

О.А.Лобовикова, И.В.Шульгина, А.К.Никифоров

СОЗДАНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА ПРОИЗВОДСТВА МИБП В РОСНИПЧИ «МИКРОБ»

ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов

Разработаны методические подходы к формированию системы менеджмента качества применительно к деятельности по производству профилактических и диагностических МИБП в ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб». Проанализирована и обобщена действующая законодательно-нормативная база РФ в области обеспечения и контроля качества; выявлены факторы, влияющие на системное управление качеством. Система менеджмента качества аттестована на соответствие требованиям ИСО 9001.

Ключевые слова: менеджмент качества, медицинские иммунобиологические препараты.

O.A.Lobovikova, I.V.Shul'gina, A.K.Nikiforov

Development and Implementation of the Quality Management System as Applied to the Production of Medical Immunobiological Preparations at the Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe"

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov

Developed are the methodical approaches for design and implementation of quality management system(QMS) in the production of preventive and diagnostic medical immunobiological preparations manufactured at the Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". Analyzed and generalized is the current legislative-normative framework of Russian Federation in the sphere of quality control and quality assurance. Factors influencing the quality management system are revealed. QMS is certified in conformity with the requirements of international standard ISO 9001.

Key words: quality management, medical immunobiological preparations.

Производство профилактических и диагностических медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП) – важнейший фактор поддержания здоровья нации, один из аспектов обеспечения национальной безопасности страны.

Выпуск на рынок МИБП для профилактики и диагностики инфекционных болезней требует одновременного достижения нескольких основных целей: обеспечение надлежащего качества, поставки необходимого количества продукции в определенные сроки, прибыль при реализации. Это требует выполнения установленных норм к производству и готовой продукции; наличия квалифицированного персонала, материальных и информационных ресурсов, необходимых для реализации процессов производства и управления качеством.

Современные мировые представления о ключевых факторах, определяющих надлежащее качество продукции, приоритетное место отводят грамотному управлению. Именно функционирующая система управления (менеджмента) качества связывает требования и процессы с персоналом, ресурсами и финансами, организуя деятельность по выпуску продукции [1, 2, 3, 7].

Целью работы явилась разработка методических подходов к формированию системы менеджмента качества (СМК) применительно к деятельности по производству МИБП в РосНИПЧИ «Микроб». Для достижения поставленной цели определены задачи:

- проанализировать и обобщить действующую законодательно-нормативную базу служб обеспечения и контроля качества;
- выявить факторы, влияющие на системное управление качеством;

- разработать методические подходы к внедрению системного управления качеством в учреждении;

- сертифицировать систему менеджмента качества предприятия на соответствие ИСО 9001-2008 (ISO – International Organization for Standardization).

Методологическую основу работы составила современная концепция менеджмента качества, изложенная в международных стандартах серии ИСО 9000 [8], стандартах Европейского сообщества (ЕС), документах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), директивах *Food and Drug Administration (FDA)*, ГОСТ Р ИСО 9001-2008 «Система менеджмента качества. Требования» соответствующих гармонизированных национальных стандартах (ГОСТ ИСО 13485-2004, ГОСТ Р 52249-2009, ГОСТ Р 52537-2006) и санитарно-эпидемиологических правилах СП 3.3.2.1288-03 «Надлежащая практика производства медицинских иммунобиологических препаратов» [5]. Результаты проведенного анализа состояния системы обеспечения и контроля качества в РосНИПЧИ «Микроб» легли в основу разработки и внедрения системы менеджмента качества в соответствии с действующими стандартами.

Для внедрения СМК на предприятии разработан и реализован комплекс мероприятий:

1. Проведена государственная регистрация всех выпускаемых МИБП.

Введение в действие Приказов № 735, 736 МЗСР РФ от 30.10.06 г., разделяющих схемы регистрации лекарственных средств (ЛС) и изделий медицинского назначения (ИМН), повлекло за собой изменения комплекта регистрационной документации. До 2006 г. все МИБП подлежали государственной регистрации в качестве лекарственных средств. В настоящее время

мя наборы реагентов для диагностики *in vitro* и среды микробиологические регистрируют в качестве ИМН в соответствии с Административным регламентом Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) по исполнению государственной функции по регистрации изделий медицинского назначения.

В 2007, 2008 гг. были разработаны Технические условия (ТУ) взамен действующих Фармакопейных статей предприятия (ФСП) на 22 диагностических препарата, подготовлены регистрационные досье и проведена государственная регистрация ИМН по новой схеме. В 2008 г. была завершена работа по регистрации «Вакцины холерной бивалентной химической», а в 2010 г. – «Иммуноглобулина антирабического из сыворотки крови лошади жидкого». В 2009–2011 гг. осуществлена регистрация 7 новых диагностических препаратов, проведены приемочно-технические и медицинские испытания еще 10 ИМН.

