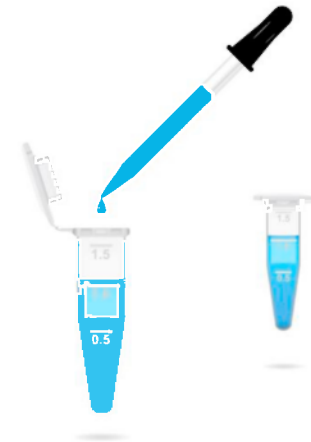
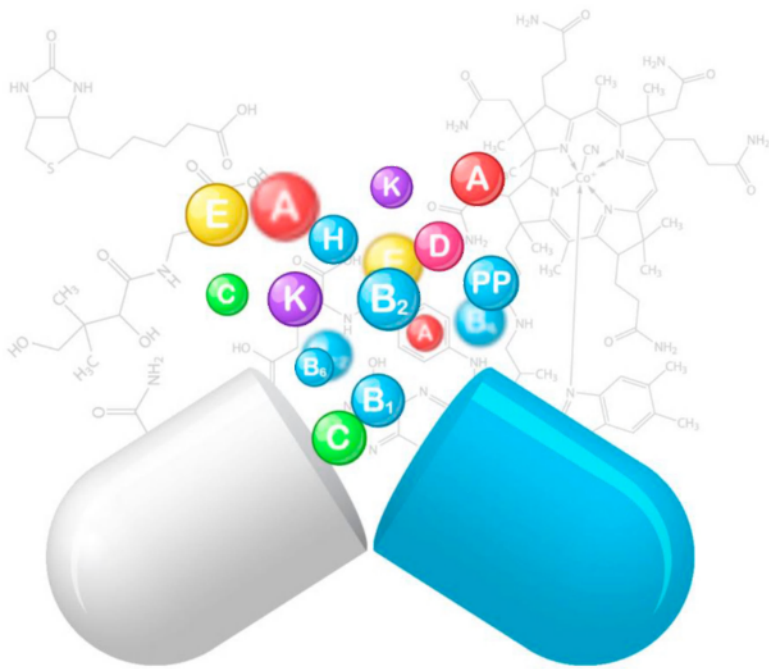


Организация производства и контроля качества ЛС на основе GMP и GLP



Модуль №1

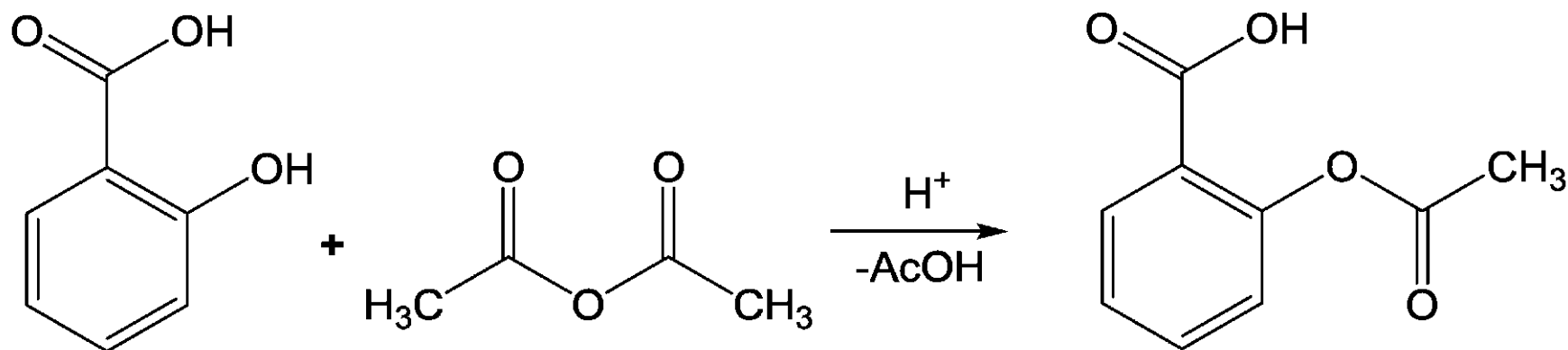
Фармацевтическая система качества



План модуля

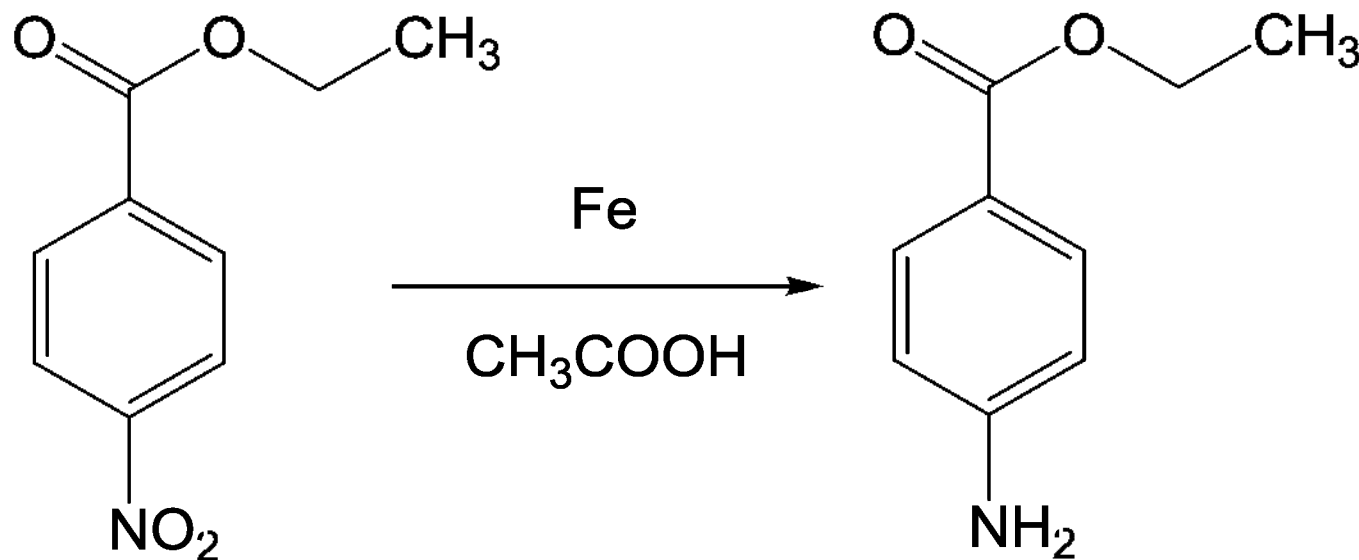
1. Понятие о качестве. Показатели качества;
2. Модель ФСК и ее элементы. Системы управления качеством продукции;
3. Цикл Шухарта-Деминга, SWOT-анализ;
4. Принципы качественного менеджмента.
5. Отличие лекарственных средств от товаров повседневного спроса. Эффективность и безопасность лекарственных средств.

Особенности представления информации естественнонаучных дисциплин



Особенности представления информации естественнонаучных дисциплин

ДИСЦИПЛИН



Тип реакции?

Особенности представления информации естественнонаучных дисциплин

Валериан Иванович Гервидс
Как белое сделать черным?

Особенности представления информации естественнонаучных дисциплин

Валериан Иванович Гервидс

Визуализация движения заряженных
частиц

Документация ICH QX

Следующие слайды представляют названия отдельных разделов ICH Qx, призванные представить примерное содержание документов исходя из их названия.

Буква Q в номере документа означает **Quality** (**Качество**).

Также помимо буквы Q в номере документа ICH может выступать E – **Efficacy** (**Эффективность**), S – **Safety** (**Безопасность**), M – **Multidisciplinary** (**Многопрофильность**).

Документация ICH QX

1. ICH Q1A-Q1F. Стабильность.
- 2. ICH Q2. Валидация аналитических методик.**
3. ICH Q3A-Q3D. Примеси в новых субстанциях.
- 4. ICH Q4-Q4B. Фармакопеи.**
5. ICH Q5A-Q5E. Качество биотехнологических препаратов.
6. ICH Q6A-Q6B. Спецификации.
- 7. ICH Q7. Надлежащая производственная практика (GMP).**
- 8. ICH Q8. Фармацевтическая разработка.**

Документация ICH QX

9. ICH Q9. Управления рисками для качества.

10. ICH Q10. Фармацевтическая система качества.

11. ICH Q11. Разработка и производство фармацевтических субстанций.

12. ICH Q12. Технические и регуляторные аспекты управления жизненным циклом лекарственного препарата.

13. ICH Q13. Непрерывное производство лекарственных веществ и лекарственных средств.

14. ICH Q14. Разработка аналитических методик.

Ряд определений

Определения

Лекарственное (действующее) вещество – отдельное химическое соединение, взаимодействующее с мишенью, и оказывающее целенаправленное лечебное или профилактическое действие.

Фармацевтическая субстанция – лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность. Может использоваться как в неизменном виде, так и быть полупродуктом.

Вспомогательное вещество – дополнительное вещество, необходимое для придания лекарственному средству соответствующей лекарственной формы и определенных физико-химических свойств.

Определения

Лекарственный препарат (лекарственное ср-во, лекарство) – всякое в-во или комбинация в-в, заявленная как обладающая лечебным, профилактическим, восстанавливающим, корректирующим (снотворные – коррекция сна) или диагностическим свойствами (**функциональное определение**).

Лекарственный препарат – лекарственная форма в ее окончательной первичной упаковке, предназначенная для продажи (**техническое определение; ICH Q1A**).

Лекарственная форма – разновидность лекарственного препарата, содержащая фармацевтическую субстанцию в комбинации со вспомогательными в-вами.

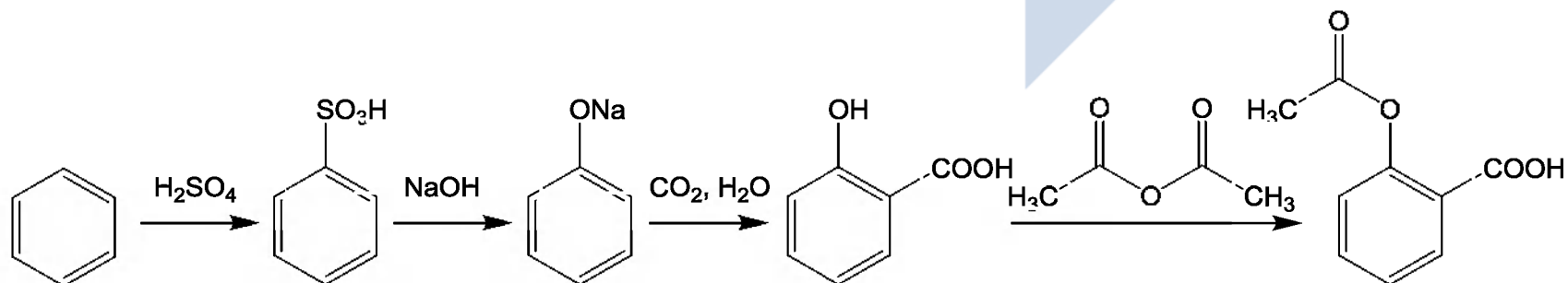
Готовый препарат – лекарственный препарат, прошедший все стадии про-ва, включая упаковку в конечный контейнер (вторичную упаковку).

Стадийность производства ЛП

Исходные материалы.
Сырье

Промежуточная продукция
(полуфабрикаты)

Готовая продукция



Лекарственный препарат (ЕС)



Компоненты сырья не входят в состав готовой продукции!
Эту концепцию берем за основу

Лекарственный препарат (ICH Q7)



Согласно **ICH Q7** сырье – все материалы, применяемые в про-ве ЛП на любой стадии, включая исходные материалы!

