://picscheme.org/en/picscheme> (accessed date: 17.11.2019).

<sup>11</sup> Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S): official website. URL: <https://picscheme.org/en/picscheme> (accessed date: 17.11.2019).

<sup>12</sup> Recommendation on Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorates. PI 002-3, 25 September 2007. URL: <http://www.picscheme.org> (accessed date: 17.11.2019).

<sup>13</sup> ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик»: официальный сайт. URL: <https://gilsin.ru/?news=rossiya-smozhet-prisoedinitiya-k-pic-s-i-vyjiti-na-novye-farmatsevticheskie-rynki> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>14</sup> European Medicines Agency (EMA): official website. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/compliance-overview> (accessed date: 17.11.2019).

<sup>15</sup> Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information. Quality Systems Framework for GMP Inspectorates. 2008. EMA/572454/2014. Rev 17. URL: <http://www.ema.europa.eu> (accessed date: 17.11.2019).

требованиям правил GMP использовал его в качестве основы для разработки и внедрения своей системы качества, а также для подготовки руководства по качеству.

Инспекции, проведенные каждым государством – членом ЕС, признаются на всей территории ЕС. Специфические обязательства по инспекциям, представленные в национальном законодательстве и в любых европейских директивах, должны включаться в системы качества национального инспектората. Функционирование общего рынка ЛС в рамках ЕАЭС осуществляется в соответствии с Договором о ЕАЭС от 29 мая 2014 г.<sup>16</sup>, Соглашением о единых принципах и правилах обращения ЛС в рамках ЕАЭС от 23 декабря 2014 г.<sup>17</sup>, а также в соответствии с актами Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) в сфере обращения ЛС. На данный момент принято 47 актов ЕЭК<sup>18</sup>.

В 2016 г. было принято Решение Совета Евразийской экономической комиссии №82 «Об утверждении Общих требований к системе качества фармацевтических инспекторатов государств – членов Евразийского экономического союза»<sup>19</sup>.

Федеральный закон США о продуктах питания, лекарственных и косметических средствах (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, FD&C) в 1938 г. ввел в действие требование к производителям подтверждать безопасность выпускаемых ЛС до их медицинского применения<sup>20</sup> [1].

FDA реализует функцию надзора в области производства ЛС, основываясь на FD&C. Для соблюдения законов FDA использует правила (нормативные требования), которые издаются в виде свода федеральных постановлений (Code of Federal Regulations, CFR) в Федеральном реестре<sup>21</sup>. Правила информируют общественность и участников отрасли о конкретном применении различных законов. При инспектировании производства ЛС выполняется проверка на соответствие требованиям 21 CFR Part 210, 211 [7].

FDA инициировала использование в надзорных проверках подходов, основанных на СМК организации.

Как правило, требования разработаны недостаточно подробно, чтобы участники отрасли и инспекторы FDA определяли условия для их внедрения и исполнения. Поэтому FDA были изданы инструкции по инспектированию и производству для большого числа направлений. Инструкции оказывают поддержку регулируемым производителям, также в них представлены методы оценки и исполнения, гарантирующие, что инспекторы FDA исполняют свои полномочия эффективно, беспристрастно и согласованно. В отличие от законов и нормативных требований инструкции не являются обязательными к исполнению, и участники отрасли могут выбирать альтернативные способы обеспечения соответствия предъявляемым требованиям [7].

Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» содержит правовую основу для установления порядка инспектирования производителей ЛС<sup>22</sup>.

В России с 2015 г. организация и проведение инспектирования производителей ЛС на соответствия правилам GMP осуществляются в рамках лицензионного контроля за осуществлением деятельности по производству ЛС.

В 2016 г. Приказом Минпромторга России №1153 от 12.06.2016 г. «Об утверждении реестра инспекторов, осуществляющих инспектирование производителей лекарственных средств на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики» был создан инспекторат и утвержден реестр инспекторов, состоящий из сотрудников Департамента развития фармацевтической и медицинской промышленности и ФБУ «ГИЛС и НП»<sup>23</sup>. Заключение о соответствии производства ЛС требованиям правил GMP выдает Министерство промышленности и торговли Российской Федерации (Минпромторг России)<sup>24</sup>.

