



НАЛЕЖНА ВИРОБНИЧА ПРАКТИКА

У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ПРОМИСЛОВOSTІ

Робочий документ 3, підготовлений для семінару "Відстеження
фармацевтичних препаратів у Південній Азії",

2-3 липня 2007 року, Единбурзький університет

Фінансер: ESRC/DFID

Ведучі автори: Петра Брхлікова, Лан Характер та Еллісон Поломок, за участю
Соуміти Басу, Саміти Бхаттарай, Абхіджіта Дас Гупта, Стефан Екса, Патрісії Джеффрі,
Роджера Джеффрі, Ніту Сінгха та Мадхусудана Шарми Субеді

<http://www.health.ed.ac.uk/CIPHP/ourresearch/DFIDESRCtraps.htm>

1. Цілі

Метою нашого дослідження є аналіз регулювання, виробництва, розподілу та споживання фармацевтичних препаратів у двох країнах Південної Азії, а саме в Індії та Непалі, а також розуміння контексту використання фармацевтичних препаратів у Південній Азії. Ця робота присвячена ролі регулювання та його дотримання в Індії та Непалі стосовно однієї конкретної нормативної вимоги — Належної виробничої практики (GMP)¹ — керівних принципів, що регулюють виробництво, розподіл та постачання лікарських засобів.

Дотримання належної виробничої практики є необхідною умовою для отримання дозволу на продаж, іншими словами, вітчизняні та іноземні виробники фармацевтичних компаній не можуть продавати або реалізовувати свої ліки без нього на Заході та Півночі. Хоча дотримання належної виробничої практики не було загальноприйнятим у країнах, що розвиваються, уряди менш розвинених країн перебувають під тиском, щоб дотримуватися вимог належної виробничої практики при наданні дозволів на продаж вітчизняним компаніям, а Захід розробив різноманітні стратегії для забезпечення прийняття цих правил країнами, що розвиваються. Вимоги належної виробничої практики вимагають значних інвестицій у модернізацію виробничих потужностей, що має наслідки для місцевих виробників. Цікавим емпіричним питанням є вплив цих змін на місцеві ринки та доступність і прийнятність цін на ліки в країнах, що розвиваються.

Фармацевтична промисловість працює на глобальному ринку, обсяг якого становить мільярди фунтів/євро/доларів. Її діяльність є надзвичайно складною, так само як і її управління та регулювання. Існує безліч міжгалузевих наднаціональних і національних регуляторних структур та правових систем, але ключ до розуміння цих режимів полягає в тому, як вони пов'язані з торговельними режимами та санкціями. З точки зору країн, що розвиваються, Захід встановив правила торгівлі та створив бар'єри для входу на ринок. Ці правила походять з ЄС та США, але якщо їх успішно подолати, вони стають воротами до нових ринків. Великі багатонаціональні індійські фармацевтичні компанії вже адаптували свої виробничі процеси до міжнародних правил та стандартів. Те саме зробили і їхні уряди як підписанти торговельних режимів

¹ Що стосується фармацевтичного ланцюга поставок, важливо також звернути увагу на належну практику дистрибуції (GDP) та належну практику зберігання (GSP). Стандарти належної практики виробництва зазвичай містять рекомендації як щодо належної практики дистрибуції так і щодо належної практики зберігання, тому нам потрібно звернути увагу на те, якою мірою належна практика виробництва охоплює належну практику дистрибуції та належну практику зберігання, а також на відмінності в охопленні між розвиненими країнами та країнами, що розвиваються. У цій версії документа розглядаються переважно стандарти належної практики виробництва

через ВООЗ та інші торговельні угоди: наприклад, Індія наразі створює Центральне управління з контролю за лікарськими засобами, подібне до Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами США.² У наступному розділі ми розглянемо обґрунтування, характер та еволюцію цих правил з економічної точки зору та з точки зору охорони здоров'я.

2. Роль і види регулювання фармацевтичної галузі – інформаційна асиметрія та захист споживачів

Необхідність регулювання впливає з інформаційної асиметрії між виробниками фармацевтичної продукції, з одного боку, та споживачами і медичними працівниками, з іншого. Це означає, що споживачі не в змозі самостійно оцінити безпеку або перевірити якість і ефективність ліків, як і медичні працівники, які приймають рішення від їхнього імені. Фармацевтична галузь є основним джерелом знань у цій сфері. Відповіддю на інформаційну асиметрію є вимога держави до споживачів та громадськості запровадити регуляторні запобіжні заходи на кожному етапі циклу виробництва фармацевтичних препаратів, щоб гарантувати, що всі ліки належним чином випробувані та вироблені, а результати випробувань, доступні для регуляторних органів, є повними та неупередженими. Немає жодного етапу життєвого циклу ліків, який не був би регульований та документований, чи то лабораторна фаза відкриття нової молекулярної сполуки, випробування в клінічних дослідженнях, чи ліцензування, виробництво та розподіл.

Детальний опис історії регулювання фармацевтичної галузі можна знайти в працях Лі та Герцштейна (1986), Пермананд (2006), Брейтуейта та Драхоxa (2000), Данзона та Кеффеля (2005) та Іммеля (2000). Коротко кажучи, регулювання фармацевтичної галузі розвивалося на національному рівні у відповідь на проблеми громадського здоров'я (зазвичай під тиском катастроф, пов'язаних з лікарськими препаратами, які вимагали негайних змін та посилення заходів безпеки). З глобалізацією фармацевтичних ринків деякі аспекти регулювання, особливо ті, що стосуються якості, безпеки та ефективності, були винесені на наднаціональний рівень. Складність цієї сфери означає, що надання загального огляду або вичерпного опису регулювання фармацевтичної діяльності не входить до компетенції цієї статті, за винятком звернення уваги на низку питань, що становлять інтерес. По-перше, як ми зазначаємо на початку, регулювання тісно пов'язане з торгівлею та виходом на ринок. По-друге, режими регулювання, механізми забезпечення дотримання та санкції значно різняться протягом циклу розробки та виробництва лікарських засобів, залежно від інтересів та повноваження різних сторін. По-третє, самі регуляторні кодекси різняться як за силою, так і за юридичною юрисдикцією, що відображає повноваження та інтереси різних зацікавлених сторін.

² Див. Посольство Індії (2007) або Звіт Бюро (2007).

На одному кінці регуляторного спектру знаходиться торговельний режим ВООЗ, який регулює інтелектуальну власність та патенти. Він входить до регуляторної структури торговельного режиму ВООЗ, відомого як ТРІПС. Цей договір був розроблений фармацевтичною промисловістю і для фармацевтичної промисловості, але активно просувається урядами через переговорний апарат ВООЗ. На відміну від усіх інших, цей режим має власний механізм правозастосування та врегулювання спорів, пов'язаний з торговельними санкціями, і активно впроваджується. На іншому кінці, і набагато слабшому кінці регулювання, знаходиться саморегулювання, яке використовується фармацевтичними та медичними професійними організаціями щодо маркетингу фармацевтичних препаратів та відносин між медичними працівниками та фармацевтичною та іншими галузями (*наприклад, Кодекс практики Асоціації британської фармацевтичної промисловості, Кодекс взаємодії з медичними працівниками Американської асоціації фармацевтичних досліджень та виробників або Кодекс поведінки австралійських фармацевтичних виробників*).³

На національному рівні існують обмеження щодо ціноутворення (включаючи верхні межі цін на основні ліки та норми прибутку) та маркетингові угоди (наприклад, заборона прямої реклами лікарських засобів у більшості країн). Нарешті, існують стандарти якості та безпеки, які регулюють життєвий цикл виробництва та розподілу ліків, які розробляються на національному рівні, але зближуються завдяки міжнародним угодам.⁴ У таблиці 1 наведено п'ять основних західних органів, які займаються розробкою міжнародних керівних принципів щодо життєвого циклу ліків (ми розглянемо їх разом із моніторингом та забезпеченням дотримання в наступних розділах).

Таблиця 1: Стандарти виробництва фармацевтичних препаратів

Життєвий цикл лікарського засобу	Основні принципи	WHO	ICH	EU	UK	US
----------------------------------	------------------	-----	-----	----	----	----

³ Стимули для саморегулювання можуть бути цікавими. Брейтуейт (1993) обговорює ініціативи фармацевтичної компанії Ciba-Geigy, яка мала погану репутацію, щодо запровадження більш суворих стандартів саморегулювання. Безумовно, такі стандарти або сертифікація слугують швидким способом поліпшення репутації. Замість постійного формування репутації, що вимагає десятиліть надійної діяльності, компанії одразу підвищують свої стандарти, покладаються на репутацію регуляторного органу або асоціації, що затверджує стандарти або сертифікацію, і раптово потрапляють до клубу виробників високої якості.

⁴ Процес розробки цих стандартів був більш складним, оскільки вони були розроблені певною мірою на національному рівні, потім перенесені на міжнародний рівень через ВООЗ, далі скориговані та посилені на національному рівні і знову гармонізовані на міжнародному рівні через Міжнародну конференцію з гармонізації. Остаточні та гармонізовані стандарти потім приймаються на національному рівні і, можливо, додатково коригуються відповідно до місцевих умов. Більш детальну інформацію див. у розділі 3 про стандарти належної виробничої практики.

Розробка ліків	Належна лабораторна практика	x	x	x	x	x	
Клінічні випробування (Фаза 1, 2, 3)	Належна клінічна практика		x	x	x	x	
Виробництво	Належна виробнича практика	x	x	x	x	x	
Дистрибуція	Належна практика дистрибуції	x	x	x	x	x	
Після маркетинговий нагляд	Фармаконагляд	x	x	x	x	x	

Стандарти не є правовими нормами, вони є рекомендаціями, але, тим не менш, у поєднанні з режимами правозастосування та санкціями можуть бути дуже ефективними. Наприклад, стандарти ВООЗ щодо належної виробничої практики (GMP) та процедури інспектування, які в основному використовуються в країнах, що розвиваються, пов'язані з дозволом на продаж та закупівлею. Таким чином, ВООЗ не буде закуповувати ліки через GDF, якщо компанія не має сертифіката GMP. Аналогічно, ВООЗ виступає за впровадження в країнах, що розвиваються, систем державних закупівель лікарських засобів із вбудованими механізмами контролю якості, що зазвичай представлені вимогою наявності сертифікатів GMP. ВООЗ також пропонує санкції, які слід застосовувати до виробників, що не дотримуються GMP. Однак відповідальність за впровадження, моніторинг та забезпечення дотримання GMP покладається на окремі уряди, що викликає питання щодо їхньої спроможності це робити.

