

ISO UN GMP KVALITĀTES SISTĒMU ATŠĶIRĪBU ANALĪZE**THE ANALYSIS OF DIFFERENCES BETWEEN THE ISO AND GMP QUALITY SYSTEMS****Vjačeslavs Krauklis**

M.Sc.TQM senior GMP inspector at State Agency of Medicines

Address: 15 Jersikas Street, Riga, LV 1003

Phone: +371 26673415

e-mail: vjaceslavs.krauklis@zva.gov.lv

Atslēgas vārdi: kvalitātes nodrošināšana, ISO, GMP, produkts, reglamentētā sfēra, farmaceitiskā rūpniecība

Ievads

Mūsdienu farmācijas rūpniecība nodrošina augstus kvalitātes standartus produkta izstrādē, attīstībā, ražošanā un testēšanā. Farmaceutiskā produkta ražošana vairāku desmitgadu garumā ir notikusi saskaņā ar Labas ražošanas prakses vadlīnijām, un zāļu ražošanu nav reglamentējuši CEN/ISO standarti.

Eiropas standartizācijas komitejas (CEN) un Starptautiskās standartizācijas organizācijas (ISO) pieņemtos standartus, pēc ražotāju ieskatiem, var izmantot kā kvalitātes sistēmas ieviešanas līdzekli, tāpēc savulaik Latvijas lielākās ražotnes mērķtiecīgi ieviesušas un sertificējušas kvalitātes vadības sistēmas un/vai vides pārvaldības sistēmas atbilstoši starptautisko standartu ISO 9001 un ISO 14001 prasībām. Kopumā tas nenoliedzami vērtējams pozitīvi, tomēr nevajadzētu aizmirst, ka rūpnieciskā farmācija ir reglamentētā sfēra, un to reglamentē Laba ražošanas prakse, jeb GMP (angl. Good Manufacturing Practice).

Esošā situācija Eiropas Savienības dalībvalstīs

Farmācijas produktu reģistrācija garantē to, ka visus produktus ir novērtējusi kompetenta iestāde, lai nodrošinātu to atbilstību drošības, kvalitātes un iedarbīguma mūsdienu prasībām. Savukārt ražošanas licenču izsniegšanas kārtība garantē to, ka visas Eiropas ražotnes ir pilnvarotas, un to darbību regulāri pārbauda kompetentās iestādes. Visiem farmācijas nozares ražotājiem Eiropas Kopienā neatkarīgi no tā, vai produktu pārdod Kopienā vai ārpus tās, ir nepieciešamas ražošanas licences [1].

Šajā regulējumā valda atšķirīga – nevis brīvprātīgā, bet valsts uzraudzīta kvalitātes nodrošināšanas sistēma – Laba ražošanas prakse (LRP). LRP augsto prasību un pašu uzņēmumu nepietiekošajām investīcijām kvalitātē, pirms iestāšanās Eiropas Savienībā, Latvijā tika slēgtas vairākas ražotnes. Vairāki uzņēmumi meklēja citas ražošanas telpas, veica telpu kapitālās pārbūves, lai nodrošinātu to tehnisko atbilstību LRP vadlīnijām. Tieši tāpēc kompetentas iestādes attieksme pret ISO bija visai neitrāla – gan pārāk lielās formalitātes un atrautības no produkta, gan arī tādēļ, ka sistēma un ISO sertifikāts uzņēmumos bija, bet tehniskā realizācija un ražošanas apstākļi nesa risku produktam [2].

Pēc būtības ISO kvalitātes vadības standarti ir nespecifiski, tie ir vispārīgie un var tikt brīvprātīgi lietoti vairākās nozarēs, turpretī LRP prasības - ir ar ļoti specifisku reglamentējošo raksturu un tās ir obligātas rūpnieciskās farmācijas nozarē. ISO un LRP standartu attiecības ir pietiekoši sarežģītas. Tāpēc šos dažādos standartus var salīdzināt, bet „likt tos vienā maisā” būtu nekorekti.

