Національний фармацевтичний університет
Кафедра Управління якістю
Дисципліна: Державна система забезпечення якості лікарських засобів

ЗАГАЛЬНА КОНЦЕПЦІЯ ДЕРЖАВНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Лекції читає: к.фармац.н., доц.
Зборовська Тетяна Володимирівна

План лекції

- Стратегія ВООЗ щодо забезпечення якості ЛЗ.
- Життєвий цикл лікарських засобів.
- Законодавча база в сфері обігу ЛЗ.
- Належні фармацевтичні практики GXP.

Література

1. Закон України «Про лікарські засоби».
2. Постанова КМУ від 17.03.2010 р. №275 «Деякі питання здійснення державного контролю якості лікарських засобів».
3. Левашова И.Г. Надлежащие практики в фармации: Учебник / И.Г. Левашова, А.Н. Мурашко, Ю.В. Подпружников. – К.: Морион, 2006. – 256 с.
4. Галковская Г. Имплементация стандартов GXP в Украине. Инструкция по GMP

Стратегія ВООЗ

Концепція ВООЗ якості ЛЗ

ефективність та безпечність застосування ЛЗ

відповідність ЛЗ вимогам специфікації

виробництво ЛЗ відповідно до правил GMP

Пріоритетними аспектами політики ВООЗ щодо ЛЗ є підтримка:

- впровадження стандартів, визначення правил і напрямів діяльності фармацевтичної галузі;
- впровадження ефективного регулювання ЛЗ та контроль їх якості;
- інформаційна підтримка та забезпечення фармацевтичного регулювання.

Основні напрями діяльності українського фармацевтичного сектору згідно рекомендацій ВООЗ

Впровадження регуляторних рішень на підставі науково обґрунтованих методів;

Посилення заходів з покращення забезпечення контролю якості ЛЗ;

Розповсюдження інформації про якість та безпеку ЛЗ серед працівників медичної галузі;

Централізоване регулювання обігу ЛЗ, раціональне призначення та застосування, моніторинг побічних дій ЛЗ.

Сучасна національна політика щодо забезпечення ЛЗ

Базується на комплексному підході, з урахуванням рекомендацій ВООЗ, і включає наступні компоненти:

- *гармонізація переліку основних (життєво необхідних) препаратів*;
- *забезпечення доступності лікарських засобів*;
- *оптимізація фінансування системи забезпечення ЛЗ*;
- *раціональне застосування (впровадження медичних стандартів та засад фармакоекономіки)*;
- *система постачання (імпорт) ЛЗ*;
- *вдосконалення регулювання та забезпечення якості*;
- *регулювання підготовки кадрів (фармацевтична освіта)*;
- *удосконалення моніторингу та оцінки системи якості ЛЗ*.

Система забезпечення якості ЛЗ в Україні

ліцензування виробників ЛЗ, дистрибуторів та аптек;

система реєстрації та післяреєстраційного нагляду ЛЗ;

державний контроль ЛЗ при ввезенні на територію України;

контроль додержання вимог законодавства щодо якості ЛЗ у процесі їх виробництва, зберігання, реалізації та медичного застосування.