2.1 Тенденція до гармонізації фармацевтичного регулювання

Перші кроки з регулювання фармацевтичної промисловості були зроблені в Англії та Швейцарії на рубежі 19 і 20 століть. У США Закон про контроль біологічних препаратів 1902 року ввів вимоги щодо інспекції та випробування об'єктів і продукції виробників біологічних препаратів, а Закон про чисті харчові продукти та ліки 1906 року заснував перше державне регулююче агентство (нині FDA). Механізми контролю якості та безпеки були введені національними регуляторними органами у відповідь на катастрофи в галузі охорони здоров'я, такі як еліксир сульфаніламідів у 1938 році або талідомід на початку 1960-х років (Braithwaite and Drahos 2000: 382). США запровадили перші стандарти безпеки для фармацевтичних препаратів у 1938 році. Після трагедії з талідомідом США запровадили

⁵ «Делійська модель» державних закупівель лікарських засобів є такою системою і була представлена ВООЗ, як приклад для наслідування в інших штатах Індії, а також в інших країнах, що розвиваються (див., наприклад, Chaudhury et al. 2005).

⁶ Еліксир сульфаніламід був токсичним сиропом від кашлю, який став причиною смерті 107 осіб у США (Braithwaite and Drahos 2000).

⁷ Талідомід продавався в Європі як снодійне і також призначався вагітним жінкам для лікування ранкової нудоти. Хоча він був безпечним для дорослих, він був токсичним для плодів. У 1960-х роках понад 10 000 дітей народилися з вадами розвитку (Брейтвейт та Драхос 2000).

ще більш суворі процедури затвердження, що вимагають доказів ефективності, а також безпеки перед виведенням фармацевтичних продуктів на ринок. Європейське співтовариство та багато інших країн наслідували приклад США і запровадили регулювання лікарських засобів (Braithwaite and Drahos 2000: 382; Shadle 2004).

З того часу фармацевтичне регулювання формувалося на національному рівні під впливом різних подій та інтересів різних зацікавлених сторін у фармацевтичній промисловості та охороні здоров'я. Країни працювали над створенням більш складних і узгоджених регуляторних вимог, посиленням і додаванням механізмів контролю, введенням обов'язкової документації різних процесів і результатів випробувань. Хоча ринкова авторизація нових продуктів стала більш дорогою для виробників ліків, високий рівень стандартів якості та безпеки має дві основні переваги для промисловості. По-перше, виконання регуляторних вимог робить галузь «надійною». По-друге, високі стандарти створюють бар'єри для входу на ринок і конкуренції, що призводить до концентрації ринків. Високі витрати на регулювання та розробку ліків використовуються як аргумент на користь посилення захисту інтелектуальної власності. Суворе дотримання регуляторних вимог щодо інтелектуальної власності разом із GMP створює додаткові бар'єри для входу на ринок виробників генериків, які можуть дотримуватися стандартів GMP, тим самим підтримуючи монополістичні ринки.

Світова фармацевтична промисловість є потужним гравцем у мінливому регуляторному середовищі фармацевтичної галузі. Немає сумнівів, що фармацевтична промисловість є основним рушієм політики гармонізації. Це не означає, що фармацевтичні компанії не користуються різними стандартами та нормами в різних країнах, щоб обійти систему. Наприклад, стикаючись із закордонними ринками з іншими, можливо, більш суворими нормами, тягар дотримання вимог конкретної країни може бути значним. Брейтуейт (1993) стверджує, що для фармацевтичної галузі характерне не порушення закону, а його обхід. Стратегія, що передбачає

«Нечистий або неякісний продукт, продаж якого заборонений в одній країні, скидається в іншу країну з менш суворими законами... часто є елементом набагато більш витонченої стратегії ухилення від міжнародного законодавства, за якою компанія розробляє комплексний план, де вона буде проводити попередні випробування, а де — остаточні; де вона спочатку, вдруге, втретє, передостаннім і остаточним чином шукатиме схвалення на маркетинг; і де вона розмістить виробництво нового продукту» (Брейтвейт 1993).

Хоча гармонізація фармацевтичного регулювання повинна зменшити спекуляції фармацевтичних компаній, вона також відповідає інтересам фармацевтичної промисловості, оскільки дотримання гармонізованих правил відкриває двері до декількох ринків одночасно, наприклад, дозвіл FDA дає доступ до світового ринку.

Перша спроба глобалізації регулювання фармацевтичної галузі була зроблена ВООЗ у 1975 році в рамках «Програми дій щодо основних лікарських засобів» та «Схеми сертифікації якості фармацевтичних продуктів, що переміщуються в міжнародній торгівлі». У рамках Схеми сертифікації країни-експортери сертифікують вітчизняні фармацевтичні компанії як виробників лікарських засобів, дозволених для внутрішнього ринку, а їхні виробничі потужності регулярно перевіряються на відповідність Акту ВООЗ належної виробничої практики (Брейтвейт та Драхос, 2000).

Паралельно з цим, Європейська асоціація вільної торгівлі (ЄАВТ) у 1970 році запровадила Конвенцію про фармацевтичну інспекцію (PIC). Члени PIC (країни ЄАВТ, а також країни, що не входять до ЄАВТ) «взаємно визнають інспекції фармацевтичних виробництв на основі обміну інспекційними звітами з метою забезпечення надійності, що включає дотримання правил ВООЗ щодо належної виробничої практики» (Брейтвейт та Драхос 2000: 377). Цей крок зробив ЄС лідером у процесі гармонізації фармацевтичного регулювання. Подальше розширення європейського фармацевтичного ринку було здійснено шляхом укладення двосторонніх угод із США та Японією, а з 1999 року – шляхом міжнародної гармонізації фармацевтичного регулювання (Міжнародна конференція з гармонізації, ICH).

Процес гармонізації не був простим і легким, оскільки завжди постає питання, хто має владу переконувати інших і чиї правила будуть дотримуватися. У 1980-х роках FDA США не хотіла приєднуватися до ЄС і Японії в процесі гармонізації, але

«З огляду на домінування Європи в цій галузі та згоду Японії на співпрацю, США не мали іншого вибору, як погодитися. Навіть тоді вони вагалися. Але після того, як Асоціація виробників фармацевтичних препаратів США (PMA) розпочала активну співпрацю, наголошуючи на небезпеки експорту затримки у випуску ліків у США до решти світу, FDA довелося долучитися до процесу, щоб захистити свою позицію» (Брейтвейт та Драхос 2000: 372).

На сьогоднішній день за допомогою ІСН⁸ було гармонізовано низку керівних принципів та стандартів. ІСН підкреслює переваги єдиних керівних принципів та угод про взаємне визнання, прийнятих підписантами, які усувають дублювання випробувань та документації перед отриманням дозволу на продаж у різних країнах, що приносить користь для громадського здоров'я, зменшує витрати на регулювання та прискорює процес затвердження.⁹

3. Настанови щодо належної виробничої практики (GMP)

Належна виробнича практика «є тією частиною забезпечення якості, яка гарантує, що продукція виробляється та контролюється відповідно до стандартів якості, що відповідають її призначенню та вимогам дозволу на продаж» (ВООЗ, 2004).

Рекомендації належної виробничої практики представляють мінімальні стандарти щодо управління якістю, які є необхідною умовою для отримання дозволу на продаж. Ліки вважаються фальсифікованими, якщо не відповідають вимогам належної виробничої практики. Однак стандарти належної виробничої практики є лише керівними принципами, і альтернативні процеси та механізми контролю можуть використовуватися за умови досягнення еквівалентної гарантії.

Керівні принципи належної виробничої практики зазвичай містять суворі рекомендації щодо управління якістю, персоналу, виробничих потужностей та обладнання, документації та обліку, контролю виробництва та технологічного процесу, пакування та ідентифікаційного маркування, зберігання та розподілу, лабораторного контролю, валідації, скарг та відкликів, а також контрактних виробників.

Перша версія керівних принципів належної виробничої практики щодо виробництва, переробки, пакування або зберігання готових фармацевтичних препаратів була представлена FDA США в 1963 році (Іммель, 2000). Чотири роки по тому група консультантів на прохання Двадцятої Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я підготувала версію належної виробничої практики для ВООЗ (ВООЗ 2004). З того часу було внесено кілька змін та розширень.

⁸ Брейтвейт і Дракос (2000) зазначають, що 19 тристоронніх керівних принципів було остаточно затверджено на конференції ІСН 1995 року, а ще 19 мали бути остаточно затверджені на конференції ІСН 1997 року.

⁹ Однак Абрахам і Рід (2001) стверджують, що процес гармонізації призвів до зниження регуляторних стандартів і поставив під загрозу безпеку лікарських засобів, оцінку ризиків та охорону здоров'я населення заради розширення ринку фармацевтичної промисловості.

Багато країн розробили власні настанови щодо належної виробничої практики, які базуються на настановах ВООЗ:

- Настанови ВООЗ щодо належної виробничої практики в основному використовуються фармацевтичними регуляторними органами в країнах, що розвиваються;
- Міжнародна конференція з гармонізації, ICH-GMP;
- ЄС-GMP;
- FDA-GMP;
- стандарти належної виробничої практики в інших країнах, таких як Австралія, Канада, Японія, Сінгапур, Росія¹⁰;
- Міжнародна організація зі стандартизації (ISO);
- Схема співпраці з фармацевтичної інспекції (PICS) та
- загальноприйнята практика в галузі, перегляд ліцензій та контроль кризового управління також є джерелами GMP (Нарад та Ерл 1997).

У 1991 році стандарти належної виробничої практики були гармонізовані на рівні ЄС (MHRA 2007). У 1999 році Міжнародна конференція з гармонізації, спільний проект ЄС, Японії та США, запровадила належної виробничої практики для активних фармацевтичних інгредієнтів, які застосовуються в країнах-учасницях, ЄС, Японії та США, а також в інших країнах (наприклад, Австралії, Канаді, Сінгапурі).

Забезпечення дотримання належної виробничої практики покладається на окремі держави: у США відповідальність несе FDA; в ЄС — національні регуляторні органи (наприклад, MHRA у Великобританії); в Австралії — Адміністрація терапевтичних засобів; в Індії — Міністерство охорони здоров'я.

¹⁰ За даними Мразек та Фрідлер (2004), російські стандарти належної виробничої практики є навіть менш суворими, ніж стандарти належної виробничої практики ВООЗ.

