

В.В. ГОРЯЧКИН<sup>1</sup>, В.А. СМИРНОВ<sup>1</sup>, В.Н. ШЕСТАКОВ<sup>1</sup>, Р.А. АБРАМОВИЧ<sup>2</sup>, д.ф.н., профессор, М.Н. ДЕНИСОВА<sup>3</sup>, д.ф.н.

<sup>1</sup> Федеральное бюджетное учреждение «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик», Москва, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт фармации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

10.21518/1561-5936-2018-10-33-36

# Значение создания фармацевтической системы качества на предприятиях

## ПО ВЫПУСКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В КОНТЕКСТЕ ПОСТРОЕНИЯ ЕДИНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ЕАЭС

В публикации рассматриваются теоретические и нормативно-правовые аспекты создания фармацевтической системы качества (ФСК) на предприятиях, в том числе через призму исторического и зарубежного опыта, и уточняется значимость для построения единой ФСК формирования единого фармацевтического рынка ЕАЭС. Обосновывается, что обеспечение качества фармацевтической продукции в современных условиях должно основываться на интегральном подходе, важнейшим элементом которого выступают ФСК, универсальные рекомендации, содержащиеся в актуальных руководящих документах по надлежащей производственной практике (GMP). Предлагаются направления решения проблемы, среди которых важное место отводится дальнейшей гармонизации требований к ФСК и унификации систем управления и контроля на рынке.

### Ключевые слова:

фармацевтическая система качества, качество фармацевтической продукции, единый фармацевтический рынок ЕАЭС, евразийская интеграция, надлежащие производственные практики, государственное регулирование рынка лекарственных средств, лекарственные средства, фармацевтическое производство

### SUMMARY

**Keywords:** pharmaceutical quality system, pharmaceutical product quality, EAEU single pharmaceutical market, Eurasian integration, good manufacturing practices, government regulation of the drug market, medicinal products, pharmaceutical production

The publication discusses the theoretical and regulatory aspects of a pharmaceutical quality system (PQS) design at the manufacturers, including its discussion through the prism of historical and foreign experience, and specifies the significance of single PQS design for the formation of the EAEU single pharmaceutical market. It is substantiated that the quality assurance of pharmaceutical products under current conditions should be based on an integral approach, the most important element of which is PQS, universal guidelines contained in the current GMP regulations. The authors propose the solutions of the problem, among which an important role is played by the further harmonization of PQS requirements and the unification of management and control systems in the market.

V.V. Goryachkin<sup>1</sup>, V.A. Smirnov<sup>1</sup>, V.N. Shestakov<sup>1</sup>, R.A. Abramovich<sup>2</sup>, PhD, Professor, M.N. Denisova<sup>3</sup>, Ph.D.

<sup>1</sup>State Institute of Drugs and Good Practices, Federal Budgetary Institution, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Federal State Autonomous Education Institution for Higher Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Institute of Pharmacy of the Sechenov First Moscow State Medical University, Federal State Autonomous Educational Institution for Higher Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**THE IMPORTANCE OF PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEM DESIGN AT THE DRUG MANUFACTURERS IN THE CONTEXT OF FORMATION OF THE EAEU SINGLE PHARMACEUTICAL MARKET**

### ИНТЕГРАТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ: НЕОБХОДИМОСТЬ, ИСТОРИЯ И СОВРЕМЕННОСТЬ

Современное управление качеством в различных сферах требует применения интегрированного подхода и учета достижений современной науки и техники. При этом, безусловно, нельзя не отметить длительный генезис данных идей в фармацевтической сфере: основные моменты стандартизации и связанные с этим аспекты создания качественных, эффективных и безопасных лекарств

разрабатывались и внедрялись с конца XIX в., но на научном уровне они стали исследоваться только в начале XX столетия.

Как и в подавляющем большинстве других отраслей, в фармацевтической отрасли формирование систем управления качеством проходило через стандартизацию, что отражает один из наиболее распространенных современных подходов к пониманию качества как соответствия объекта установленным требованиям. Последние, соответственно, устанавливаются в нормативных актах либо в отраслевых стандартах, которые издаются государством или принимаются на уровне объединений участников отрасли [8].

