

**Министерство здравоохранения Республики Казахстан
НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»**

Каюпова Ф.Е., Жалмагамбетова А.А.

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОЦЕССА ИНСПЕКТИРОВАНИЯ
СУБЪЕКТОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В РАМКАХ
ЕАЭС
(Методические рекомендации)**

Алматы, 2025 г

УДК: 615.2:380.13

ББК: 65.9

Рецензенты:

Жакипбеков К.С. –доктор PhD, ассоц.профессор, заведующий кафедрой «Организации, управления и экономики фармации и клинической фармации» НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова»

Орақбай Л.Ж. – д.м.н., ассоц. профессор, и.о. заведующего кафедрой «Гигиены и эпидемиологии», Казахстанско-Российский медицинский университет

Авторы:

Каюпова Ф.Е. – канд.фарм.наук, заведующая кафедрой «Фармация» НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет» (farida_temir@mail.ru);

Жалмагамбетова А.А. - преподаватель кафедры «Фармация» НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет» (ainurmed@bk.ru).

Настоящие методические указания описывают методические указания по оптимизации проведения фармацевтических инспекций на соответствие правилам надлежащих фармацевтических практик. Методические рекомендации предназначены для специалистов фармацевтической деятельности, студентов, магистрантов и докторантов, занимающихся вопросами фармацевтических инспекций.

Утверждено и одобрено на заседании Ученого совета НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет».

Протокол №7 от «28» февраля 2025 г.

Каюпова Ф.Е., Жалмагамбетова А.А. 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ	4
НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	8
Использование оценочных листов, предназначенных для инспекторов и инспектируемых субъектов в аудитах GxP.....	8
Анализ реестров держателей сертификата GxP	11
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	16

Предисловие

В рамках соискания степени магистра здравоохранения и выполнения магистерской работы нами были созданы методические рекомендации по совершенствованию процесса инспектирования субъектов фармацевтической деятельности в рамках ЕАЭС.

Данные методические рекомендации носят рекомендательный характер и разработаны для рассмотрения описанных изменений или дополнений к существующим документам или процедурам.

В методических рекомендациях отмечено о необходимости утверждения и использования единых оценочных листов для инспекторов и субъектов фармацевтической деятельности. Оценочные листы необходимы для подготовки субъектами к предстоящей инспекции. Также, в методических рекомендациях имеется образец веб-сайта, на котором в открытом доступе будет отражена информация о реестре держателей сертификатов GxP и действующих фармацевтических инспекторах.

Для обеспечения населения качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами и медицинскими изделиями необходимо начать с соблюдения производителями правил надлежащей производственной практики GMP. Ведь если лекарственное средство не произведено в надлежащих условиях, то соблюдение надлежащих правил объектами оптовой и розничной реализации лекарственных средств не будет значимо для качества реализуемого лекарственного средства.

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В методических рекомендациях использованы ссылки на следующие нормативные документы:

Послание Главы государства народу Казахстана от 17 января 2014 года «Казахстанский путь – 2050: единая цель, единые интересы, единое будущее»;

Указ Президента Республики Казахстан от 15 февраля 2018 года № 636 «Обутверждении Стратегического плана развития Республики Казахстан до 2025 года и признании утратившими силу некоторых указов Президента Республики Казахстан»;

Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 7 июля 2020 года № 360-VI;

Постановление Правительства Республики Казахстан от 26 декабря 2019 года № 982 «Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020 – 2025 годы»;

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года № ҚР ДСМ-9 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций по надлежащим фармацевтическим практикам»;

Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15 «Об утверждении надлежащих фармацевтических практик».

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

ЕС	Европейский союз
ЛС	Лекарственные средства
ЕАЭС	Евразийский экономический союз
МИ	Медицинские изделия
КазНМУ	Казахский Национальный медицинский университет
НЦЭЛС	РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
МЗ	Министерство здравоохранения
НПА	Нормативно-правовые акты
GxP	Надлежащие фармацевтические практики
GMP	Надлежащая производственная практика
GPP	Надлежащая фармацевтическая практика
FDA	Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, ветеринарии, а также косметическими, табачными и иными изделиями на территории Соединенных Штатов Америки
EMA	Европейское агентство лекарственных средств
PIC/S	Схема сотрудничества в области фармацевтической инспекции (Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme)

ВВЕДЕНИЕ

Основой задачей системы здравоохранения является защита здоровья населения путем обеспечения их надлежащей медицинской и фармацевтической помощью. Надлежащая фармацевтическая помощь предполагает не только наличие на рынке безопасных, качественных и эффективных лекарственных средств, но и отсутствие фальсифицированных и незарегистрированных лекарственных средств и медицинских изделий. Данная процедура осуществляется благодаря тщательному контролю фармацевтического рынка со стороны регуляторного органа. [1]

В фармацевтической практике проверка качества ЛС и МИ включает в себя полную оценку и тестирование их, дабы убедиться в том, что они соответствуют требуемым стандартам, которые известны как надлежащие фармацевтические практики GxP. В целом, процедура определения соответствия ЛС и МИ надлежащим стандартам включает в себя несколько этапов, которые мы рассмотрим подробнее.