2. На основании ФЗ № 128 от 08.08.01 г. «О лицензировании отдельных видов деятельности» в 2006 г. в РосНИПЧИ «Микроб» осуществлено лицензирование производства лекарственных средств. После проведения инспекционной проверки соответствия условий производства требованиям Национального стандарта РФ «Правила производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)», ГОСТ Р 52249-2009, Росздравнадзором выдана лицензия сроком на 5 лет. В соответствии с новым «Положением о лицензировании производства лекарственных средств» (ПП РФ № 684 от 03.09.10 г.) в апреле 2011 г. оформлена лицензия в Минпромторге.

3. Сформирована система обучения персонала, задействованного в производстве МИБП, включающая первичное, периодическое, специальное и экстренное обучение.

Первичная специализация и усовершенствование по особо опасным инфекциям осуществляется на базе отдела образовательных программ и подготовки специалистов РосНИПЧИ «Микроб». Ведущие специалисты прошли обучение правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств в соответствии с современными стандартами на базе кафедры организации управления в сфере обращения лекарственных средств ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, ФГУ НЦЭСМП и в других учреждениях.

Разработаны и введены в практику единые формы документов, отражающие процесс обучения персонала: планы повышения квалификации специалистов; программы обучения персонала; досье на специалиста и индивидуальные карты учета обучения.

4. Определены в соответствии с требованиями национальных стандартов основные подходы по реформированию системы производственной документации в РосНИПЧИ «Микроб».

Подготовлен «Мастер-файл (досье производственных участков РосНИПЧИ «Микроб»)». Он содержит подробную информацию о выпускаемой продукции, кадровом составе, помещениях, коммуникациях, оборудовании, контроле качества, по-

ставке сырья, организации складской деятельности, валидации производства, самоинспекции, системы расследования рекламаций и отзыва продукции.

Разработано руководство по качеству, в котором определена политика в области качества, отражены основные принципы управления производственной деятельностью.

На все выпускаемые препараты сформированы досье, содержащие регистрационное удостоверение, сертификат производства МИБП, нормативный документ (ФСП/ТУ), промышленный регламент, инструкцию по применению, макеты внешней и внутренней маркировок, материалы государственных испытаний (приемочных и по медицинскому применению). Служба обеспечения качества несет ответственность за хранение полного комплекта оригиналов нормативной документации (НД) на всю выпускаемую номенклатуру МИБП, организует своевременный пересмотр, подготовку и представление НД в органы государственного надзора.

В соответствии с НД разработаны и периодически пересматриваются Стандартные операционные процедуры (СОП) на технологические и контрольные операции, складскую, управленческую деятельность.

Важное место в системе документации отводится протоколированию процесса производства конкретной серии продукции. Совокупность этих документов составляет досье на серию, которое является необходимым документом для выдачи разрешения на реализацию готовой продукции. Службами обеспечения и контроля качества определены основные принципы комплектации досье и разработаны стандартные формы составляющих его документов.

5. Разработаны подходы к проведению валидации оборудования, технологических процессов и методов контроля качества. Предложены методики проведения процедуры валидации различных типов производственного оборудования, которые изложены в виде СОП.

Применены нетрадиционные подходы к ретроспективной валидации процессов ввиду ряда технологических особенностей производства МИБП. Оценка репрезентативной выборки из произведенных в последние годы серий продукции позволяла выявить тенденции сохранения параметров качества продукции и получить достаточные данные для подтверждения стабильности процесса производства.

В ходе аттестации методов анализа качества готовой продукции [4] были определены их метрологические характеристики (линейность, диапазон определяемых величин, предел обнаружения или предел количественного определения) и показатели точности (повторяемость, воспроизводимость и правильность). При исследовании показателей точности проведена статистическая оценка погрешности для трех диапазонов измерений (верхняя, нижняя граница и среднее значение).

6. Произведено существенное реформирование организации работ складских зон, предназначенных для хранения сырья и готовой продукции. Мировой опыт показывает, что до 80 % случаев несоответ-

ствия лекарственных средств связано с нарушениями стандартов GMP именно в складской зоне.

Проведена капитальная реконструкция складов готовой продукции, сырья и материалов, предусматривающая организацию зон раздельного хранения продукции различного статуса и соблюдение требований «холодовой цепи» [6] за счет современных автоматических систем поддержания и мониторинга температурного режима.

Подготовлено Положение, регламентирующее порядок приемки, отбора проб, входного контроля качества поставляемой продукции; порядок выдачи продукции, разрешенной к использованию в производстве МИБП, и процедуру оформления рекламаций на поступающее некачественное сырье.

7. Разработана система мероприятий по рассмотрению причин внутривыпускного брака, рекламаций и отзыва продукции с рынка. В службе качества имеется картотека брака и рекламаций, материалы расследования их причин и документы по отзыву продукции. Расследование рекламаций и его документальное оформление проводит комиссия из представителей производителя, служб обеспечения и контроля качества.

Расследование рекламаций и причин брака предусматривает: контроль образцов серий, поступивших с рекламацией, в сравнении с арбитражными образцами; расследование причин возникновения брака в процессе изготовления серии; расследование причин невыявления брака при контроле серии в службе контроля качества; повторный контроль других серий препарата с действующими сроками годности.

Ответственными за своевременный отзыв продукции с рынка являются уполномоченный по качеству и начальник отдела материально-технического снабжения и сбыта.

