

## **ВИРОБНИЦТВО ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ЗА ПРИНЦИПАМИ НАЛЕЖНОЇ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ (GMP) — СТРАТЕГІЯ ГАРАНТІЇ ЯКОСТІ ТА ВІДПОВІДНОСТІ ДО ВИМОГ МІЖНАРОДНИХ СТАНДАРТІВ**

*Ю. М. Косенко, Л. Є. Зарума, Л. В. Калиновська, Г. С. Стефанишин, О. С. Шкільник*

Національне агентство ветеринарних препаратів та кормових добавок

*У статті розкрито необхідність запровадження засад Належної виробничої практики в Україні для налагодження процесу якісного виробництва ветеринарних препаратів, обґрунтування концепції впровадження принципів GMP на вітчизняних підприємствах для гарантії нешкідливості і якості кожної одиниці ветеринарного лікарського засобу при виробництві.*

Якість ветеринарних препаратів (ВП) є постійно в центрі уваги регуляторних органів, які ставлять вимоги до їх виробників, оскільки неякісні ВП не тільки небезпечні для здоров'я тварин, але й людей та довкілля і призводять до матеріальних збитків як для держави, так і для споживача.

На державному рівні після підписання угоди про асоціацію з ЄС в Україні визначена стратегія руху до Європейського Союзу, яка передбачає удосконалення вітчизняного нормативного забезпечення щодо виробництва і контролю якості ліків до стандартів, прийнятих в ЄС, що дасть змогу виробникам лікарських засобів (ЛЗ) для гуманної медицини та ВП для ветеринарної медицини виходити зі своєю фармацевтичною продукцією на ринки Європи, Північної Америки, Японії. Фармацевтична промисловість у Європейському Союзі працює згідно з високими стандартами щодо управління якістю при розробці, виробництві та контролі. Система видачі торгових ліцензій (marketing authorisations) передбачає проходження всіма ЛЗ та ВП експертизи у компетентних уповноважених органах, щоб гарантувати їхню відповідність сучасним вимогам щодо безпеки, якості й ефективності. Система ліцензування виробництва (manufacturing authorisations) гарантує, що вся продукція, дозволена для продажу на Європейських ринках ЛЗ та ВП, виготовлена лише виробниками, що мають відповідні ліцензії, чия діяльність регулярно інспектується компетентними уповноваженими органами із застосуванням принципів управління ризиками для якості. Ліцензії на виробництво є обов'язковими для всіх фармацевтичних виробників в ЄС незалежно від того, де реалізується продукція — на території ЄС, чи за його межами.

Для забезпечення виробництва високоякісних ВП необхідно запроваджувати і дотримуватись стандартів і вимог Належної Виробничої Практики, які є уніфікованими для всіх виробників, перевірені часом і досвідом та забезпечують виробництво продукції із заданими характеристиками, яка відповідає вимогам нормативних документів (Європейської та Державної Фармакопей).

Належна Виробнича Практика (Good Manufacturing Practice, GMP) — сукупність правил щодо організації виробництва і контролю якості, які є елементом системи забезпечення якості. Дотримання вимог GMP забезпечує стабільне виробництво ВП відповідно до вимог нормативних документів проведення контролю якості згідно із зазначеними для цього препарату методами контролю якості [3–5, 10]. У ній максимально враховані фактори, які впливають на якість ВП, а саме: будівлі та приміщення, персонал та його кваліфікація,

сировинні матеріали, обладнання, організація й проведення технологічного процесу, документація, контроль за процесом виробництва і контроль якості готової продукції тощо.

Комісія ЄС прийняла дві директиви, що встановлюють принципи та правила GMP ЛЗ та ВП. Директива 2003/94/ЄС стосується ЛЗ для людини, а Директива 91/412/ЄЕС — ЛЗ для застосування у ветеринарії, тобто ВП. Докладні правила (вимоги), які узгоджуються з принципами Директиви 91/412/ЄЕС [11], викладені в «Методичних рекомендаціях щодо основних правил належної практики виробництва та контролю якості ветеринарних препаратів», яку використовуватимуть для оцінювання заяв на одержання ліцензій на виробництво і на підставі якої інспектуватимуть виробників ВП в Україні [2, 6, 7].