Diskusija

Vispirms būtu jāatzīmē, ka tiklīdz 1987. gadā pirmo reizi bija pieņemti un publicēti ISO 9000 sērijas standarti, aktualizējās jautājums par ISO un LRP standartu korelāciju. Lai izprast problēmas būtību jāatgriežas pie ISO kvalitātes vadības standartu attīstības vēstures.

Nav noslēpums, ka ISO kvalitātes vadības standartu attīstības virzītājspēks un faktiski pamats, bija Lielbritānijas Nacionālais standarts BS 5750 (1979). ISO standartu izstrādē lielu lomu nospēlēja Lielbritānijas jūras flotes kontradmirālis Dž.Spaikernels (D.G. Spickernell). Savā laikā Dž.Spaikernels piedalījās rakešu sistēmas „Polaris” izveidošanā, vēlāk bija atbildīgs par ieroču iepirkšanu Lielbritānijas armijai, bet pēc izdienas, Lielbritānijas standartizācijas institūtā ieņēma tehniskā direktora amatu. Vēlāk, ieņemot Starptautiskās standartizācijas organizācijas direktora vietnieka amatu tieši viņš ieguldīja milzīgu darbu un pūles lai radītu ISO 9000 sērijas standartus [3].

Kā zināms ISO ir neatkarīga, nevalstiskā organizācija. Pēc būtības Starptautiskā standartizācijas organizācija – nacionālo standartizācijas organizāciju „klubs”. Jāatzīmē, ka farmācija neietilpst šīs organizācijas kompetencē, tomēr ISO ir izstrādājusi un pieņēmusi veselu virkni standartus bez kuriem nav iedomājamā rūpnieciskā farmācija. Piemēram, ISO 14644 sērijas standarti „Tīrās telpas un radniecīgā uzraugāmā vide”, kurus plaši izmanto ražošanas telpu kvalifikācijā un gaisa sagatavošanas sistēmas validācijā [4].

Farmācijas produktu rūpnieciskā ražošana ir reglamentētā sfēra, kuras regulēšana ir ES dalībvalstu kompetentu institūciju pienākums.[5] Turpretī ISO standartu prasības var tikt attiecinātas uz pārējiem, nereglamentētās sfēras produktiem, jo ISO standartiem ir starpnozaru raksturs. [6]

Kāpēc nepieciešama farmācijas nozares atsevišķa regulēšana? Zāles ir īpašs, ļoti specifisks produkts un tā galvenās atšķirības ir šādas:

- (1) Par konkrēto zāļu iegādi patērētājs/pacients nepieņem lēmumu patstāvīgi, jo to izlemj (paraksta) ārsts.
- (2) Ne ārsts, ne arī pats pacients nevar novērtēt produkta kvalitāti, t.i. produktam piemītošos raksturotājus, turklāt kvalitātes defekti var samazināt terapeitisko iedarbību un pat ietekmēt pacienta veselību un dzīvību. Tāpēc patērētājs patstāvīgi nevar pasargāt sevi no nekvalitatīvā produkta.
- (3) Ārsts, kurš pieņem lēmumu par zāļu parakstīšanu, pats zāles neapmaksā.
- (4) Ja zāļu cena pieaug, pieprasījums tirgū praktiski nesamazinās.

Sakarā ar augstāk minēto pieaug valsts loma farmācijas nozares regulēšanā.

Pērkot sadzīves tehniku, mēbeles vai apģērbu, patērētājs nekavējoties var novērtēt to kvalitāti un gadījumos, kad produkta kvalitāte ir neatbilstoša – var atgriezt preci, samainīt pret citu preci vai pat atgūt naudu. Tomēr ar tādu farmaceitiskās rūpniecības produktu kā zāles tas nenotiek. Jo farmaceitiskās rūpniecības produkts fundamentāli atšķiras no pārējiem produktiem. To kvalitāti pilnā mērā nevar novērtēt pirms lietošanas. Tāpēc vēsturiski izveidojās tādas rūpnieciskās farmācijas kvalitātes nodrošināšanas sistēmas kā Farmakopeja un LRP. Līdzīgas sistēmas nav neviena citā nozarē.

