

УДК 615.1:658.7

Посилкіна О.В., Хромих А.Г.

Національний фармацевтичний університет

Побудова інтегрованих логістичних ланцюгів для забезпечення якості біотехнологічних лікарських засобів в системі управління їх поставками

У статті обґрунтовується актуальність побудови інтегрованих логістичних ланцюгів для забезпечення якості біотехнологічних лікарських засобів в системі управління їх поставками. Удосконалене визначення сутності логістики «холодового ланцюга» в управлінні поставками біотехнологічних лікарських засобів.

На сьогоднішній день активне впровадження інноваційних технологій у галузі охорони здоров'я обумовлює значне збільшення використання лікарських засобів (ЛЗ), які потребують особливого температурного режиму під час перевезення та зберігання. Велика частина з них - це біотехнологічні лікарські засоби (БТЛЗ), зберігання яких вимагає досить вузького температурного інтервалу від +2 до +8 °, а температура у + 5 ° є оптимальною. Від впливу зовнішнього середовища залежить як клінічна ефективність, так і безпека фармацевтичної продукції для кінцевого споживача (пацієнта). Тому вимоги до температурного режиму повинні

бездоганно виконуватися всіма учасниками інтегрованого фармацевтичного логістичного ланцюга (ІФЛЛ): виробником БТЛЗ, перевізником, оптовою фармацевтичною фірмою (дистриб'ютором), аптекою (лікарнею), кінцевим споживачем БТЛЗ (пацієнтом).

До БТЛЗ належать: вакцини; інсуліни; компоненти крові; імунопрепарати; гормональні; онкологічні препарати тощо. За даними наукових джерел, світовий ринок БТЛЗ збільшується в середньому на 10% у рік. Прогнозується, що у 2016 році обсяг вироблених у світі БТЛЗ може досягти 150 мільярдів доларів США [9].

Потенціал розвитку світового ринку БТЛЗ визначає особливу актуальність проблеми управління «холодовими ланцюгами» в процесі їх поставки [3; 4].

Окремі аспекти забезпечення якості ЛЗ в системі управління їх поставками досліджувалися в роботах [1;7]. Питання впровадження «холодових ланцюгів» і рекомендацій GSP з урахуванням правил логістичного підходу для зберігання та транспортування медичних імунобіологічних препаратів висвітлені в роботі [9]. Дослідженню питань забезпечення якості фармацевтичної продукції на всіх етапах фармацевтичного логістичного ланцюга присвячені роботи [3;4;8;10].

Отже, аналіз наукової літератури свідчить про достатньо вагоме теоретико-методологічне обґрунтування проблем, пов'язаних з забезпеченням якості ЛЗ в системі управління їх поставками [1;5;9]. Однак,

як показує проведений аналіз, проблеми, пов'язані з регламентацією та стандартизацією процесів управління «холодовими ланцюгами» постачання БТЛЗ згідно з вимогами належних фармацевтичних практик практично не досліджувалися, і тому є актуальними та вимагають подальшого опрацювання.

Метою даної статті є визначення основних недоліків, притаманних процесам транспортування і зберігання БТЛЗ, та обґрунтування основних завдань логістики «холодового ланцюга» БТЛЗ.

Сьогодні для багатьох фахівців та споживачів незаперечним є той факт, що багато проблем охорони здоров'я пов'язані не з низькою якістю виробництва БТЛЗ, а з нездатністю існуючої системи постачання зберегти первинну якість виробленої термонестійкої фармацевтичної продукції від моменту її виробництва протягом гарантійного строку її застосування. Це підтверджують результати досліджень, проведених інспекторами органів стандартизації Англії та США. Відсоток найважливіших недоліків в системі поставок термонестійкої фармацевтичної продукції, пов'язаних з порушенням температурних режимів, в середньому становить від 35 до 43% [8;10].

Як свідчить проведений аналіз, головними недоліками, пов'язаними з транспортуванням та умовами зберігання термонестійких БТЛЗ є: низькі тарифи на перевезення термонестійкої фармацевтичної продукції на території ЄС та СНД через жорстку конкуренцію перевізників та бажання

виробника заощадити на транспортуванні; використання транспортних засобів без необхідної обробки (дезінфекції); значна завантаженість авіаперевізників, необхідність тривалого очікування місця для перевезення вантажу на транзитному складі; обмеженість транзитного часу періодом дії охолоджуючих елементів; мультимодальні перевезення (комбінування наземного та авіатранспорту); недостатня професійна підготовка персоналу, залученого до процесу зберігання та транспортування фармацевтичної продукції; складність узгодження та неможливість прийняття швидких рішень через багатоступінчастий ІФЛЛ постачань БТЛЗ, який знаходиться в оперативному управлінні різних організацій; технологічні фактори виробництва (рівень технічного оснащення виробництва тощо); природні фактори навколишнього середовища (температура навколишнього середовища; видиме світло; вологість; атмосферний тиск; електромагнітні та інші випромінювання) тощо.

