

# Фармацевтична система якості: від виробника до аптеки

Директор з якості ФФ «ВІОЛА»,  
асистент кафедри УЕФ ФПО ЗДМУ,  
к.ф.н. Кандибей Н.В.

м. Запоріжжя, 2019 р.

## Поняття якості

---

- Якість – філософська категорія, що виражає сукупність суттєвих ознак, особливостей та властивостей, які відрізняють один предмет або явище від інших та надають йому визначеність (Словник Брокгауза та Ефрона)
- Якість – це сукупність характеристик продукції (послуги), яка відноситься до його особливості задовільняти встановлені та передбачувані потреби (ISO 8402)
- Якість – ступінь відповідності продукції, системи або процесу встановленим вимогам (ІСН Q6а)

# Якість лікарських засобів

---

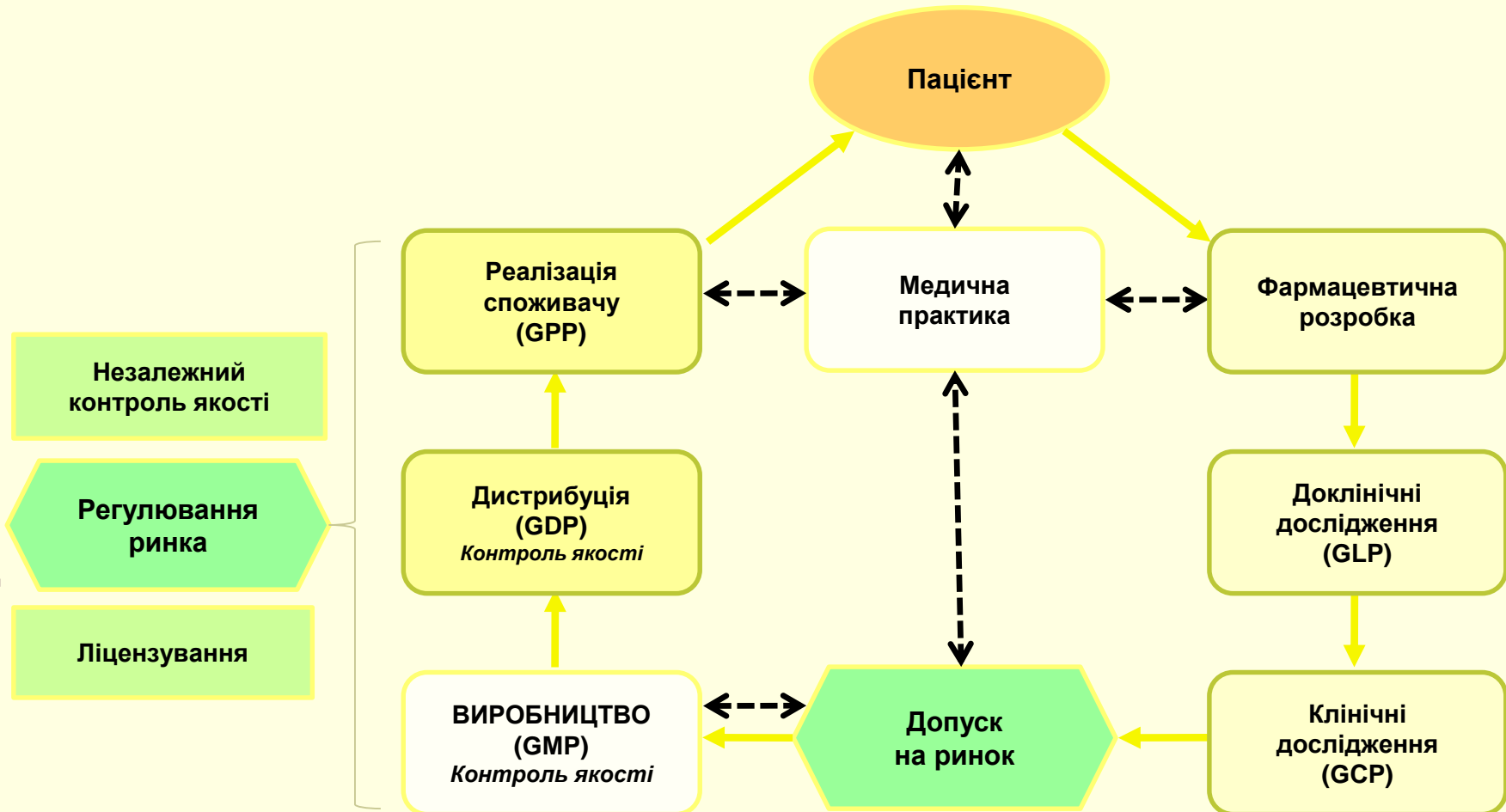
- Критерії якості лікарських засобів (ВООЗ)
  - Ефективність та безпека застосування
  - Відповідність вимогам специфікацій якості, які встановлюють норми та методи випробувань
- Неможливо проконтролювати всі показники якості кожної одиниці лікарського засобу