Farmaceutiskās rūpniecības produktiem izvirzītas drošuma, iedarbīguma un kvalitātes prasības. Papildus tam, LRP nosaka virkni prasību kvalitātes nodrošināšanas sistēmas izveidošanai un uzturēšanai konkrētajā ražotnē. Šai sistēmai galvenokārt jābūt orientētai uz ražošanas procesa kļūdu samazināšanu.

ISO un LRP standartu ideoloģija un metodoloģija ir samērā līdzīga. Abos gadījumos gatavā produkta kontrolē bieži tiek lietotas graujošās metodes. Graujošās testēšanas metodes var piemērot tikai izlases kontrolei, kas savukārt negarantē visas partijas vai sērijas atbilstību.

ISO 9001 standarta komentāros bieži var atrast šādu skaidrojumu: „Ja nespējat noteikt veicamos mērījumus, mērījumu vienības, sasniedzamās vērtības, kā veikt mērījumus un kā nodrošināt uzticību veiktajiem mērījumiem, lai mērījumu rezultātus attiecinātu uz visu sēriju vai partiju – jūs nespējat kontrolēt procesu” [7].

To var sasniegt tikai tad, ja ražotnē ieviesta un darbojas kvalitātes nodrošināšanas sistēma. Tieši šajā aspektā ISO un LRP standartu prasības ir identiskas.

Tomēr ir jāatzīmē, ka neskatoties uz ISO standarta priekšrocībām, to lietošanai rūpnieciskajā farmācijā ir daži mīnusi. Fakts, ka ISO standarti orientēti uz patērētāju, pats par sevi nav trūkums, tomēr tas pārvēršas par trūkumu tad, kad patērētājs piekrīt pirkt produktu ar nepirmšķirīgu kvalitāti. Tāda pieeja rūpnieciskajā farmācijā nav pieņemama.

Cits ISO standarta trūkums ir tas, ka tajā ir pārāk daudz formālisma un jebkurš nekvalificēts vai nepietiekoši atbildīgs darbinieks var nepareizi saprast vai interpretēt standarta prasības. Piemēram, gadījumos, kad uzņēmums sertificē kvalitātes vadības sistēmu, lai iegūtu sertifikātu un tādējādi sasniegt konkurences priekšrocības, jo tāda sertificēšana nedod pievienoto vērtību produktam.

Lai nepārtraukti nodrošinātu medicīniskā produkta kvalitāti, ražošanas uzņēmumam jāveic pamatīgs un mērķtiecīgs darbs kvalitātes nodrošināšanas sistēmas izveidošanā un uzturēšanā [8]. Jāatzīmē, ka centralizētā ISO sertifikācijas sistēma nepastāv, jo pati Starptautiska standartizācijas organizācija nesertificē uzņēmumu kvalitātes vadības sistēmas, bet to dara akreditētas sertifikācijas institūcijas.

Turpretī farmācijas nozares ražošanas uzņēmumi pakļauti obligātajām pārbaudēm, kuras veic nacionālās kompetentās institūcijas un neviens cits, tādējādi pasargājot patērētājus no neatbilstoši ražota vai nekvalitatīva produkta. Latvijā šī uzraugošā funkcija deleģēta Valsts Zāļu aģentūrai, bet pašas uzņēmumu pārbaudes sauc par LRP inspekcijām.

Līdz pagājušā gadsimta 50-ajiem gadiem plaši bija sastopams viedoklis, ka Farmakopejas monogrāfiju ievērošana pilnībā nodrošina farmaceitiskā produkta kvalitāti. Attīstoties izpratnei par produkta kvalitāti 60-ajos gados, Eiropas valstīs un ASV izveidojās viedoklis, ka farmakopejā iekļautās prasības ir tikai produkta obligātais kvalitātes minimums [9].