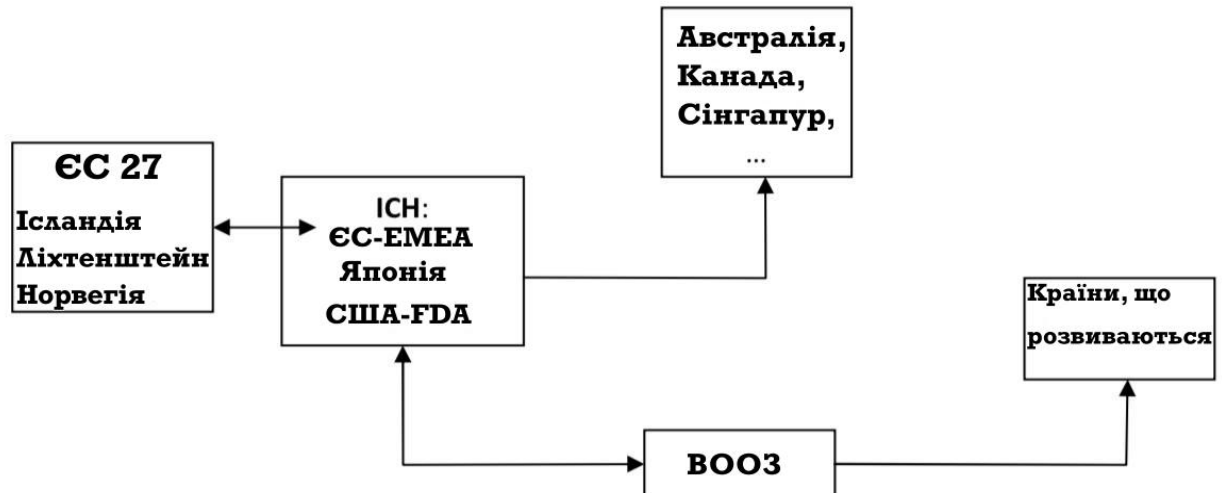


Рисунок 1: Групи з розробки належної виробничої практики

Наступні підрозділи присвячені окремим національним та наднаціональним агентствам, їхнім процедурам та взаємовідносинам між ними, щоб побачити, як стандарти належної виробничої практики перевіряються, визнаються та застосовуються. Належна виробнича практика не є дешевим заходом ані для фармацевтичних компаній, ані для урядів. Хоча стандарти є скоріше рекомендаціями, а не юридично обов'язковими правилами, на практиці їх можна застосовувати різними способами, включаючи закупівлю ліків оптом державними органами, NGOs або INGOs. Для урядів це означає розвиток потенціалу для впровадження та забезпечення дотримання регулювання.

3.1 ВООЗ

Керівні принципи ВООЗ щодо належної виробничої практики, доповнені керівними принципами щодо інспектування виробників фармацевтичних препаратів, в основному використовуються в країнах, що розвиваються. Однак ці керівні принципи також включені до стандартів належної виробничої практики розвинених країн, де вони, як правило, є частиною більш детальних систем забезпечення якості та безпеки. Навіть у країнах, що розвиваються, ці керівні принципи часто адаптуються до місцевих умов, а їх впровадження, інспектування виробничих об'єктів, ліцензування та контроль за дотриманням вимог здійснюються державними органами окремих штатів. Наприклад, в Індії відповідальність за це несе Центральний орган контролю за стандартами лікарських засобів.

Організація, Міністерство охорони здоров'я та добробуту сім'ї. У Непалі національні керівні принципи належної виробничої практики розробляються та впроваджуються Департаментом з питань лікарських засобів.

ВООЗ рекомендує кілька видів інспекцій виробничих об'єктів для перевірки дотримання належної виробничої практики. Ці інспекції адаптуються до конкретних ситуацій (короткий опис цих інспекцій наведено в Додатку: 33).

Для всіх компаній контроль повинен бути регулярним і відповідати інструкціям ВООЗ, в ідеалі – щорічним. Для великих компаній контроль може бути розділений на кілька менших перевірок протягом більш тривалого періоду, таких як перевірка дійсності ліцензії виробника або сертифіката GMP. Хоча ці періодичності згадуються як ідеальні, і, можливо, саме через це, важливо з'ясувати/оцінити, наскільки ці ідеали віддалені від реальності і які наслідки має розрив між ідеальними стандартами та практикою для якості виробництва лікарських засобів у країнах, що розвиваються.

ВООЗ також надає рекомендації щодо регуляторних заходів у разі недотримання вимог. До них належать вимога виправлення незадовільних ситуацій, відкликання продукції та, в крайніх випадках, призупинення дії дозволу та закриття заводу. Однак остаточні рішення щодо коригувальних заходів залежать від національного законодавства окремих держав.

3.2 Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для застосування у людей (ICH)

ICH є спільним проектом регуляторних органів та представників фармацевтичної промисловості ЄС, Японії та США, метою якого є обговорення питань, пов'язаних із затвердженням та дозволом на продаж нових лікарських засобів у цих трьох регіонах. А саме, шість сторін, що беруть участь у проекті, — це Європейська комісія та Європейська федерація асоціацій фармацевтичної промисловості, Міністерство охорони здоров'я та соціального забезпечення Японії та Японська асоціація виробників фармацевтичних препаратів, FDA США та Асоціація виробників фармацевтичних препаратів США. Окрім цих основних учасників, є три спостерігачі, які представляють країни, що не входять до ICH: ВООЗ, Європейська асоціація вільної торгівлі та Міністерство охорони здоров'я Канади, а Міжнародна федерація асоціацій виробників фармацевтичних препаратів забезпечує секретаріат ICH.

Основною метою є гармонізація регуляторних вимог щодо якості, безпеки та ефективності лікарських засобів та сприяння взаємному визнанню трьох регуляторних органів. Взаємне визнання на основі обміну даними та звітами про оцінку усуває дублювання процедур випробувань та інспекцій, а отже, зменшує витрати та прискорює виведення нових лікарських засобів на ринок.

Серед інших керівних принципів, ICH гармонізувала ті, що застосовуються до лікарських засобів для людей, Керівництво з належної виробничої практики для активних фармацевтичних інгредієнтів (ICH Q7A), які були розроблені та рекомендовані для прийняття в ЄС, Японії та США в 2000 році. Національні регуляторні органи впроваджують, контролюють та забезпечують дотримання цих стандартів, які є необхідними для отримання дозволу на продаж.

3.2.1 Європейське агентство з лікарських засобів (EMA)

В Європі існують три різні правові рамки для реєстрації фармацевтичних продуктів, встановлені ЄС: централізована процедура, децентралізована процедура та процедура взаємного визнання. Централізована процедура затвердження лікарських засобів, координована EMA, є обов'язковою для біотехнологічних та інших високотехнологічних продуктів, орфанних лікарських засобів та нових активних речовин, які раніше не були дозволені в ЄС і призначені для лікування ВІЛ/СНІДу, раку, діабету або нейродегенеративних розладів. Децентралізована процедура здійснюється органом з питань дозволів держави, в якій фармацевтичний виробник подає заявку на дозвіл на продаж свого продукту. За допомогою процедури взаємного визнання цей виробник може подати заявку на дозвіл на продаж в інших державах-членах ЄС. У такому випадку перша країна, яка надала дозвіл на відповідний продукт, повинна підготувати детальний звіт про оцінку, який надсилається іншим державам-членам.

У цьому розділі ми розглянемо централізовану процедуру та інші види діяльності EMA, а потім зосередимося на одному національному органі з питань реєстрації лікарських засобів в ЄС, Британському агентстві з регулювання лікарських засобів та медичних виробів.

ЕМЕА була створена Директивою ЄС 2309/93¹¹ і працює з 1995 року як децентралізована агенція ЄС. Її основні обов'язки стосуються наукової оцінки заявок на отримання дозволу на продаж лікарських засобів та моніторингу безпеки ліків в ЄС. На відміну від FDA США, ЕМЕА працює як науковий орган, який використовує ресурси національних регуляторних органів. Вона не має виконавчої влади. Її оцінки подаються до ЄК, яка видає дозвіл на продаж або приймає рішення про вилучення конкретних продуктів з ринку. ЕМЕА доповнює діяльність національних органів з видачі дозволів, а також виступає як парасолькова організація цих національних органів. Агентство сприяє обміну інформацією про сертифікати належної виробничої практики через базу даних EudraGMP та про безпеку дозволених продуктів через систему звітності EudraVigilance (більш детальна інформація наведена в Додатку: 34).

Для маркетингових дозволів, наданих за централізованою процедурою в ЄС, первинна інспекція проводиться за контрактом з ЕМЕА. Перша інспекція зазвичай проводиться відповідним наглядовим органом, тобто державою-членом, в якій продукт буде виготовлятися або імпортуватися. Наступні інспекції зазвичай проводяться тим самим органом, хоча існує положення, згідно з яким одна держава-член може проводити інспекції в державах, що не є членами ЄС, від імені іншої держави-члена (MHRA 2007).

ЄК веде переговори щодо укладення угод про взаємне визнання (УВВ) між Співтовариством та третіми країнами, які передбачають взаємне визнання стандартів ГПВ та домовленості щодо забезпечення дотримання вимог фармацевтичними виробниками. «Відповідно до УВВ, регуляторні органи визнають інспекційні звіти один одного, і проведення регулярних інспекцій одним органом на території іншого органу не є обов'язковим. Крім того, повторне тестування імпортованих продуктів, як правило, не вимагається» (MHRA 2007).

Щодо інспекції об'єктів у третіх країнах, не зрозуміло, чи інспекція зосереджується лише на конкретному лікарському засобі або групі лікарських засобів, які мають бути реалізовані в ЄС, чи також надаються сертифікати належної виробничої практики для заводів. За даними MHRA, інспекції стосуються лікарських засобів, але Індійські компанії зазвичай заявляють, що їхні підприємства мають сертифікати ЄС. Це питання потребує подальшого контролю.

¹¹Спочатку називалася Європейським агентством з оцінки лікарських засобів, а в 2004 році була перейменована на Європейське агентство з лікарських засобів.

3.2.1.1 Великобританія — Агентство з регулювання лікарських засобів та медичних виробів (MHRA)

MHRA є виконавчим органом Міністерства охорони здоров'я. Воно оцінює якість, безпеку та ефективність лікарських засобів і видає дозволи на їх продаж у Великобританії. Воно також здійснює нагляд після виведення на ринок та регулює клінічні випробування лікарських засобів і медичних виробів.

MHRA має п'ять інспекцій, які контролюють дотримання фармацевтичними компаніями нормативних вимог Великобританії та ЄС. Це інспекції з належної клінічної практики, належної дистрибуційної практики, належної лабораторної практики, належної виробничої практики та належної фармаконагляду.

MHRA вимагає дотримання стандартів належної виробничої практики та належної практики дистрибуції від усіх власників та заявників на отримання ліцензій виробників та оптових продавців у Великобританії. Інспекції проводяться відповідно до Директиви ЄС щодо лікарських засобів для застосування у людей. «Правила та рекомендації для виробників та дистриб'юторів фармацевтичних препаратів 2002 року» містять детальну інформацію про цю директиву та рекомендації щодо її впровадження. (MHRA 2007)

MHRA проводить перевірки всіх заявників на отримання ліцензії виробника або оптового продавця, а потім періодично протягом терміну дії цієї ліцензії з максимальним інтервалом 2 роки для виробників і 3 роки для оптових продавців та закордонних виробників. Зверніть увагу, що Інспекція з лікарських засобів Великобританії не видає ліцензії закордонним виробничим підприємствам, але проводить перевірки, заздалегідь узгоджені або без попередження, тільки для конкретних дозволів на продаж і зосереджується на продуктах, що імпортуються до Великобританії. У цьому випадку застосовувані стандарти повинні бути такими ж, як і ті, що діють у Великобританії.