Понятие качества

Качество

Качество (широкое) – степень соответствия совокупности характеристик, присущих продукту, системе, процессу, установленным **требованиям**.

(ISO 9000:2015, ГОСТ Р ИСО 9000-2015).

Качество (широкое) – степень, до которой характеристики, свойственные продукции, системе или процессу, соответствуют **требованиям**.

(ICH Q6A).

Качество – компромисс между затратами и усилиями по предоставлению товаров и услуг в соответствии со спецификациями, с одной стороны, и удовлетворением **требований** (потребностей) клиентов, с другой.

Ряд определений

Требование – потребность или ожидание, которое установлено, обычно предполагается или является обязательным.

Требование – документально изложенный критерий, который должен быть выполнен, если требуется соответствие документу; и по которому не разрешены отклонения.

Градация – класс, сорт, категория или разряд, соответствующий различным требованиям к качеству продукции, процессов или систем, имеющих то же самое функциональное применение.

Степень удовлетворения требований заинтересованных сторон



Удовлетворенность потребителей – восприятие потребителями степени выполнения их требований.

Качество

Определяется **показателями качества** – выработанными формальными или неформальными критериями, наличие (отсутствие) или степень выполнения которых характеризует **уровень качества**. Также уровень качества определяется степенью удовлетворения потребностей (предъявляемых и предполагаемых).

В случае выполнения всех формальных требований можно говорить о том, что продукция, услуга, процесс соответствуют тому или иному нормативному документу, т.е. является качественной. Критерий выполнения/невыполнения формальных требований – сопоставление полученного значения с базовым. Это **формальный (экспериментальный) подход** к оценке качества.

Качество

В ряде случаев оценку качества проводит эксперт или группа экспертов. **Экспертный подход** к оценке качества (оценка ВКР комиссией).

Эксперты также могут делать свои выводы, основываясь на показателях качества.

Составляющие качества продукции:

1. Качество исполнения производственных процессов;
2. Соответствие качества конечной продукции проекту или иной нормативной документации;
3. Качество послепродажного обслуживания (**не применимо к ЛС**);
4. Ориентирование на потребителя (требования/потребности).

Группы показателей качества ЛП

По характеризующим свойствам:

1. Единичные (цвет, форма, форма выпуска, запах, вкус, вес нетто, вес брутто, агрегатное состояние, содержание примесей и вспомогательных соединений, подсластителей, консервантов).
Выражают простые одиночные свойства.

2. Комплексные (рН, титруемая кислотность, плотность, вязкость, содержание вспомогательных компонентов, % влаги и СВ).
Выражают сложные, интегральные свойства объекта, отклонение которых говорит об изменении многих других свойств.

3. Определяющие (критичные) (содержание основного вещества, показатели безопасности).
Являются ключевыми при оценке качества.

Группы показателей качества ЛП

- 1. Показатели надежности** (срок хранения, устойчивость к УФ-излучению);
- 2. Показатели назначения.** Показывает насколько продукт соответствует своей основной функции (содержание основного вещества, активность для ферментов и антибиотиков и т.д.);
- 3. Показатели безопасности** (содержание токсичных элементов, радионуклидов, токсичных продуктов распада, пестицидов, токсинов, бактериальная обсемененность и т.д.).

Показатели качества

Фармацевтическое качество (частное определение) – пригодность действующего вещества и лекарственного препарата для своего целевого назначения (ICH Q6A).

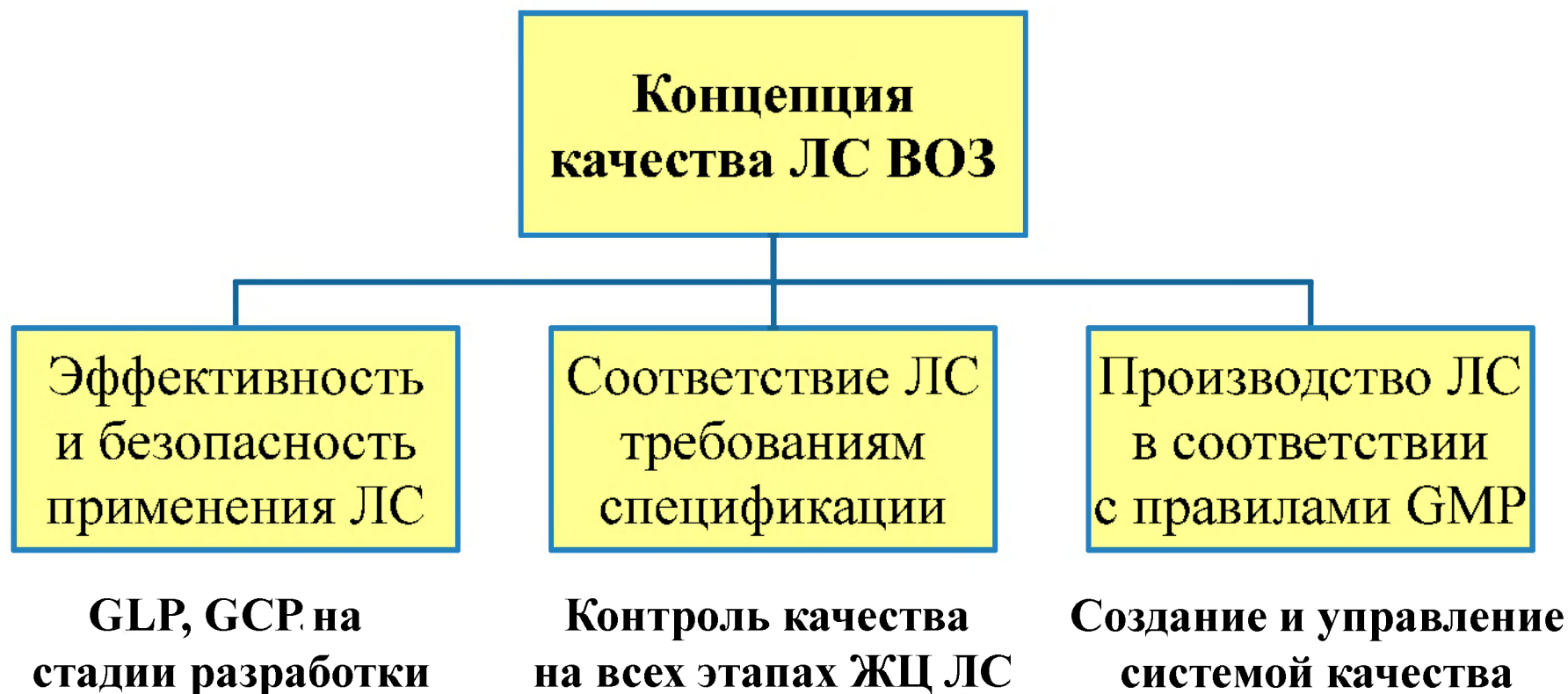
Основными объективными показателями качества ЛС (ICH Q6A) выступают:

1. Подлинность;
2. Дозировка;
3. Чистота.

Субъективный показатель – **целевое назначение**, которое интегрально отражает ключевое требование потребителя.

Целевое назначение: целевая популяция (младенцы, дети, взрослые...), показания к применению, пути введения, длительность применения и др.

Концепция качества ЛС, провозглашенная ВОЗ



Контроль качества всей партии невозможен!

Показатели качества

Ссылки на аналитические методы и методики должны быть указаны в **спецификации!**

Спецификации – перечень испытаний, ссылок на аналитические методики и критерии приемлемости (допустимые нормы).

Соответствие спецификациям – критическая часть стратегии обеспечения качества. Производитель обосновывает перечень спецификаций, опираясь на результаты доклинических и клинических исследований, а также исследований стабильности.

Для биологических препаратов важны такие показатели качества: подлинность, чистота, биологическая активность, иммуногенность и стабильность.

Оценка уровня качества продукции

Уровень качества имеет **градацию**.

Градация – класс, сорт, категория или разряд, присвоенные объектам, системам, процессам, имеющим то же самое функциональное применение, но различные требования к качеству.

Оценка класса точности аналитических весов

Классы точности (ГОСТ Р 53228-2008):

- Специальный I
- Высокий II (большинство аналитических задач)
- Средний III
- Обычный III

Характеристики весов:

Max (наибольший предел взвешивания);

Min (наименьший предел взвешивания);

e (цена поверочного деления);

d (дискретность отчета весов или цена деления);

n (число поверочных делений).

**Для высокого II класса точности
 $e=d$, либо $d < e \leq 10d$, $Min = 20d$ или $50d$**

Аппаратные требования к весам

Как правило, для гравиметрического анализа применяются весы не ниже II класса точности с ценой поверочного деления (e) не более 0,001 г.

Класс точности	e	n	Min (НмПВ)
I	$0.001 \text{ г} \leq e$	≥ 50000	$100e$
II	$0.001 \text{ г} \leq e \leq 0.05$	$10^2 - 10^5$	$20e$
	$0.1 \text{ г} \leq e$	$5 \cdot 10^3 - 10^5$	$50e$
III	$0.1 \text{ г} \leq e \leq 2$	$10^2 - 10^4$	$20e$
	$5 \text{ г} \leq e$	$5 \cdot 10^2 - 10^4$	$20e$
III	$5 \text{ г} \leq e$	$10^2 - 10^3$	$10e$

**Фармацевтическая
система качества и ее
основные элементы**

ФСК

ФСК (PQS) – система менеджмента качества для того, чтобы направлять фармацевтическую компанию и управлять ею применительно к качеству.

ФСК – комплекс мер по обеспечению эффективности и безопасности фармацевтической продукции, а также их соответствия официальным требованиям по показателям качества.

ФСК – совокупность организационных мер, направленных на обеспечение соответствия качества лекарственных средств их назначению.

ФСК. Принцип 1-2

Производитель должен производить лекарственные средства так, чтобы гарантировать их **соответствие** своему назначению, требованиям регистрационного досье или протоколу клинического исследования и **исключить риск**, связанный с неудовлетворительными безопасностью, качеством, эффективностью.

Ответственность за выполнение этих требований несет руководство производителя. Их выполнение требует надлежащего исполнения своих обязанностей персоналом различных подразделений производителя на всех уровнях, а также поставщиками и организациями оптовой торговли лекарственными средствами.

[ГОСТ Р 52249-2009](#)

ФСК. Принцип 2-2

Для достижения этих целей производитель должен **разработать и обеспечить** правильное функционирование **ФСК**, которая включает выполнение требований настоящих Правил и осуществление управления рисками для качества.

Производитель должен **документально оформить** ФСК и контролировать ее эффективность. Для функционирования всех элементов фармацевтической системы качества производитель должен обеспечить наличие **квалифицированного персонала, надлежащих помещений, оборудования и технических средств.**

Основные принципы управления качеством организации производства и контроля качества, и управления рисками для качества являются взаимосвязанными.

[ГОСТ Р 52249-2009](#)

Уровни ФСК



ФСК описана в ICH Q10

ФСК 1-2

Фармацевтическая система качества ФСК описана в ICH Q10, Приказе Минпромторга РФ N 916, правилах GMP Евразийского экономического союза и должна гарантировать, что:

- Продукция всегда поставляется с соответствующими показателями качества, а, следовательно, и **уровнем качества**;
- Операции по производству и контролю качества ясно специфицированы;
- Определены ответственность и обязанности руководства;
- Обеспечено использование надлежащего сырья;
- Есть процедуры, которые обеспечивают управление внешней (аутсорсинговой) деятельностью;
- Используются эффективные процедуры контроля и мониторинга относительно параметров процесса;

ФСК 2-2

- Результаты контроля продукции и процессов учитываются при выпуске продукции;
- Проведен весь необходимый контроль промежуточной продукции и валидация (процессов и методов контроля);
- Применяются мероприятия для перспективной оценки запланированных изменений;
- Оцениваются отклонения;
- Есть процедуры проведения самоинспекций;
- Осуществляется **постоянное улучшение** при помощи внедрения усовершенствований качества.