Метою даної роботи є обґрунтування потреби запровадження принципів і засад GMP в Україні для налагодження процесу постійного виробництва ВП із заданими функціональними характеристиками, які відповідають таким, що задекларовані в реєстраційному досьє. Це дозволить створити умови для випуску вітчизняних конкурентоспроможних ВП гарантовано високої якості, виведення їх на ринки країн близького і далекого зарубіжжя, а також дасть можливість участі підприємств України в міжнародних тендерах.

Наукове обґрунтування концепції впровадження засад і принципів GMP на вітчизняних підприємствах, які випускають ВП та формування системи управління якістю виробництва ВП в Україні. Для цього було вивчено 150 доступних джерел інформаційних потоків, особливо тих, у яких відображений міжнародний досвід застосування системи Належної Виробничої Практики на фармацевтичних підприємствах; проведено аналіз шести нормативних документів, які були затверджені в Україні протягом 2000–2013 рр.; узагальнено досвід виробників ВП, який висвітлювався під час семінарів-тренінгів та обговорювався під час проведення міжнародних та загальноукраїнських конференцій.

Вирішення цієї багатогранної і складної проблеми диктує необхідність послідовного розв'язання низки завдань, пов'язаних із реконструкцією виробничих будівель та приміщень, навчання персоналу, вдосконалення технологічного процесу виробництва із застосуванням сучасного обладнання, запровадження всіх етапів контролю цього процесу та готового продукту на основі використання специфічних, чутливих та валідних методів дослідження, чіткого оформлення документації, що дозволяє попередити помилки і відстежити всі етапи виробництва конкретної серії (партії) продукції.

Підприємства-виробники ВП повинні мати всі засоби для GMP, а саме:

- персонал, який має відповідну кваліфікацію;
- відповідні приміщення та площі;
- необхідне обладнання, матеріальне забезпечення та правильне його обслуговування;
- належні пакувальні матеріали (контейнери, тару, первинні пакування, етикетки);
- затверджені методики та інструкції, відповідно до фармацевтичної системи якості;

б) відповідне зберігання й транспортування готових ВП.

Інструкції та методики мають бути викладені у формі розпоряджень, чітко, однозначно і конкретно застосовані до наявних засобів. Процедури повинні виконуватись правильно, а оператори повинні бути навчені правильному їх виконанню. Під час всіх стадій виробництва і контролю повинні складатись протоколи рукописним способом і/або з використанням приладу, який записує, що є документальним підтвердженням того, що справді проведені всі стадії, яких вимагають встановлені методики та інструкції, а також і те, що кількість і якість виготовлених ВП відповідають запланованим нормам.

Відповідно до вимог GMP на підприємствах-виробниках повинні проводитись регулярний і періодичний контроль якості продукції всіх зареєстрованих ВП, систематичний перегляд виробничих процесів, з урахуванням набутого досвіду. На кожному підприємстві, що випускає ВП, повинен бути відділ контролю якості, незалежний від інших підрозділів. Керівник цього відділу повинен мати необхідний досвід та кваліфікацію. До відділу контролю

якості відносяться одна або кілька контрольних лабораторій. Для виконання своїх функцій відділ повинен бути забезпеченим усіма необхідними ресурсами.

Цілі, які визначає контроль якості ВП, полягають у підтвердженні і встановленні:

- 1) стабільності існуючого процесу виробництва;
- 2) відповідності специфікацій для сировини і готової продукції;
- 3) встановленні способів удосконалення якості ВП і процесу їх виробництва.

Контроль якості ВП групується за їх лікарськими формами, здійснюється щорічно і попередні перегляди беруться до уваги. Гарантами своєчасності і точності проведення переглядів якості ВП є уповноважені особи і власники реєстраційних посвідчень.

Критичні стадії виробничого процесу й істотні зміни процесу повинні пройти валідацію. Будь-які значні відхилення повинні бути внесені до протоколів, з метою визначення основних причин та здійснення відповідних коригувальних та запобіжних дій.

Відповідно до вимог GMP виробники ВП повинні визначити, яка робота з валідації необхідна для підтвердження контролю критичних аспектів конкретних здійснюваних на підприємстві операцій. Зазначається, що для визначення напрямку проведення й обсягу валідації слід використовувати підхід, що базується на оцінюванні ризиків [1, 9].