Saskaņā ar mūsdienas pieeju Farmakopejas monogrāfijām ir izšķiroša (kritiska) loma zāļu kvalitātes nodrošināšanā. Zemāk par Farmakopejas prasībām nedrīkst noslīdēt, bet Farmakopejas monogrāfiju prasību ievērošana ir tikai nepieciešamais, bet ne pietiekošs nosacījums. Citiem vārdiem sakot, ja saražotais produkts neatbilst Farmakopejas prasībām, to droši var brāķēt, bet pretējais pieņēmums ne vienmēr ir korekts. Ja produkts atbilst Farmakopejas prasībām, tad apgalvot to, ka produkta kvalitāte garantēta par 100% nevar. Lūk vienkāršais piemērs – produkts var saturēt tādus piemaisījumus, kurus nevar noteikt ar Farmakopejas monogrāfijā norādītajām metodēm. Atceraties trīs gadus seno notikumu, kad produkts „Askofēns-P” saturēja netipisku piemaisījumu – glibenklamīdu, kas nokļuva produktā sajaucot izejvielas produkta ražošanas procesā. Šī defektīvā produkta lietošana vairākiem desmitiem Latvijas iedzīvotāju izraisīja hipoglikēmiju. [10] Tas ir hrestomātisks piemērs, kas pamato LRP prasību nepieciešamību. Tieši tāpēc Farmakopejas prasības produktam nepieciešams pastiprināt ar LRP prasībām ražotnē. Tādējādi, Farmakopeja un LRP ir pamatakmeņi, kuri ir pamats visai kvalitātes nodrošināšanas sistēmai rūpnieciskajā farmācijā, kas ļauj samazināt neatbilstošā produkta radīšanas iespējamību.

Secinājumi

Līdz ar to mēs nonācām līdz galvenajam atšķirībām starp ISO un LRP standartiem.

Pirmkārt, jāatzīmē, ka LRP prasības izveidojās 20 gadus agrāk nekā ISO. Pirmais starptautiskais LRP standarts, kurš izstrādāts Pasaules Veselības organizācijā tika publicēts 1967.gadā, bet ISO 9000 sērijas standarts - 1987.gadā. Ar to tad var izskaidrot kāpēc LRP prasības formulētas daudz precīzāk un detalizētāk.

Otrkārt, rūpnieciskā farmācija vienmēr ir bijusi reglamentētā sfēra, kurā LRP standartu prasību izpilde ir obligāta visiem farmācijas biznesa dalībniekiem. Ja uzņēmums vēlas veikt komercdarbību reglamentētā sfērā, tam ir jāizpilda GMP prasības un cita ceļa vienkārši nav. Turpretī ISO standarti ir brīvprātīgi un pati ISO organizācija ir nevalstiska, kurai nav varas ietekmes mehānisma. Visiem dokumentiem, kurus izstrādā un pieņem Starptautiska standartizācijas organizācija, ir tikai rekomendējošs raksturs. Katra valsts, organizācija, uzņēmums pats pieņem lēmumu: izmantot ISO standartus vai nē. Bet LRP prasībām nav brīvprātīgi rekomendējošais raksturs. Šīs prasības ir obligātas ievērošanai farmaceitiskā rūpniecībā kā plānota preventīva darbība, lai samazinātu risku sarāžot neatbilstošas kvalitātes produktu, tādējādi galarezultātā pasargātu patērētāju no nekvalitatīva farmaceitiskā produkta.

Treškārt, LRP prasības tika izstrādātas un nepārtraukti papildinātas specifiski farmaceitisko produktu ražošanai, turpretī ISO standarti ir universāli un veiksmīgi tiek lietotas vairākās tautsaimniecības nozarēs, sākot no gulšņu un tehnikas ražošanas līdz pildspalvu un vienreizējo autiņu ražošanai. Par šo universālo pieeju ir jāmaksā, un maksa ir – pārāk vispārīgi prasību formulējumi, kas ļauj interpretēt tos dažādi. Atšķirībā no ISO standartiem, LRP standartu formulējumi ir konkrētāki, tajos norādīts kas jā dara un ko nedrīkst darīt farmaceitisko produktu ražotnēs.