С 2015 г. ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП») уполномочено на проведение инспектирования производителей ЛС для медицинского применения, производство которых осуществляется за пределами России, на соответствие требованиям правил GMP<sup>25</sup>.

<sup>16</sup> Правовой портал Евразийского экономического союза: официальный сайт. Договор о Евразийском экономическом союзе. URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0043610/itia\\_05062014](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0043610/itia_05062014) (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>17</sup> Евразийская экономическая комиссия: официальный сайт. Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. URL: [http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Sog\\_LS\\_Itog.pdf](http://www.eurasiancommission.org/ru/act/txnreg/deptexreg/konsultComitet/Documents/Sog_LS_Itog.pdf) (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>18</sup> Евразийская экономическая комиссия: официальный сайт. URL: <http://eec.eaeunion.org/ru/act/txnreg/deptexreg/LS1/Pages/ors.aspx> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>19</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №82 «Об утверждении Общих требований к системе качества фармацевтических инспекторатов государств – членов Евразийского экономического союза». URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411933/cncd\\_21112016\\_82](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411933/cncd_21112016_82) (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>20</sup> The Food and Drug Administration (FDA): the official website. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act). URL: <https://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act> (accessed date: 17.11.2019).

<sup>21</sup> The Food and Drug Administration (FDA): the official website. Code of Federal Regulations, CFR. URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm> (accessed date: 17.11.2019).

<sup>22</sup> Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств» URL: [http://ivo.garant.ru/#/document/12174909/paragraph/25019/highlight/Федеральный\\_закон\\_№61-ФЗ\\_от\\_12.04.2010\\_Об\\_обращении\\_лекарственных\\_средств](http://ivo.garant.ru/#/document/12174909/paragraph/25019/highlight/Федеральный_закон_№61-ФЗ_от_12.04.2010_Об_обращении_лекарственных_средств):1 (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>23</sup> Постановление Правительства РФ №438 от 05.06.2008 «О Министерстве промышленности и торговли Российской Федерации». URL: <https://base.garant.ru/193409/> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>24</sup> Приказ Минпромторга России №4184 от 21.12.2015 «Об определении федерального бюджетного учреждения «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» Министерства промышленности и торговли Российской Федерации уполномоченным учреждением на проведение инспектирования». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71246208/> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>25</sup> Приказ Минпромторга России №1153 от 12.06.2016 «Об утверждении реестра инспекторов, осуществляющих инспектирование производителей лекарственных средств на соответствие требованиям Правил надлежащей производственной практики». URL: <https://base.garant.ru/71790628/> (дата обращения: 17.11.2019).

С апреля 2016 г. ФБУ «ГИЛС и НП» проводит инспекции зарубежных фармацевтических производств, что является необходимым для регистрации иностранных ЛС в России.

Инспектирование производителей ЛС осуществляется в соответствии с нормативными правовыми актами, устанавливающими требования к проведению инспекций. Они содержат общие требования к проведению процедуры инспектирования (блок-схему по предоставлению государственной услуги), требования к квалификации государственного инспектора, формы заявления о выдаче заключения, инспекционного отчета, заключения о соответствии производства требованиям правил GMP<sup>26,27,28,29</sup>.

Однако отсутствуют четкие требования, предъявляемые к фармацевтическому инспекторату, отраженные в мировом опыте инспектирования производства ЛС на соответствие правилам GMP, в частности требования к системе качества фармацевтического инспектората.

Понимание и управление взаимосвязанных процессов как системы способствует результативности и эффективности организации в достижении намеченных результатов.

Процессный подход позволяет управлять взаимосвязями и взаимозависимостями между процессами системы<sup>30</sup>.

При использовании цикла PDCA (англ. «Plan-Do-Check-Act», «планируй – делай – проверяй – действуй»), который был разработан в 1950-х гг. Уильямом Эдвардсом Демингом, может достигаться менеджмент процессов и системы как единого целого<sup>31</sup>.

Под процессом понимают совокупность взаимосвязанных видов деятельности, использующих входы для получения намеченного результата. В качестве входных данных определяют внутренние (цели, политику качества) и внешние (поступающие ресурсы; законодательные и нормативные правовые акты) компоненты. К ожидаемым выходам относят предполагаемые результаты.