## Забезпечення якості

---

- **Забезпечення якості ліків – сукупність всіх організаційних заходів, здійснених з метою того, що лікарські засоби задовольняють вимогам якості, визначаємих їх призначенням (Директива 2003/94/ЕС)**
- **Забезпечення якості – всеохоплююче поняття, що включає всі аспекти, які кожен окремо або в цілому впливають на якість продукції. Це сукупність організаційних заходів, застосованих з метою гарантії відповідності якості ліків їх призначенню (Правила управління лікарськими засобами в ЄС, том 4)**

# Концепція забезпечення якості



# Концепція забезпечення якості

---

- **Фундаментальні елементи**
  - Система допуску фармацевтичної продукції на ринок (фармацевтична розробка, GLP, GCP, реєстрація препарата)
  - **Виробництво лікарських засобів відповідно до вимог GMP та життєвий цикл з урахуванням GxP (GDP, GSP, GPP, GVP)**
  - Незалежний контроль якості (GCLP)
  - Регуляторна система (нормативна база, інспектування, ліцензування)

# Система допуску продукції на ринок

---

- Основні складові
  - Процедура розробки та випробувань
  - Вимоги до реєстраційного досьє
  - Експертиза реєстраційного досьє
  - Інспектування виробництва
  - Санкціонування (реєстрація препарату)

# Нормативні вимоги

- Регламентация допуска фармацевтичної продукції на ринок
  - Common Technical Document (CTD) ICH (Міжнародна конференція по гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини – International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Humane Use)

- **CTD-формат:**

Модуль 1 – загальні дані про виробника

Модуль 2 – фармацевтична розробка

Модуль 3 – хімічна, фармацевтична, біологічна інформація

Модуль 4 – фармакологічна ефективність та токсичність

Модуль 5 – клінічні дослідження / біоеквівалентність / огляд даних



## Реєстраційне досьє. Модуль 3.

Хімічна, фармацевтична та біологічна інформація про медичний продукт (Якість) (CTD – Директива 2003/63)

---

- 3.2.1. Активній фармацевтичний інгредієнт (API)
  - 3.2.1.1. Загальна інформація о субстанції та вихідних матеріалах
  - 3.2.1.2. Виробництво субстанції
  - 3.2.1.3. Характеристика субстанції
  - 3.2.1.4. Контроль субстанції
  - 3.2.1.5. Стандартні зразки та речовини
  - 3.2.1.6. Система упаковка/закупорювання субстанції
  - 3.2.1.7. Стабільність субстанції

## Реєстраційне досьє. Модуль 3.

Хімічна, фармацевтична та біологічна інформація про медичний продукт (Якість) (CTD – Директива 2003/63)

---

- 3.2.2. Готовий лікарський засіб
  - 3.2.2.1. Опис та склад лікарського препарату
  - 3.2.2.2. Фармацевтична розробка
  - 3.2.2.3. Виробництво готового продукту
  - 3.2.2.4. Контроль допоміжних речовин
  - 3.2.2.5. Контроль готового лікарського препарату
  - 3.2.2.6. Стандартні зразки та речовини
  - 3.2.2.7. Система упаковка/закупорювання
  - 3.2.2.8. Стабільність

# Виробництво згідно з вимогами правил GMP

---

- Стандартизований підхід:
  - Забезпечення якості лікарських засобів
  - Проектування фармацевтичних підприємств
  - Створення системи якості на фармацевтичних підприємствах
  - Регламентація правил виробництва лікарських засобів
  - Функціонування системи сертифікації лікарських засобів
  - Інспектування компетентними уповноваженими органами