В первую очередь фармацевтический продукт должен удовлетворять потребности пациентов. То есть любое лекарственное средство или медицинское изделие должно соответствовать своему непосредственному назначению. Далее, немаловажным критерием для лекарственного средства и медицинского изделия является наличие срока годности, по истечении которого данная продукция применению не подлежит. Также, чтобы убедиться в том, что все лекарственные средства соответствуют требуемым стандартам, на образцах лекарств проводят соответствующие испытания. [3] Это одна из проверок, которая гарантирует достижение желаемого качества. Затем, следует проверка содержания фармацевтического продукта, которая дает нам четкую информацию о составе продукта. Кроме того, необходимым критерием качества лекарства является отсутствие в нем вредных добавок, применение которых может привести к нежелательному исходу. В целом, для обеспечения качества лекарственного средства выполняется ряд мероприятий, ведь выявление дефектов – это одно из самых основных направлений деятельности по обеспечению качества. Продукция, не соответствующая требуемым стандартам качества маркируется соответствующим образом, и запрещается к применению.

Как показано выше, проверка качества лекарственного средства и медицинского изделия проводится в целях обеспечения национальной безопасности. [1]

Ввиду необходимости обеспечения национальной безопасности проводятся фармацевтические инспекции на соответствие стандартам надлежащих фармацевтических практик GxP.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОЦЕНОЧНЫХ ЛИСТОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ИНСПЕКТОРОВ И ИНСПЕКТИРУЕМЫХ СУБЪЕКТОВ В АУДИТАХ GxP

Пункты в чек-листах GxP обычно сгруппированы по такой системе, чтобы отразить требования на различных этапах работы инспектируемого субъекта. Аудитор проверит несколько подпунктов, связанных с требованиями GxP, в рамках каждой системы. Аудит, проведенный с использованием неполного контрольного списка, может дать ненадежные результаты, в результате чего субъекту фармацевтической деятельности может быть выдано заключение не соответствующее действительности.

Для поддержания требований международных стандартов GDP, GPP, лекарственные средства должны быть произведены в условиях GMP [4], поэтому составленный чек-лист для проведения инспектирования субъектов на соответствие требованиям стандарта надлежащей производственной практики GMP должен охватывать все процедуры.

Контрольный список является популярным инструментом, помогающим аудитору GMP в проведении тщательного, систематического и последовательного аудита. Важно, чтобы на любой список вопросов, будь то в формате «отметок» или открытых вопросов, были даны ответы с комментариями и использовались в качестве инструмента, а не всего аудита. Если аудит должен выполнять как свои задачи по соблюдению требований, так и образовательные задачи, используемый контрольный список должен оказывать помощь, а не препятствовать [5].

Контрольный список, однако, не должен заменять надлежащего планирования и создания атмосферы сотрудничества до начала аудита. Нужно рассмотреть преимущества использования хорошо подготовленного контрольного списка. Это гарантирует, что аудитор задаст большинство важнейших вопросов, необходимых для удовлетворения требований GMP, и при надлежащей подготовке это поможет аудитору сосредоточиться на важных вопросах и не акцентировать внимание на мелких деталях.

Вопросы в подготовленном списке могут, по замыслу, быть более объективными, чем те, которые импровизированно задает аудитор, даже опытный аудитор. Подготовленные вопросы указывают тем, чьи отделы или функции подвергаются аудиту, что аудитор готов провести систематический аудит.

Из-за стремления извлечь максимальную пользу из любого документа нетрудно представить контрольные списки или списки подготовленных вопросов, которые давно пора обновить, реорганизовать или вообще пересмотреть. При широкой доступности текстовых редакторов и настольных издательских программ нет веских причин, по которым листы вопросов или контрольные списки не следует обновлять или пересматривать по мере необходимости. Контрольный список должен быть легко читаемым, удобным в использовании и быть организован логическим образом. Поскольку ответы на вопросы лягут в основу аудиторского отчета, организация важна вдвойне.

Прежде чем приступить к пересмотру, обсудите текущий контрольный список с аудиторами и получите их идеи по улучшению. Группа, ответственная за аудит, должна сохранить копию последнего контрольного списка на диске, чтобы в будущем можно было вносить изменения без необходимости подготовки совершенно нового документа.