ФСК. Управление качеством

Управление (менеджмент) качеством – всеохватывающее понятие, которое включает в себя все вопросы, связанные с влиянием на качество продукции и представляет собой совокупность мероприятий, применяемых для гарантии соответствующего качества лекарственных средств. **Т.е. создает условия для поддержания и улучшения качества продукции.**

Управление качеством включает в себя надлежащую производственную практику (GMP).

Системы фармацевтического производства



ФСК и GMP

Надлежащая производственная практика GMP – часть системы управления качеством, которая гарантирует, что продукция постоянно производится и контролируется по стандартам качества, которые соответствуют своему назначению и в соответствии с требованиями Регистрационного досье.

Регистрационное досье – это **комплект** документов, содержащий всю информацию о лекарственном средстве.

1. Административные документы.

Заявки, доверенности, лицензия на производство, СРР (для иностранных производителей), перечень компонентов лекарственного средства, инструкция по применению, предложение по цене и др.

2. Описание фармацевтических свойств.

Состав и описание лекарственного средства, сертификаты на активную субстанцию, вспомогательные вещества, содержание основных действующих веществ, физико-химические, биологические, микробиологические свойства.

3. Данные о производстве лекарственного средства.

Схема производственного процесса, контроль этапов производства и промежуточных продуктов, валидация или квалификация процесса.

4. Данные по контролю качества лекарственного средства.

Методы контроля качества лекарственного средства, аналитические процедуры, валидация аналитических процедур, посерийный анализ, результаты исследований стабильности.

5. Доклинические исследования лекарственного средства.

6. Сведения о результатах клинических исследований лекарственного средства.

7. Регламенты: ЛР, ОПР, ПУР.

8. Спецификации на полупродукты, нормативная документация на АФС.

ФСК. Контроль качества

Контроль качества – часть надлежащей производственной практики (GMP), которая связана с отбором проб, проведением испытаний, а также с процедурами организации выдачи разрешения на использование сырья и реализации готовой продукции.

Элементы ФСК (ИСО Q10)

1. Система мониторинга эффективности процесса и качества продукции;
2. Система корректирующих и предупреждающих действий (САРА);
3. Система управления изменениями;
4. Проверка со стороны руководства эффективности процесса и качества продукции.

Элементы ФСК и жизненный цикл ЛС

Все элементы ФСК применяются при (**ICH Q10**) ...

1. Фармацевтической разработке (**ICH Q8**);
2. Переносе (трансфере) технологии;
3. Промышленном производстве;
4. Прекращении производства (вывод препарата с рынка).

Т.е. ФСК реализуется **на каждой из стадий жизненного цикла** лекарственного препарата.

Фармацевтическая разработка

Этапу фармацевтической разработки, как правило, предшествуют различные **ИЗЫСКАНИЯ**, направленные на валидацию мишени и фармакофорной модели, первичный скрининг (в том числе и виртуальный), отбор хитов, предварительные исследования, направленные на формирование схемы синтеза, оценка специфичности и кинетики связывания, токсикологический скрининг, фармакологический скрининг и ряд других исследований.

Фармацевтическая разработка

Включает:

1. Дизайн действующего в-ва;
2. Подготовка состава и системы контейнер/укупорка (блистеры, пузырьки, ампулы);
3. Производство препаратов (в малых масштабах);
4. Разработка системы доставки (шприц-ручки, ингаляторы, имплантаты и т.д.);
5. Разработка и масштабирование процесса пр-ва;
6. Создание аналитических методик;
7. Доклинические и клинические исследования (фазы I-III). **Очень важен этап масштабирования!**

Фармацевтическая разработка

Включает:

8. Разработку регламента ЛР (лабораторный регламент);

9. Разработку регламента ОПР (опытно-промышленный регламент);

10. Разработку и трансфер методик анализа и методик производства;

11. Разработку регламента ПУР (пусковой установочный регламент).

Фармацевтическая разработка

При переходе от изыскания к доклиническим исследованиям очень важен этап масштабирования, т.к. потребность в количестве АФС резко возрастает.

Также критичным является разработка и оптимизация схемы синтеза, т.к. изменение выхода готового продукта в пределах 1-2 % очень сильно будет влиять на рентабельность производства в будущем.

Концепция идеального лекарства

Концепцию идеального лекарства отражают следующие свойства:

1. Новизна;
2. Желательна пероральная форма введения;
3. Стабильность;
4. Селективность;
5. Минимум побочных эффектов;
6. Безопасность;
7. Чистота (идентифицированной примеси единично не более 0.15 %, неидентифицированной примеси единично не более 0.10 %, сумма примесей не более 1 %; **ICH Q3A**);
8. Эффективность (минимальная доза);
9. Достаточная длительность действия.

Концепция QbD

QbD (Quality-by-Design, «качество путем разработки») – системный подход к разработке лекарственных препаратов, основанный на постановке **четко определенных целей и критериев** до получения лекарственного препарата, понимании процесса его изготовления и стратегии контроля, надежных научных данных и оценке рисков, связанных с качеством.

В методических указаниях **ICH Q8** концепция QbD представлена как улучшенный подход к фармацевтической разработке в составе специального приложения (ICH Topic Q8 Annex Pharmaceutical Development).

Противоположность QbD – **традиционный** (идейный) подход, в основу которого изначально не положен принцип системности и не поставлены начальные критерии. По сути, это **разработка вслепую**.

Концепция QbD

Аспект	Традиционный подход	Улучшенный подход
Фармацевтическая разработка	Преимущественно эмпирический подход. Исследования по разработке часто проводятся по одной переменной за один раз.	Систематическое изучение свойств используемого сырья и параметров процесса с точки зрения их влияния на критические параметры качества продукта. Многофакторные эксперименты для понимания продукта и процесса. Создание пространства разработки. Применение инструментов технологии анализа процесса (PAT).
Производственный процесс	Проверка в основном базируется на исходных полномасштабных пробах. Фокусирование на воспроизводимости и оптимизации.	Регулируемый в рамках пространства разработки. Валидация на протяжении всего жизненного цикла. В идеале непрерывный процесс контроля. Фокусирование на стратегии контроля и надежности продукции. Использование методов статистического контроля процессов.

Аспект	Традиционный подход	Улучшенный подход
Элемент управления процессом	Тестирование в процессе производства в основном на предмет решения «соответствует – не соответствует». Автономный режим анализа (контроль образцов в лабораториях).	Инструменты PAT используются с опережающими элементами управления, базирующимися на откликах. Действия процесса отслеживаются и направляются для поддержки постоянных попыток улучшения и совершенствования продукта.
Спецификация продукта	Основные средства контроля. Базируется на данных серий, доступных на момент регистрации.	Часть стратегии полного контроля продукта. Основано на желаемом действии продукта с необходимой существенной информацией.
Стратегия контроля	Качество лекарственного препарата в основном контролируется промежуточными и конечными тестированиями продукта.	Качество продукта обеспечивается стратегией контроля, учитывающей риски и разработанной для конкретного продукта и процесса. Стратегия, направленная на контроль качества в реальном времени или сокращение тестирований конечного продукта.
Управление жизненным циклом продукта	Реактивный способ управления (присутствуют действия по исправлению и решению проблем).	Преимущественно предупреждающие действия. Непрерывное совершенствование продукта.

[Гильдеева Г.Н., Белостоцкий А.В. Концепция Quality-by-Design как ключевой элемент в обеспечении качества лекарственных препаратов. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. С. 54-58](#)

Трансфер технологий

Включает:

1. Трансферы новых препаратов в ходе разработки и производства;

2. Трансферы в пределах или между производственными и испытательными площадками препаратов, введенных в оборот.

Трансфер технологий

Различают три основные формы трансфера технологий:

1. **Внутренний трансфер**, когда осуществляется передача технологии от одного подразделения организации другому;

2. **Квазивнутренний трансфер**, т.е. движение технологий внутри альянсов, союзов, холдингов, корпораций и других объединений самостоятельных юридических лиц;

3. **Внешний трансфер**, т.е. процесс распространения технологий, в котором участвуют независимые специалисты (эксперты по ТТ), разработчики и потребители технологий.

Промышленное пр-во

Включает:

1. Приобретение и контроль качества материалов;
2. Доставка оснащения, принадлежностей, оборудования;
3. Производство, включая упаковку и маркировку;
4. Контроль и обеспечение качества;
5. Выпуск;
6. Хранение;
7. Дистрибуция (ответственность на дистрибьюторе).

Прекращение пр-ва

Включает:

1. Сохранение документации;
2. Сохранение образцов;
3. Непрерывный анализ препарата и отчетность по нему.

Отзыв препарата с рынка

Дефекты класса I – отзыв ЛП в связи с риском для жизни пациента.

Пример: стекло в ЛП, сульфиды в ЛП для инъекций.

Дефекты класса II – отзыв ЛП в связи с риском для здоровья пациента без риска для жизни.

Пример: превышение содержания примесей (нитрозамины в «Валсартане»), нестерильность стерильных препаратов.

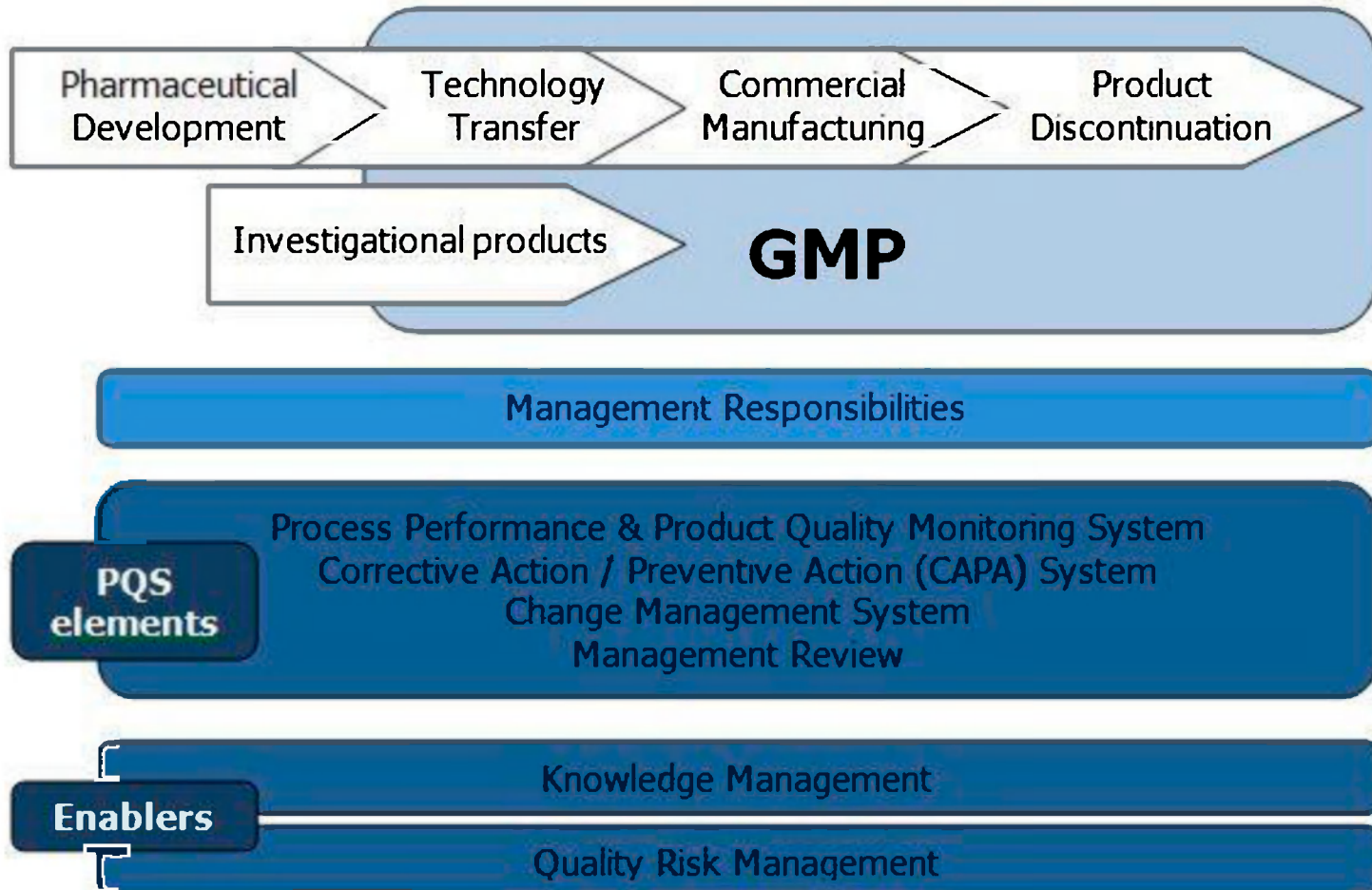
Дефекты класса III – не представляет серьезной опасности для здоровья, но содержит иные причины для отзыва.