Нами была предложена модель СМК фармацевтического инспектората, основанная на ГОСТ Р ИСО 9001-2015, изображенного в соответствии с циклом PDCA (рис.).

С целью получения данных, которые могут быть полезны для улучшения организации фармацевтического инспектората по GMP в России, нами были определены все основные параметры систем качества фармацевтических инспекторатов международных организаций (ВОЗ, ЕАЭС, PIC/S, EC) и проведен сравнительный анализ данных параметров (табл.)<sup>32,33,34</sup> [3].

В результате проведенного анализа были выявлены основные параметры системы качества фармацевтического инспектората:

- Административная структура.
  - Организационная структура.
  - Необходимые ресурсы.
  - Документация и контроль за внесением изменений.
  - Записи.
  - Процедуры инспектирования.
  - Руководство по качеству.
  - Конфиденциальность.
  - Представление информации (публикации).
  - Внутренний аудит.
  - Жалобы на деятельность/рекламации.
  - Улучшение качества (показатели качества деятельности фармацевтического инспектората, корректирующие и предупреждающие действия (CAPA)).
  - Апелляции/изъятие лицензий и сертификатов соответствия правилам GMP.
  - Анализ функционирования системы качества.
  - Взаимодействие с аккредитованными лабораториями.
  - Взаимодействие с привлеченными экспертами (работы по договору).
  - Работа с предполагаемыми дефектами качества и система быстрого оповещения.
- Европейские требования, требования PIC/S и ЕАЭС описывают систему качества для инспекторатов, которая также может быть использована другими инспекторатами для оценки соответствия требованиям GxP.

<sup>26</sup> Постановление Правительства РФ №1314 от 03.12.2015 «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики». URL: <http://docs.cntd.ru/document/420321213> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>27</sup> Приказ Минпромторга России №1714 от 26.05.2016 «Об утверждении Административного регламента Министерства промышленности и торговли Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по выдаче заключений о соответствии производителей лекарственных средств для медицинского применения требованиям Правил надлежащей производственной практики». URL: <http://docs.cntd.ru/document/420360555> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>28</sup> Приказ Минпромторга России №3021 от 15.08.2019 «Об утверждении методики определения размера платы за оказание услуги по инспектированию производителей лекарственных средств (для медицинского применения), производство которых осуществляется за пределами Российской Федерации, на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики в целях выдачи заключений о соответствии производителя лекарственных средств (для медицинского применения) требованиям правил надлежащей производственной практики и предельного размера платы за оказание указанной услуги». URL: <http://docs.cntd.ru/document/561194973> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>29</sup> Приказ Минпромторга России №261 от 04.02.2016 «Об утверждении форм заявления о выдаче заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики, инспекционного отчета по результатам инспектирования производителя и иностранного производителя лекарственных средств для медицинского применения на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики и заключения о соответствии производителя (иностранного производителя) лекарственных средств для медицинского применения требованиям правил надлежащей производственной практики». URL: <http://docs.cntd.ru/document/420340874> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>30</sup> ГОСТ Р ИСО 9000-2015 Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200124393> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>31</sup> ГОСТ Р ИСО 9001-2015 Системы менеджмента качества. Требования. URL: <http://docs.cntd.ru/document/1200124394> (дата обращения: 17.11.2019).

<sup>32</sup> Recommendation on Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorates. PI 002-3, 25 September 2007. URL: <http://www.picscheme.org> (accessed date: 17.11.2019).

<sup>33</sup> Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information. Quality Systems Framework for GMP Inspectorates. 2008. EMA/572454/2014. Rev 17. URL: <http://www.ema.europa.eu> (accessed date: 17.11.2019).

<sup>34</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №82 «Об утверждении Общих требований к системе качества фармацевтических инспекторатов государств – членов Евразийского экономического союза». URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411933/cncd\\_21112016\\_82](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411933/cncd_21112016_82) (дата обращения: 17.11.2019).

В требованиях ВОЗ отсутствует описание таких параметров, как улучшение качества, взаимодействие с аккредитованными лабораториями, работа с предполагаемыми дефектами качества и система быстрого оповещения.