Забезпечення якості у сфері обігу ЛЗ

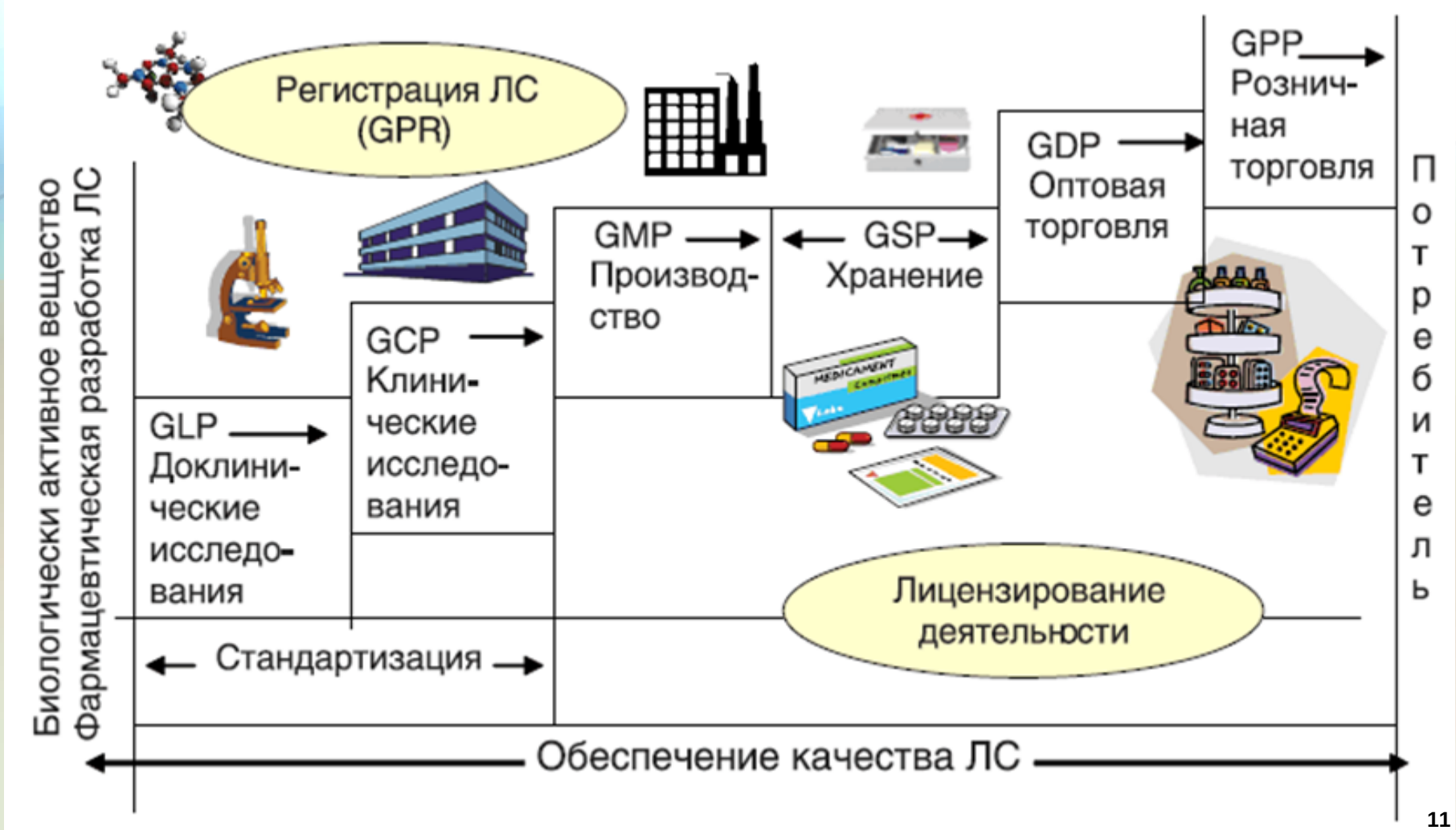
Постанова КМУ від 28.10.2004 р. №1419

«Про деякі заходи із забезпечення якості ЛЗ»:

МОЗ України забезпечує обіг ЛЗ відповідно до вимог Належних практик: лабораторної, клінічної, виробничої, дистрибуторської, аптечної, гармонізованих з відповідними директивами і настановами ЄС та ВООЗ.

Концепція забезпечення якості ЛЗ

Взаємозв'язок Належних фармацевтичних практик у забезпеченні якості ЛЗ



Законодавча база з контролю якості ЛЗ

- Закон України “Про лікарські засоби”
- Державна фармакопея України
- Стандарти ДСТУ
- Постанови ВР
- Настанови МОЗ України
- Накази регуляторних органів

Закон України “Про лікарські засоби”

Регулює правові відносини, пов'язані із створенням, реєстрацією, виробництвом, контролем якості та реалізацією лікарських засобів.