Пример: отсутствие этикетки на упаковке, наличие посторонних таблеток в упаковке.

Модель ФСК из документа «Правила GMP Евразийского экономического союза»



ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

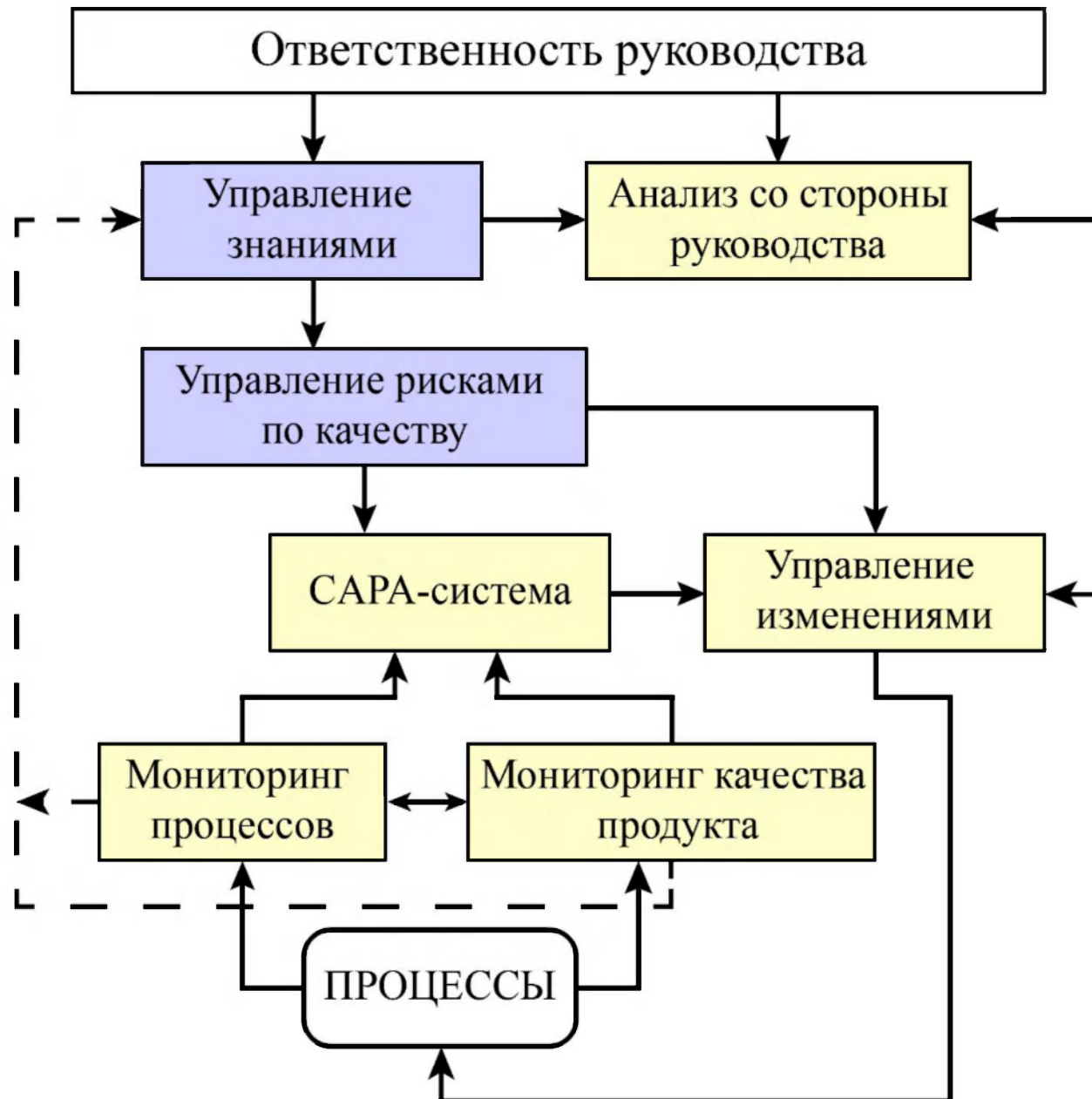


Фармацевтическая система качества



ФСК – совокупность организационных мер, направленных на обеспечение соответствия качества лекарственных средств их предназначению.

Фармацевтическая система качества



Ответственность руководства

Система качества эффективна только там, где руководство реально возглавляет процесс ее создания и развития.

Участие высшего руководства, его пример и мотивация позволяют построить систему качества, основанную **не на страхе, а на совести.**

Ответственность руководства

Руководство несет основную ответственность:

- за обеспечение внедрения эффективной ФСК, направленной на достижение целей в отношении качества;
- за определение обязанностей, ответственности и полномочий работника и доведение их до сведения персонала;
- за исполнение обязанностей, ответственности и полномочий работника во всех подразделениях производителя.

Ответственность руководства

Функции руководства:

1. Руководство осуществляет управление ресурсами;
2. Руководство организует внутренний обмен информацией;
3. Посредством проведения проверок руководство осуществляет управление ФСК для постоянного обеспечения ее эффективности и соответствия установленным требованиям;
4. Руководство управляет деятельностью, передаваемой другой организации (аутсорсинг), закупками исходного сырья и упаковочного материала;
5. Руководство управляет изменениями при переходе права собственности на продукцию в результате реорганизации производителя.

Руководство и Качество

1. Руководством устанавливается политика в области качества, которая описывает общие цели и направления деятельности организации в отношении качества.
2. Руководством обеспечивается определение и доведение до сведения сотрудников целей в отношении качества, необходимых для внедрения политики в области качества.
3. Цели в отношении качества соответствуют стратегическим планам производителя и согласуются с политикой в области качества.
4. Политикой в области качества рекомендуется устанавливать, контролировать, постоянно доводить до сведения персонала и выполнять показатели эффективности, которые служат мерой достижения целей в отношении качества.

Мониторинг

1. Мониторинг процессов проводится по набору показателей результативности, которые отвечают системе правил, известной как **SMART**. В соответствии с этой системой показатели должны быть конкретными, измеримыми, достижимыми, актуальными, привязанными ко времени и ориентированными на результат.

2. Мониторинг качества продукта подразумевает проведение постоянного контроля на соответствующих этапах процесса производства, контроля, выпуска и хранения для подтверждения соответствия всем установленным требованиям.

3. При этом, чем меньше доверия вызывают результаты прямого контроля продукции, тем более надежным должен быть мониторинг процессов, влияющих на качество такой продукции!

<p>Specific (Конкретный)</p>	<p>Объясняется, чего именно необходимо достигнуть. Например, «увеличить чистую прибыль собственного предприятия».</p>
<p>Measurable (Измеримый)</p>	<p>Объясняется, в чем будет измеряться результат. Если показатель количественный, то необходимо выявить единицы измерения, если качественный, то необходимо выявить эталон отношения. Например, «увеличить прибыль собственного предприятия на 25 % относительно чистой прибыли текущего года».</p>
<p>Attainable, Achievable (Достижимый)</p>	<p>Объясняется, за счет чего планируется достигнуть цели, возможно ли ее достигнуть вообще? Например, «увеличить прибыль собственного предприятия на 25 % относительно чистой прибыли текущего года, за счет снижения себестоимости продукции, автоматизации ресурсоемких операций и сокращения штата занятых на исполнении автоматизируемых операций сотрудников на 80 % от текущего количества». А вот стать за один год транснациональной компанией вряд ли удастся.</p>
<p>Relevant (Актуальный)</p>	<p>Определение истинности цели. Действительно ли выполнение данной задачи позволит достичь желаемой цели? Необходимо удостовериться, что выполнение данной задачи действительно необходимо. Например, если брать «сокращение штата занятых на исполнении автоматизируемых операций сотрудников на 80 %» в качестве отдельной подзадачи, которая также ставится по SMART, то сотрудников можно не увольнять, а перевести на иные должности, на которых эти сотрудники смогут принести компании доход, а не просто экономию.</p>
<p>Time-bound (Ограниченный во времени)</p>	<p>Определение временного промежутка, по наступлению/окончанию которого должна быть достигнута цель (выполнена задача). Например, «К окончанию второго квартала следующего года увеличить прибыль собственного предприятия на 25 % относительно чистой прибыли текущего года, за счет снижения себестоимости продукции, автоматизации ресурсоемких операций и сокращения штата занятых на исполнении автоматизируемых операций сотрудников на 80 % от текущего количества».</p>

Система мониторинга эффективности процесса и качества продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
<p>Полученные знания о процессе, продукции и результатах (их) мониторинга, полученные в процессе разработки лекарственного препарата, можно использовать для установления стратегии контроля на этапе производства.</p>	<p>Мониторинг при проведении работ по масштабированию может обеспечить предварительную оценку эффективности процесса и успешное внедрение в производство. Знания, полученные во время переноса технологий и масштабирования, могут быть полезными для дальнейшей разработки стратегии контроля.</p>	<p>Четко определенная система мониторинга эффективности процесса и качества продукции должна применяться для обеспечения эффективности в контролируемом состоянии и для выявления сфер, требующих улучшения.</p>	<p>При прекращении производства мониторинг (такой как испытания стабильности) должен продолжаться до завершения всех испытаний. В соответствии с установленными требованиями, испытания необходимо продолжать проводить на лекарственных препаратах, находящихся в обороте.</p>

САРА-система (Corrective Action and Preventive Action)

Корректирующее действие – действие, направленное на устранение **причины** выявленного несоответствия или другой нежелательной ситуации.

Предупреждающее действие – действие, направленное на устранение **причин потенциальных несоответствий** или других нежелательных ситуаций.

Корректирующее действие осуществляют для предотвращения повторного события, в то время как предупреждающее действие осуществляют для предотвращения события.

САРА-система (Corrective Action and Preventive Action)

Производитель обязан обеспечить функционирование системы корректирующих и предупреждающих действий, которые основываются на **результатах расследования претензий, отзывов продукции, несоответствий, отклонений, аудита, проверок уполномоченных органов**, а также **тенденциях**, выявленных при проведении **мониторинга** эффективности процесса и качества продукции.