Ответственность за функционирование системы качества фармацевтического инспектората и реализации политики в области качества фармацевтического инспектората лежит на высшем руководстве фармацевтического инспектората.

Основными документами фармацевтического инспектората являются: политика в области качества, руководство по качеству, процедуры, должностные инструкции и законодательные акты в сфере обращения ЛС.

Каждый фармацевтический инспекторат обязан принять решение в отношении формата и стиля руководства по качеству, в котором должна быть определена и задокументирована политика, цели и приверженность качеству<sup>35</sup>.

Фармацевтический инспекторат должен быть оснащен всеми ресурсами, необходимыми для реализации политики в области качества. Фармацевтические инспекторы должны обладать соответствующим образованием, квалификацией, опытом и знаниями в области инспектирования, должны проходить соответствующее непрерывное обучение.

С целью оценки всех своих операций следует проводить и документально оформлять периодические

внутренние аудиты с отражением всех выявленных несоответствий и предпринятых корректирующих и предупреждающих действий (САРА).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение можно сделать вывод, что в России на сегодняшний день отсутствуют требования к системе качества фармацевтического инспектората.

Сравнительный анализ показателей системы качества фармацевтического инспектората международных организаций (ВОЗ, ЕАЭС, PIC/S, EC) позволил получить данные, которые могут быть полезны при организации фармацевтического инспектората в России.

Поступила / Received 08.12.2019

Поступила после рецензирования / Revised 18.12.2019

Принята в печать / Accepted 20.12.2019

<sup>35</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №282 «Об утверждении Общих требований к системе качества фармацевтических инспекторатов государств – членов Евразийского экономического союза». URL: [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411933/cncd\\_21112016\\_82](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411933/cncd_21112016_82) (дата обращения: 17.11.2019).

**ТАБЛИЦА.** Сравнение международных требований системы качества фармацевтического инспектората  
**TABLE.** Comparison of international quality system requirements for pharmaceutical inspectorate

Параметр	ВОЗ	ЕАЭС	PIC/S	ЕС
1	2	3	4	5
Административная структура	Административная структура и ее функционирование должны соответствовать поставленным задачам Должна быть обеспечена гарантия беспристрастности инспекторов при проведении фармацевтических инспекций			
Организационная структура	Следует разработать схему организационной структуры, отражающую подчиненность регуляторному (уполномоченному) органу и взаимодействие со структурными подразделениями регуляторного (уполномоченного) органа государства Должны быть четко определены и документально оформлены обязанности, полномочия и структура подчинения фармацевтического инспектората Необходимо назначить лицо, ответственное за поддержание системы качества			
Необходимые ресурсы	Фармацевтический инспекторат должен быть оснащен всеми ресурсами, необходимыми для реализации политики в области качества Персонал фармацевтического инспектората должен обладать соответствующим образованием, квалификацией, опытом и знаниями в области инспектирования, должен проходить соответствующее непрерывное обучение. Следует вести и сохранять записи о пройденном обучении и полученной квалификации каждого инспектора			
Документация и контроль за внесением изменений	Должна быть разработана и поддержана система контроля (управления) документацией системы качества (политика в области качества, руководство по качеству, процедуры, должностные инструкции и законодательные акты в сфере обращения ЛС) Необходимо обеспечить утверждение документов соответствующими лицами, распределение всех документов, контроль всех изменений в отдельных документах Необходимо вести учет всех соответствующих документов			
Записи	Должна быть разработана и поддержана система записей, демонстрирующая, что все соответствующие процедуры были соблюдены при выполнении фармацевтической инспекции, и отчетности, соответствующей законодательству			
Процедуры инспектирования	Необходимо разработать и принять в форме письменных документов процедуры по проведению фармацевтических инспекций Следует руководствоваться Планом инспектирования при проведении периодических инспекций субъектов обращения ЛС с оформлением отчетов о проведении фармацевтических инспекций в соответствии с установленной формой Инспекционный отчет следует направлять уполномоченному лицу инспектируемого субъекта обращения ЛС Необходимо проводить анализ проведенных инспекций для гарантии в выполнении соответствующих требований			