Визначає права та обов'язки підприємств, установ, організацій і громадян,

Визначає повноваження у цій сфері органів виконавчої влади і посадових осіб.

Поняття ЛЗ

Лікарський засіб – будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу.

Якість лікарського засобу – сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством.

Закон України «Про лікарські засоби».

Державна політика у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів (стаття 3)

Державна політика у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів спрямовується на підтримку наукових досліджень, створення та впровадження нових а також розвиток виробництва високоефективних та безпечних лікарських засобів, технологій, забезпечення потреб населення ліками належної якості та в необхідному асортименті шляхом ведення Державного реєстру лікарських засобів України із забезпеченням публічного доступу до нього осіб, здійснення відповідних загальнодержавних програм, пріоритетного фінансування, надання пільгових кредитів, встановлення податкових пільг тощо.

З метою реалізації права громадян України на охорону здоров'я держава забезпечує доступність найнеобхідніших лікарських засобів, захист громадян у разі заподіяння шкоди їх здоров'ю внаслідок застосування лікарських засобів за медичним призначенням, а також встановлює пільги і гарантії окремим групам населення та категоріям громадян щодо забезпечення їх лікарськими засобами в разі захворювання.

Державне управління у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів (стаття 4)

Верховна Рада України визначає державну політику і здійснює законодавче регулювання відносин у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів.

Кабінет Міністрів України через систему органів виконавчої влади проводить в життя державну політику у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів, організує розробку та здійснення відповідних загальнодержавних та інших програм у межах своїх повноважень, забезпечує контроль за виконанням законодавства про лікарські засоби.

Управління у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів у межах своєї компетенції здійснюють центральний орган виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я, центральний орган виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів.

Забезпечення якості охоплює життєвий цикл продукту

З метою забезпечення контролю якості лікарських засобів наказом МОЗ України від 16 лютого 2009 р. № 95 затверджено такі настанови:

- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8);
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 Настанови з якості. Лікарські засоби. Належна виробнича практика;
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика;
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції;
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0: 2008 Лікарські засоби. Належна лабораторна практика;
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 Лікарські засоби. Належна практика зберігання;
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9);
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10);
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011 Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії, тощо.

Також

- Наказ МОЗ від 12 квітня 2011 р. № 203 затверджено Настанову «Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці»;
- Наказ МОЗ України № 191 від 25.04.2005 – Настанову «Дослідження біодоступності та біоеквівалентності».

Фармацевтична розробка

- Комплексне дослідження компонентного складу ЛЗ (лікарських і допоміжних речовин), вибору лікарської форми, оптимізації технологічного процесу, упаковки, а також обґрунтування показників якості й відпрацювання специфікації ЛЗ.
- Фармацевтична розробка цілеспрямовано визначає найбільш важливі стадії, що контролюються при рутинному виробництві, і формує якість ЛЗ.

Фармацевтична розробка

- Мета фармацевтичної розробки - створити ЛЗ відповідної якості та обґрунтувати процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію з заданими функціональними характеристиками.
- Регламентує фармацевтичну розробку Керівництво ICH Q8 Фармацевтична розробка (2009).
- Відповідно до керівництвом ICH Q8 якість не може бути повністю перевірено в ЛЗ; якість необхідно закласти при розробці та забезпечити при виробництві.

Фармацевтична розробка

ОСНОВНІ ОБ'ЄКТИ:

Компоненти ЛЗ

- вибір АФІ
- вибір допоміжних речовин
- перевірка їх сумісності

Лікарська форма

- вибір лікарської форми
- встановлення функціональних характеристик ЛЗ

Виробничий процес

- вибір технологічних методик
- встановлення функціональних характеристик
- визначення критичних стадій

Пакувальні матеріали

- вибір типу пакування
- вибір типу, матеріалів та розмірів упаковки
- встановлення термінів придатності

Належні доклінічні дослідження (GLP)

- Good Laboratory Practice - це система якості, що охоплює організаційний процес і умови, при яких виконуються доклінічні дослідження (ДД), пов'язані зі здоров'ям і екологічною безпекою: плануються, проводяться, перевіряються, реєструються, архівуються і оформлюються у вигляді звіту.
- Дія правил GLP поширюється на роботу фармакологічних, токсикологічних та інших лабораторій біологічного профілю, а також на дослідження в сфері промислової токсикології.