При этом усилия по поиску необходимых решений и степень документирования должны быть соизмеримы с уровнем риска согласно Приказу Минпромторга России №1997 от 12.12.2013 «Об утверждении Рекомендаций по организации производства и контроля качества лекарственных средств», глава 2.

Поиск решений должен быть структурированным и направлен на выявление основной причины возникновения несоответствий.

Система корректирующих и предупреждающих действий

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
<p>Исследуют изменчивость продукции или процесса. Методология САРА может быть полезной, когда корректирующие и предупреждающие действия внедрены в итеративную схему и процесс разработки.</p>	<p>САРА может использоваться в качестве эффективной системы обратной связи, прямой связи и постоянного улучшения.</p>	<p>Следует использовать систему САРА, при этом должна оцениваться эффективность предпринятых действий.</p>	<p>Система САРА должна продолжаться применяться после прекращения производства продукции. Должно учитываться влияние на продукцию, которая остается в обороте, а также на другую продукцию, на которую могло быть оказано влияние.</p>

Система управления изменениями

Инновации, постоянное улучшение, результаты мониторинга эффективности процесса и качества продукции, а также система CAPA приводят к **изменениям**.

Для правильной оценки, утверждения и внедрения этих изменений производителю рекомендуется иметь эффективную **систему управления изменениями**.

Такая система обеспечит своевременность и эффективность непрерывного совершенствования, и в то же время даст высокую степень уверенности в отсутствии незапланированных последствий любых изменений.

Управление изменениями до выдачи регистрационного удостоверения на лекарственный препарат или до внесения утверждения НД предприятия на ЛС (ФСП) отличается от управления изменениями после завершения указанных процедур.

Система управления изменениями

Шаги по управлению изменениями:

1. Формализация изменения;
2. Оценка рисков, связанных с изменением (согласно Приказу Минпромторга России №1997. Глава 2);
3. Одобрение изменения службой обеспечения качества (рекомендуется проводить оценку для определения того, требуется ли внесение изменений в регистрационное досье в соответствии с установленными нормами);
4. Разработка плана внедрения изменения;
5. Реализация плана внедрения изменения;
6. Верификация / валидация по критериям оценки;
7. Документальное закрытие изменения.

Система управления изменениями

Через систему управления изменениями нет необходимости проводить изменения, связанные:

1. С плановым пересмотром документов;
2. Со стандартной заменой элементов конструкций, технических средств и оборудования при текущем обслуживании, если это предусмотрено его технической документацией;
3. С заменой ключевого персонала при четко установленных требованиях и критериях оценки к должности и т.п.

Система управления изменениями на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
<p>Изменение является неотъемлемой частью процесса разработки и должно быть оформлено документально. Степень формальности процесса управления изменениями должна соответствовать стадии фармацевтической разработки.</p>	<p>Система управления изменениями должна обеспечить управление и документальное оформление поправок, внесенных в процесс при переносе технологии.</p>	<p>При промышленном производстве должна быть внедрена официальная система управления изменениями. Контроль, осуществляемый отделом качества, должен обеспечивать соответствующие оценки, основанные на научных знаниях и знаниях по анализу рисков.</p>	<p>Любые изменения после прекращения производства продукции должны проходить через соответствующую систему управления изменениями.</p>

Анализ со стороны руководства

Система проверок со стороны руководящего персонала включает:

1. Анализ результатов проверок уполномоченных органов, аудиторские и другие оценки, выполнение предписаний уполномоченных органов;

2. Периодические обзоры качества продукции, которые могут включать:

- степень удовлетворенности приобретателей посредством расследования претензий и проведения отзывов продукции;
- заключения по результатам мониторинга эффективности процесса и качества продукции;
- эффективность изменений процесса и продукции, включая те, которые являются результатом корректирующих и предупреждающих действий.

3. Любые последующие мероприятия после проверок со стороны руководящего персонала.

Анализ со стороны руководства

Система проверок со стороны руководящего персонала определяет соответствующие мероприятия, такие как:

1. Улучшение процесса производства и продукции;
2. Обеспечение ресурсами, организация обучения и/или перераспределение ресурсов;
3. Приобретение и распространение знаний.

Анализ со стороны высшего руководства на протяжении жизненного цикла продукции

Фармацевтическая разработка	Перенос технологии	Промышленное производство	Прекращение производства продукции
Подходы, основанные на проверках со стороны руководства, могут применяться для обеспечения соответствия разработки продукции и технологического процесса.	Подходы, основанные на проверках со стороны руководства, должны применяться для обеспечения возможности производства разработанной продукции в промышленном масштабе.	Проверка со стороны руководства должна быть структурированной системой, как это изложено выше, и должна содействовать постоянному улучшению.	Проверка со стороны руководства должна включать такие элементы, как стабильность продукции и расследование претензий в отношении ее качества.

Средства улучшения ФСК

1. Система управления знаниями;
2. Управление рисками для качества (ICH Q9).

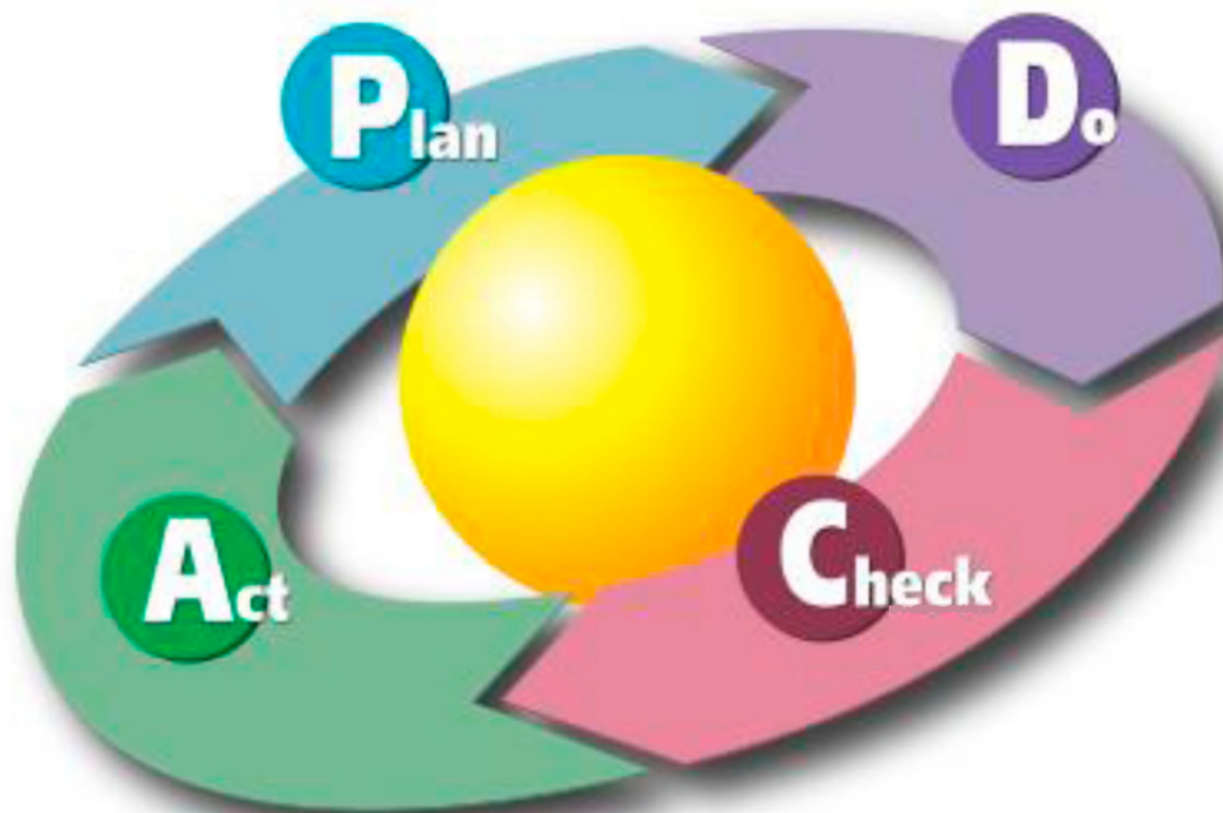
Улучшение ФСК

ФСК нуждается в улучшении процессов обеспечения качества продукции, которое реализуется за счет проведения периодического анализа со стороны руководства, мониторинга внутренних и внешних факторов, влияющих на систему, САРА-системы, системы управления изменениями и т.п.

Под постоянным улучшением понимается наличие планов инноваций и улучшений. Это означает, когда выявлена возможность улучшения какого-либо процесса, она может быть обоснована и в наличии есть достаточные ресурсы, тогда необходимо активно внедрять улучшения и инновации.

Для улучшения процессов может применяться цикл PDCA: Планируй (Plan) – Делай (Do) – Проверь (Check) – Воздействуй (Act) – цикл **Шухарта-Деминга**.

PDCA-цикл (цикл Деминга, цикл Шухарта-Деминга)



Plan – Планирование

установление целей и процессов, необходимых для достижения целей, планирование работ по достижению целей и удовлетворения потребителя, планирование выделения и распределения необходимых ресурсов

***Act - Воздействие
(управление,
корректировка)***

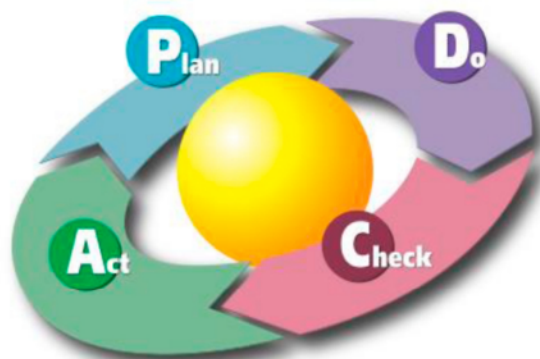
принятие мер по устранению причин отклонений от запланированного результата, изменения в планировании и распределении ресурсов

Do – Выполнение

выполнение запланированных работ

Check – Проверка
сбор информации
и контроль

результата (на основе установленных показателей – критериев эффективности), получившегося в ходе выполнения процесса, выявление и анализ отклонений, установление причин отклонений



После того, как цикл PDCA пройден несколько раз, вариабельность процессов снижается и их результаты обязательно улучшаются.