Если не подготовлен и не распространен общекорпоративный список терминологии, контрольный список аудита может включать список определений для обеспечения согласованности ответов. В контрольном списке должно быть достаточно места для ввода ответов, комментариев и замечаний. Вопросы контрольного списка должны включать ссылку на GMP, либо на конкретную часть регламента, либо на номер страницы преамбулы. Это может послужить бесценной перекрестной ссылкой для аудитора и может послужить для информирования тех, кто подвергается аудиту, если какое-либо требование не понято [8].

Хорошо подготовленный контрольный список будет включать инструкцию о том, как его следует использовать. Например, на определение адекватности письменной процедуры нельзя ответить простыми вопросами «да/нет». Даже правильное определение того, что письменная процедура существует, не подтверждает, что процедура актуальна, адекватна или выполняется с надлежащей документацией. Аудитору следует дать указание начать с такого вопроса, как «покажите мне, как работает [конкретная] процедура». Следуя каждому шагу, чтобы подтвердить, что процедура выполняется и адекватна конкретной задаче, аудитор может затем ответить на конкретные вопросы «да/нет» относительно определенной процедуры. Некоторые вопросы, как указано в этом примере, не являются вопросами для интервью [5].

Быстрый просмотр журнала документов и процедур даст хорошее представление о том, как часто обновлялись процедуры. Если процедуре более двух лет, аудитор должен задать вопрос, произошли ли какие-либо изменения. Аналогичным образом, если для собеседования был создан надлежащий «климат», аудитор должен заручиться сотрудничеством в выявлении потенциальных проблемных областей, спросив: «Есть ли у вас проблемные области, которые вы хотели бы, чтобы я изучил?» Аудиторам необходимо наблюдать, сравнивать наблюдения и заносить комментарии и выводы в отведенное место в контрольном списке или в тетрадь в переплете. Эти комментарии окажутся бесценными при подготовке аудиторского отчета, и они выходят далеко за рамки информации, которая может быть передана в ответах на вопросы «да/нет» [5].

Избегать нужно предложений поместить наблюдения в рейтинговую шкалу. Аудитор должен быть обеспокоен адекватностью средств, контроля, процедур и документации, которые соответствуют требованиям GMP (как минимум) или корпоративным требованиям, если они более строгие.

Рейтинговые шкалы являются потенциальным источником разногласий, и рейтинг может сильно вводить в заблуждение. Трудно

применить оценку к отделу или учреждению, если у вас нет надежной компьютерной модели, которая придает надлежащий вес каждому оцениваемому элементу и подробным критериям для присвоения баллов. Если во время аудита каким-то образом упускается из виду одна серьезная проблема, и ложное чувство безопасности, таким образом, обеспечивается высокой, но неточной оценкой, недостаток может оставаться незамеченным до тех пор, пока инспектор не выявит его в установленной форме. Нередко добросовестные руководители хотят получить количественный ответ на вопрос «как у нас дела», но этот ответ трудно поддается количественной оценке. Лучше всего похвалить такого менеджера за те области, которые находятся под контролем, и сказать, что никаких недостатков замечено не было. Очевидно, что «политика» обсуждения аудита могла бы стать предметом пространной статьи [8].

Поскольку контроль качества сопряжен с затратами для любого производителя лекарств, продуктов питания или медицинского оборудования, нет смысла стремиться к «превосходству», когда адекватный контроль обеспечивает весь необходимый для обеспечения безопасности, чистоты и эффективности продукта. Многие производители хотят чего-то большего, чем «адекватная» система, подразумевающая минимальное соответствие нормативным требованиям. Таким образом, «адекватный» или «соответствует требованиям» может означать значительно больше в компании, приверженной качеству, чем в той, которая стремится только к минимальному соответствию требованиям.

Контрольный список аудита GMP является одним из наиболее эффективных инструментов, доступных импортерам для оценки готовности их поставщика к проверке инспекторов. Но подготовка контрольного списка аудита - непростая задача. Создание, внедрение и ведение подробного контрольного списка может занять много времени. И последствия отсутствия требования в контрольном списке могут быть серьезными. Вы можете провалить свою следующую проверку и столкнуться с серьезными нормативными последствиями в будущем.

Сторонний аудитор, обладающий опытом в каждой из этих отраслей, может помочь вам разработать эффективный контрольный список аудита GMP. Как только вы составите контрольный список, обязательно предоставьте его своему поставщику, чтобы он мог начать подготовку и улучшить соответствие требованиям GMP [7].

В Приложении указаны разработанные нами оценочные листы для производителей лекарственных средств.

