

Тема 1. Введение в курс «Надлежащие практики в фармации». Хронология мирового развития науки об обеспечении и управлении качеством. Эволюция подходов к обеспечению качества лекарственных средств.

План лекции :

- 1.1. Определение терминов «качество» и «обеспечение качества» лекарственных средств.
- 1.2. Хронология мирового развития науки об обеспечении и управлении качеством.
- 1.3. Эволюция подходов к обеспечению качества лекарственных средств.

1.1 Определение терминов «качество» и «обеспечение качества» лекарственных средств

Лекарственное средство (ЛС) — любой активный фармацевтический ингредиент (АФИ) или комбинация АФИ, лекарственные формы (ЛФ), имеющие лечебные либо профилактические свойства, используемые для восстановления коррекции или изменения физиологических функций у человека, для установления медицинского диагноза, для выявления возбудителей болезней, а также борьбы с возбудителями болезней или паразитами [закон].

Качество лекарственного средства (ЛС) — совокупность свойств, которые предоставляют ЛС способность удовлетворять потребителей в соответствии со своим назначением и соответствуют требованиям, установленным действующим законодательством [закон].

Одной из важнейших задач проводимой государством политики является охрана здоровья его граждан путем обеспечения эффективного функционирования системы здравоохранения, направленного на рост уровня и качества жизни населения, сохранение его трудоспособности. Одной из центральных составляющих системы здравоохранения является фармацевтическая отрасль государства. Обеспечение надлежащего качества ЛС

является краеугольным камнем фармацевтической отрасли, поскольку от этого зависят жизнь и здоровье миллионов пациентов. В этом свете вопросы создания надежной и отлаженной системы обеспечения качества ЛС и управления ею приобретают особую важность.

Мировой фармацевтический рынок является сложным, многоуровневым, полифункциональным образованием со стабильно высокими темпами роста производства, продаж и, соответственно, показателями рентабельности. Эти причины связаны со спецификой ЛС как товара, спрос на который растет независимо от экономических и политических факторов

По оценкам международной аналитической компании «Evaluate Pharma», в 2015 году объем мирового фармацевтического рынка достиг 1 089 млрд \$ США, что на 5% больше, чем в 2014 году (рис. 1.1). На три фармацевтические регионы планеты (США, Европа и Япония) приходится около 80% всего рынка ЛС. Причем 12 % транснациональных фармацевтических компаний обеспечивают своей продукцией более 80 % мирового рынка лекарств, в связи с чем можно говорить о ЛС как о товаре мирового значения.

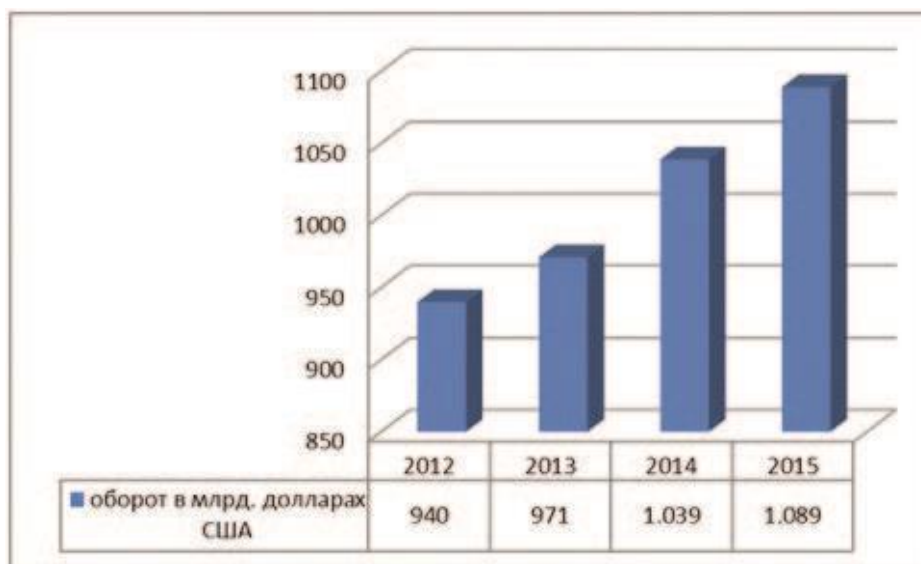


Рисунок 1.1. Динамика развития мирового фармацевтического рынка в 2012-2015 годах, млрд \$ США *Источник: Evaluate Pharma, 2015, World Preview 2015 outlook to 2020*