Протоколы рекламаций подлежат регулярному анализу с целью выявления специфических и повторяющихся факторов, требующих особого внимания и способствующих отзыву продукции, а также внесения предложений по разработке комплекса профилактических мероприятий по предупреждению брака или выпуску продукции пониженного качества.

8. Сформулированы подходы к проведению внутреннего аудита (самоинспекции) для оценки соответствия производственных подразделений требованиям национальных стандартов по всем аспектам технологического процесса и контроля качества, а также с целью принятия необходимых мер по предупреждению и устранению недостатков. Самоинспекцию проводит постоянно действующая комиссия в соответствии с инструкцией, разработанной в службах качества и адаптированной к условиям производства РосНИПЧИ «Микроб». Разработан перечень контрольных вопросов для самоинспекции по подразделениям с учетом наиболее критичных участков производственного процесса.

9. С 2009 г. ежегодно проводится аттестация системы менеджмента качества РосНИПЧИ «Микроб» применительно к осуществлению деятельности по экспериментальному производству профилактиче-

ских и диагностических МИБП Органом по сертификации систем качества «Евро-регистр» на соответствие требованиям ГОСТ Р ИСО 9001-2008. Правила GMP требуют наличия системы менеджмента качества, но не дают конкретных рекомендаций по ее созданию [7], а стандарты серии ISO 9000 структурно описывают СМК без привязки к сфере деятельности предприятия. Поэтому сертификация системы менеджмента качества по ISO 9000 является дополнительным объективным и независимым подтверждением соответствия качества выпускаемой продукции [8].

Таким образом, разработанные методические подходы позволяют объективно выбирать формы управления производством, обеспечивающие наибольший эффект от мероприятий, направленных на повышение качества продукции. Повышение технического уровня и улучшение качества выпускаемой продукции является важнейшим фактором роста эффективности производства и решающим условием ее конкурентоспособности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Береговых В.В., Ивашенко Н.В., Рудакова И.П., Пятигорская Н.В., Мешковский А.П., Ляпунов Н.А. Управление качеством в фармацевтической промышленности. М.: 2004. 268 с.
2. Колышкин В.М., Сухомлин И.Г., Мешковский А.П. Реализация современных мировых тенденций управления качеством при производстве лекарственных средств в проекте национального стандарта «Производство лекарственных средств. Система и менеджмент качества. Основополагающие сведения». Фармацевтическая промышленность. 2006; 6:18–23.
3. Ляпунов Н.А., Чибигяев Т.Х., Безуглая Е.П., Касакин И.А., Лопатухин Э.Ю. Руководство по надлежащей производственной практике лекарственных средств для человека. М.: 2008.
4. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности. Методические рекомендации. М.: 2007. 192 с.
5. СП 3.3.2.1288-03 Надлежащая практика производства медицинских иммунобиологических препаратов. М.: 2003.
6. СП 3.3.2.1248-03 Условия транспортирования и хранения медицинских иммунобиологических препаратов. М.: 2003.
7. Сергеева Е.М. ISO, GMP и лекарственные средства для россиян. Чистые помещения и технологические среды. 2006; 2: 42–7.

References (Presented are the Russian sources in the order of citation in the original article)

1. *Beregovykh V.V., Ivashchenko N.V., Rudakova I.P. Pyatigorskaya N.V., Meshkovskiy A.P. Lyapunov N.A.* [Quality Management in Pharmaceutical Industry]. M.: 2004. 268 p.
2. *Kolyshkin V.M., Sukhomlin I.G., and Meshkovskii A.P.* [Realization of modern worldwide trends of quality management for manufacture of medical products in the national standard project "Manufacture of medical products. Quality management system. Fundamentals"]. *Farmatsevt. Promysh.* 2006; 6:18–23.
3. *Lyapunov N.A., Chibigayev T.Kh., Bezuglaya E.P., Kasakin I.A., Lopatukhin E.Yu.* [Guide to Good Manufacturing Practice for Medical Products Manufactured for Man]. M.: 2008.
4. [Guide for Pharmaceutical Industry Manufacturer. Methodological Instructive Regulations]. M.: 2007. 192 p.
5. Sanitary Regulations 3.3.2.1288-03 [Good manufacturing practice of medical immunobiological products]. M.: 2003.
6. Sanitary Regulations 3.3.2.1248-03 [Conditions of transportation and storage of medical immunobiological preparations]. M.: 2003.
7. *Sergeeva E.M.* [ISO, GMP and medical products for russians]. *Chistye Pomeschen. Tekhnolog. Sredy.* 2006; 2:42–7.
8. *Sukhomlin I.G., Kolyshkin V.M.* [Significance of QMS model in the scope of implementation of GMP in the drug establishments. State regulatory support]. *Chistye Pomeschen. Tekhnolog. Sredy.* 2006; 1:30–5.

Authors:

Lobovikova O.A., Shul'gina I.V., Nikiforov A.K. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". Universitetskaya St., 46, Saratov, 410005, Russia. E-mail: rusrapi@microbe.ru

Об авторах:

Лобовикова О.А., Шульгина И.В., Никифоров А.К. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru

Поступила 20.02.11.