**ТАБЛИЦА (ПРОДОЛЖЕНИЕ). Сравнение международных требований системы качества фармацевтического инспектората**  
**TABLE (CONTINUATION). Comparison of international quality system requirements for pharmaceutical inspectorate**

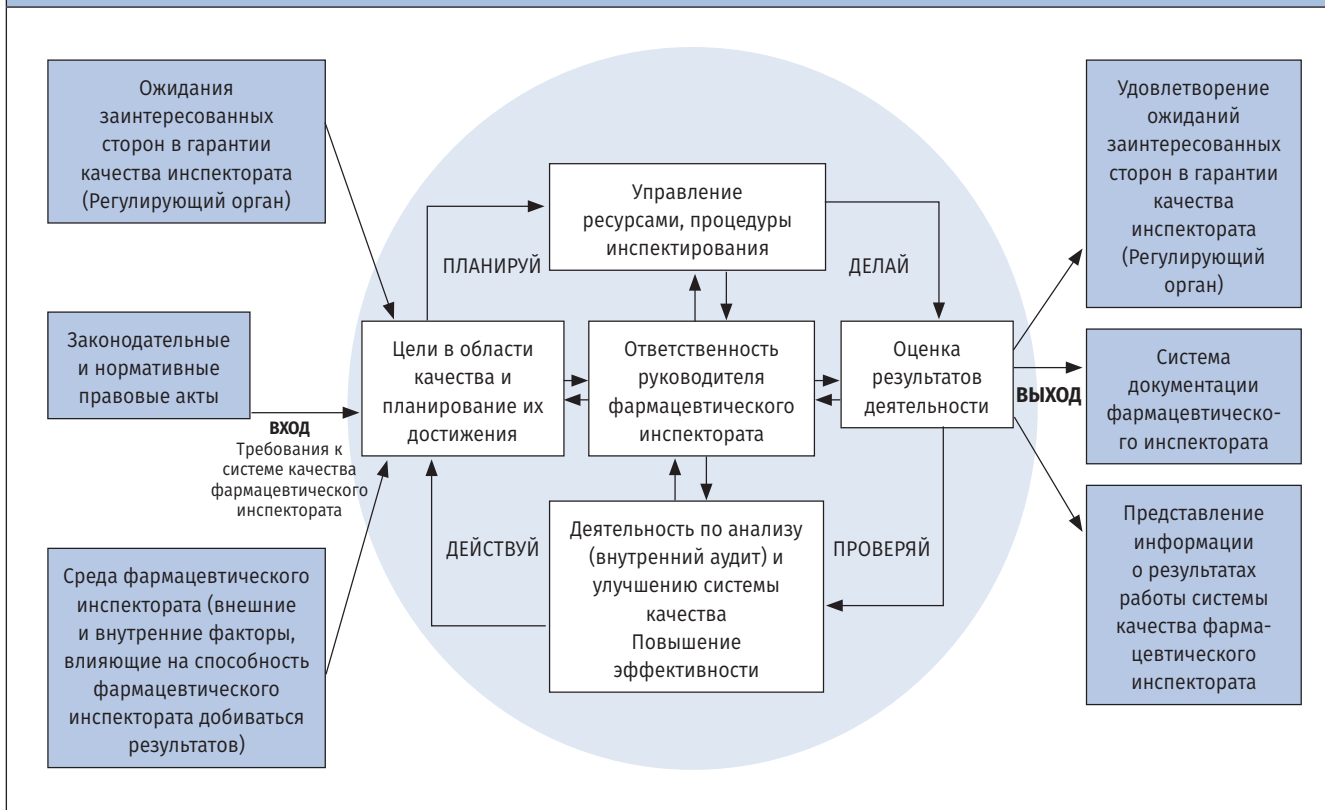
Параметр	ВОЗ	ЕАЭС	PIC/S	ЕС
1	2	3	4	5
Руководство по качеству	<p>Должна быть определена и задокументирована политика, цели и приверженность качеству в руководстве по качеству</p> <p>Руководство по качеству фармацевтического инспектората должно охватывать все аспекты деятельности фармацевтического инспектората и включать принятые в форме письменного документа процедуры системы качества фармацевтического инспектората и (или) ссылки на них</p> <p>Руководство по качеству фармацевтического инспектората устанавливает требования и процедуры системы качества фармацевтического инспектората для персонала фармацевтического инспектората и привлеченных экспертов</p>			
Конфиденциальность	<p>Должны быть конфиденциальны все записи и отчеты</p> <p>Следует вести записи так, чтобы предотвратить их повреждение или утерю</p>			
Представление информации (публикации)	<p>Должен быть опубликован актуальный список держателей регистрационных удостоверений, план и сроки проведения инспекций</p> <p>Другие публикации, такие как руководства по GMP, информационные брошюры, должны быть доступны для промышленности и других заинтересованных сторон, в зависимости от обстоятельств</p> <p>В руководстве по качеству должны быть перечислены публикации, выпущенные держателями регистрационных удостоверений и инспекторатом</p> <p>Также следует предоставить следующую информацию:</p> <p>(а) имя лица, ответственного за составление и обновление каждой публикации;</p> <p>(б) периодичность обновления каждой публикации;</p> <p>(в) как публикации распространяются и кому; (г) порядок выдачи поправок</p>	<p>Необходимо