В мировом масштабе активизация управления качеством в фармацевтической индустрии связывается с деятельностью отраслевых объединений, включая надгосударственные, международные, причем тенденция к подобному регулированию проявилась достаточно давно (в сравнении с другими отраслями общественного производства), что связано с рисками оборота некачественной фармацевтической продукции. При этом с 70-х гг. XX в. шли процессы гармонизации и глобализации фармацевтического рынка. В частности, следует отметить создание Конвенции фармацевтических инспекций (Pharmaceutical Inspection Convention – PIC), наиболее авторитетной организации по стандартизации правил GMP и GDP и проведению GMP и GDP-инспекторов, объединившей уполномоченные органы систем здравоохранения стран всего мира [8].

В 1990 г. прошла Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для человека (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH). С 2015 г. функционирует Международный совет по гармонизации (The International

Council for Harmonisation – ICH). ICH объединил регуляторные органы ЕС, Японии и США (с 2016 г. в состав вошли регуляторные органы Канады и Швейцарии). Руководящие принципы и стандарты ICH в области разработки, доклинических, клинических исследований, единых требований к регистрации ЛС легли в основу международных, региональных и национальных руководств по обеспечению качества ЛС. Фармацевтическая система качества и оценка рисков ICH являются основой для стандартов фармацевтической отрасли во всем мире.

Дальнейшие мероприятия по обеспечению качества ЛС были нацелены на регламентирование их хранения, дистрибуции и реализации. Это позволило в 1993 г. FIP выпустить первое руководство GPP, а в следующем году в ЕС опубликовать первые правила GDP.

Соответствующие трансформации совпали с массовым внедрением Систем менеджмента качества, которое происходило в мировом масштабе в 90-х гг. XX в. Так, в частности, ISO 9001 стал основой для разработки и внедрения в мировую практику специализированных стандартов для различных секторов фармацевтической отрасли (например, ISO/IEC 17025 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий»). Именно соединение отраслевых регулятивов и требований к СМК с переложением соответствующих требований на все этапы жизненного цикла ЛС и сформировало предпосылки к интегрированному управлению качеством в отрасли, ключевым элементом которого выступают ФСК. Безусловно, все процессы, опосредующие жизненный цикл фармацевтической продукции, влияют на ее качество. Стабильной системы менеджмента качества для обеспечения комплексного, интегрального управления качеством ЛС, в частности при их производстве, уже недостаточно, СМК должна гибко адаптироваться к изменчивым

условиям и постоянно развиваться. Во внимание принимается все больше процессов, которые постоянно оцениваются и совершенствуются. Соответствие ЛС спецификациям означает только соответствие определенным установленным требованиям.

Современный подход к интегрированному управлению качеством при выпуске ЛС подразумевает, что:

- ◆ интеграция осуществляется не только на уровне объединения процедур, механизмов и регламентации управления качеством на всех участках производства, но также и на всех этапах жизненного цикла фармацевтической продукции;
- ◆ управление качеством при выпуске ЛС – ключевая, критическая точка, по этой причине она является наиболее регулируемой и наиболее контролируемой;
- ◆ регламентация управления качеством при производстве фармацевтической продукции опирается на обязательные государственные требования, отраслевые стандарты и наилучшие управленческие практики;
- ◆ несмотря на достаточно комплексную регламентацию, допустимо и целесообразно применять гибкий подход к построению СМК на фармацевтическом производстве, учитывающий особенности выпускаемых ЛС, технологий, ресурсного обеспечения, персонала и пр.

### **ТРЕБОВАНИЯ К ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ СИСТЕМАМ КАЧЕСТВА**

Факторами, определяющими качество продукции фармацевтического производства, нужно управлять в рамках общей системы, включающей: персонал, инфраструктуру, производственную среду, технологии, процедуры, сырье, материалы и пр., а также ФСК. Причем первые из названных факторов регулируются требованиями Надлежащей производственной практики (в обязательном порядке), а последний – документами ISO 9001, ICH Q10 (рекомендательно).