АНАЛИЗ РЕЕСТРОВ ДЕРЖАТЕЛЕЙ СЕРТИФИКАТА GPP

Согласно приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года № ҚР ДСМ-9 «Об утверждении правил проведения фармацевтических инспекций по надлежащим фармацевтическим практикам» информация о субъектах инспектирования, успешно получивших сертификат вносится государственным органом в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий в Реестр держателей сертификата на соответствие надлежащим фармацевтическим практикам по утвержденным данным приказом форме в течение трех рабочих дней.

Данный Реестр публикуется на официальном сайте Комитета контроля медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан. Данная информация находится в открытом доступе. Данные субъектов держателей сертификата внесены в таблицу в форме Microsoft Office Excel. Данные актуализируются ежемесячно и содержит в себе информацию по наименованию субъекта, адресу объекта, виду занятия фармацевтической деятельности, дате выдачи и сроку годности сертификата на соответствие надлежащим фармацевтическим практикам.

В процессе написания данной магистерской диссертации был проведен анализ реестра держателей сертификата. Однако в связи с прошедшими реорганизациями государственного органа в сфере оборота лекарственных средств и медицинских изделий была найдена информация за прошедшие 5 лет. В этой связи был проведен анализ реестра держателей данные которых приведены ниже на рисунках 1-4.

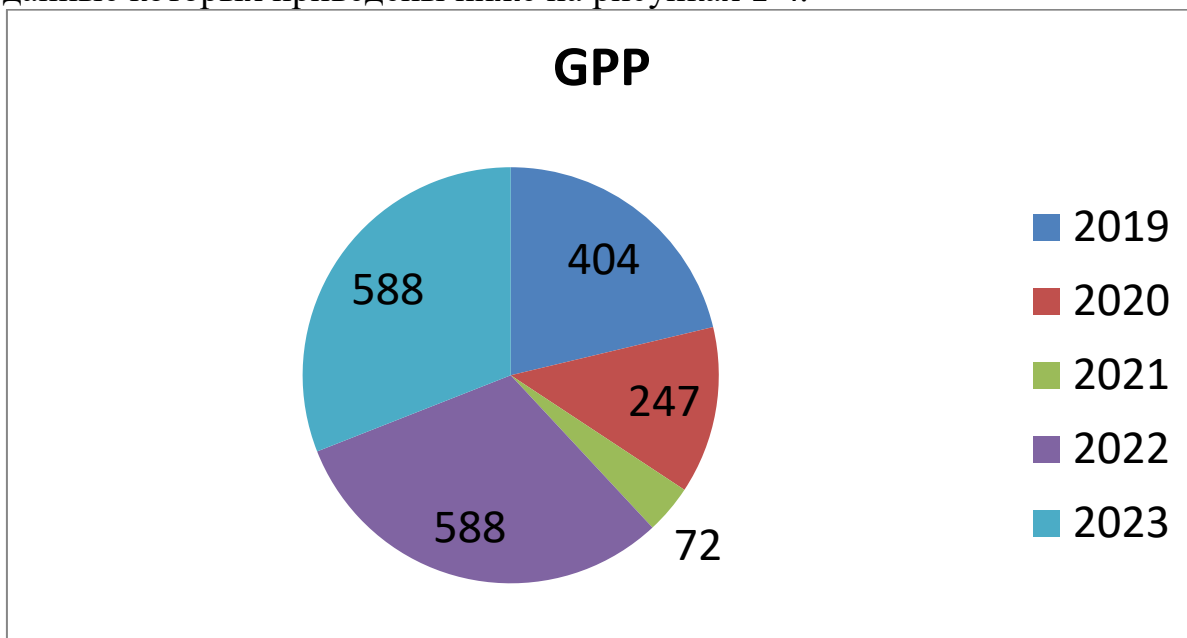


Рисунок 1- Реестр держателей сертификата GPP.