# Правила GMP (належної виробничої практики )

- Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Humane and Veterinary Use (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4, 2007; Commission Directive 2003/94/EC) /[www.emea.europa.eu/](http://www.emea.europa.eu/)
- Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products (WHO TRS № 902, 2002 + WHO TRS № 908, 2003, WHO TRS № 929, 2005 , WHO TRS № 937, 2006) /[www.who.int/](http://www.who.int/)
- Guide to Good Manufacturing Practices for Medicinal Products (PIC/S, PE-009, Part I, Part II, Annexes, 2007) /[www.picscheme.org/](http://www.picscheme.org/)
- Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (ICH Q7A, 2000) /[www.ich.org/](http://www.ich.org/)
- Current Good Manufacturing Practice. Administrative Practices and Procedures (FDA USA, 21CFR, part 211, 2005) /[www.fda.gov/](http://www.fda.gov/)
- **Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 “Лікарські засоби. Належна виробнича практика” (затверджена наказом МОЗ України від 29.07.2016 № 798)**

# Правила GMP EU – PIC/S

## (Directive 2003/94/EC) (PE-009, Part I)

- Часть I Основні вимоги до належного виробництва лікарських засобів
  - Фармацевтична система якості (Pharmaceutical Quality System)
  - Персонал (Personal)
  - Приміщення та обладнання (Premises and equipments)
  - Документація (Documentation)
  - Технологічний процес (Production)
  - Контроль якості (Quality Control)
  - Роботи за контрактом (Contract manufacture and analysis)
  - Рекламації та відклики (Complains and product recall)
  - Самоінспекції (Self Inspection)
  
- Часть II Основні вимоги до належного виробництва активних фармацевтичних інгредієнтів (API)

# Правила GMP EU – PIC/S

## Додатки

- 1. Виробництво стерильних лікарських засобів
- 2. Виробництво біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів
- 3. Виробництво радіоактивних лікарських засобів (радіофармацевтичних препаратів)
- 4. / *Виробництво лікарських засобів для ветеринарії*
- 5. / *Виробництво біологічних лікарських засобів для ветеринарії*
- 6. Виробництво медичних газів
- 7. Виробництво лікарських засобів рослинного походження
- 8. Відбір проб вихідної сировини та пакувальних матеріалів
- 9. Виробництво рідин, кремів та мазей
- 10. Виробництво дозованих аерозольних препаратів під тиском для інгаляцій
- 11. Комп'ютеризовані системи
- 12. Застосування іонізуючого випромінювання у виробництві лікарських засобів
- 13. Виробництво досліджуваних лікарських засобів
- 14. Виробництво лікарських препаратів, одержуваних з донорської крові або плазми
- 15. Кваліфікація і валидація
- 16. Сертифікація Уповноваженою особою та випуск серії
- 17. Випуск за параметрами
- 18. / *Виробництво активних фармацевтичних інгредієнтів/*
- 19. Контрольні та архивні зразки
- 20. / Управління ризиками для якості

# Правила GMP API

EU (2003/94/EC) / PIC/S (PE-009, Part II) / ICH (Q7A) / WHO (TRS № 908)

- Управління якістю
- Персонал
- Будівлі та приміщення
- Технологічне обладнання
- Документація і протоколи
- Управління матеріалами
- Технологічний процес і контроль процесу
- Пакування та ідентифікуюче маркування АФІ та проміжної продукції
- Зберігання і дистрибуція
- Лабораторний контроль
- Валідація
- Контроль змін
- Відбракування і повторне використання матеріалів
- Рекламації та відкликання
- Виробники за контрактом (включаючи лабораторії)
- Посередники, брокери, оптові торговці, дистриб'ютори, підприємства з перепакування і перемаркування
- Спеціальна настанова щодо АФІ, які виробляють культивуванням клітин / ферментації
- АФІ для використання при клінічних випробуваннях

# Дистрибуція відповідно до правил GDP

- Рівень якості, який має підпримуватися в дистриб'юторській мережі, щоб лікарські засоби без будь-яких змін властивостей були передані для розничної реалізації
- При дистрибуції слід враховувати концепцію забезпечення якості
  - Європейський Союз /[www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu/) :
    - Directive 2001/83/EC of European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for humane
    - Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human use (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 1; Council Directive 94/C63/03)
  - Всесвітня організація охорони здоров'я /[www.who.int/](http://www.who.int/) :
    - Guide to good storage practices (**GSP**) for pharmaceuticals (WHO, TRS № 908, 2003)
    - Good trade and distribution practices (**GTDP**) for pharmaceutical starting materials (WHO QAS/01.014, 2002, TRS № 917, 2003)
    - Good distribution practices (**GDP**) for pharmaceutical products (WHO, TRS № 863, 1996, TRS № 937, 2006)