Інспекція Великобританії наразі проводить регулярні перевірки в ряді країн, включаючи США, Індію, Китай та Японію, як у зв'язку з національними вимогами, так і від імені Європейського агентства з лікарських засобів (EMA).

3.2.2 США – Управління з контролю за продуктами харчування та лікарськими засобами (FDA)

Діяльність FDA є набагато ширшою, ніж діяльність EMEA та MHRA, оскільки вона зосереджена на захисті здоров'я в цілому та регулює харчові продукти, лікарські засоби, медичні вироби, біологічні препарати, корми та лікарські засоби для тварин, косметичні засоби, а також продукти, що випромінюють радіацію. Однак у цих сферах її функції подібні до функцій EMEA та MHRA. FDA оцінює нові продукти, затверджує їх продаж та здійснює нагляд після виведення на ринок. Крім того, FDA має виконавчу владу і може безпосередньо застосовувати санкції за недотримання стандартів належної виробничої практики або порушення інших видів фармацевтичного регулювання.

FDA використовує термін «поточна належна практика виробництва» (cGMP), щоб підкреслити, що виробники повинні застосовувати найсучасніші технології та системи для дотримання вимог регулювання. cGMP FDA включають керівництво ICH Q7A для активних фармацевтичних інгредієнтів. У 2002 році FDA прийняла системний підхід до своїх інспекцій (перелік систем, що включені до нього, наведено в Додатку: 34).

Для перевірки конкретної системи слід вибрати кілька типів API, які використовують цей процес/систему, щоб забезпечити належну перевірку системи. Таким чином, структура перевірок відрізняється від тієї, що застосовується MHRA у Великій Британії.

У випадку іноземних виробників інспекції охоплюють лише APIs, які планується або вже реалізуються на ринку США. Для іноземних виробників існують спеціальні інструкції щодо звітності. Відділ з питань дотримання вимог Центру з оцінки та дослідження лікарських засобів, команда з інспекції іноземних виробників отримує та оцінює всі інспекційні звіти і веде повну документацію щодо кожного іноземного підприємства з виробництва лікарських засобів.

3.3 GMP у країнах, що розвиваються

Зосереджуючись на фармацевтичній промисловості та ринку в Індії та Непалі, ми можемо побачити два різних ефекти, які стандарти належної виробничої практики мають на місцеві галузі. Перший — це спроба придбати сертифікати належної виробничої практики на чорному ринку, і було б цікаво дослідити вплив таких компаній на конкуренцію на фармацевтичному ринку. Інший ефект — це створення

бар'єрів для входу та/або зростання вітчизняних виробників ліків (витіснення з ринку менших компаній, які не можуть дозволити собі перехід на вищі стандарти).

Індійська фармацевтична промисловість є більш розвиненою, ніж непальська, і здійснює значний експорт не тільки до менш розвинених країн, але й до розвинених ринків. Декілька індійських компаній вже перетворилися на транснаціональні корпорації, що здійснюють виробничу та маркетингову діяльність за кордоном. Щоб вийти на закордонні ринки, ці компанії були змушені модернізувати свої виробничі потужності відповідно до стандартів розвинених країн задовго до того, як подібні стандарти стали обов'язковими для індійських регуляторних органів. Завдяки своїм масштабам ці компанії не мають жодних труднощів у дотриманні постійно зростаючих стандартів. Процес посилення вимог в Індії та інших менш розвинених країнах створює тиск на менші компанії, які зосереджуються на внутрішніх ринках. Хоча неможливо відокремити наслідки останніх змін, включаючи ТРІПС, посилення конкуренції та більш суворі стандарти належної виробничої практики, не дивно, що ці фактори поєдналися у своєму впливі на індійську фармацевтичну промисловість і призвели до її консолідації.

У Непалі фармацевтичні компанії набагато менші та менш технологічно розвинені. Непальський фармацевтичний ринок невеликий, особливо в порівнянні з сусідніми Індією та Китаєм. Через невеликий розмір виробництва багатьох ліків не є прибутковим для непальської фармацевтичної промисловості, а з огляду на високі вимоги до якості експорту, представлена належна виробнича практика, майже неможливо конкурувати з транснаціональними корпораціями та індійськими та китайськими фармацевтичними гігантами. У цьому випадку введення та суворе дотримання належної виробничої практики може призвести до значних перешкод для зростання вітчизняних компаній.

У цій версії статті ми зосереджуємося виключно на Непалі. Ми розглядаємо, як представники уряду та виробники фармацевтичних препаратів сприймають вимоги щодо впровадження та дотримання стандартів належної виробничої практики і як вони на них реагують. Декілька зауважень щодо індійських регуляторних органів та стандартів належної виробничої практики наведено в Додатку: 35.

3.3.1 Непал

Ці нотатки з Непалу та питання сертифікації GMP є попередніми і базуються на результатах первинних інтерв'ю та етнографічних досліджень, проведених дослідницькою групою в Непалі. Вони наводяться тут з метою стимулювання дискусії та визначення можливих напрямків подальших досліджень.

Алопатична медицина в Непалі має відносно недавню історію в контексті Непалу, вона була запроваджена близько 1860 року, а першою лікарнею стала лікарня Катманду Бір, побудована в 1890 році. Обмежена поставка ліків до Непалу здійснювалася через Індію (а для еліти – через британське посольство; інтерв'ю, Катмандуський університет, квітень 2007 року) до першого «народного руху» 1950 року. З цього періоду почався більш систематичний розвиток сектора охорони здоров'я. Непал почав виробляти власні ліки з 1950-х років, спочатку зосередившись на лікарських рослинах і травах, і підпорядковувався Міністерству лісового господарства. Королівська лабораторія ліків була створена як пілотний проект у 1965 р., а потім перетворена на Royal Drugs Limited (RDL) у 1972 р. – перше виробниче підприємство в Непалі (інтерв'ю, APPON, Катманду, грудень 2006 р.). Перша приватна компанія, Chemidrug Industries Pvt. Ltd., була відкрита в 1971 р. (інтерв'ю, Катмандуський університет, квітень 2007 р.). Закон про наркотики 1978 року призвів до створення Департаменту з контролю за наркотиками (DDA), створена в 1979 році (досі є частиною Міністерства лісового господарства). Попередниками Закону про наркотики були Закон про чорний ринок та інші соціальні правопорушення 2032 BS (1975) та Закон про боротьбу із зловживанням наркотиками 2033 BS (1976)¹². До 1979 року в Непалі було дві компанії, але близько 1000 індійських; Непал був продовженням індійського ринку. Однак лише наприкінці 1980-х років зароджувана непальська промисловість почала стрімко розвиватися. Переміщена до складу Міністерства охорони здоров'я, департамент з контролю за наркотиками контролювали зростання непальської фармацевтичної промисловості до її нинішнього розміру в 45 зареєстрованих непальських компаній і відповідала за регулювання галузі. В даний час департамент з контролю за наркотиками розташована в Бабар Махал (далеко від Міністерства охорони здоров'я), за якою знаходиться Національна лабораторія лікарських засобів (до недавнього часу відома як Королівська лабораторія досліджень лікарських засобів), також створена в рамках цього закону.

Цілі департаменту з контролю за наркотиками наступні:

«регулювати всі функції, пов'язані з неправомірним використанням та зловживанням наркотиками та їх сировиною, припиняти неправдиву та оманливу рекламу та забезпечувати доступність безпечних, ефективних та якісних лікарських засобів для широкої громадськості шляхом контролю за виробництвом, маркетингом, розподілом, продажем, експортом-імпортом, зберіганням та використанням лікарських засобів» (DDA 2007).

Стратегії для досягнення цієї мети включають:

«Відбір основних лікарських засобів для сприяння раціональному використанню ліків; Створення регіональних відділень у всіх п'яти регіонах для ефективної децентралізації; Зміцнення Національної медичної лабораторії як незалежної національної лабораторії з контролю за лікарськими засобами; лікарська

¹² див. у Dixit (2000) повний перелік усіх законів, що стосуються охорони здоров'я, та їх розвиток у контексті Непалу.

реєстрація наукових фактів; сприяння раціональному використанню лікарських засобів; розробка ефективної системи інформації про лікарські засоби для поширення відповідної інформації; заохочення до просування та створення фармацевтичної промисловості для досягнення самозабезпечення у виробництві основних лікарських засобів; ефективний контроль для забезпечення якості продуктів, що реалізуються на ринку; запобігання неправильному використанню антибіотиків для боротьби з резистентністю до антимікробних препаратів; зміцнення національної промисловості для дотримання вимог ВООЗ-належна виробнича практика » (DDA 2007).

З 1984 року департамент з контролю за наркотиками має власний кодекс виробничої практики, який написаний непальською мовою і опублікований разом з кодексом виробничої практики ВООЗ. Кодекс ВООЗ був переглянутий і опублікований в 1998 році, і, незважаючи на те, що ВООЗ переглянула свої кодекси виробничої практики в 2003 році, ця частина не була оновлена в публікації департаменту з контролю за наркотиками. Старший адміністратор з питань лікарських засобів повідомив нам, що департамент з контролю за наркотиками готує до публікації новий кодекс, оскільки кодекс департаменту з контролю за наркотиками 1984 року не дає чіткого пояснення деяких питань; наприклад, у кодексі зазначено, що під час виробництва лікарських засобів необхідне свіже повітря, але не пояснюється, що саме мається на увазі під «свіжим повітрям». На запитання про дублювання між кодексом департаменту з контролю за наркотиками та кодексом належної виробничої практики ВООЗ він відповів нечітко, сказавши, що більшість стандартів належної виробничої практики ВООЗ включені до кодексу департаменту з контролю за наркотиками (розмова, старший адміністратор з питань лікарських засобів, DDA, червень 2007 р.).

З 1990-х років департамент з контролю за наркотиками зробив модернізацію об'єктів відповідно до стандартів належної виробничої практики, встановлених ВООЗ, обов'язковою. Термін був встановлений на квітень 2007 року, але на сьогоднішній день лише вісім компаній встигли це зробити. Нинішній директор департаменту з контролю за наркотиками зазначив, що сертифікація належної виробничої практики ВООЗ для непальських компаній на даний момент залишається «необов'язковою», а єдиною юридично обов'язковою вимогою є власний Кодекс департаменту з контролю за наркотиками, щодо виробництва лікарських засобів. Під час нашого першого інтерв'ю з високопосадовцями департаменту з контролю за наркотиками нам повідомили, що були розроблені такі правила:

1. Правила реєстрації лікарських засобів
2. Правила стандартизації лікарських засобів
3. Правила перевірки та інспекції лікарських засобів

4. Кодекс виробництва лікарських засобів

Перелік основних лікарських засобів був вперше складений у 1986 році; оновлювався у 1992, 1997 роках, а останнє оновлення відбулося у 2002 році. Бюлетень лікарських засобів Непалу (DBN) був вперше опублікований у Непалі у 1992 році і містить серію редакційні статті про регулювання, належної виробничої практики, підроблені та фальшиві ліки та інші питання, що впливають на фармацевтичну промисловість Непалу. Публікуються списки зареєстрованих компаній, а також заборонених ліків та комбінацій. Наразі тираж становить 7000 примірників, які розповсюджуються серед усіх фармацевтичних компаній, асоціацій, міністерств та лікарень, а також серед роздрібних та оптових продавців через їхні асоціації. Також у департаменту з контролю за наркотиками доступні примірники Непальського національного формуляра, «Стандартів фармацевтичного регулювання та догляду» від червня 2000 року, Національної політики щодо лікарських засобів 1995 року, Національного переліку основних лікарських засобів Непалу (третя редакція, 2002 рік) та проекту «Національних рекомендацій щодо належної фармацевтичної практики» від листопада 2005 року.