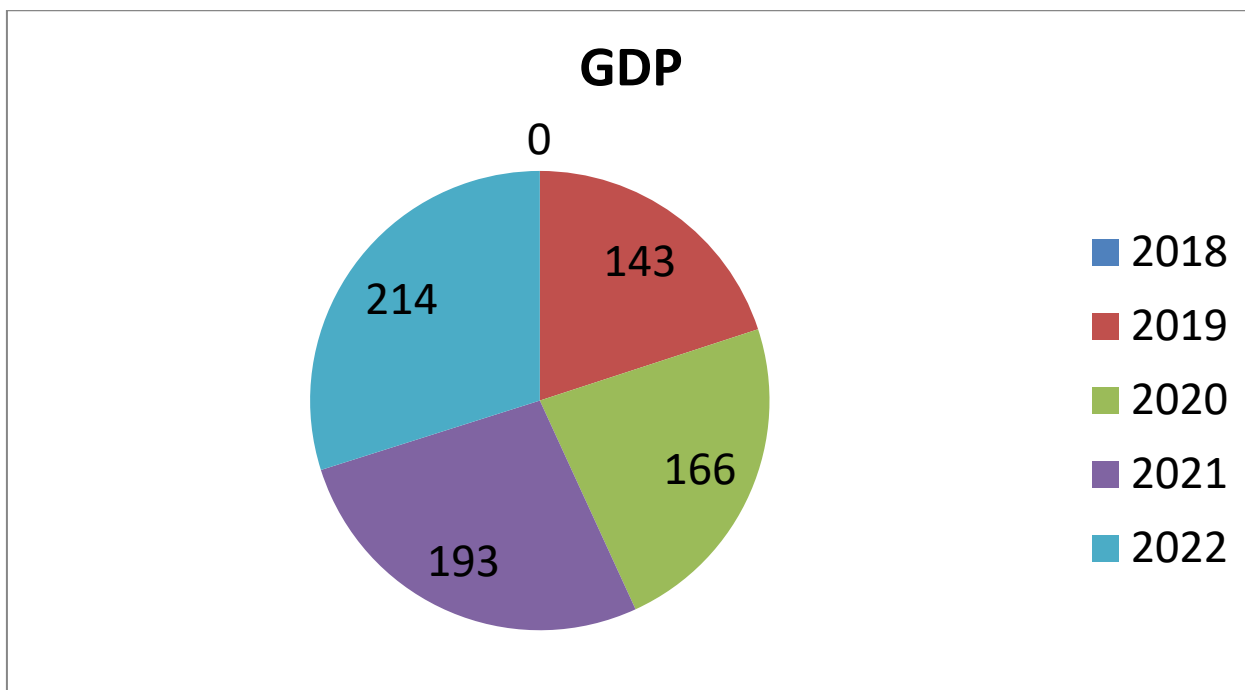


Рисунок 2- Реестр держателей сертификата GDP.

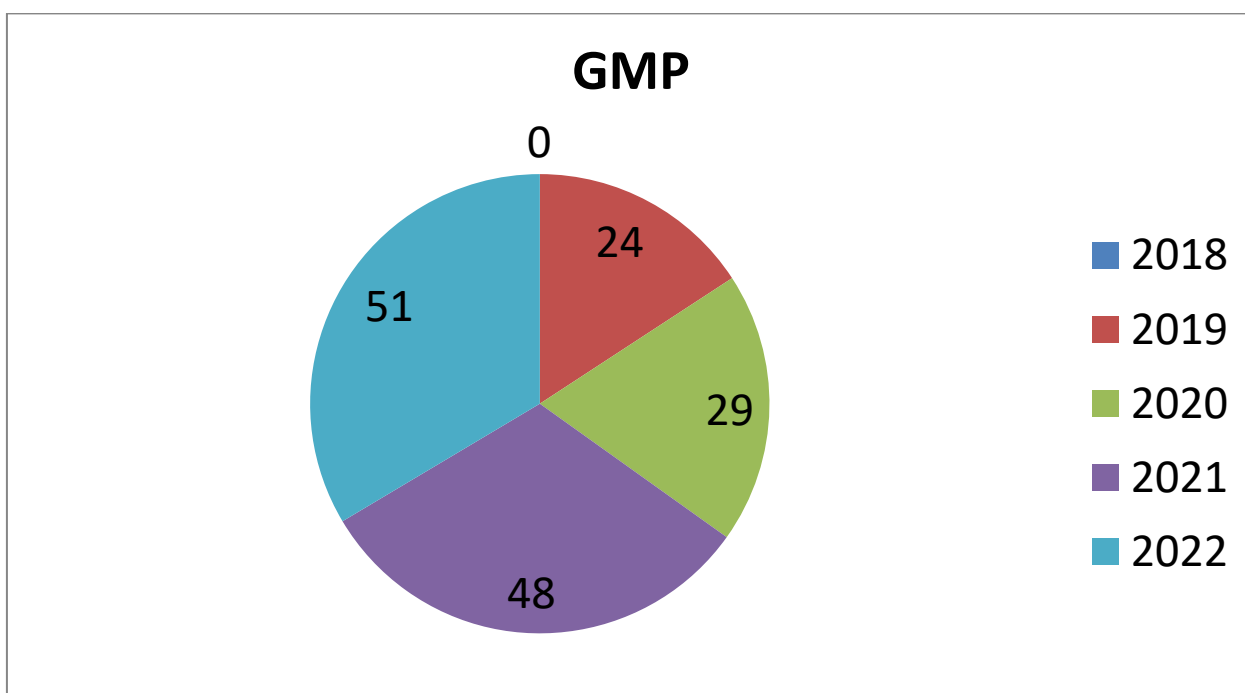


Рисунок 3- Реестр держателей сертификата GMP.