В соответствии с руководящими требованиями ФСК должна гарантировать, что [9, 10]:

- ◆ выпуск на рынок фармацевтической продукции обеспечивается за счет разработки, планирования, внедрения, поддержания и постоянного сохранения системы управления качеством, позволяющей перманентно выводить на рынок качественную фармацевтическую продукцию;

- ◆ на всех стадиях жизненного цикла ЛС обеспечивается управление знаниями о ЛС и процессах их выпуска;

- ◆ разработка, исследование и выпуск ЛС осуществляются в соответствии с правилами GMP;

- ◆ осуществлена четкая спецификация, в том числе на соответствие требованиям GMP, операций по изготовлению ЛС и контролю их качества;

- ◆ четко детерминированы и распределены обязанности и ответственность руководящего персонала;

- ◆ реализованы мероприятия по закупке и применению надлежащего сырья и упаковки, контролю и надзору за поставщиками в целях гарантий получения каждой поставки из надлежаще утвержденной цепи поставок;

- ◆ осуществлена разработка процедур, гарантирующих управление производственными и связанными с ними процессами, передаваемыми на аутсорсинг;

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

- ◆ контроль продукции и процессов в рамках серийного производства, как и при расследовании причин отклонений от требований к качеству, предполагает возможность осуществления предупредительных действий, направленных на то, чтобы избежать потенциальных отклонений, которые могли бы произойти 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;

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

- ◆ предпринимаются меры по перспективной оценке запланированных изменений и их утверждению перед внедрением, учитывая сообщение компетентному уполномоченному органу и получение разрешения с его стороны;

- ◆ 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;

- ◆ расследование отклонений от требований к качеству осуществляется на надлежащем уровне аналитического обеспечения, в частности, на основе применения принципов управления рисками. При невозможности установления истинной причины отклонения особое внимание уделяется идентификации и последующему исследованию наиболее вероятной причины отклонения. Определение человеческого фактора в качестве причины отклонения должно быть особенно тщательно обосновано, чтобы обеспечить уверенность в том, что не было допущено ошибки процесса, процедур или системных ошибок. Исследование ошибок должно сочетаться с надлежащими действиями по корректировке и предупреждению их в будущем, в частности, в соответствии с требованиями стандарта ISO 9001:2008;

- ◆ вывод ЛС на рынок не осуществляется до тех пор, пока уполномоченным в сфере ФСК лицом не будет удостоверено, что каждая партия ЛС произведена в соответствии с требованиями регистрационного досье, равно как и других

распоряжений по изготовлению, контролю и выпуску ЛС, и на основании данных требований осуществлен надлежащий контроль;

- ◆ осуществлены достаточные меры, гарантирующие, что осуществляется поддержание качества ЛС на протяжении всего срока их годности и в рамках всех процедур хранения и дистрибуции;

- ◆ реализуются самоинспекция или внутренний аудит качества, в соответствии с которыми постоянно проверяется эффективность и достаточность реализованной ФСК.

### **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА И ПОСТРОЕНИЕ ЕДИНОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ЕАЭС**

Изучение релевантного зарубежного опыта позволяет констатировать, что разработка ФСК на фармацевтических предприятиях не только дает им конкурентные преимущества, но и становится необходимостью на общемировом уровне. Вступление России в ЕАЭС предопределило принятие нашей страной повышенных международных обязательств по обеспечению качества отечественных ЛС, попадающих на общий рынок ЕАЭС, что отвечает общей идеологии надлежащего лекарственного обеспечения населения – одного из ключевых факторов национальной безопасности. Формирование единого фармацевтического рынка ЕАЭС выступает в качестве одного из способов интеграции в Евразийское пространство. С позиций правового регулирования импорта фармацевтической продукции в ЕАЭС важны следующие положения:

- ◆ формирование единого фармацевтического рынка ЕАЭС постепенно раздвигает пространственные границы контроля за ввозом фармацевтической продукции до пределов таможенной границы ЕАЭС и предполагает постепенную передачу регулирования в сфере обращения ЛС на надгосударственный уровень;

♦ единая политика в сфере регулирования обращения ЛС должна утверждаться и реализовываться на надгосударственном уровне. Ее важнейший раздел – проведение регистрации и экспертизы ЛС – выступит основанием для осуществления разрешительного порядка импорта ЛС.

Евразийской экономической комиссией в ноябре 2016 г. приняты единые Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств, предназначенных для обращения на общем фармацевтическом рынке ЕАЭС или же на фармацевтическом рынке одного из государств-участников, в целом это напоминает единый порядок допуска ЛС на общий фармрынок ЕС. Повторная регистрация ЛС, зарегистрированных на территории государств – участников ЕАЭС, в случае проведения регистрации по нормам и правилам ЕАЭС законодательно запрещена.