Глобализация рынка ЛС, создание совместных международных компаний по разработке и производству ЛС определило необходимость гармонизации законодательных и нормативных актов в сфере обращения ЛС между различными регионами и странами и прежде всего, необходимость определения критериев качества ЛС.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала четкие *критерии качества ЛС*. Они включают следующие обязательные элементы: эффективность и безопасность применения препаратов, соответствие требованиям спецификаций качества, которые устанавливают нормы и методы испытаний, создание национальных стандартов качества, гармонизированных с международными, внедрение надлежащей производственной практики (GMP) лекарственных средств, разработку и соблюдение рекомендаций по стабильности ЛС, их регистрации, правил международной торговли, борьбы с фальсифицированными ЛС и тому подобное. Качество ЛС закладывается в процессе научно-исследовательских и проектно-конструкторских работ, на этапах внедрения ЛС в промышленное производство и медицинскую практику¹. В дальнейшем ЛС подлежит контролю на доброкачественность, который осуществляется в двух направлениях, а именно: путем оценки качества и путем обеспечения качества. Поскольку невозможно проконтролировать каждую единицу ЛС, особое значение приобретают обеспечение качества.

Обеспечение качества - это широко распространенная концепция, охватывающее все планируемые, осуществляемые и подтверждаемые виды деятельности в рамках системы качества, необходимые для создания гарантии того, что ЛС соответствует своему назначению. По сути, обеспечение качества является комплексной задачей, решение которой требует реализации всех мер, направленных на достижение заданных требований к качеству продукта.

1.2 Хронология мирового развития науки об управлении качеством.

История качества получила свое развитие одновременно с возникновением производства товаров и услуг. По мере развития производственных процессов изменялось и отношение к качеству (табл. 1.1). Качество – одна из фундаментальных категорий, определяющих образ жизни, социальную и экономическую основу для развития человека и общества. Как самостоятельное научное направление управление качеством сформировалось лишь в XX веке.

¹ См. тему 2.

Этапы развития методов управления качеством

Год	Этап	Определяющие причина развития методов управления качеством
1900	Проверка производственного товара	Начало конвейерного промышленного производства
1920	Организованный контроль качества продукции	Развитие массового промышленного производства
1940	Широкое применение статистических методов контроля	Увеличение промышленного производства, нехватка людей в связи с военными действиями
1950	Развитие систем проектирования надежности	Усложнение товаров, развитие электроники, космических исследований
1960	Общий внутренне фирменный контроль качества, гарантий качества	Увеличение объема международной торговли, увеличение требований рынка
1970	Юридическая ответственность за качество продукции, построение системы качества	Актуальность проблем безопасности и экологии
1980	Создание международных стандартов обеспечения качества, сертификация систем качества, национальные программы качества	Конкуренция на международном рынке, устранение барьеров для международной торговли
1990	Общее управление качеством, международные программы качества	Международное распределение труда, становление транснациональных производственных систем и глобальных международных рынков
2000	Создание и внедрение CALS-технологий ² как автоматизированных систем управления предприятием	Развитие, использование компьютерной техники и информационных технологий на всех стадиях жизненного цикла изделия.

Массовое внедрение Систем менеджмента качества в мире происходило в 90-х гг. XX ст. Главной задачей было поднятие уровня производства на малых и средних производствах до уровня, принятого в международных ведущих компаниях. В 1993г. Украина стала членом Международной организации по стандартизации (International Organization for Standardization — ISO). Сфера деятельности ISO касается стандартизации во всех областях, кроме электротехники и электроники, относящихся к компетенции Международной электротехнической комиссии (МЭК, IEC). Кроме стандартизации, ISO занимается проблемами сертификации.