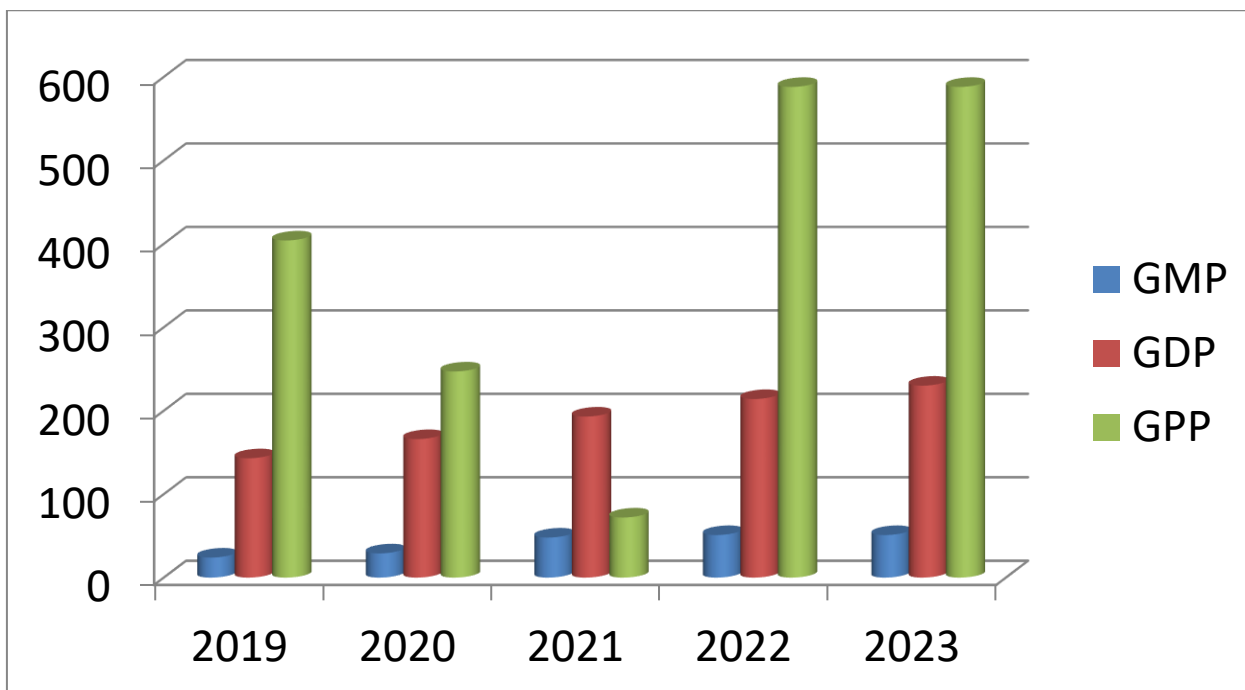


Рисунок 4- Реестр держателей сертификатов по годам.

Также, нами был проведен сравнительный анализ количества объектов в целом и количества объектов, имеющих сертификаты GxP. Для примера были взяты Карагандинская область, Кызылординская область и г. Шымкент. Выбор этих областей мотивируется тем, что сотрудниками данных регионов были опубликованы отчеты о деятельности Департаментов за 2021 год. Ниже на рисунках представлена информация об общем количестве объектов и количестве объектов, имеющих сертификаты GxP.