Департамент з контролю за наркотиками пояснив нам, що сертифікація належної виробничої практики необхідна лише для експорту, хоча ВООЗ дійсно перевіряє ліки та продукти, пов'язані з «власними цілями» (наприклад, програми вакцинації, ліки від туберкульозу для DOTS, ARVS тощо). Роль ВООЗ є переважно опосередкованою, через департамент з контролю за наркотиками. Хоча Асоціація фармацевтичних виробників Непалу (APPON) повинна допомагати в цьому процесі та проводити навчання з питань належної виробничої практики, багато хто вважає, що вона мало чим допомагає (як заявив директор однієї компанії: «вони беруть наші гроші і п'ють віскі!»). Зараз їм допомагає волонтер-фармацевт з Японії, який допомагає в процесі розробки керівних принципів та навчання. APPON зараз більше займається лобіюванням доларових ставок для імпорту з Індії та регулюванням того, щоб усі іноземні імпортні товари мали маркування на непальській мові (тобто захистом інтересів непальських виробників).

3.3.1.1 Питання належної виробничої практики

Директор департаменту з контролю за наркотиками описав процес сертифікації належної виробничої практики як частину Програми основних лікарських засобів та медикаментів. Департамент з контролю за наркотиками провів початкове навчання в країні за підтримки ВООЗ, яка надала «технічну та фінансову» допомогу. Однак, як нам повідомили, труднощі, з якими вони стикаються при впровадженні процесу належної виробничої практики, можна розділити на три категорії. По-перше, проблеми з персоналом та його недостатня кваліфікація; це не тільки проблеми з кадрами DDA(вони мають лише п'ять співробітників, які перевіряють дотримання правил), але й недостатня кваліфікація персоналу компанії. Хоча зараз все більше випускників закінчують університети, на сьогоднішній день вони мають мало

досвіду. По-друге, існують труднощі з самою концепцією. Деякі виробники кажуть, що їхня продукція вже добре продається, тож навіщо їм належна виробнича практика? Вони мають «ринкову перспективу», і оскільки їхні ліки проходять власні випробування, навіщо їм це потрібно? Вони скаржаться на інвестиції, необхідні для модернізації, коли вони бачать в цьому мало

користі. По-третє, самі концепції належної виробничої практики змінюються і стають більш суворими. Департамент з контролю за наркотиками відповідає за оцінку сертифікації належної виробничої практики компанії та видачу сертифіката, і ніхто з ВООЗ не приїжджає для оцінки цього

Одна група керівників вищої ланки однієї з компаній, що отримали сертифікат належної виробничої практики, пояснила, що терміни впровадження були гнучкими через нещодавні труднощі в Непалі, пов'язані з політичною ситуацією, страйками та іншими проблемами в галузі. Інші описували величезний обсяг документації, необхідної для моніторингу, як надзвичайно обтяжливий, крім того, що витрати на це були надто високими. Директор NPL зазначив, що спочатку після впровадження стандартів належної виробничої практики, виробництво компанії знизилося. Раніше вони застосовували «контроль якості», але тепер перейшли на «забезпечення якості» з більшою суворістю. Цю зміну нам описав керівник вищої ланки іншої компанії наступним чином:

«Контроль якості зараз не є загальноприйнятою практикою. Ми називаємо це забезпеченням якості. Раніше під час перевірки якості все перевіряли в кінці. Але зараз кажуть, що якщо перевіряти з самого початку, то якість буде забезпечена з самого початку. Якість допоміжних речовин, чи правильно змішано сировину, чи правильно її зважено, чи правильно виконано покриття, штампування — все це перевіряється. Це називається СОП» (Інтерв'ю, Катманду, 20 квітня 2007 р.).

Нам також повідомили, що самі концепції зазнали значних змін з моменту, коли NPL почала їх впроваджувати, наприклад, системи кондиціонування повітря (АНУ) стали більш суворими, а для обробки води замість «демінералізаторів» почали використовувати «зворотний осмос». Витрати на експлуатацію цих нових систем також зросли, а розміри резервних генераторів, необхідних для підтримки виробничих стандартів під час регулярних відключень електроенергії, збільшилися.

Компанія STL Фармацевтичний нещодавно пройшла модернізацію відповідно до стандартів сертифікації належної виробничої практики, Директор компанії повідомив нам, що початкові витрати склали 40 мільйонів рупій. Це перетворило їх з прибуткового бізнесу на компанію з великими боргами. Колишній співробітник Royal Drugs заявив, що ця компанія ніяк не могла собі дозволити модернізацію відповідно до стандартів належної виробничої практики Особливе незадоволення викликало те, що, незважаючи на ці початкові витрати, ринок Непалу був невеликим і це було б важко набрати кошти (розмір ринку Непалу, на нашу думку, є особливою перешкодою для розвитку власного виробництва ін'єкційних препаратів; ринок просто занадто малий). Жодна людина, з якою ми спілкувалися в цій галузі, не вважає експорт можливим, всі зосереджуються на ринку Непалу. Ми неодноразово чули про спробу компанії NPL (сертифікованої за стандартами належної виробничої практики) експортувати продукцію до Індії як про

застережливий приклад: перша партія була затримана на митниці на кордоні з Індією, оскільки зразки були відправлені до Лакнау для перевірки якості. Усі ліки в цей час прострочилися і їх довелося знищити.

Ось як процес належної виробничої практики був описаний нам старшими співробітниками CTL:

«Що таке ВООЗ/належна виробнича практика? ВООЗ визначила набір правил, як це має бути зроблено і що саме має бути зроблено. Всі ці контрольні списки повинні бути в записаній формі.

Наприклад, звідки походять сировинні матеріали, і потім ці сировинні матеріали повинні бути перевірені в QC, тобто лабораторії контролю якості. Зараз навіть пакувальний матеріал перебуває під наглядом протягом 24 годин. Якщо не буде росту бактерій, грибків тощо, то він проходить перевірку. Тільки після цього його відправляють зі складу до комори. Це також фіксується. У ВООЗ/належної виробничої практики має бути зафіксовано, що ця сировина надійшла, була перевірена, підтверджена, прийнята або відхилена. Потім є етикетки: жовта, зелена і червона.

Спочатку вся сировина має жовту етикетку, що означає, що вона щойно надійшла. Потім її відправляють до лабораторії. Якщо вона перевірена, то її маркують зеленою етикеткою і відправляють всередину. Якщо матеріал відхилений, то його маркують червоною етикеткою, зберігають зовні і повертають тому, хто постачав цю сировину. Навіть пакувальні матеріали, такі як картон, пляшки, кришки, стрічки, файли тощо, зберігаються в карантинній зоні. Після 24 годин спостереження їх відправляють до складу. Це також фіксується.

Після відправлення до складу є дві зони: одна — сіра, інша — чорна... (далі він описав параметри ваги партії, що фіксуються імена відповідальних осіб та допустимий відсоток відхилення)... І якщо вони відрізняються, ми можемо точно визначити, де була проблема. Це ми називаємо СОП, стандартною операційною процедурою. Це також відповідає рекомендаціям ВООЗ.

І нарешті, після цього перевіряють товщину, діаметр, твердість. Після того, як все готово, продукція надходить до сірої зони для вторинної упаковки.

Первинна упаковка, така як розфасовка в пляшки або смужки, здійснюється в чорній зоні. Тепер, щоб упакувати це в картонні коробки тощо, воно надходить до сірої зони (Інтерв'ю, Катманду, 20 квітня 2007 р.).

Горді своєю здатністю це робити та новими потужностями, вони провели нам екскурсію. Директор та менеджер з маркетингу розповіли про прихильність етичним практикам, і отримання сертифіката GMP було частиною цього. Після екскурсії виробничими потужностями керівництво виробництва розповіло нам, що сертифікація GMP враховує багато елементів: приміщення, персонал, контроль якості, виробництво, санітарія та гігієна і, нарешті, документація. Як вони висловилися, весь процес GMP «повинен виконуватися відповідно до документації та документуватися»¹³. Кожна діяльність детально прописана в стандартних операційних процедурах (СОП), які стратегічно розміщені на території підприємства на непальській та англійській мовах. DDA було описано як відповідальне за розробку відповідних керівних принципів, а також за їх впровадження.

У розмові з професором фармакології він назвав проблему в Непалі проблемою якості проти вартості. Він згадав про амоксицилін, який зараз виробляють майже всі непальські компанії. Він коштує близько 4-5 рупій, але якщо ви знайдете його за нижчою ціною, то, на його думку, якість, мабуть, буде гіршою. Він вважає, що нинішній директор DDA добре виконує свою роботу і докладає великих зусиль, щоб утримати ціни на низькому рівні, не погіршуючи якості; він працює над впровадженням сертифікації GMP. За його словами, це складно, оскільки невеликі компанії надсилали до нього «гундів», щоб дізнатися, чому впроваджується GMP. Вони стверджували, що це призводить до зростання їхніх витрат і цін на доступні ліки. Це напруга між вартістю та якістю. Нам повідомили, що нинішній директор DDA є прихильником єдиної ціни на генерики, але на даний момент, окрім парацетамолу, ціну на який встановив уряд, ціни на ліки визначає галузь.

Як зазначив один оптовий торговець, суворі вимоги сертифікації GMP призвели до того, що деякі індійські компанії не можуть імпортувати свою продукцію, а їхня продукція не перереєстрована DDA. Як нам пояснили: «Вони не надіслали деякі документи, тому їхня продукція відсутня на ринку Непалу» (інтерв'ю, оптовий торговець, Катманду, 12 квітня 2007 р.). Цей оптовий торговець хотів придбати конкретний продукт, але компанія повідомила, що зараз не може пропустити його через митницю. Іншим прикладом є виробник «стрепсілів» (BOOTS) уклала контракт з непальською компанією на виробництво цього препарату в Непалі, але оскільки компанія не має сертифіката GMP, Strepsils більше не доступний на ринку Непалу.

¹³ Ілан Харпер і Саміта Бхаттарай відвідують компанію CTL Pharmaceuticals, квітень 2007 року.

Чи є GMP ознакою високої якості?