Ceturtkārt, LRP prasības neparedz nepārtrauktu sortimenta paplašināšanu un ražošanas procesa izmaiņu ieviešanu. LRP nosaka, ka pieļaujamas tādas izmaiņas, kas, nebremzē tehnoloģijas attīstību, bet LRP filozofija neparedz nepārtrauktu pilnveidošanos. LRP ideāls ir stabils ražošanas process. Tas ir saistīts ar nepieciešamību nodrošināt produkta sērijas viendabīgumu un homogenitāti starp vairākām sērijām (ideālā gadījumā starp visām sērijām visā ražošanas laikā). Turpretī ISO standartos ir iekļauta nepārtrauktās pilnveidošanas filozofija: produkta izlaide tirgū – pilnveides iespēju apzināšana – produkta pilnveidošana un uzlabošana – jauna, uzlabota produkta izlaide.

Literatūras saraksts

1. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4 – Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use [Elektroniskais resurss], http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol4_en.htm. - Resurss apskatīts 2008.g. 17.jūn.
2. Intervija ar AS "Grindeks" kvalitātes direktoru Imantu Dāvidsonu – Kvalitāte, N4, 2007.
3. Olle Sturen. The expansion of ISO [Elektroniskais resurss], <http://www.iso.org/iso/expansion.pdf>. - Resurss apskatīts 2008.g.17.jūn.
4. ISO 14644-1:2001. Tīrās telpas un radniecīgā uzraugāmā vide - 1.daļa: Gaisa tīrības klasifikācija.
5. Commission Directive 2003/94/EC, of 8 October 2003, laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use, Official Journal L – 311, 28/11/2004, p. 67 – 128.
6. LVS EN ISO 9001:2001. Kvalitātes pārvaldības sistēmas – Prasības.
7. J.Leilands, D.Putnis. Ražošanas un pakalpojumu nodrošināšanas vadība ISO 9001:2000 komentāri [Elektroniskais resurss] - http://www.leiput.lv/lv/archieve/iso_9001_2000/produkta_istenosanas_planosana/nodrosinasanas_vadiba1. – Resurss apskatīts 2008.g. 10.jūn.

8. Alan F. Chow, Ronald Bowman, Leonard C.Wittenberg. Achieve Compliance Through CI // Quality progress. – (2007, oct.), p.28-33.
9. W.Bogdanich, J.Hooker. From China to Panama a trail of poisoned Drugs // Herald Tribune. – (2007, 7 May), p.1,6.
10. D.Ričika. Ikdienā neredzamaš aisbergs – Labas ražošanas prakse // Doctus. - N1 (2008, janv.), 62.-63.lpp.

Krauklis V. ISO un GMP kvalitātes sistēmu atšķirību analīze.

Veikta ISO un GMP kvalitātes nodrošināšanas sistēmu salīdzinošā analīze. Izpētītas šo sistēmu līdzības un fundamentālās atšķirības. Skaidrots brīvprātīgas un reglamentētas sfēras atbilstības novērtēšanas specifiskums. Pamatota farmaceitiskās rūpniecības nozares uzraudzības sistēmas nepieciešamība.

Krauklis V. The analysis of differences between the ISO and GMP quality systems.

The analysis of ISO and GMP quality assurances systems were performed. Similarity and fundamental differences of those systems were investigated. Voluntary and mandatory conformity assessment scopes were explained. Surveillance system in pharmaceutical industry was justified.

Крауклис В. Анализ различий систем обеспечения качества ISO и GMP.

Проведен сравнительный анализ систем обеспечения качества ISO и GMP. Исследованы сходства и фундаментальные различия этих двух систем. Разъяснена специфичность оценки соответствия добровольной и регламентированной сфер. Обоснована система надзора в производственной фармацевтической промышленности.