² CALS-технологии (*Continuous Acquisition and Lifecycle Support*) — непрерывная информационная поддержка поставок и жизненного цикла изделий)

Стандарт серии ISO 9001 «Системы управления качеством» — одна из моделей управления деятельностью организации с целью совершенствования результатов. Им руководствуются предприятия, хотят, чтобы их товары или услуги были стабильно качественными с точки зрения потребителя. Стандарт ISO 9001 предусматривает внедрение системы управления качеством услуг или продукции, и применим на любом предприятии. Стандарт ISO 9001 - единственный стандарт, внесенный в Книгу рекордов Гиннеса как наиболее широко применяемый нормативный документ в мире. Системы управления качеством по модели этого стандарта ввело более 1 300 000 организаций в 187 странах мира. В Украине сертифицировано около 1300 организаций, из них примерно 30 вузов. Наряду с собственной популярностью ISO 9001 стал основой для разработки и внедрения в мировой практике специализированных стандартов для различных секторов фармацевтической отрасли, например: ISO/IEC 17025 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий», ДСТУ ISO 13485:2005 «Изделия медицинские. Системы управления качеством. Требования относительно регулирования», ISO 14971:2007 «Изделия медицинские — Применение менеджмента рисков к медицинским изделиям». Несмотря на добровольный характер все больше украинских предприятий внедряет требования международного стандарта ISO 9001, не желая отставать от конкурентов или партнеров, а порой и просто оказываясь в положении, когда основной покупатель называет наличие сертифицированной системы менеджмента качества главным требованием и условием заключения контракта.

Но лекарственные препараты — особый товар. И основное его отличие от другого товара состоит в том, что потребитель самостоятельно не может определить качество той или иной таблетки за исключением отдельных случаев явного несоответствия, следовательно, он не в состоянии защитить себя от некачественной продукции. С учетом этого постепенно сформировались такие формы контроля качества ЛС, как фармакопея и GMP. Подобных форм контроля качества не существует ни в одной другой отрасли. К фармацевтической же продукции предъявляются особые требования, и в

первую очередь требование соответствия фармакопейным статьям. Дополнительно к этому GMP устанавливает жесткие требования к организации производства фармацевтической продукции. Лабораторный контроль качества готового ЛС носит разрушающий характер. Следовательно, методику контроля можно применять только выборочно, она не гарантирует качества всей партии или всей серии испытуемого ЛС. В Европейских нормативах серии EN и в комментариях к стандартам ISO 9000 можно найти такое положение: «должны быть основания для того, чтобы результаты испытаний отдельных образцов можно было перенести на всю серию или партию». Этого можно достичь только в том случае, если на предприятии действует система обеспечения качества, основанная на стандартах ISO и GMP. Универсальность стандарта ISO 9001 позволяет внедрить основные принципы систем управления качеством на каждом этапе жизненного цикла ЛС — от разработки до утилизации. Однако, внедрение стандартов ISO является желательным для субъектов хозяйствования, в то время как система обеспечения качества ЛС основана на обязательном внедрении национальной лекарственной политики, регламентировании и регулировании фармацевтической отрасли государством, выполнении стандартов надлежащих фармацевтических практик.

1.3 Эволюция подходов к обеспечению качества лекарственных средств

Основные моменты стандартизации и связанные с этим вопросом аспекты создания качественных, эффективных лекарств с минимальным риском для здоровья человека изучаются и внедряются в мировой практике с конца XIX в., но на научном уровне они стали исследоваться только в начале XX века.

Определенный интерес представляют собой некоторые исторические факты мировой практик утверждения норм и правил стандартизации.

1902 г. В США погибли 12 детей от дифтерийного антитоксина. Конгрессом США принят Закон «О Биопрепаратах», предписывающий в обязательном порядке тестировать препараты на предмет чистоты и эффективности, а также инспектировать деятельность их производителей и продавцов.