Незважаючи на те, що деякі компанії мають сертифікат GMP, деякі з тих, кого ми опитали, залишилися неперекоханими, що це покращує якість ліків. Наприклад, фармацевт, відповідальний за аптеку в лікарні Дхулікхель в районі Кавре, зняв з полиці пляшку педіатричного амоксициліну (PERIMOX), виробленого компанією Deurali-Janata Pharmaceuticals, непальською компанією, що має сертифікат GMP Він вказав, що позначка рівня наповнення була на етикетці, а не на пляшці, що наклейка була наклеєна нефахівцями, що немає кришки, захищеної від дітей, і що пластикова мірна кришка не завжди є точною. «Ви б дали цьому продукту сертифікат GMP?» – запитав він риторично. Потім він дістав пляшку від Sandip (яка була подарована лікарні). На склі була позначена лінія, була кришка, захищена від дітей, і на етикетці були вказані всі інгредієнти (а не тільки активний інгредієнт). Непальські компанії ще не «дозріли», сказав він. Він сказав, що йому подобається говорити, що «фармацевтичні компанії вбивають більше людей, ніж Бен Ладен!» На запитання, як компанія могла отримати сертифікат GMP, він лише знизав плечима. Як наслідок, коли до нього приходять медичний представник і пропонує купити продукт цієї компанії, він не довіряє якості продукту на основі того, чи є він сертифікованим, а замовляє незалежну перевірку продуктів. Ця недовіра поширюється і на рифампіцин, що постачається урядом в рамках програми DOTS. Він «не вірить» у рифампіцин, закуплений урядом. Коли я згадав про нову глобальну систему закупівель, що вимагає якості, сертифікованої за стандартами GMP, він все одно наполягав, що компанія Lupin отримає великі комісійні, і він не довіряє її продуктам. Він має клінічні докази з цієї лікарні, що ліки, які надаються в рамках програми DOTS, не діють, – сказав він нам. Його недовіра до системи настільки велика, що він базує свою думку про ефективність ліків на власному досвіді лікування, стверджуючи, що, на його думку, рифампіцин CTL є прийнятним, і радить пацієнтам, які можуть собі це дозволити, купувати ліки від туберкульозу в приватних аптеках.

Фармацевт, який працює в приватній аптеці в пологовому будинку, пояснює процес реєстрації нового препарату в DDA (інтерв'ю, фармацевт, Катманду, 9 квітня 2007 р.):

SD: У Непалі, коли фармацевтична компанія хоче виробляти певний продукт, вона повинна зареєструватися в DDA, щоб отримати ліцензію на виробництво. А потім, щоб виробляти продукцію, вона повинна зареєструвати продукт в DDA. Але спочатку вона повинна отримати ліцензію для «галузі» (тут він має на увазі компанію). Спочатку вона повинна зареєструвати «галузь». Після цього DDA здійснює нагляд. Після затвердження DDA вона отримує ліцензію на виробництво. Потім вона приступає до виробництва. Далі вона повинна надати детальну інформацію про фольгу. На цій фользі потрібно надрукувати ліцензію на виробництво.

ІН: Тож без цього вони не можуть його продати?

SD: Вони не можуть. Після цього DDA знову перевіряє все, і тільки тоді продукт може бути випущений на ринок. Після цього їм дозволяється проводити випробування (він мав на увазі випробування сировини). Спочатку їм дозволяється імпортувати сировину. Якщо це контрольований препарат, то їм дозволяється імпортувати обмежену кількість. Після отримання цих контрольованих/наркотичних речовин вони повинні повідомити DDA про те, що отримали таку-то кількість цього препарату. Потім вони проводять послідовні випробування (випробування сировини), поки не отримають хорошу формулу. Отримавши формулу, вони упаковують препарат і відправляють його до RDRL (NB Royal Drugs Reference Laboratory), яка знаходиться прямо за DDA. Там перевіряють якість і дивляться, чи відповідає препарат критеріям. Оскільки ми не маємо власної Непальської фармакопеї, ми покладаємося виключно на Індійську фармакопею або Британську фармакопею... Фармакопея розповідає, як виготовляти лікарський засіб, які критерії виготовлення лікарського засобу. Наприклад, якщо ви маєте виготовити таблетку, то які сировинні матеріали необхідні, який аналіз повинні пройти сировинні матеріали, щоб бути включеними до рецептури тощо? Фармакопея встановлює низку правил і випробувань, які необхідно проводити на сировині. Після цього можна приступати до виготовлення лікарського засобу. Навіть після виготовлення лікарський засіб повинен пройти низку випробувань, перш ніж потрапити на ринок. Якщо ви спочатку звернетесь до Індійської фармакопеї, то всі ці етапи повинні відповідати Індійській фармакопеї протягом усього процесу. Якщо цього не зробити, то вся партія буде визнана непридатною. Вона не зможе потрапити на ринок. Отже, RDRL після перевірки всього, що відповідає вимогам... Потім галузь подає звіт RDRL і зразок лікарського засобу до DDA для продукту ліцензію. Після отримання ліцензії на

виробництво вони виробляють продукт, а потім відправляють його на ринок.

З інтерв'ю з одним оптовим продавцем випливає, що, за його досвідом, деякі лікарі зараз виписують лише продукти компаній, сертифікованих за стандартами GMP, щоб гарантувати якість. Він зазначив, що це стосується навіть тих ліків, які часто виписують і які виробляються в Непалі (наприклад, амоксицилін). Питання довіри лікарів і тих, хто виписує рецепти, до певних брендів є складним, особливо на ринку генериків. Наприклад, щодо флуоксетину нам повідомили, що резидентів навчальної лікарні вчать виписувати ліки від компаній, яким вони довіряють, а не вказувати генеричну назву в рецептах. З огляду на те, що практика «заміщення» роздрібними продавцями є поширеною, особливо поза лікарнями, і що багато медичних представників фармацевтичних компаній платять лікарям значні винагороди за виписування їхніх продуктів, тут виникає низка проблем.

Чи припинила компанія Drugs Nepal виробництво рифампіцину через вимоги сертифікації GMP?

Ця інформація походить з інтерв'ю з нинішнім директором APPON, КК, який працював у Royal Drugs Nepal і був відповідальним за виробництво рифампіцину в 1990-х роках для Національної програми боротьби з туберкульозом. Це було до створення глобального механізму закупівель ВООЗ — Глобального фонду лікарських засобів (GDF), через який Непал зараз отримує протитуберкульозні препарати (спочатку їх закуповувало DfID, а потім Глобальний фонд). У ньому йдеться про те, як здійснювався контроль якості за підтримки Японії до сертифікації GMP в Непалі (під час інтерв'ю були зроблені нотатки, тому це не пряма цитата, а підсумок того, що він сказав):

«Royal Drugs виробляла таблетки по 150 і 450 мг для Непальського центру боротьби з туберкульозом (NTC). На його думку, виробництво розпочалося в 1990 році (примітка — Іап: я думаю, що це було пізніше). Існувала кампанія з боротьби з туберкульозом під назвою DOTS, «слоган ВООЗ». На цій підставі японський уряд хотів допомогти NTC, надавши ліки. Вони постачали капсули протягом одного року, і ці капсули були виготовлені в Японії. Доктор Бам (який на той час був директором NTC) запитав, чому вони не можуть купувати їх у Непалі? Це було б дешевше, і вони могли б підтримувати постачання. Група з японської фармацевтичної Асоціація виробників (JPMA) прибула до Непалу і разом з деякими представниками JICA відвідала компанію Royal Drugs. На той час КК був керівником відділу капсул. Обладнання, яке вони мали для виробництва капсул, працювало вручну, і вони не мали можливості виробляти необхідну кількість продукції. Група зацікавилася і дала згоду, але зазначила, що потрібно скласти план. Нове обладнання потребувало

нової камери, оскільки не вміщалося в існуючу. Менеджер сказав, що якщо вони гарантують постачання, то побудують новий відділ. КК спроектував його. ВООЗ також приїхала, щоб перевірити стандарти GMP, і він спроектував його відповідно до цих норм. Якщо я відвідаю Royal Drugs сьогодні, він сказав, що я все ще знайду цей відділ рифампіцину.

«Експерт JPMA приїхав і пробув тут протягом місяця. КК був у захваті і багато чого навчився за цей час. Наприклад, уявіть, що у вас є партія ліків, партія 1, пояснив він. Потім вона ділиться на лоти А, В, С, D. Якщо машина виробляє одну партію, то це 200 кг (4 лоти по 50 кг). Експерт JPMA сказав взяти по 5 г з кожної партії, змішати їх і перевірити якість. Якщо вона відповідає вимогам, то партія 1 проходить перевірку. Вони робили це для кожної партії, яку виробляли. Таким чином вони виробили перші шість партій і для кожної партії відправляли зразок до Японії для перевірки, а Royal Drugs також перевіряла їх. Шість партій становили приблизно 3-місячний запас для національної програми. Вони також мали надіслати цей звіт про якість до Японії; там його уважно прочитали і сказали, що як їхні тести, так і тести RD були в порядку. Протягом 4-5 років вони постачали ці ліки до NTC.

«Перша партія активних інгредієнтів надійшла з Японії безпосередньо до NTC. Протягом першого року, коли RD виробляла рифампіцин, сировина також надходила з Японії, і вони були впевнені в якості продукту. Капсули надходили з Індії або Таїланду. Щодо активного інгредієнта, то японські витрати на робочу силу були високими, тому сировина була дорогою. Вони запитали RD, чи можуть вони самі купувати сировину. RD закупила її в Китаї та Гонконзі, оскільки ці країни були в списку, затвердженому ВООЗ. Але якщо компанія була новою, вони самі тестували активні інгредієнти. Це «управління постачальниками», і хоча вони не відвідують саму компанію, вони тестують продукт. Однією з переваг було те, що вони могли купувати в Китаї за долари, що означало менший акцизний збір. Якщо купувати за рупії, то це було б дорожче, незалежно від того, непальські це рупії чи індійські. RD отримувала сировину з Китаю за початковим дворічним контрактом і закуповувала її там протягом п'яти років. Після цього змінилося керівництво Royal Drugs, а також NTC, і ніхто більше не хотів, щоб Royal Drugs виробляла капсули рифампіцину. Він вважає, що, ймовірно, якась інша компанія надала NTC «потайні» стимули.

На пряме запитання, чи було це пов'язано з GDF та сертифікацією GMP, він відповів, що не знає про це, але вважає, що втрата контракту була пов'язана з хабарництвом. Причиною є зміна керівництва – тоді ви втрачаєте особисті зв'язки. Через деякий час ніхто не пам'ятає історію. Лише в 2002 році DDA видало розпорядження, що кожна компанія повинна мати сертифікацію GMP до 2007 року. На той час, коли вони виробляли рифампіцин, це не було обов'язковим, тому, на його думку, це не було причиною. Я запитав, чи це мало якийсь стосунок до того, що DfID купувало ліки після того, як JICA припинило це робити, і чи мали вони інші правила щодо якості, і він відповів, що JICA було задоволено якістю, але він не знає про DfID.