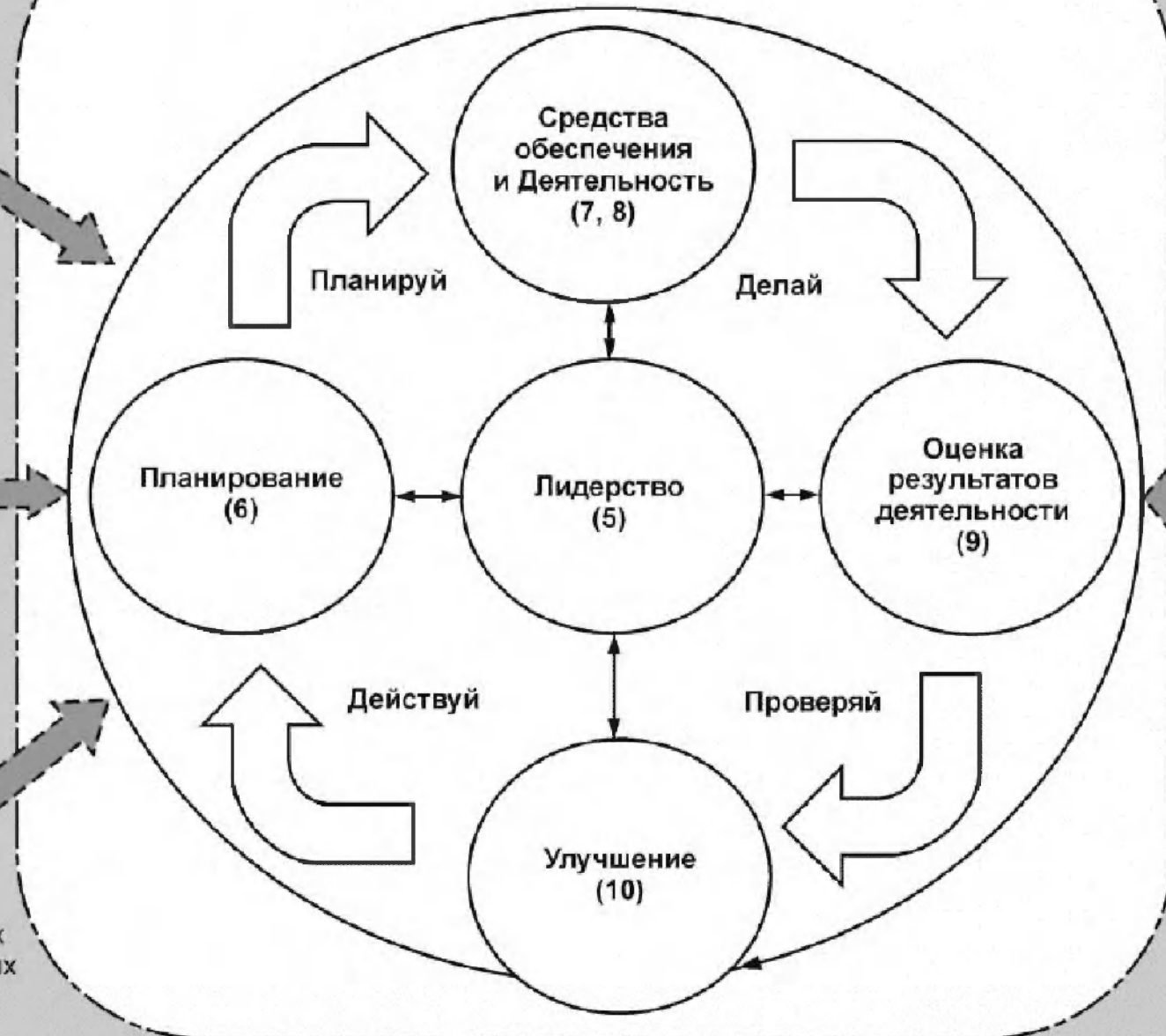
ГОСТ Р ИСО 9001-2015

Система менеджмента качества (4)

Организация и ее среда (4)

Требования потребителей

Потребности и ожидания соответствующих заинтересованных сторон (4)



Удовлетворенность потребителей

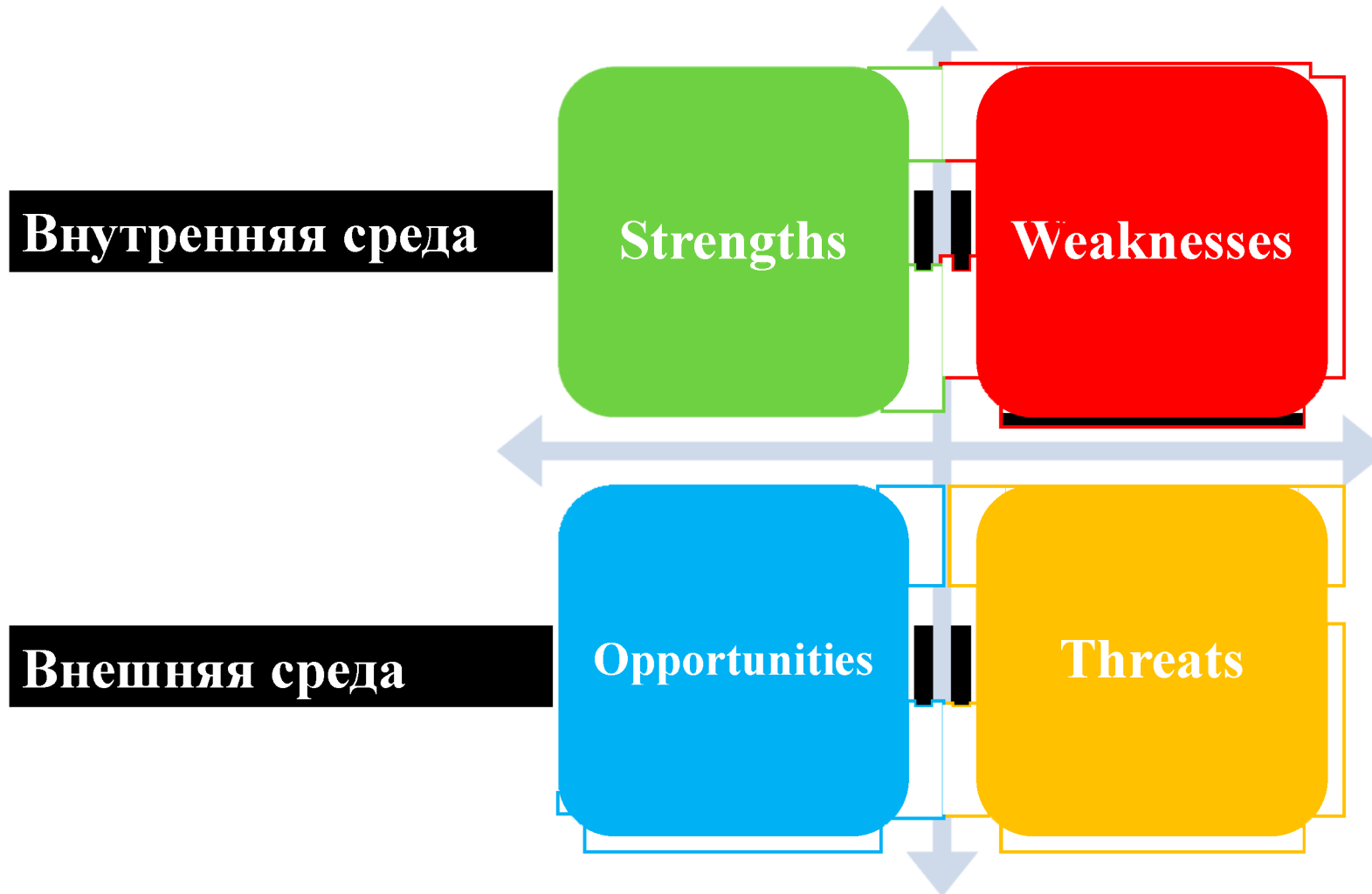
Результаты СМК

Продукция и услуги

Стратегия качества любой организации опирается на следующие понятия

- Миссия – самосознание, смысл существования организации (**ЗАЧЕМ?**)
- Видение – описание организации в будущем, где должна быть организация через определенный период времени (3 года) (**КУДА?**)
- Политика – общие намерения: как этого добиться, как к этому прийти (**КАК?**)
- Стратегия – основные (конкретные) направления деятельности, стратегические поля, образ действий, мероприятия (**КАКИМ ОБРАЗОМ?**)

SWOT-анализ



SWOT-анализ

Для заполнения таблицы необходимо ответить на следующие вопросы (ГОСТ Р 58771 – группа технологий идентификации риска, категория – контрольный список):

- Каковы наши преимущества, как мы можем их реализовать?
- В чем наши слабые стороны, как мы можем уменьшить их влияние?
- Какие существуют возможности, как и какую мы можем извлечь выгоду из них?
- Что могло бы воспрепятствовать угрозам?
- Что мы могли бы сделать для каждого из обстоятельств, чтобы преодолеть или избежать возникновение проблемы?

Требования к качеству для биотехнологических ЛП

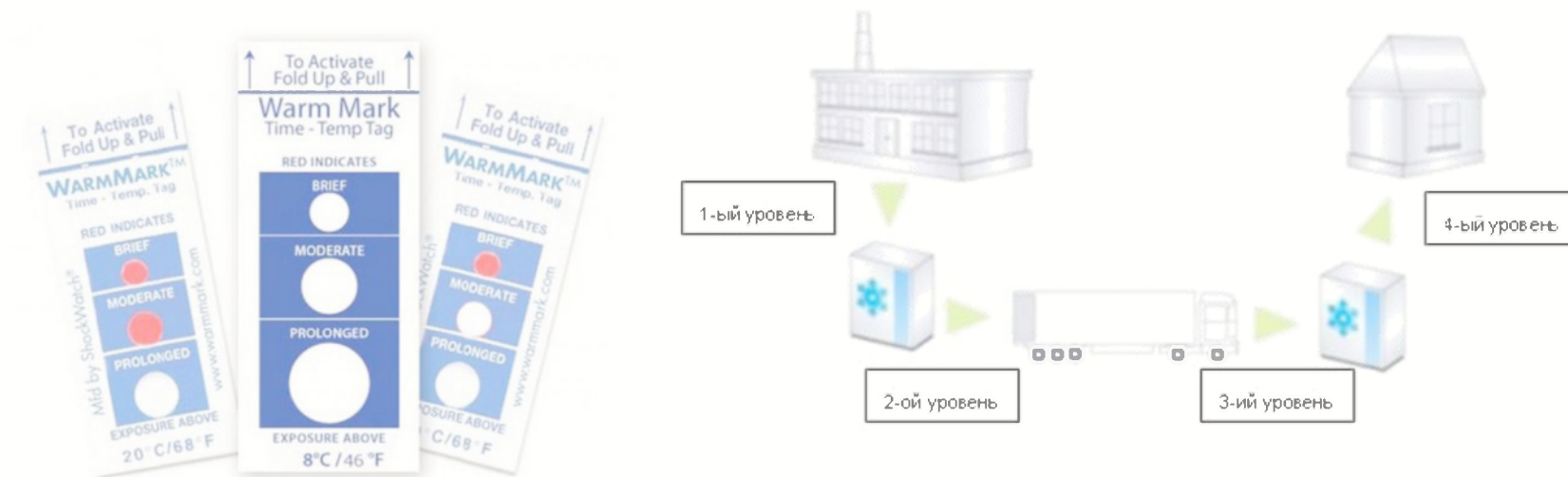
1. Ввиду высокой активности биотехнологических препаратов и риска перекрестной контаминации требуется выделенное производство: отдельные помещения, система вентиляции и производственные линии.

2. Производство стерильных лекарственных форм осуществляется асептическим способом, т.к. невозможна финишная стерилизация. Используют чистые помещения или изоляторные технологии.



Требования к качеству для биотехнологических ЛП

3. Из-за высокой термолабильности многих препаратов требуется контроль холодной цепи.



4. При использовании животных продуцентов требуется полная прослеживаемость информации о состоянии здоровья животного-донора. Использование дикоживущих животных категорически запрещено.

Требования к качеству для биотехнологических ЛП

5. Требуется проводить периодический контроль стабильности трансгенов, особенно для трансгенных растений.

6. Для растений необходимо проводить контроль контаминации ядохимикатами, вирусными, бактериальными и грибковыми возбудителями заболеваний, а также фиксировать ежедневно погодные условия.

7. Требуется дополнительная защита персонала от воздействия некоторых высокоактивных препаратов или вакцин вирусного происхождения.

Система менеджмента качества (СМК)

Системы управления (менеджмента) качеством

Менеджмент – это способ управления, предполагающий умение: поставить цель, спланировать, обеспечить выполнение, провести анализ, наметить улучшения.