1906 г. Конгрессом США принят Закон «О доброкачественных пищевых продуктах и медицинских препаратах», согласно которому незаконным считается сбыт фальсифицированной продукции. Впервые выдвинуты требования к маркировке продукции: информация должна быть достоверной.

1906г. Создание Управления продовольствия и медикаментов США (Food and Drug Administration — FDA), агентства Министерства здравоохранения и социальной защиты США, которое занимается контролем качества пищевых продуктов, ЛС, косметических средств, табачных изделий и некоторых других категорий товаров, а также осуществляет контроль за соблюдением законодательства и стандартов в этой области.

1912г. Создание Международной фармацевтической федерации (International Pharmaceutical Federation — FIP), неправительственной глобальной федерации национальных ассоциаций практикующих фармацевтов и ученых.

1937г. В США 107 человек погибли, принимая «эликсир сульфаниламида», в котором использовался токсичный диэтиленгликоль.

1938г. Принятие в США Федерального закона о пищевых продуктах, лекарственных средств и косметические изделия. Начало обязательной проверки на токсичность. Закон расширил полномочия FDA по надзору за качеством продукции, а также проведению детальных инспекций предприятий, усилил стандарты качества продукции и позволил в случае нарушения осуществлять принудительную остановку производства как еще одну превентивную меру в дополнение к уже легализованной полной конфискации продукции и уголовной ответственности.

1941 г. Около 300 человек погибли от использования таблеток сульфатаизол, в которые были добавлены как успокаивающее средство фенобарбитал. Этот инцидент заставил FDA в корне пересмотреть требования к производству и контролю качества ЛС.

1944 г. В США вышел новый Закон «О здравоохранении». Введена обязательная сертификация отдельных видов препаратов, таких как инсулины и антибиотики. Система сертификации обязывала производителей предоставлять

в FDA пробы из каждой выпускаемой серии продукции и только после проведения анализа FDA выдавала разрешение на реализацию. Обязательная сертификация была отменена в 1983 г.

1947г. Принятие Нюрнбергского кодекса как основы этических стандартов клинических испытаний в ответ на военные уголовные испытания фашистских врачей

1948г. Создание Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization — WHO)

1950-е гг. Правительство Японии устанавливает на уровне законодательства обязательную регистрацию ЛС до момента их поступления на прилавки аптек.

1957 г. Бельгия, Германия, Италия, Люксембург, Нидерланды, Франция подписали «Римский договор», согласно которому было основано Европейское экономическое сообщество (ЕЭС). Впоследствии в ЕЭС присоединились другие европейские страны: Великобритания (1973), Дания (1973), Ирландия (1973), Греция (1981), Испания (1986), Португалия (1986), Австрия (1995), Финляндия (1995), Швеция (1995), Венгрия (2004), Кипр (2004), Латвия (2004), Литва (2004), Мальта (2004), Польша (2004), Словакия (2004), Словения (2004), Чехия (2004), Эстония (2004), Болгария (2007), Румыния (2007). В 1992 году был подписан Маастрихтский договор, по которому был создан Европейский Союз (European Community — ЕС), а также определена основная цель ЕС - создание единого рынка, и в том числе - гармонизация законодательных требований и положений отдельных стран к производству, качеству и распределения ЛС с целью устранения технических барьеров в торговле ими.

1959 - 1962 гг. «Талидомидовая» трагедия. В европейских странах, Австралии более 10000 детей с очень редкой врожденной аномалии развития - фокомелия, при которой отмечаются дефекты трубчатых костей конечностей и формируются аномальные или рудиментарные кисти и стопы, родившихся от матерей, принимавших снотворное Талидомид. Реакцией фармацевтической мировой общественности на «талидомидовую» трагедию стало введение

поправки Кефовеера-Харриса в США и создание ВОЗ глобальной системы фармаконадзора.

1962г. В США вышли первые правила GCP.