# Правила GDP EU

## (Directive 94/C63/03)

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 “Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції” (наказ МОЗ України № 593 від 22.08.2014)

- Управління якістю
- Персонал
- Приміщення та обладнання
- Документація
- Діяльність (кваліфікація постачальників та одержувачів, отримання, зберігання ЛЗ, знищення застарілих товарів, відбір, постачання, експорт)
- Рекламації, повернення, підозри щодо фальсифікації ЛЗ та відкликання ЛЗ)
- Зовнішня (аутсорсингова) діяльність
- Самоінспекції
- Транспортування
- Спеціальні положення щодо брокерів

# Правила GSP (належного зберігання) ВООЗ

(Guide to good storage practices for pharmaceuticals - WHO, TRS № 908)

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 “Лікарські засоби. Належна практика зберігання” (наказ МОЗ України № 634 від 03.10.2011)

- Персонал
- Приміщення та обладнання
  - Складські зони
  - Умови зберігання
  - Моніторинг умов зберігання
- Вимоги до зберігання
  - Документація (письмові інструкції та протоколи)
  - Маркування та контейнери
  - Отримання матеріалів та лікарських засобів, що надходять
  - Оборотноість та контроль товарних запасів
  - Контроль матеріалів і лікарських засобів, що застаріли
- Повернений товар
- Відправка та транспортування
- Відкликання продукції

# Правила GPP (належної аптечної практики)

(Joint FIP/WHO guidelines on good pharmacy practice: standards for quality of pharmacy services from the WHO technical report series, No. 961)

Належна аптечна практика. Стандарти якості аптечних послуг (Спільна Настанова МФФ/ВООЗ з НАП, 2011) / Проект Настанови СТ-Н МОЗУ «Лікарські засоби. Належна аптечна практика» (2013)

- Основні вимоги та принципи НАП
- Виробництво (виготовлення) ЛЗ в умовах аптеки, отримання, зберігання, безпека, розподіл, застосування, відпуск, утилізація лікарських засобів та медичних виробів
- Забезпечення ефективного ведення медикаментозної терапії
- Підтримка та поліпшення професіональної діяльності
- Сприяння підвищенню ефективності системи охорони здоров'я та громадської охорони здоров'я
- Приміщення та обладнання
- Персонал
- Самоконтроль
- Документація

# Незалежний контроль якості

- **Контроль якості при виробництві продукції**
  - Компетентність
  - Правила належного лабораторного контролю (**GCLP**)
  
- **Нормативна база**
  - Стандарт EN ISO/IEC 17025 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій»
  - Рекомендації ВООЗ - WHO TRS N 902, 2002 «Правила належного контролю якості для національних лабораторій по контролю лікарських засобів» (GCLP)
  - Рекомендації PIC/S – PE-023 «Пам'ятка для інспектування лабораторій контролю якості лікарських засобів»
  - Наказ Держлікинспекції МОЗ від 21.12.2009 № 641 «Вимоги та рекомендації з належної практики для лабораторій контролю якості лікарських засобів»

# Критерії оціювання лабораторій контролю якості

---

- Технічні вимоги – точність та репрезентативність випробувань (аналізів)
  - Персонал (організація, кваліфікація, навчання)
  - Приміщення, оточуюче середовище
  - Оснащення лабораторії (обладнання, засоби вимірювальної техніки), калібрування
  - Простежуваність вимірювань
  - Відбір зразків
  - Поводження з випробуваними зразками
  - Забезпечення репрезентативності (якості) результатів вимірювань (аналізів)
  - Реактиви, стандартні зразки, еталони
  - Документування результатів
  - Ведення архивів

# Критерії оціювання лабораторій контролю якості

---

- Підтвердження компетентності
  - Достовірність результатів контролей відповідно до фармакопейних методик
  
- Методики випробувань
  - Фізико-хімічні методи
  - Мікробіологічна чистота, стерильність
  - Бактеріальні ендотоксини
  - Робота з тваринами (віварій)
  - Нестандартизовані методи (біологічні випробування)
  