Зараз урядові правила кажуть, що будь-який тендер на державні закупівлі ліків має супроводжуватися відповідними документами, включаючи сертифікат GMP. Незважаючи на це, і на те, що стара державна компанія Nepal Drugs (ND) не має сертифіката GMP, контракти на державні закупівлі надаються в першу чергу ND (це описано детальніше в документі про розподіл ліків у Непалі).

Приклад «політики GMP»

У розмові з старшим радником Міністерства охорони здоров'я ІН було повідомлено наступне щодо політики GMP. Вакцина J-Vaccine (від японського енцефаліту) для Непалу була оплачена Японією і закуплена у китайської компанії, але вона не мала сертифіката GMP. Цього року (2007) її не вдалося придбати, незважаючи на те, що Японія була задоволена якістю і готова надати кошти. Однак гроші були передані не безпосередньо уряду Непалу, а ЮНІСЕФ, і вони не змогли придбати вакцину, щоб потім подарувати її уряду, оскільки вона не мала сертифіката GMP. Виробник ще не подав заявку на отримання сертифіката GMP. ВООЗ та інші агентства ООН не можуть закуповувати ліки без сертифікації GMP. Хоча цей приклад свідчить про деякі проблеми, пов'язані з сертифікацією GMP у державі, яка сильно залежить від допомоги, як Непал, його потрібно дослідити більш детально.

Обійти реєстрацію: DTC?

Деякі (приватні) лікарні створили комітети з лікарських засобів та терапії (DTC). Наприклад, директор лікарні Norvic пояснив, що їхній комітет, створений у лютому

2006 року, дозволяє їм закуповувати ліки з будь-якої частини світу, навіть якщо ці ліки не мають ліцензії в Непалі від DDA. Він пояснив, що створення DTC було підтримано DDA, яка «не має лікарів», хоча уряд визначає склад комітету. Тоді DTC може «імпортувати» незареєстровані ліки, наприклад, важливі ліки для кардіологічного відділення їхньої лікарні (лікарня спочатку спеціалізувалася на кардіології, а потім розширила свою діяльність). Вони повинні надати «документи» – дослідження та результати застосування цих ліків. Таким чином, вони можуть надати дані для подальшої реєстрації.

Нещодавнє повідомлення в медичному журналі Катмандуського університету свідчить про те, що ці комітети виконують допоміжну функцію для DDA: «У таких країнах, що розвиваються, як Непал, де програми фармаконагляду перебувають на початковому етапі, DTC несе величезну відповідальність за забезпечення безпеки лікарських засобів. Цей комітет також може виступати в якості консультативного комітету для політиків та органів з регулювання лікарських засобів Непалу з питань безпеки лікарських засобів на основі свого досвіду» (Palaian i Mishra 2005).

GMP та експорт:

Жодна непальська компанія поки що не експортує фармацевтичної продукції. Однак сертифікація GMP також необхідна для аюрведичних продуктів. У статті на веб-сайті COT (Shakya 2005) про досвід непальської аюрведичної компанії (Gorkha Ayurved Co.) з експорту лікарських трав автор висловлює здивування тим, що від них вимагали сертифікацію GMP. Компанія не мала уявлення, що це необхідно (або що покупці можуть також вимагати дотримання інших міжнародно узгоджених стандартів санітарних та фітосанітарних заходів (СФС)). Коли компанія розпочала процес отримання сертифікації GMP, вона виявила, що RDRL (та Департамент харчових технологій та контролю якості - DFTQC) «не мають жодного плану політики щодо стандартів СФС, включаючи процедури сертифікації GMP", особливо для аюрведичних продуктів (Shakya 2005). Незважаючи на вступ до COT, здається, що було зроблено небагато спроб посилити інституційний потенціал для практичної реалізації цього. Компанія не мала уявлення про те, що DDA вже закликала всі фармацевтичні компанії (включаючи ті, що виробляють рослинні препарати) дотримуватися сертифікації GMP BOOЗ як обов'язкової умови для механізму SPS. Shakya критично ставить до того, що ДДП не підготувалася до процесів акредитації і не визначила основні механізми, яких повинні дотримуватися компанії. Автор вважає, що підприємства були практично залишені напризволяще. Компанія понесла величезні витрати, включаючи найм іноземного експерта для допомоги в цьому процесі.

Здається очевидним, що одним із наслідків спроби гармонізації регуляторного потенціалу буде більша залежність від іноземної допомоги (як технічної, так і фінансової) в цьому процесі.

4. Обговорення та додаткові питання

Хоча угода ТРІПС представлена як головна загроза для доступності та прийнятності цін на ліки в країнах, що розвиваються, наше попереднє дослідження підкреслює, що вітчизняні виробники вважають дотримання все більш суворих стандартів GMP основною перешкодою для вітчизняного виробництва доступних фармацевтичних продуктів. Більшість основних класів ліків зараз не захищені патентами, тому, хоча ТРІПС впливає на майбутнє виробництво нових продуктів, GMP впливає на генеричні сполуки.

З того, що ми дізналися до цього часу, дотримання стандартів GMP є важливою перешкодою для входження на ринок, сталого розвитку та, можливо, розширення ринку для невеликих виробників лікарських засобів як у Непалі, так і в Індії. У Непалі головним завданням місцевих виробників є виробництво для внутрішнього ринку. Компанії не прагнуть експортувати свої фармацевтичні продукти, а лише намагаються закріпити свої позиції на непальському фармацевтичному ринку. Національні програми охорони здоров'я залежать від міжнародної допомоги, фінансової та натуральної, а закупівля лікарських засобів оптом зазвичай обходить національний уряд і здійснюється міжнародними агентствами, такими як Global Drug Facility. З огляду на те, що такі агентства покладаються на великих виробників фармацевтичної продукції, сертифікованих за GMP, непальські компанії не мають доступу до значної частини внутрішнього ринку, що обмежує їхні можливості окупувати витрати на інвестиції, коли продукція пов'язана з суворими системами забезпечення якості.

Ми не ставимо під сумнів важливість контролю якості. Питання, скоріше, полягає в тому, наскільки дійсно необхідний контроль якості на кожному етапі виробництва та розподілу і які витрати несуть виробники фармацевтичних препаратів у країнах, що розвиваються, на ці додаткові заходи контролю. Нижче наведено інші напрямки для майбутніх досліджень.

Нам необхідно вивчити спроможність регуляторних органів у країнах, що розвиваються, розробляти, контролювати та забезпечувати дотримання виробничих стандартів: кількість та кваліфікацію персоналу, а також фінансові ресурси. Було б корисно розглянути з точки зору виробників вартість дотримання стандартів GMP та її вплив на ціну. Скільки коштує впровадження систем забезпечення якості? Скільки коштує навчання персоналу, необхідне для впровадження цих нових систем? Яка вартість аудиту та сертифікатів GMP? Як видаються та оплачуються сертифікати GMP?

Інша серія питань стосується того, як учасники внутрішніх ринків сприймають сертифікацію GMP. Чи вимагають дистриб'ютори та роздрібні продавці від

виробників сертифікати GMP, щоб бути впевненими в якості продукції? Чи є сертифікат GMP достатнім доказом якості? Етнографічне питання тут стосується символічного впливу сертифікації GMP та того, як ідеї щодо неї поширюються серед різних учасників системи. Як сертифікація GMP вплинула на сприйняття якості та довіру до продукції конкретних компаній, і як вона впливає на те, як лікарі, роздрібні продавці, оптові продавці та інші сприймають якість?

Було б корисно зрозуміти, які стратегії застосовуються для подолання вимог GMP-регулювання та наскільки вони ефективні з точки зору виробника. Нам також потрібно поговорити з розробниками стандартів на Заході, щоб зрозуміти процес встановлення стандартів. Які проблеми, на думку цих розробників стандартів, є найважливішими в таких країнах, як Індія та Непал?

Посилання

- Абрахам, Дж. і Т. Рід (2001). «Торгові ризики для ринків: міжнародна гармонізація регулювання фармацевтичної продукції». Health, Risks & Society 3(1): 113-128.
- Брейтуейт, Дж. і П. Дракос (2000). Глобальне регулювання бізнесу. Кембридж, Велика Британія; Нью-Йорк, Cambridge University Press.
- Звіт Бюро (2007). «Центральний орган з контролю за лікарськими засобами буде створено за шість місяців: д-р Рамадосс», Pharmabiz.com, Ченнаї, 15 січня.
- Данзон, П.М. та Е.Л. Кеуффель (2005). «Регулювання фармацевтичної промисловості» (неопублікована стаття, представлена на конференції NBER з питань регулювання, вересень 2005 р.).
- Департамент з питань лікарських засобів, DDA. (<http://www.dda.gov.np>), Останній доступ 22 червня 2007 року. Катманду: Міністерство охорони здоров'я та населення, Уряд Непалу.
- Діксіт, Г. (2000). «Nepal's Quest for Health» (<http://www.hdixit.org.np/quest/ANNEX-I.pdf>), останній доступ 20 червня 2007 р.
- Європейське агентство з оцінки лікарських засобів, EMEA. (<http://www.emea.eu.int>), останній доступ 21 травня 2007 р.
- Grazal, J.G. та D.S. Earl (1997). «Регламенти ЄС та FDA щодо належної виробничої практики: огляд та порівняння», Quality Assurance Journal 2: 55-60.
- Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для застосування у людей, ICH. (<http://www.ich.org>), Останній доступ 18 травня 2007 року.
- Іммель, Б. (2000). «Коротка історія GMP», Бюлетень з питань дотримання нормативних

вимог, зима 2005 р.

Посольство Індії (2007). «Економічні новини Індії»,
(http://www.indianembassy.org/Economic_News/2007/India_Economic_News_Vol.III_Issue_2.pdf), останній доступ 16 травня 2007 року.

Лі, П.Р. та Дж. Герцштейн (1986). «Міжнародне регулювання лікарських засобів»,
Щорічний
огляд громадського здоров'я 7:217-235.

Агентство з регулювання лікарських засобів та медичних виробів, MHRA.
(<http://www.mhra.gov.uk>), Останній доступ 18 травня 2007 року.

Належна практика виробництва та дистрибуції,
(http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=6,
доступ
16 квітня 2007 р. Останній

Мразек, М. та А. Фідлер (2004). «Доступ до лікарських засобів та регулювання у
Співдружності Незалежних Держав», у: Регулювання лікарських засобів у
Європі:
прагнення до ефективності, справедливості та якості, ред. Еліас Моссіалос,
Монік
Мразек, Том Воллі. Open University Press, 2004.

Шадл, П.Дж. (2004). «Огляд GMP», Bio Pharm International,
(<http://www.biopharminternational.com/biopharm/article/articleDetail.jsp?id=134225>),
останній доступ 25 квітня 2007 р.