Вимоги GLP

1. Організація дослідної установи і персоналу.
2. Програма забезпечення якості.
3. Приміщення.
4. Обладнання, матеріали та реактиви.
5. Тест-системи.
6. Досліджувані та стандартні зразки.
7. Стандартні операційні процедури.
8. Проведення досліджень.
9. Звіти про результати дослідження.
10. Зберігання та архівування звітів і матеріалів.

Належні доклінічні дослідження (GLP)

Тест-системи - це будь-яка тварина, рослина, мікроорганізм, а також клітинна, субклітинна, хімічна і фізична система або їх комбінація, які використовуються в дослідженнях:

фізико-хімічні (апаратура, яка використовується для отримання фізико-хімічних даних).

біологічні (тест-системи тваринного або рослинного походження).

Належні доклінічні дослідження (GLP)

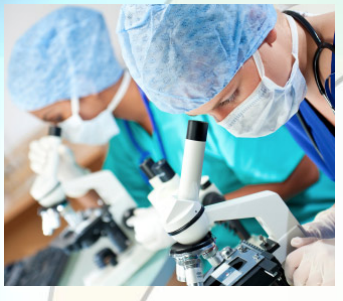
Обов'язково ДД на тваринах проводяться для:

- нових (оригінальних) діючих речовин і лікарських форм, в які входять ці речовини;
- нових допоміжних речовин, які раніше не використовувалися в складах ЛЗ або даних лікарських формах;
- фіксованої комбінації, яка містить хоча б дві діючі речовини з відомим профілем безпеки і ефективності кожної з них, але які раніше не застосовувалися в даному співвідношенні з терапевтичної метою;
- рослинних лікарських препаратів.

Належні доклінічні дослідження (GLP)

Етапи та види доклінічних досліджень:

- токсикологічні: гостра токсичність, токсичність при повторних введеннях (підгостра, субхронічна, хронічна), кумулятивна дія, місцевоподразнююча дія, алергенність, імунотоксичність, тератогенність, мутагенність, гонадотоксичність, канцерогенність, пірогенність;
- загальнофармакологічні;
- специфічні фармакологічні (із зазначенням клініко-фармакологічної групи);
- фармакодинамічні;
- фармакокінетичні;
- хімічні, фізичні, біологічні, мікробіологічні ....



Належні клінічні дослідження (GCP)

Good Clinical Practice - міжнародний етичний і науковий стандарт якості планування і проведення КД ЛЗ з участю людей, а також документального оформлення та подання їх результатів.

Світовий ринок КД - 50-80 млрд $ в рік.

В Україні в 2016 р.

було зареєстровано 139 клінічних випробувань,

з них 100 є міжнародними багатоцентровими дослідженнями

і 39 – предреєстраційними.

Загальні принципи GCP

1. КД слід проводити відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації, правилам GCP і відповідними регуляторними вимогам.

2. До початку КД повинно бути проведено оцінку співвідношення передбачуваного ризику з очікуваною користю для суб'єкта дослідження і суспільства. КД може бути розпочато і продовжено тільки в тому випадку, якщо очікувана користь виправдовує ризик.

3. Права, безпека і благополуччя суб'єктів випробування важливіші за інтереси науки і суспільства.

4. Дані доклінічного і клінічного вивчення досліджуваного препарату повинні бути достатніми для обґрунтування планованого КД.

5. КД має бути науково обґрунтовані, докладно і чітко описані в протоколі.

6. Випробування слід проводити відповідно до протоколу, щодо якого заздалегідь отримано схвалення / позитивне рішення етичної комісії.

Загальні принципи GCP

7. Відповідальність за надання суб'єктам випробування медичної допомоги і прийняття рішень медичного характеру може взяти на себе тільки кваліфікований лікар.