Концепции и «философия»

- **TQM (Total quality management);**
- **Бенчмаркинг (benchmarking);**
- **Кайдзен (kaizen);**
- **Just in Time (Точно в срок);**
- **6 сигм (six sigma);**
- **Бережливое производство (Lean production, Lean manufacturing);**
- **Процессный подход;**
- **Комплексная система управления качеством продукции (КСУКП);**
- **Система менеджмента качества (СМК).**

TQM (Total quality management)

Всеобщий менеджмент качества появился в 60-е годы для обозначения японского подхода к управлению компаниями. Этот подход предполагал непрерывное улучшение качества в различных сферах деятельности – производстве, закупках, сбыте, организации работы и пр. В современном понимании TQM рассматривают как философию управления организацией.

Бенчмаркинг (benchmarking)

Представляет собой процесс сравнения продуктов, услуг или процессов одной организации с продуктами, услугами или процессами другой организации. Иногда проводят сравнение внутри одной и той же организации. Цель этого процесса заключается в поиске улучшений тех аспектов, по которым проводится сравнение.

Кайдзен (kaizen)

Это один из подходов к улучшению работы организации. Этот термин появился в Японии и стал обозначать систему взаимосвязанных действий, приводящих к повышению качества продукции, процессов и системы управления. В современном понимании кайдзен – это система непрерывного улучшения качества, технологий, процессов, корпоративной культуры, производительности труда, надежности, лидерства и других аспектов деятельности компании. **Системный подход!**

Just in Time (Точно в срок)

ЛТ – концепция управления производством, которая направлена на снижение количества запасов. В соответствии с этой концепцией необходимые комплектующие и материалы поступают в нужном количестве в нужное место и в нужное время.

На первый план выступает **логистическая система.**

К Почте России неприменимо!

6 СИГМ (six sigma)

Популярная концепция управления, направленная на улучшение качества работы организации. Эта концепция была разработана в 1980-х годах компанией Motorola с целью снижения отклонений в процессах производства электронных компонентов. В основу были положены **статистические методы управления процессами** и работы японского специалиста в области качества Genichi Taguchi.

Сигма не относится к СКО или СО!

Бережливое производство (Lean production, Lean manufacturing)

Представляет собой подход к управлению организацией, направленный на повышение качества работы за счет сокращения потерь.

Этот подход распространяется на все аспекты деятельности – от проектирования и производства до сбыта продукции.

Процессный подход

Это одна из концепций управления, которая окончательно сформировалась в 80-х годах прошлого века. В соответствии с этой концепцией вся деятельность организации рассматривается как набор процессов. Для того чтобы управлять, необходимо управлять процессами. Он стал **одним из ключевых элементов (принципов) улучшения качества.**

Комплексная система управления качеством продукции

Устанавливает, обеспечивает и поддерживает необходимый уровень качества продукции при ее разработке, производстве и эксплуатации, осуществляемый путем **систематического контроля качества и целенаправленного воздействия** на условия и факторы, влияющие на качество продукции.

Комплексная система управления качеством продукции

Организационно-технической базой КСУКП является комплекс стандартов предприятия. Входящие в него стандарты регламентируют порядок всех работ, от которых зависит высокое качество изделий, позволяют организовать рациональное и эффективное использование материальных и трудовых ресурсов, нацелить внимание и усилия работников всех категорий на повышение качества труда и продукции. Другими словами, стандарты предприятия устанавливают, ЧТО, КТО, ГДЕ, КОГДА и КАК должен делать.

Они являются законом для каждого работника – будь он директором фирмы или рядовым исполнителем (должностные инструкции).

Комплексная система управления качеством продукции

Стандарт предприятия – динамичный документ. В него можно внести любые изменения, подсказанные жизнью, передовым опытом, достижениями науки. С организационной точки зрения – это экономичный документ, четкий, понятный и оперативный.

Система менеджмента качества

Система менеджмента качества (СМК) – часть системы управления организации, которая ориентирована на достижение результатов, основанных на целях качества, удовлетворении нужд и ожиданий ее заказчиков.

СМК прописана в стандартах серии **ISO 900X**.

Стандарты серии ISO 900X

ISO – International Standard Organization –
Международная организация по стандартизации.

Цель организации – разработка и распространение по всему миру стандартов практически по всем направлениям бизнеса, отраслям промышленности и технологиям.

Стандарты ISO серии 900X являются универсальными, то есть могут применяться любой организацией **независимо от вида ее деятельности**, отрасли производства товаров или услуг, в том числе, в сфере медицины и образования.

Стандарты серии ISO 900X

Документация серии ISO относительно менеджмента качества:

ISO 9000 – Система менеджмента качества. Основные положения и словарь;

ISO 9001 – Система менеджмента качества. Требования;

ISO 9004 – Менеджмент в целях достижения устойчивого успеха организации. Подход на основе менеджмента качества (Система менеджмента качества. Рекомендации по улучшению);

ISO 19011 – Руководящие указания по аудиту систем менеджмента качества и /или систем экологического менеджмента.

Стандарты ISO на сегодняшний день признаны в качестве национальных более чем в 100 государствах. В России на основе стандартов ISO разработаны национальные стандарты ГОСТ Р ИСО 900X.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ТЕХНИЧЕСКОМУ
РЕГУЛИРОВАНИЮ И МЕТРОЛОГИИ



НАЦИОНАЛЬНЫ
Й СТАНДАРТ
РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

ГОСТ Р ИСО
9001—
2015

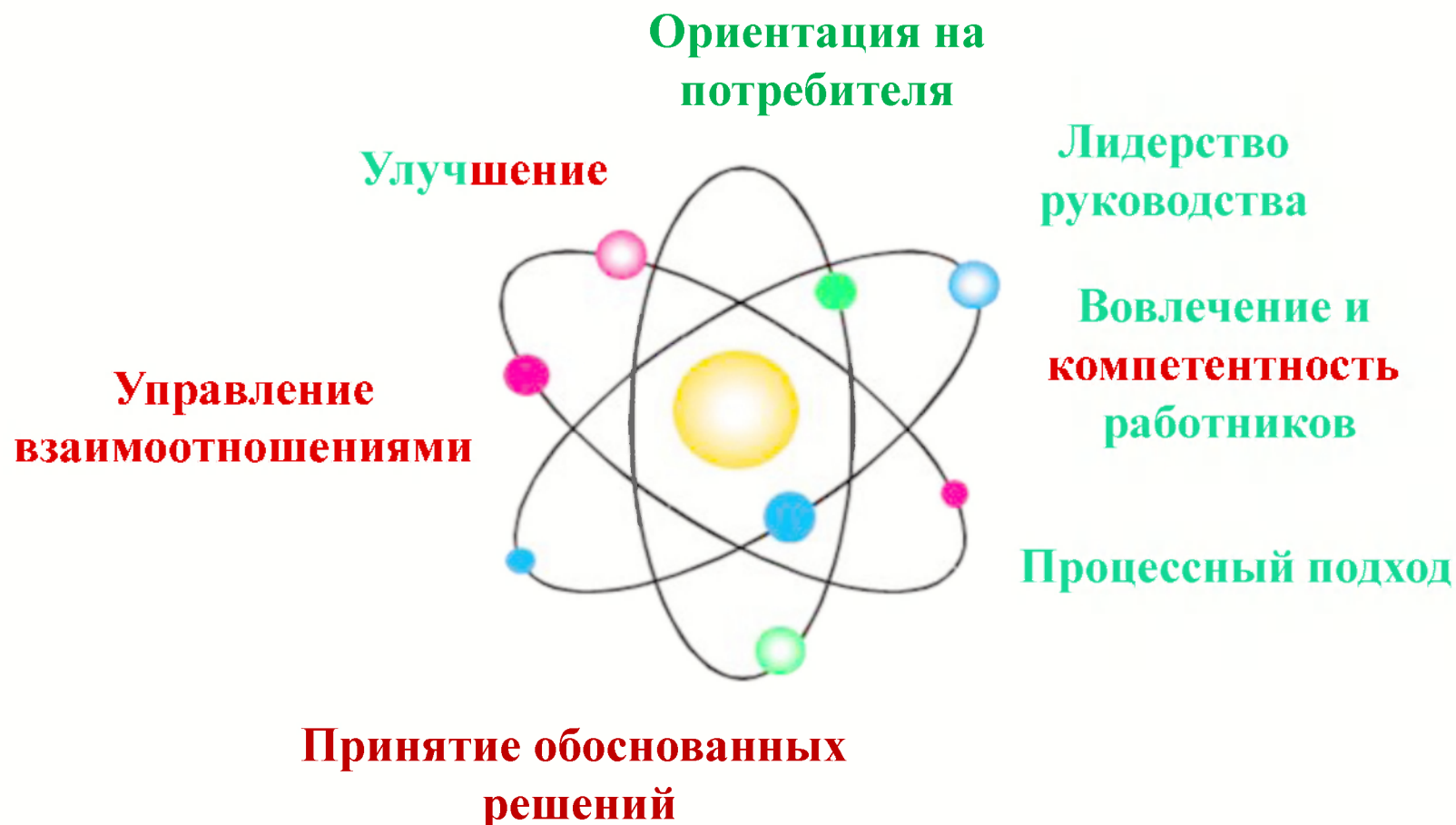
СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА

Требования

ISO 9001:2015 Quality management systems —
Requirements
(IDT)