размещать на официальном сайте уполномоченного органа сведения, касающиеся плана и сроков проведения фармацевтических инспекций, перечня процедур, порядка принятия решений по результатам инспекций; порядка взаимодействия с inspectируемыми субъектами, реестр проведенных инспекций с указанием их результатов и перечень держателей сертификатов на основании проведенных фармацевтических инспекций</p>	<p>Необходимо вести актуализированный перечень лицензированных производителей ЛС и/или оптовых дистрибьюторов</p>	
Внутренний аудит	<p>Следует проводить и документально оформлять периодические внутренние аудиты всех своих операций, чтобы оценить их соответствие требованиям, установленным в документах системы качества</p> <p>В отчете внутреннего аудита необходимо отразить выявленные несоответствия и предпринятые корректирующие и предупреждающие действия (САРА)</p> <p>Результаты внутренних аудитов и связанных с ними САРА подлежат анализу со стороны высшего руководства</p>			
Жалобы на деятельность/рекламации	<p>Должны быть разработаны и быть в использовании инструкции по работе с жалобами, связанными с его деятельностью или выполнением работ лицами, работающими по договору (контракту). Процедура должна описывать применение и верификацию корректирующей меры, которая принимается в результате исследования рекламаций</p>			
Улучшение качества (показатели качества деятельности фармацевтического инспектората, корректирующие и предупреждающие действия (САРА))	-	<p>Должны быть разработаны мероприятия по улучшению системы качества</p> <p>Лицо, ответственное за поддержание системы качества, должно устанавливать или актуализировать основные показатели качества деятельности</p> <p>Руководитель фармацевтического инспектората должен принимать решение о САРА на основании наличия несоответствий, связанных с деятельностью фармацевтического инспектората</p>		