- Оцінювання системи якості

# Регуляторна база

---

- Система ліцензування виробництва та реалізації лікарських засобів, державний контроль за суб'єктами фармацевтичного ринку
- Система допуску лікарських засобів на ринок (реєстрація / торгова ліцензія – Marketing Authorization)
- Система незалежного контролю якості лікарських засобів (незалежні лабораторії контролю якості, їх атестація)
- Регуляторний орган в сфері лікарських засобів
  - Національний інспекторат GMP/GDP

# Основні законодавчі вимоги

- Закони України «Про лікарські засоби», «Про ліцензування»
- Постанови уряду (Кабінету Міністрів України):
  - Порядок реєстрації лікарських засобів (№ 376 від 26.05.2005)
  - Державний контроль за якістю лікарських засобів, що ввозяться в Україну (№ 902 от 14.09.2005)
  - Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) (№ 929 від 30.11.2016)
- Накази Міністерства охорони здоров'я (зареєстровані в Мінюсті):
  - Порядок експертизи матеріалів реєстраційного досьє на лікарські засоби (№ 426 від 26.08.2005)
  - Порядок підтвердження відповідності виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики (№ 1130 від 27.12.2012)
  - Порядок сертифікації дистрибуторів лікарських засобів (№ 421 від 23.08.2005)
  - Порядок атестації та акредитації лабораторій контролю якості лікарських засобів (№ 10 від 14.01.2004)
  - Порядок виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (№ 812 від 17.10.2012)
  - Порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі (№ 677 від 29.09.2014)



# Технічні вимоги

- Наказ МОЗ України № 398 від 01.07.2015 г. «Про затвердження документів з питань виготовлення лікарських засобів в умовах аптек»:
  - Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки»
  - Руководство СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних лікарських засобів в умовах аптеки»
  - Методичні рекомендації «Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування).
  
- Державна фармакопея України 2-го видання в 3-х томах (наказ МОЗ від 08.12.2015 № 830) та доповнення до ДФУ 2.0:
  - Доповнення 1 (наказ МОЗ від 05.12.2016 № 1308)
  - Доповнення 2 (наказ МОЗ від 14.03.2018 № 476)
  - Доповнення 3 (наказ МОЗ від 20.06.2018 № 1178)

# Технічні вимоги

## Настанови системи якості для лікарських засобів:

- Настанова 42-01-2003 Технологічний процес. Документація
- Настанова 42-1.1:2013 Належна регуляторна практика
- Настанова 42-1.2:2013 Належна практика промоції
- Настанова 42-3.0:2011 Фармацевтична розробка
- Настанова 42-3.2:2004 Специфікації та контроль якості готової продукції
- Настанова 42-3.3:2004 Випробування стабільності
- Настанова 42-3.4:2004 Виробництво готових лікарських засобів
- Настанова 42-3.5:2004 Валідація процесів
- Настанова 42-3.6:2004 Допоміжні речовини
- Настанова 42-3.7:2013 Якість води для застосування в фармації
- Настанова 42-3.8:2013 Фармацевтична якість препаратів для інгаляцій та назальних препаратів
- Настанова 42-3.15:2014 Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування
- Настанова 42-3.16:2014 Пластикові матеріали для первинного пакування лікарських засобів
- Настанова 42-4.0:2015 Належна виробнича практика
- Настанова 42-4.1:2011 Досьє виробничої дільниці
- Настанова 42-4.2:2011 Управління ризиками для якості
- Настанова 42-4.3:2011 Фармацевтична система якості
- Настанова 42-4.4:2011 Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії
- Настанова 42-4.5:2012 Належна практика культивування та збирання рослинної сировини
- Настанова 42-4.6:2016 Деякі положення стосовно діючих речовин, які експортуються в Україну для виробництва препаратів
- Настанова 42-4.7:2016 Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування
- Настанова 42-4.8:2016 Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини
- Настанова 42-5.0:2014 Належна практика дистрибуції
- Настанова 42-5.1:2011 Належна практика зберігання
- Настанова 42-6.0:2008 Доклінічні дослідження безпеки лікарських засобів
- Настанова 42-7.0:2005 Належна клінічна практика
- Настанова 42-7.1:2005 Дослідження біодоступності та біоеквівалентності
- Настанова 42-8.5:2015 Належні практики фармаконагляду
- *Проект Настанови СТ-Н МОЗУ «Належна аптечна практика»*

**Фармацевтична система якості:  
від виробника до аптеки**

---

**Питання?**

**Фармацевтична система якості:  
від виробника до аптеки**

---

**Дякую за увагу!**