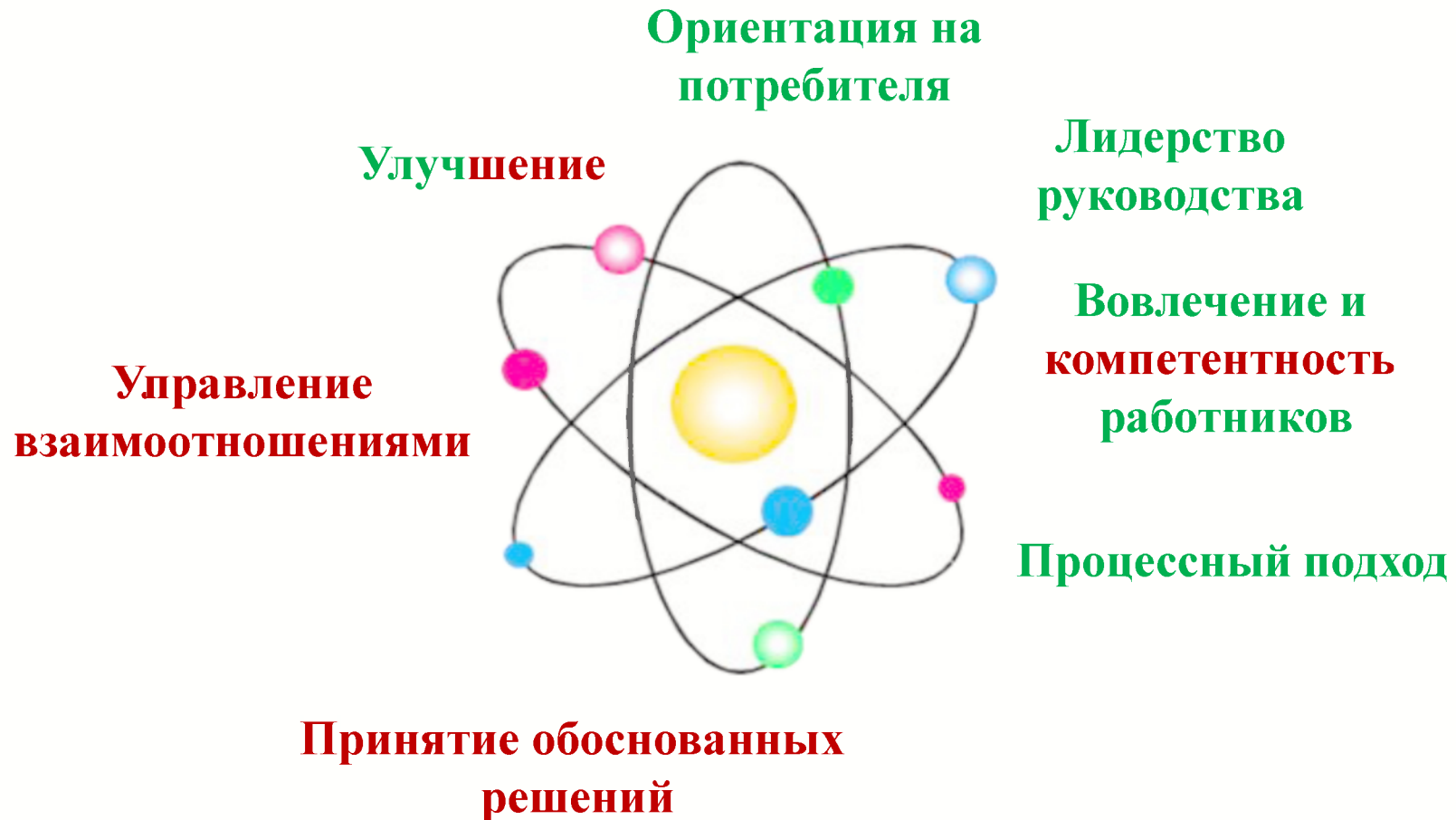
Издание официальное

Принципы менеджмента качества



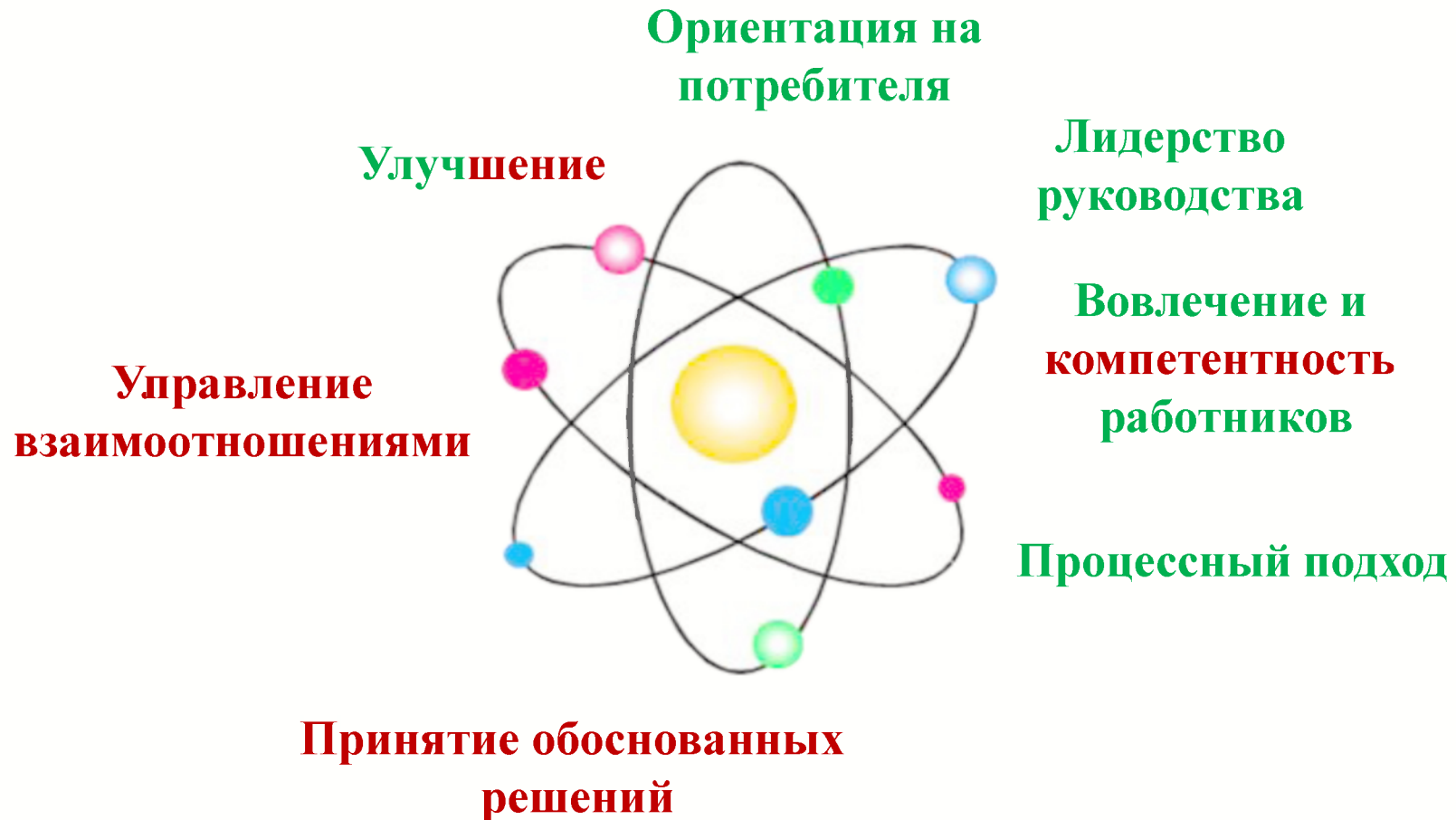
Теперь 7 вместо 8! «Взаимовыгодные отношения с поставщиками» вошел в «Управление взаимоотношениями»

Принципы менеджмента качества



«Системный подход к М.» и «Принятие решений, основанных на фактах» вошли в «Принятие обоснованных решений». Также «Системный подход к М.» пересекался с «Процессным подходом»

Принципы менеджмента качества



Вместо «Постоянного улучшения» стало просто «Улучшение»

Прежние и новые принципы

В соответствии с ГОСТ Р ИСО 9001

Прежние принципы	Новые принципы
1. Ориентация на потребителя	1. Ориентация на потребителя
2. Лидерство руководства	2. Лидерство руководства
3. Процессный подход	3. Процессный подход
4. Вовлечение людей	4. Вовлечение и компетентность людей
5. Постоянное улучшение	5. Улуч шение
6. Принятие решений, основанных на фактах	6. Принятие обоснованных решений
7. Системный подход к менеджменту	
8. Взаимовыгодные отношения с поставщиками	7. Управление взаимоотношениями

Принципы менеджмента качества

Принцип	Суть принципа
Ориентация на потребителя	Мы зависим от своих потребителей и потому должны понимать их текущие и будущие потребности, выполнять их требования и стремиться превзойти ожидания
Лидерство руководства	Руководители-лидеры обеспечивают единство цели и направления деятельности организации, создают и поддерживают внутреннюю среду, в которой работники могут быть вовлечены в решение задач
Вовлечение и компетентность работников	Работники всех уровней – основа организации. Полное вовлечение и компетентность работников дает возможность с выгодой использовать их способности
Процессный подход	Желаемый результат достигается эффективней, когда деятельностью и соответствующими ресурсами управляют как процессом

Принципы менеджмента качества

Принцип	Суть принципа
Улучшение	Адаптация к меняющимся внешним условиям, а также улучшение организации путем сокращения издержек, повышения уровня образованности, мотивации и гибкости работников, обеспечения готовности осваивать новые виды бизнеса
Принятие обоснованных решений	Эффективные решения основываются на анализе данных и информации
Управление взаимоотношениями	Отношения взаимной выгоды повышают способность обеих сторон создавать ценности



Отличия ЛС от товаров повседневного спроса

В середине 60-х годов XX ст. мировая индустрия лекарств начала перерождаться из отрасли химической промышленности в самостоятельную фармацевтическую. Этому способствовало несколько объективных факторов.

С увеличением объемов знаний в области фармации, фармакологии, химии и медицины стало очевидным, что ЛС следует считать не молекулу (субстанцию), а **готовые дозированные формы** (таблетки, капсулы, инъекционные препараты и т.п.) с заданными им строго определенными физико-химическими свойствами, определяющими динамику взаимодействия молекулы действующего вещества с мишенями (клетки, органеллы, молекулы).

Отличия ЛС от товаров повседневного спроса

С учетом этого под качеством ЛС следует понимать не только соответствие фармакопейным требованиям, то есть спецификациям, но и прежде всего пригодность препаратов к применению в медицинской практике.

Т.е. должны проводиться всесторонние испытания и исследования, доказывающие, например, что, не происходит накопление продуктов метаболизма ЛС, которые могут впоследствии при длительном накоплении оказать негативное влияние на организм человека.

Отличия ЛС от товаров повседневного спроса

- Потребитель часто не сам принимает решение о покупке ЛС (по крайней мере, в отношении наиболее важных в терапевтическом или профилактическом отношении рецептурных препаратов).
- Ни врач, принимающий решение о покупке ЛС, ни сам потребитель не могут оценить качество в широком смысле слова, то есть потребительские свойства предлагаемых к реализации лекарств.
- Врач, принимающий решение о покупке ЛС, не оплачивает его.

Отличия ЛС от товаров повседневного спроса

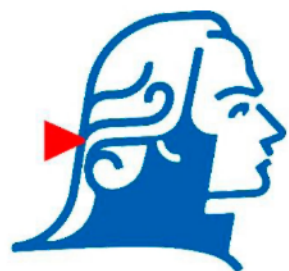
- При повышении цен на лекарственном рынке спрос снижается незначительно.
- Купив ЛС и убедившись, что он ему не подходит, пациент не может вернуть ни препарат, ни деньги, ни здоровье, то есть фармацевтический бизнес остается без проигрыша в любой ситуации.

Отличия ЛС от товаров повседневного спроса

- Оценку эффективности и относительной безопасности (безвредности) ЛС проводят в отношении новых препаратов до начала их полномасштабного коммерческого производства, приемлемость же серийной продукции проверяют по показателям качества, то есть по косвенным, техническим (товароведческим) характеристикам, изложенным в аналитической нормативной документации или иных официальных стандартах.
- Приобретая ЛС, потребитель чаще всего не может защитить себя от потенциально опасного для здоровья и жизни товара, если таковой ему будет предложен.

Отличия ЛС от товаров повседневного спроса

- Как правило, к ЛС не применимы современные способы разрешения конфликтов, возникающих в результате выработки и реализации дефектной продукции, например, гарантийное обслуживание.
- Поскольку основной вид контроля качества ЛС – разрушающий, крайне редко используется сортировка на основе 100% проверки сомнительных по качеству серий (партий) с удалением бракованных единиц продукции.



Демидовский
университет



**Далее справочная
информация**

Документация ICH QX

1. ICH Q1A-Q1F. Стабильность.
2. ICH Q2. Валидация аналитических методик.
3. ICH Q3A-Q3D. Примеси в новых субстанциях.
4. ICH Q4-Q4B. Фармакопеи.
5. ICH Q5A-Q5E. Качество биотехнологических препаратов.
6. ICH Q6A-Q6B. Спецификации.
7. ICH Q7. Надлежащая производственная практика (GMP).
8. ICH Q8. Фармацевтическая разработка.

Документация ICH QX

9. ICH Q9. Управление рисками для качества.
10. ICH Q10. Фармацевтическая система качества.
11. ICH Q11. Разработка и производство фармацевтических субстанций.
12. ICH Q12. Технические и регуляторные аспекты управления жизненным циклом лекарственного препарата.
13. ICH Q13. Непрерывное производство лекарственных веществ и лекарственных средств.
14. ICH Q14. Разработка аналитических методик.