**ТАБЛИЦА (ОКОНЧАНИЕ). Сравнение международных требований системы качества фармацевтического инспектората**  
**TABLE (END). Comparison of international quality system requirements for pharmaceutical inspectorate**

Параметр	ВОЗ	ЕАЭС	PICT/S	ЕС
1	2	3	4	5
Апелляции/изъятие лицензий и сертификатов соответствия правилам GMP	Фармацевтический инспекторат должен иметь документированную процедуру по рассмотрению апелляций Фармацевтический инспекторат должен иметь документированную процедуру по изъятию лицензий и сертификатов GMP	Системой качества должен быть установлен порядок взаимодействия фармацевтического инспектората с органами исполнительной власти государства-члена, осуществляющими лицензирование производства ЛС	Если система лицензирования не является частью фармацевтического инспектората, то должен быть установлен порядок взаимодействия с системой лицензирования Фармацевтический инспекторат должен сформировать и поддерживать процедуру по выдаче и аннулированию лицензий и сертификатов соответствия правилам GMP или процедуру по рекомендациям в отношении выдачи или аннулирования лицензий и сертификатов соответствия правилам GMP (если уместно) Должна быть документально оформлена система по выполнению соответствующих действий в отношении лицензии и/или сертификата соответствия правилам GMP, в частности, в случае получения отрицательного отчета по результатам инспекции Система должна базироваться на принципах управления рисками для качества и включать в себя описание действий инспектората Система должна включать в себя описание процедуры подачи апелляций, доступной для держателей лицензий	
Анализ функционирования системы качества	Должна существовать система периодического обзора системы качества руководством. Такие обзоры должны оформляться документально, а записи должны храниться в течение определенного периода времени. Отчет о функционировании системы качества должен заканчиваться сравнением результатов функционирования системы качества фармацевтического инспектората за прошедший год с поставленными целями и показателями качества Высшее руководство фармацевтического инспектората должно проводить анализ функционирования системы качества фармацевтического инспектората и выносить оценку ее эффективности и реализации политики в области качества фармацевтического инспектората			
Взаимодействие с аккредитованными лабораториями	-	Система качества фармацевтического инспектората должна предусматривать порядок взаимодействия фармацевтического инспектората с аккредитованными лабораториями		
Взаимодействие с привлеченными экспертами (работы по договору)	Фармацевтический инспекторат имеет право привлекать к участию в фармацевтических инспекциях для оказания помощи или предоставления рекомендаций в техническом отношении независимых экспертов, которые не несут ответственность за точность и объективность результатов фармацевтической инспекции Привлеченные эксперты должны быть ознакомлены с требованиями документов системы качества фармацевтического инспектората. Между сторонами должен быть заключен письменный контракт При выборе экспертов необходимо принимать во внимание их независимость от инспектируемого субъекта обращения ЛС, а также возможность возникновения конфликта интересов привлекаемого эксперта и инспектируемого субъекта обращения ЛС Высшее руководство фармацевтического инспектората должно гарантировать, что эти лица имеют соответствующую квалификацию и опыт, а также что они являются независимыми от каких-либо организаций, о проведении инспекций которых их могут попросить			
Работа с предполагаемыми дефектами качества и система быстрого оповещения	-	Должен быть установлен порядок взаимодействия фармацевтического инспектората с органами исполнительной власти государства-члена, осуществляющими контроль (надзор) в области обращения ЛС	Если организация, уполномоченная работать с системой обработки предполагаемых дефектов качества и системой срочного оповещения, не является частью фармацевтического инспектората, то инспекторат должен установить и поддерживать процедуру взаимодействия с этой системой с целью гарантировать: <ul style="list-style-type: none"> <li>• работу системы обработки отчетов о предполагаемых дефектах качества ЛС;</li> <li>• работу системы выдачи срочного аварийного оповещения;</li> <li>• поддержание актуального реестра всех отзывов</li> </ul>	



**РИСУНОК.** Модель системы менеджмента качества фармацевтического инспектора  
**FIGURE.** Model of the quality management system of pharmaceutical inspectorate.jpg



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Чукреева Н.В. Исторические этапы эволюции систем обеспечения и контроля качества лекарственных средств. *Ремедиум*. 2016;(6):44-49. doi: 10.21518/1561-5936-2016-6-44-50.
- Береговых В.В., Мешковский А.П. *Нормирование фармацевтического производства*. М.: Ремедиум; 2001:55-60.
- WHO Technical Report Series. Annex 8. Quality systems requirements for national Good manufacturing practice inspectorates. №902. 2002. Available at: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/QualitySystemRequirementsNationalGMPInspectoratesTRS902Annex8.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QualitySystemRequirementsNationalGMPInspectoratesTRS902Annex8.pdf) (accessed date: 17.11.2019).
- World Health Organization (WHO): official website. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory system of medical products, national regulatory system (RS): Indicators and Fact Sheets. Available at: [https://www.who.int/medicines/areas/regulation/01\\_GBT\\_RS\\_RevVI.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/regulation/01_GBT_RS_RevVI.pdf?ua=1) (accessed date: 17.11.2019).