8. Усі особи, які беруть участь в проведенні КД, повинні мати освіту, професійну підготовку та досвід, відповідні виконуваних функцій.

9. До включення суб'єкта в КД необхідно отримати його добровільну інформовану згоду.

10. Реєструвати, обробляти і зберігати всю отриману в ході КД інформацію слід таким чином, щоб забезпечити коректне подання, інтерпретацію і верифікацію даних.

11. Необхідно забезпечити конфіденційність документів, що дозволяють встановити особистість суб'єкта, при дотриманні прав на недоторканість приватного життя і конфіденційність відповідно до існуючих регуляторних вимог.

12. Виробництво і зберігання досліджуваних препаратів, а також поводження з ними повинно здійснюватися відповідно до принципів GMP. Препарати необхідно застосовувати відповідно до затвердженого протоколу.

Належні клінічні дослідження (GCP)

Фази	Опис	Мета	Кількість добровольців
I	Беруть участь в КД здорові добровольці (якщо препарат високотоксичний (наприклад, для лікування онкологічних захворювань та СНІДу, то дослідження проводяться за участю пацієнтів, які страждають відповідним захворюванням).	Встановити переносимість, фармакокінетичні та фармакодинамІчені параметри, дати попередню оцінку безпеки.	20 - 100
II	КД на групах пацієнтів з профільним захворюванням. Обов'язкова наявність контрольної групи.	Встановити ефективність препарату на пацієнтах з досліджуваним захворюванням. Оцінити безпеку ЛЗ. Визначити рівень терапевтичної дози.	100 - 500

Належні клінічні дослідження (GCP)

Фази	Опис	Мета	Кількість добровольців
III	Багатоцентрові КД за участю великих і різних груп пацієнтів із супутньою патологією. Дані, отримані в КД III фази, є основою для створення інструкції по застосування препарату і важливим фактором для прийняття регуляторними органами рішення про реєстрації ЛЗ та можливості його медичного використання.	Вивчити характер найбільш частих небажаних реакцій, клінічні лікарські взаємодії, вплив віку, супутніх станів і т.п.	1000-3000
IV	КД після реєстрації ЛЗ, постмаркетингові.	Виявлення відмінностей нового ЛЗ від інших препаратів його класу, виявлення побічних ефектів. Порівняння ефективності по відношенню до аналогічних препаратів і методів лікування. Демонстрація його користі з точки зору економіки охорони здоров'я в умовах фармацевтичного ринку.	> 10000

Належна виробнича практика (GMP)

- Good Manufacturing Practice – частина забезпечення якості, яка гарантує, що ЛЗ постійно виробляються і контролюються відповідно до стандартів якості, які відповідають їх призначенням, а також відповідно до вимог реєстраційного досьє, досьє досліджуваного ЛЗ для КД або специфікації на цю продукцію.
- Правила GMP призначені в першу чергу для зниження ризику, властивого будь фармацевтичної продукції, якого не можна повністю запобігти шляхом проведення випробувань готової продукції.

Принципи GMP

1. Постійне вдосконалення системи якості.
2. Гігієна, залучення персоналу та розуміння ключових компетенцій.
3. Належні приміщення, обладнання та інженерні системи.
4. Системність і простота документації.
5. Керовані виробничі процеси.
6. Надійність і достовірність контролю якості.
7. Взаємодія з партнерами (управління аутсорсинговими роботами).
8. Реакція на скарги і ефективне відкликання продукції.
9. Постійна самооцінка діяльності.
10. Валідація процесів.
11. Роль Уповноваженого Особи.
12. Прийняття рішень на основі фактів з урахуванням потенційних ризиків для якості.

Належна практика зберігання (GSP)

- Зберігання та транспортування ЛЗ і фармацевтичної продукції мають місце на всіх етапах обігу ЛЗ, від виробництва до пацієнта, і повинні здійснюватися відповідно до стандартів Належної практики зберігання (Good Storage Practise - GSP).
- Керівництво GSP призначене для всіх співробітників, діяльність яких відноситься до зберігання, транспортування та дистрибуції фармацевтичної продукції, і може бути застосовано до виробників, імпортерів і різних постачальників, дистриб'юторів, оптових фірм, аптек і іншим установ охорони здоров'я.