1962г. В США введена поправка Кефовеера-Харриса в закон «О пищевых продуктах, лекарствах и косметических средствах», которая вводила обязательность доказательств эффективности и безопасности препаратов и обязательное получение информированного согласия пациента на участие в клиническом исследовании. Данная поправка обязала компании проводить клинические испытания на животных, прежде чем испытывать новые ЛС на людях. Ответственность подтверждение эффективности препаратов, проходивших испытания, ложилась на исследователей. Также производители обязаны сообщать о случаях выявления негативного побочного эффекта. Кроме того, с этого момента FDA получило полномочия регулировать рекламу рецептурных препаратов. Кроме того, поскольку до вступления закона в силу было принято несколько тысяч препаратов только на основании доказательств безопасности, FDA инициировала ретроспективную оценку эффективности принятых ранее препаратов (Drug Efficacy Study Implementation- DESI). К 1984 г. FDA оценила 3443 препаратов, из них 2225 были признаны эффективными, 1051 - неэффективными, по 167 принятие решения было отложено.

1964г. В ВОЗ создана Международная программа мониторинга лекарственных средств (International Drug Monitoring Programme — IDMP)

1963г. Первые правила GMP разработаны FDA США

1964г. Создание Европейского директората по контролю качества лекарственных средств и здравоохранения (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare — EDQM), организация (институт) Совета Европы, которая разрабатывает Европейскую Фармакопею. В подчинении у EDQM находится Сеть официальных лабораторий по контролю за лекарственными средствами (Network of official medicines control laboratories - OMCLs). OMCLs оказывает поддержку регуляторным органам в сфере контроля качества ЛС на европейском рынке.

1968г. Комитетом экспертов по спецификациям для фармацевтических препаратов ВОЗ разработаны правила GMP ВОЗ. Правила GMP вводят как обязательные для производителей ЛС в Италии и Канаде.

1969 г. : Ассамблея ВОЗ рекомендовала первую версию Системы подтверждения качества фармацевтических препаратов для международной торговли. Правила GMP вводят как обязательные в Сингапуре и Швеции

С 70-х годов XXв. заметны процессы гармонизации и глобализации фармацевтического рынка.

1970г. Создание Конвенции по фармацевтическим инспекциям (Pharmaceutical Inspection Convention — PIC), наиболее авторитетной организации по стандартизации правил GMP и GDP и проведению GMP и GDP-инспекторов, объединившей уполномоченные органы системы здравоохранения стран всего мира.

1976г. Первые правила GLP были опубликованы в США и вступили в силу в 1979 г.

1978г. Создание Европейской федерации фармацевтических производителей и ассоциаций (The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations — EFPIA). Сегодня членами EFPIA являются 33 национальных фармацевтических ассоциаций и 40 ведущих фармацевтических компаний ЕС, занимающихся исследованиями, разработкой и производством новых ЛС.

1990г. Создание Международной конференции 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 2015г. — Международный совет по гармонизации (The International Council for Harmonisation — ICH). ICH объединила регуляторные органы ЕС, Японии и США (с 2016г. в состав вошли регуляторные органы Канады и Швейцарии). Руководящие принципы и стандарты ICH в области разработки, доклинических, клинических исследований ЛС, единых требований к регистрации ЛС легли в основу международных, региональных и национальных руководств по

обеспечению качества ЛС. Фармацевтическая система качества и оценка рисков ИСН являются основой для стандартов фармацевтической отрасли всего мира.

1993г. Первое руководство по GPP разработано FIP.

1994г. Первые правила GDP опубликованы в ЕС.

1995г. Создание Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency — EMA), регуляторный орган ЕС, в компетенцию которого входит допуск на рынок ЛС по централизованной процедуре, экспертная оценка эффективности и безопасности ЛС, разработка стандартов, проведение фармаконадзора в ЕС.

1995г. Создание Международной системы и сотрудничества фармацевтических инспекций (The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, PIC / S) на смену PIC.

2003г. Первое руководство по GSP разработано ВОЗ.