Что касается требований к надлежащей производственной практике, то они также реализуются на национальном (в России – приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916, данный документ имеет обязательный характер) и на наднациональном уровне (Правила надлежащей производственной практики ЕАЭС), оба документа действуют одновременно без четких разъяснений по поводу приоритетности применения, при этом документы представляют собой разные по качеству переводы различных редакций европейских требований GMP, а выбор европейских требований GMP вместо более гибких и актуализированных американских правил надлежащей производственной практики как основы регулирования соответствующих процессов и процедур в РФ и ЕАЭС в научном сообществе подвергается обоснованным сомнениям [11].

Кроме того, для формирования единого фармацевтического рынка представляется критически важным скорейшее осуществление следующих организационных, правовых и институциональных преобразований: создание единого постоянно

действующего надгосударственного органа, управляющего в сфере оборота ЛС (а не исключительно их регистрации), разработка общего перечня стратегически значимых ЛС, формирование в рамках ЕАЭС единого фармацевтического и биологического кластеров и ряд других аналогичных мер.

Безусловно, на данный момент многие проблемы формирования общего рынка лекарств ЕАЭС далеки от решения, и в первую очередь проблема наращивания внутреннего лекарственного торгового оборота с полноценным участием всех стран-членов. И поскольку речь идет о старте, по существу, пилотного секторального интеграционного проекта в ЕАЭС, его успех и модель реализации во многом будут определять контуры будущего развития мегарегионального объединения в целом. Многие зависит от того, удастся ли выработать общую экономическую политику ЕАЭС и отладить новые механизмы сотрудничества и вовлечения в интегрированную экономическую жизнь Союза всех

его участников. С нашей точки зрения, в сегодняшней ситуации для запуска и прогресса единого фармацевтического рынка потребуются проведение целого комплекса синхронизированных мер структурного, технологического и организационного характера, в том числе построение единой системы ФСК.

Таким образом, в современных условиях в силу множества детерминант объективного и субъективного порядка обеспечение качества фармацевтической продукции основывается на интегративном подходе. В отраслевом разрезе данный подход опосредует фармацевтическая система качества (ФСК). Амбициозная цель построения единого фармацевтического рынка ЕАЭС требует решения многочисленных организационных и правовых задач, среди них особое место занимает унификация и гармонизация требований, руководства и контроля за качеством при производстве и обороте ЛС.



#### ИСТОЧНИКИ

1. Войцеховский С.Н. Философия качества: учеб.-метод. пособие. СПб.: СПбГИУ, 2003.
2. Коптелов А.Е., Пугин В.Б., Шилова Е.Г. Философия качества: монография. Архангельск: САФУ, 2016.
3. Сирая Г.С. Сущностно-содержательные особенности понятия «управление качеством». Тенденции развития науки и образования, 2017, 26–4: 52–56.
4. Elkington J. Towards the sustainable corporation: Win-win-win business strategies for sustainable development. California management review, 1994, 36 (2): 90–100.
5. Косьмин А.Д., Кузнецова О.П., Синицова Я.С. Проблемы обеспечения населения качественными лекарственными средствами и фармацевтическими субстанциями: монография. Омск: Омский государственный технический университет, 2017.
6. Бессарабова А. Таблетки под наперстками. Новая газета, 2016, 113.
7. Путило Н.В., Волкова Н.С., Цомартова Ф.В. и др. Право граждан на лекарственное обеспечение. Ответственный редактор Н.В. Путило; Институт законодательства и сравнительного правоведения при Правительстве Российской Федерации. М.: Юридическая фирма «Контракт», 2017.
8. Данилова Е.А. История развития химико-фармацевтической промышленности. Иваново: Иван. гос. хим.-технол. ун-т, 2013.
9. Lebedynets V.O., Kurinna M.V. Risk assessment on the stages of pharmaceutical development of medicinal product «Indopres retard» in tablet form. Upravlinnâ, ekonomika ta zabezpečennâ âkosti v farmácii, 2016, 4 (48): 11–20.
10. Lebedynets V.O. The method of process quality management system performance evaluation at industrial pharmaceutical companies. Upravlinnâ, ekonomika ta zabezpečennâ âkosti v farmácii, 2017, 2 (50): 11–18.
11. Федоров А.Е. Правила GMP: проблемы и решения. Технологии чистоты, 2007, 3: 4–17