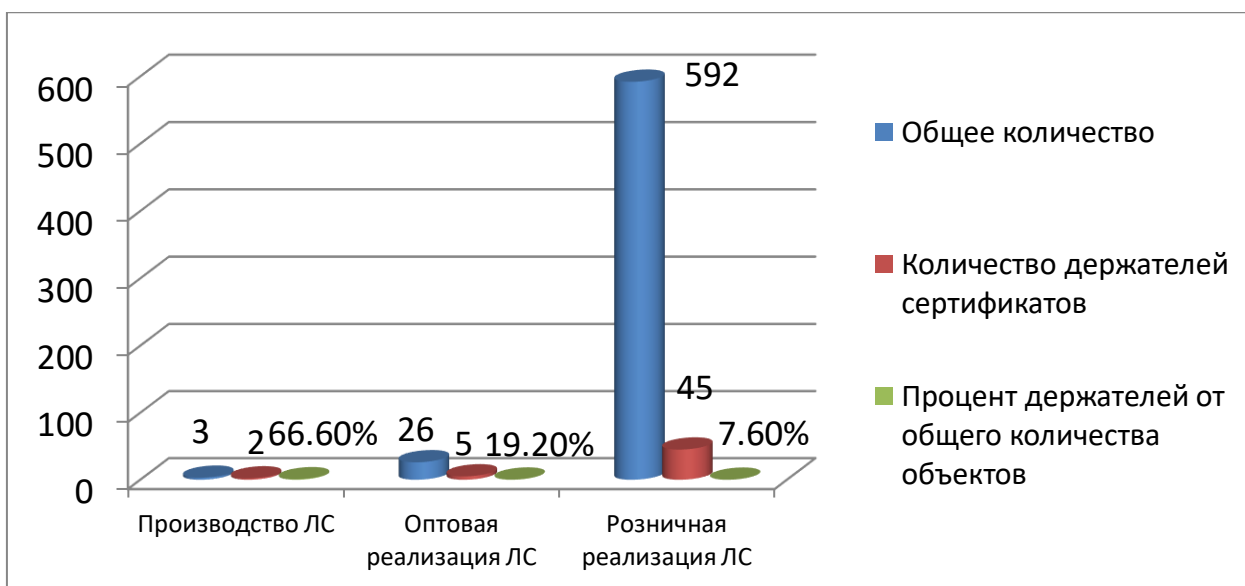


Рисунок 5- Реестр держателей сертификатов по Карагандинской области

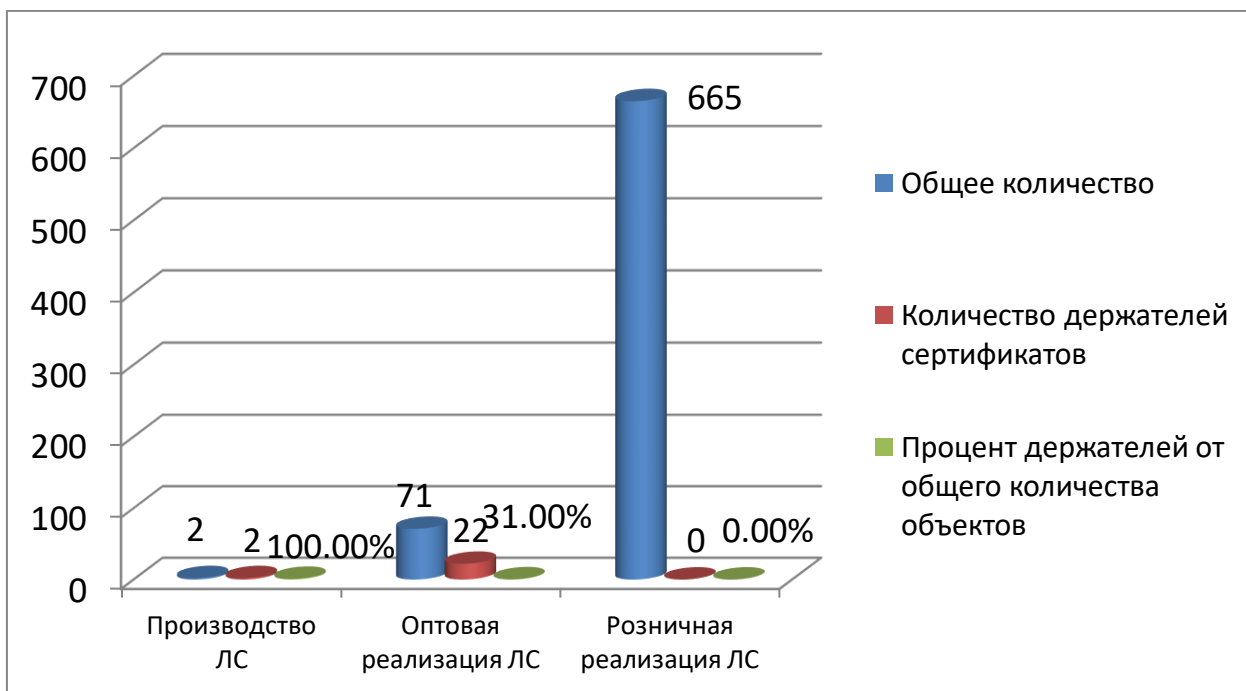


Рисунок 6- Реестр держателей сертификатов по городу Шымкент

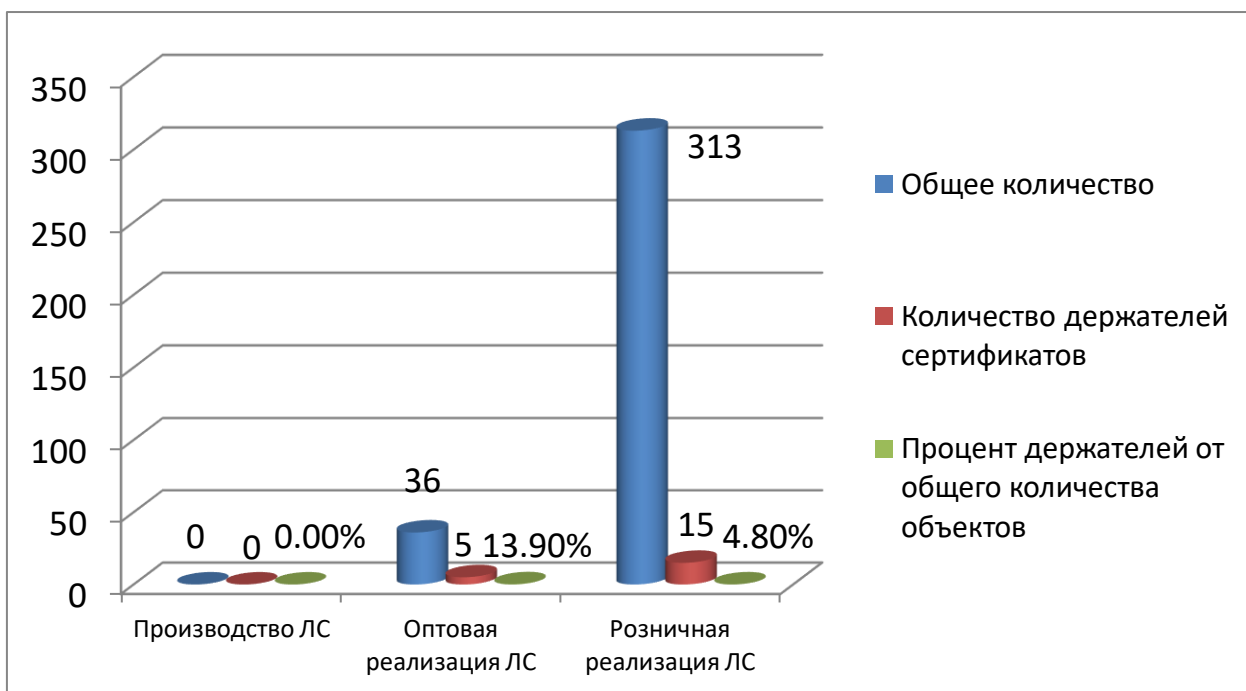


Рисунок 7- Реестр держателей сертификатов по городу Шымкент

Согласно официальных данных за 2021 год, было выявлено, что за период с 2022-2023 годы количество фармацевтических субъектов, получивших сертификаты GPP заметно возросло. Это может быть связано с тем, что согласно утвержденного законодательства объекты

фармацевтической деятельности должны соответствовать международным требованиям обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных средств.

В 2018 году на территории РК было зарегистрировано около 5000 аптек, но ни один объект не имел сертификата на соответствие требованиям правил надлежащей аптечной практики. На сегодняшний день сертификаты имеют более 500 аптек, что означает увеличение вовлеченности объектов фармацевтической деятельности в укрепление национальной безопасности РК.

Также, было выявлено уменьшение, а затем увеличение количества держателей сертификатов. Это может быть связано с тем, что многие субъекты фармацевтической деятельности не полностью понимают значимость соответствия международным стандартам, кроме того многие субъекты фармацевтической деятельности не имеют представления о процессе инспектирования и вопросам инспекторов. В связи с этим следующие главы диссертации посвящены созданию унифицированных оценочных листов и методических рекомендаций.