Валідацію процесів виробництва за методологією функціонального моделювання IDEF0 [1] можна назвати, наприклад, таким чином: «Здійснювати валідацію виробничих процесів». Ресурси, необхідні для реалізації процесу (mechanism, IDEF0), — це відповідний компетентний персонал, інфраструктура, інструменти й засоби здійснення валідаційної діяльності. Важливо зазначити, що такий процес не додає цінності продукту, що виготовляється, і не впливає на його якість — він лише надає документальні підтвердження стабільності процесу за умов забезпечення певних параметрів його проведення і, відповідно, відносну впевненість у відповідності результату процесу (виробництва ВП) згідно із встановленими вимогами [12, 13]. З метою виконання підприємством вимог GMP і прийняття необхідних заходів з усунення недоліків повинно проводитись самоінспектування.

Впровадження GMP на підприємстві вимагає суттєвих зусиль керівного персоналу і всього колективу, необхідно по-новому вчитися, перебудовувати свою роботу, вкладати у виробництво кошти на будівництво, закупівлю обладнання, навчання персоналу та ін. Фармацевтичний сектор України з виробництва ЛЗ стоїть на шляху цивілізованого розвитку, і така зміна позитивна, хоча багато в чому і болюча для тих, хто не зробив цей вибір вчасно, коли робота за правилами GMP ще була добровільною [8]. Враховуючи, що виробництво ЛЗ для гуманної медицини в Україні здійснюється на засадах GMP, оскільки знаходиться під регуляторним контролем Держлікслужби, а Державна інспекція з контролю лікарських засобів МОЗ України (її структурний підрозділ) є членом Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S), то ліцензія на виробництво видається за умов дотримання правил Належної Виробничої Практики [14]. Отже, виробництво ВП в Україні також повинно відповідати зазначеним вимогам, оскільки ці підприємства належать до фармацевтичного сектору, а вимога до підвищення якості ВП, яка визначає їх ефективність і безпеку є важливою в умовах підвищення попиту та збільшення частки ринку ВП вітчизняного виробництва. Безпека і ефективність ВП визначається їх якістю, яка встановлена у реєстраційній документації та фармакопеї. Якість ВП визначена у стандартах виробництва, шляхом дотримання правил GMP, при дистрибуції — визначається правилами Належної Дистрибуторської Практики (GDP), при роздрібній реалізації — правилами Належної Фармацевтичної Практики (GPP).

Ефективність та безпека ВП підтверджується на етапах доклінічних та клінічних випробувань, причому безпека ВП, на відміну від ЛЗ, виявляє вплив не тільки на здоров'я тварин, які отримують ці препарати, але й на обслуговуючий персонал, власників тварин, які з ними контактують та довкілля (контамінація залишками ВП води, повітря, ґрунту). Об'єктивність результатів цих досліджень підтверджується при дотриманні правил Належної Лабораторної Практики (GLP) та Належної Клінічної Практики (GCP), відповідно. Побічні

ефекти після виведення на ринок ВП відслідковуються системою фармаконагляду ветеринарних лікарських препаратів. Тобто існує чіткий зв'язок та логічна взаємодія між окремими групами нормативних документів, що вимагає прийняття та постійної актуалізації нормативних документів на рівні Державної ветеринарної та фітосанітарної служби. На кожному підприємстві-виробнику ВП повинна бути своя система виробничої документації, при розробці якої підприємство виступає як суб'єкт стандартизації. Це й складає основу системного підходу до проблеми управління якістю, а саме — запровадження принципів GMP, без якої не можна подолати технологічні бар'єри при виході вітчизняних виробників на міжнародний ринок, забезпечити і гарантувати якість продукції, встановити технічні бар'єри для неможливості розміщення на ринку неякісних ВП.

## ВИСНОВКИ

1. Міжнародний досвід підтверджує, що тільки на засадах і правилах GMP серійне виробництво ВП дозволяє отримати протягом тривалого періоду часу продукцію, яка відповідає сучасним вимогам якості, задекларованим у реєстраційних досьє та інших нормативних документах, які регламентують характеристики ВП. Високий рівень вимог до якості та безпечності виробництва та реалізації ВП, прийнятий в країнах ЄС та задокументований у відповідних постановах, визнається не лише у країнах-членах ЄС, а й у більшості країн світу. Поступово на шлях впровадження норм і правил ЄС переходять більшість країн світу, в т. ч. і країни СНД. Так Республіка Молдова постановою уряду № 93 від 15.02.12 «Про затвердження Правил належної практики виробництва ліків ветеринарного призначення» зробила кроки, необхідні для використання відповідних Директив ЄС [15]. Подібні проекти розробляються в рамках Митного союзу між Росією, Казахстаном і Білоруссю [16].