- World Health Organization (WHO): official website. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory system of medical products, Regulatory Inspection (RI): Indicators and Fact Sheets. Available at: [https://www.who.int/medicines/regulation/06\\_GBT\\_RI\\_RevVI.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/regulation/06_GBT_RI_RevVI.pdf?ua=1) (accessed date: 17.11.2019).
- Мешковский А.П. Роль инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие надлежащей производственной практике в обеспечении качества лекарственных препаратов на рынке. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016;(1):81-88.
- Гэд Ш.К. *Справочник. Производство лекарственных средств. Контроль качества и регулирование. Практическое руководство*. Береговых В.В. (ред.). Спб.: Проффессионал; 2013:29-76.

#### REFERENCES

- Chukreeva N.V. Historical stages of evolution of systems of ensuring and quality control of medicines. *Remedium*. 2016;(6):44-49. (In Russ.) doi: 10.21518/1561-5936-2016-6-44-50.
- Beregovykh V.V., Meshkovsky A.P. *Rationing of pharmaceutical production*. Moscow: Remedium; 2001:55-60. (In Russ.)
- WHO Technical Report Series. Annex 8. Quality systems requirements for national Good manufacturing practice inspectorates. №902. 2002. Available at: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/QualitySystemRequirementsNationalGMPInspectoratesTRS902Annex8.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/QualitySystemRequirementsNationalGMPInspectoratesTRS902Annex8.pdf) (accessed date: 17.11.2019).
- World Health Organization (WHO): official website. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory system of medical products, national regulatory system (RS): Indicators and Fact Sheets. Available at: [https://www.who.int/medicines/areas/regulation/01\\_GBT\\_RS\\_RevVI.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/regulation/01_GBT_RS_RevVI.pdf?ua=1) (accessed date: 17.11.2019).

- World Health Organization (WHO): official website. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory system of medical products, national regulatory system (RS): Indicators and Fact Sheets. Available at: [https://www.who.int/medicines/areas/regulation/01\\_GBT\\_RS\\_RevVI.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/regulation/01_GBT_RS_RevVI.pdf?ua=1) (accessed date: 17.11.2019).
- Meshkovsky A.P. Role of inspection of manufacturers of medicinal products in compliance with good manufacturing practice in ensuring the quality of medicinal products on the market. *Medical technologies. Evaluation and selection*. 2016;(1):81-88.
- Ged S.K. *Reference. Production of medicinal products. Quality control and regulation. Practical guide*. Beregovykh V.V. (ed.). St. Petersburg: Professional; 2013:29-76.

5. World Health Organization (WHO): official website. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory system of medical products, Regulatory Inspection (RI): Indicators and fact Sheets. Available at: [https://www.who.int/medicines/regulation/06\\_GBT\\_RI\\_RevVI.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/regulation/06_GBT_RI_RevVI.pdf?ua=1) (accessed date: 17.11.2019).  
6. Meshkovskiy A.P. The role of inspecting drug manufacturers for

compliance with Good manufacturing practice in ensuring the quality of medicines on the market. *Medical technology. Evaluation and selection*. 2016;(1):81-88. (In Russ.)

7. Gad S.C. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook. Regulation and Quality*. Beregovykh V.V. (ed.). SPb.: Professional; 2013. P. 29-76. (In Russ.)

### Информация об авторах:

**Николенко Наталья Сергеевна**, ассистент кафедры промышленной фармации Института профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: [ivashechckova@yandex.ru](mailto:ivashechckova@yandex.ru)

**Береговых Валерий Васильевич**, д.техн.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры промышленной фармации Института профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; e-mail: [ber2742@gmail.com](mailto:ber2742@gmail.com)

### Information about the authors:

**Natalia S. Nikolenko**, Assistant of Chair of Industrial Pharmacy, Federal State Autonomous Education Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [ivashechckova@yandex.ru](mailto:ivashechckova@yandex.ru)

**Valery V. Beregovykh**, Doctor of Technical Sciences, PhD, Professor, Academician of the RAS, Professor of Chair of Industrial Pharmacy, Federal State Autonomous Education Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: [ber2742@gmail.com](mailto:ber2742@gmail.com)

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА



- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

Тел.: 8 495 780 3425  
[remidium@remidium.ru](mailto:remidium@remidium.ru)  
[www.remidium.ru](http://www.remidium.ru)