Шакія, Б. (2005). «Непал: експорт аюрведичних рослинних ліків та питання СФЗ», у:
Управління викликами участі у COT – 45 тематичних досліджень, ред. Пітер
Галлахер, Патрік Лоу та Ендрю Л. Столер. COT 2005.

ВООЗ 1992. «Додаток 2: Тимчасові керівні принципи щодо інспектування виробників
фармацевтичних препаратів»,
([http://tp://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546190_introduction.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546190_introduction.pdf)),
Останній доступ 25 червня 2007 року.

----. 2004. «Належна виробнича практика ВООЗ: основні принципи для
фармацевтичних
продуктів», в: Експертний комітет ВООЗ з специфікацій фармацевтичних
препаратів.
Тридцять сьомий звіт. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2003.
Додаток 4 (Серія технічних звітів ВООЗ, № 908).
http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546190_part1.pdf
Останній доступ 17 квітня 2007 року.

Додаток

А.1. Типи інспекцій ВООЗ

Регулярні інспекції – це повні інспекції всіх компонентів GMP, які проводяться, коли виробник нещодавно створений, запровадив нові продукти, подав заявку на поновлення ліцензії, не інспектувався протягом останніх 3-5 років або якщо є записи про невідповідність. На відміну від цього, стислі інспекції зосереджуються лише на вибраних показниках та виявленні значних змін. Вони застосовуються, якщо є записи про відповідність стандартам GMP. Повторні інспекції призначені для перевірки того, чи були успішно впроваджені коригувальні дії, рекомендовані під час попередніх інспекцій. Спеціальні інспекції проводяться, якщо є скарги або відкликання, пов'язані з неякісною продукцією, або у разі побічних реакцій на лікарські засоби, і можуть зосереджуватися на конкретному продукті, групі продуктів або операції. Останній тип інспекцій, перегляд систем якості, описує систему забезпечення якості, яка була успішно впроваджена, та політику виробника щодо забезпечення якості.

Заплановані інспекції рекомендуються для регулярних візитів з метою оцінки нових заводів, продукції, поновлення ліцензії. Незаплановані інспекції необхідні для коротких, повторних та спеціальних візитів. Такі інспекції та/або їхні варіації рекомендуються та застосовуються також регуляторними органами в розвинених країнах.

А.2 Діяльність ЕМЕА

З травня 2007 року ЕМЕА адмініструє базу даних Співтовариства з питань належної виробничої практики (GMP) EudraGMP, метою якої є «сприяння обміну інформацією щодо дотримання належної виробничої практики в рамках європейської мережі лікарських засобів» (ЕМЕА, 1 травня 2007 року). База даних відкрита лише для ЄК, ЕМЕА та національних агентств з лікарських засобів (держави-члени ЄС, Ісландія, Ліхтенштейн та Норвегія) і містить інформацію про всі дозволи на виробництво та імпорту, а також усі сертифікати GMP, видані національними агентствами з лікарських засобів у мережі, а також звіти про недоліки, виявлені під час інспекцій, проведених у мережі або в третіх країнах.

В рамках ЕМЕА Комітет з лікарських засобів для застосування у людей (CHMP) координує централізовані процедури, виступає арбітром у випадках, коли держави-члени не досягають згоди щодо дозволу на продаж конкретного продукту, та вживає заходів у випадках, коли під загрозою є здоров'я населення. Процес централізованого розгляду здійснюється через мережу європейських експертів з 27 держав-членів ЄС та трьох держав ЄЗ-ЄАВТ: Ісландії, Ліхтенштейну та Норвегії.

CHMP також контролює безпеку дозволених продуктів за допомогою системи звітності EudraVigilance і надає рекомендації ЄК, якщо необхідні будь-які зміни в

дозволі на продаж конкретних продуктів або вилучення продукту з ринку (ЕМЕА, 2007).

Керівні принципи GMP для лікарських засобів викладені в Директиві 2003/94/ЄС і складаються з двох частин: одна стосується виробництва лікарських засобів, а друга охоплює GMP для активних речовин, що використовуються як вихідні матеріали (веб-сайт ЕМЕА, 2007). Друга частина базується на керівних принципах ICH Q7A щодо активних фармацевтичних інгредієнтів. Керівні принципи ЄС також містять низку конкретних і детальних додатків, що стосуються окремих видів діяльності.

A.3 FDA США – системний підхід

У 2002 році FDA прийняла системний підхід до своїх інспекцій, що означає, що необхідно проводити аудит таких систем (посилання на ICH Q7A):

- якість (управління якістю, контроль змін, відбракування та повторне використання матеріалів, скарги та відкликання, контрактні виробники),
- обладнання та устаткування (будівлі та споруди, технологічне обладнання, документація та записи),
- матеріали (управління матеріалами, зберігання та розподіл, вода, документація та записи),
- виробництво (документація та записи, контроль виробництва та технологічного процесу, валідація, спеціальні вказівки для виробників APIs методом культивування клітин/ферментації),
- пакування та маркування (пакування та ідентифікаційне маркування APIs та проміжних продуктів, агенти, брокери, торговці, дистриб'ютори, перепакувальники та перемаркувальники)
- система лабораторного контролю (лабораторний контроль, документація та записи, валідація).

Розділи ICH Q7A, що стосуються персоналу, документації та записів, застосовуються до всіх систем.

Інспекції FDA бувають двох типів. Інспекція з нагляду — це планова інспекція виробничих об'єктів. Інспекції на відповідність — це інспекції з конкретної причини або інспекції, що проводяться після інспекції з нагляду, виявленої порушення, для перевірки вжитих коригувальних заходів.

Підходи до інспекції, що застосовуються FDA, включають

- повну інспекцію, яка є широкою та глибокою оцінкою відповідності системі якості та принаймні трьом іншим системам (може бути як інспекцією наглядю, так і інспекцією на відповідність вимогам)
- скорочену інспекцію — надає оновлену інформацію про відповідність виробника cGMP та включає інспекцію системи якості та принаймні однієї іншої системи, але загалом не більше трьох систем (може бути як інспекцією наглядю, так і інспекцією на відповідність вимогам)
- інспекцію на відповідність вимогам.

A.4 Індія: Регулювання фармацевтичної діяльності та стандарти GMP

Загальна інформація про вимоги до регулювання лікарських засобів надається Центральною організацією з контролю стандартів лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я та добробуту сім'ї. Виробництво, імпорту, розподіл та продаж фармацевтичних препаратів регулюються Законом про лікарські засоби та косметичні продукти 1940 року. Цей закон має кілька додатків, які застосовуються до фармацевтичної промисловості:

-Додаток М визначає загальні та конкретні вимоги до виробничих приміщень та матеріалів, устаткування та обладнання, а також мінімальні рекомендовані площі для базового обладнання для певних категорій лікарських засобів;

- Додаток Т - специфікації GMP для виробництва аюрведичних, сіддха та унані ліків;

- Додаток Y - законодавчі вимоги до клінічних випробувань;

Керівні принципи GCP для досліджень на людях, засновані на Гельсінській декларації, керівних принципах ВООЗ та вимогах ICH до GCP, розроблені Міністерством охорони здоров'я, Генеральним контролером лікарських засобів Індії та Індійською радою з медичних досліджень;

- Закон про фармацію 1948 року.

Чаудхурі (2005) згадує про труднощі, з якими стикаються невеликі фармацевтичні компанії у дотриманні стандартів GMP, особливо про високі інвестиції, необхідні для модернізації їх виробничих потужностей (с. 248-252).

«Індія та Німеччина підписали угоду про прискорення процедури експорту фармацевтичних препаратів» (Дж. Александер; Pharmabiz, 2 січня 2007 р.) — прискорена процедура затвердження лікарських засобів, вироблених на індійських підприємствах, які отримали схвалення FDA США або ЄС; також існує індійсько-європейська робоча група, яка мала зібратися у квітні 2007 р. для обговорення взаємного визнання сертифікації GMP.

«Уряд Індії схвалив створення Центрального управління з контролю за лікарськими засобами Індії (CDA) як автономної організації з метою реформування системи регулювання лікарських засобів, забезпечення єдиного підходу до ліцензування лікарських засобів та підвищення якості і безпеки лікарських засобів.

Передбачається, що CDA матиме окремі підрозділи для регуляторного нагляду за клінічними випробуваннями, новими лікарськими засобами, медичними виробами, косметичними засобами, вакцинами та біологічними препаратами, дотриманням належної виробничої практики тощо» (Посольство Індії, 2007 р.).

Інші джерела інформації про CDA: «Центральний орган з контролю за лікарськими засобами буде створено за шість місяців: д-р Рамадосс» у Pharmabiz, 15 січня 2007 р.; «Міністерство охорони здоров'я прагне отримати схвалення кабінету міністрів щодо створення CDA, штати не зацікавлені в централізації управління лікарськими засобами» авторства Дж. К. Метью, 2006 р.; «Фармацевтична промисловість негативно ставиться до створення Центрального управління з лікарських засобів Індії» Н. Віжай, Pharmabiz, 13 січня 2007 р.; «AIDCOC звертається до членів парламенту та політичних партій проти переходу до централізованого ліцензування фармацевтичних препаратів» С. Шастрі, Pharmabiz, 14 травня 2007 р.

«Широко розрекламована Національна програма фармаконагляду, започаткована міністром охорони здоров'я Союзу близько дев'яти місяців тому, ще не розпочала свою роботу в повному обсязі. Хоча Центральна організація контролю за стандартами лікарських засобів (CDSCO) остаточно затвердила перелік координаційних центрів на регіональному рівні, ці центри досі не функціонують у повному обсязі». JC Mathew, «Національна програма фармаконагляду ще не розпочала свою діяльність», Pharmabiz, 10 серпня 2005 р.

Щодо дотримання GMP:

«Державна FDA анулює ліцензії 165 фармацевтичних підприємств за недотримання GMP» Г. Бабу, Pharmabiz, 23 квітня 2007 р.;

«Керала відстає у впровадженні Додатку М, 70 підприємств не відповідають вимогам» В. Нараянан, Pharmabiz, 10 квітня 2007 р.;

«Керала заборонить діяльність PCD-гравців без cGMP та ліцензії на виробництво» П.Б. Джаякумар, Pharmabiz, 10 серпня 2005 р.;

«Уряд обговорює скасування системи кредитування ліцензій» Дж.К. Метью, Pharmabiz, 9 серпня 2005 р.

Про роздрібну торгівлю:

«Пропозиція уряду щодо впровадження Належної фармацевтичної практики та системи акредитації аптек у країні має спричинити революцію у роздрібній торгівлі фармацевтичними препаратами протягом найближчих кількох років». П. А. Френсіс «Зміни у фармацевтичній практиці», Pharmabiz, 29 листопада 2006 р.;

«Багато роздрібних аптек у Кералі порушують правило 65 Закону про лікарські засоби та косметичні продукти», В. Нараянан, Pharmabiz, 25 травня 2007 р.