2. Отже, маючи успішний досвід впровадження правил GMP і GDP стосовно ЛЗ для людей, вважаємо, що впровадження цих правил у ветеринарній медицині України є нагальним питанням та вимогою часу. Враховуючи той факт, що підготовчий період впровадження правил GMP і GDP для ЛЗ для людей тривав майже 10 років, у ветеринарній медицині цю роботу треба розпочинати негайно.

## **PRODUCTION OF VETERINARY MEDICINE BY GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP) — STRATEGY QUALITY ASSURANCE AND COMPLIANCE WITH INTERNATIONAL STANDARDS**

*Y. Kosenko, L. Zaruma, L. Kalynovska, G. Stefanyshyn, O. Shkilnyk*

National Agency of Veterinary Medicinal Products and Fodder Additives

## S U M M A R Y

The article deals with the need to introduce the principles of GMP in Ukraine for establishing process quality production of veterinary drugs, study concept implementation of the principles of GMP for domestic enterprises to guarantee the harmlessness and quality of each unit of the veterinary medicinal product during production.

**ПРОИЗВОДСТВО ВЕТЕРИНАРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЗА ПРИНЦИПАМИ  
НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ (GMP) — СТРАТЕГИЯ  
ГАРАНТИИ КАЧЕСТВА И СООТВЕТСТВИЯ ТРЕБОВАНИЙ  
МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ**

*Ю. М. Косенко, Л. Е. Зарума, Л. В. Калиновская, Г. С. Стефанишин, О. С. Шкильник*

Национальное агентство ветеринарных препаратов и кормовых добавок

**А Н Н О Т А Ц И Я**

В статье раскрыта необходимость введения Надлежащей производственной практики в Украине для обеспечения процесса качественного производства ветеринарных препаратов, обосновано концепцию внедрения принципов GMP на отечественных предприятиях для гарантии безопасности и качества каждой единицы ветеринарного лекарственного средства при производстве.

**Л І Т Е Р А Т У Р А**

1. *Елиферов В. Г.* Процессный подход к управлению. Моделирование бизнес-процессов / В. Г. Елиферов, В. В. Репин. — М.: РИА «Стандарты и качество», 2004. — 408 с. — ISBN 5-94938-018-5.
2. Методичні рекомендації щодо основних правил належної практики виробництва та контролю якості ветеринарних препаратів. — Електронний ресурс. — Режим доступу: <http://www.vet.gov.ua/node/1819>.
3. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой. — К., 1999.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2010. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: Моріон, 2010. — 238 с.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. — К.: Моріон, 2013. — 319 с.
6. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2009 року № 95. — Наказ МОЗ України від 18.07.2013 № 617.
7. Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів. — Наказ МОЗ України від 16 лютого 2009 року № 95.
8. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами. — Наказ МОЗ України № 723 від 31.10.2011 зі змінами і доповненнями, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 7 грудня 2011 р. за № 1420/20158.
9. *Тахтаулова Н. О., Коваленко С. М., Лебединець В. О.* Організаційне забезпечення валідаційних робіт на промислових фармацевтичних підприємствах. Частина I. Розробка організаційної структури валідаційних робіт // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2009. — № 2(4). — С. 10–15.
10. Фармацевтична енциклопедія. Видання друге / Голова ред. ради В. П. Черних. — К.: МОПІОН, 2010. — 1632 с.
11. Commission Directive 91/412 EEC 23.07.1991 // Official Journal of the European Communities. — No L 228/70. — 17.8.91.
12. Good Manufacturing Practice for Pharmaceutical Products: Main Principles. — World Health Organization technical Report Series. — 2003. — № 908. — 120 p.

13. Guidance for Industry. Process Validation: General Principles and Practices U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). — 2008. — 20 p.

14. PIC/S Recommendations PI 006-3 «Validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation; Cleaning validation». — 2007. — 26 p.

15. <http://lex.justice.md>

16. <http://www.sovet-ts.ru/novosti/374>.