Список литературы

1. Постановление Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725 «Об утверждении национального проекта «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая нация».
2. Обзор казахстанской системы здравоохранения: итоги 2020 года и планы на 2021-й <https://primeminister.kz/ru/news/reviews/obzor-kazahstanskoy-sistemy-zdravoohraneniya-itogi-2020-goda-i-plany-na-2021-y-271128>.
3. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы.
4. Ban E. et al. Pharmaceutical GMP inspection: case study of USA and EU //Yakhak Hoeji. – 2019. – Т. 63. – №. 1. – С. 15-23.
5. Geyer A. R. C., Sousa V. D., Silveira D. Quality of medicines: Deficiencies found by Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) on good manufacturing practices international inspections //PLoS One. – 2018. – Т. 13. – №. 8. – С. e0202084.
6. Gee A. P. FDA Inspections //Cell Therapy. – Springer, Cham, 2022. – С. 145-160.
7. Орлов В. А., Шестаков В. Н. Проблемы классификации несоответствий требованиям GMP: регуляторный опыт //Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2019. – №. 1-2. – С. 48-54.
8. Zhang M. et al. Which inspection approach is better to prevent drug fraud: announced or unannounced? //Journal of Systems Science and Complexity. – 2018. – Т. 31. – №. 6. – С. 1571-1590.
9. Doiphode V. N., Ghayal A. S. GOOD MANUFACTURING PRACTICE (GMP) FOR PHARMACEUTICAL PRODUCTS //Journal homepage: www.ijrpr.com ISSN. – Т. 2582. – С. 7421.