Основні вимоги GSP

- Персонал
- Приміщення та обладнання
- Приміщення для зберігання продукції
- Умови зберігання
- Контроль умов зберігання
- Вимоги до зберігання продукції
- Документація: письмові інструкції та звіти
- Маркування та контейнери
- Отримання матеріалів і фармацевтичної продукції
- Оновлення запасів і контроль
- Перевірка на наявність прострочених і тих, що вийшли з ужитку матеріалів і продукції
- Повернення товару
- Відправлення та транспортування
- Відкликання продукції

Належна практика дистрибуції (GDP)

- Оптова торгівля ЛЗ - це діяльність з придбання лікарських засобів у виробників ЛЗ або інших суб'єктів господарювання, зберігання та продажу лікарських засобів з аптечних (Фармацевтичних) складів іншим суб'єктам оптової та роздрібної торгівлі ЛЗ, які отримали на це відповідні ліцензії, та безпосередньо лікувально-профілактичним закладам і виробникам лікарських засобів.
- Дистрибутор - суб'єкт господарювання, який має ліцензію на оптову торгівлю ЛЗ і здійснює відповідну діяльність щодо їх дистрибуції (оптової торгівлі).
- Good Distribution Practice – це одна з систем контролю якості, що забезпечує якість ЛЗ, яка гарантується відповідним контролем дій, здійснюються в ході дистрибуції, а також інструмент, що забезпечує захист організації від фальсифікованих, недоброякісних і контрафактних лікарських засобів.

Належна практика дистрибуції (GDP)

Рівень каналу розподілу ЛЗ - це будь-якої посередник, що виконує ту або іншу роботу по наближенню товару і права власності на нього до кінцевого споживача.

Канал нульового рівня

1. Виробник
2. Споживач

Канал першого рівня

1. Виробник
2. Аптека
3. Споживач

Канал другого рівня

1. Виробник
2. Дистрибутор національного рівня
3. Аптека
4. Споживач

Канал третього рівня

1. Виробник
2. Дистрибутор національного рівня
3. Дистрибутор регіонального рівня
4. Аптека
5. Споживач

Належна аптечна практика (GPP)

- Фармацевтичне забезпечення є інтегрованою системою, що об'єднує реалізацію фармацевтичної допомоги, фармацевтичної послуги та забезпечення ЛЗ.
- Фармацевтична допомога - комплекс організаційно-правових, соціально-економічних і медико-фармацевтичних заходів, спрямованих на збереження здоров'я і життя людини, профілактику і лікування. Складовими фармацевтичної допомоги є забезпечення ЛЗ, фармацевтична етика і деонтологія, фармацевтична діагностика, фармацевтична опіка і фармацевтична профілактика.
- Фармацевтична послуга - це надана населенню фармацевтична допомога як результат професійної діяльності фармацевтичних працівників, що має вартісну оцінку.
- Good Pharmacy Practice - сукупність правил роздрібної реалізації ЛЗ, їх зберігання, контроль якості, виготовлення в умовах аптеки, відпустки, раціонального використання за принципом клінічної доцільності та економічної доступності в інтересах пацієнта, дотримання яких забезпечує якість ЛЗ на всіх етапах їх закупівлі, виготовлення, зберігання та роздрібної реалізації, а також передбачає реалізацію відповідального самолікування.

Принципи GPP

- Фармацевти і, відповідно, фармацевтична допомога повинні бути доступні для пацієнта.
- Фармацевт бере участь у виявленні та менеджменті (управлінні) проблем пацієнтів зі здоров'ям.
- Фармацевт бере участь в пропаганді здорового способу життя та здоров'я як цінності.
- Фармацевт бере участь в забезпеченні якості ЛЗ.
- Фармацевт повинен запобігти шкоді здоров'ю, яку можуть завдати ЛЗ.
- Фармацевт сприяє оптимальному використанню обмежених ресурсів охорони здоров'я.

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!