Названі вище фактори обумовлюють значні економічні й соціальні втрати, які несуть держава і суспільство через низьку ефективність функціонування «холодових ланцюгів» та незадовільну організацію контролю за якістю вироблених в Україні і придбаних шляхом імпорту термонестійких БТЛЗ [3;4;8;10].

Отже, можна визначити, що логістика «холодового ланцюга» БТЛЗ— це система заходів, спрямована на забезпечення їх якості на всіх етапах руху від виробника до пацієнта шляхом створення оптимального

температурного режиму зберігання та транспортування, який виключає зміну властивостей і якостей БТЛЗ під впливом негативних факторів.

Дослідження показали, що основними завданнями логістики «холодового ланцюга» БТЛЗ є:

1. Приймання, доставка та зберігання виготовлених БТЛЗ, відповідно до вимог державних установ зі стандартизації якості або лабораторій, уповноважених ВООЗ.

2. Забезпечення безперервного, достовірного та документального моніторингу температурних умов зберігання і транспортування БТЛЗ, що забезпечує одержувачів і пацієнтів достовірною та документально підтвердженою інформацією про їх придатність для застосування у медичній практиці [3;4;9;10].

Ефективне використання «холодового ланцюга» при постачанні БТЛЗ, передбачає наявність таких основних його елементів:

1. Спеціально підготовленого персоналу, який забезпечує експлуатацію холодильного обладнання, правильне зберігання і транспортування БТЛЗ та несе індивідуальну відповідальність за якість виконаних робіт.

2. Спеціального обладнання, призначеного для транспортування та зберігання БТЛЗ в оптимальних температурних умовах, яке включає:

– активне обладнання (холодильні кімнати (камери); морозильні камери та морозильні прилавки (фрізери); побутові холодильники та

морозильники; спеціальні авторефрижератори; авіаційні термоконтейнери; переносні термоконтейнери (для транспортування донорських органів та тканин);

– пасивне обладнання (термоконтейнери (одноразові та багаторазові, пінополістирольні та пінополіуретанові, надувні); медичні сумки холодильники та термопакети; холодоелементи (водяні, водно-сольові, гелеві, парафінові); термочехли; термоштори);

– контрольне обладнання (термоіндикатори; терморегістратори; термографи; складські системи моніторингу температури; транспортні системи моніторингу та реєстрації температури (інтегровані у GSM-GPS трекінгові пристрої).

3. Механізмів контролю за дотриманням необхідних температурних умов на всіх стадіях руху БТЛЗ (технології та стандартні операційні процедури):

– циклограми і моделі транспортування у різні пори року, які дозволяють вибрати правильну стратегію транспортування БТЛЗ, від транспорту, виходячи з прогнозів температури навколишнього середовища;

– інструкції складського персоналу, які встановлюють обов'язкові вимоги до процесів відвантаження БТЛЗ;

– інструкції для перевізників, які містять необхідні вказівки і рекомендації, обов'язкові до виконання водіями та кур'єрами;

– інструкції для одержувачів, які містять вимоги з проведення контролю стану термоіндикаторів (терморегістраторів) та дій у разі виявлення порушень тощо [3;4;9].

Запропонована схема «холодового ланцюга» постачання БТЛЗ наведена на рис. 1.

За даними наукових джерел визначено, що характеристики якості, ефективності, безпечності і стійкості БТЛЗ від впливу температур навколишнього середовища, формуються в процесі проведення доклінічних досліджень, перевіряються в процесі проведення клінічних досліджень та затверджуються в результаті сертифікаційних випробувань, які передують їх державній реєстрації та включенню до державних реєстрів ЛЗ [10].

Основними критеріями оцінки якості БТЛЗ є кількісні, часові й інші характеристики ефективності, безпечності та їх стійкості до впливу природних факторів навколишнього середовища, які в обов'язковому порядку повинні бути внесені в інструкції до застосування БТЛЗ.

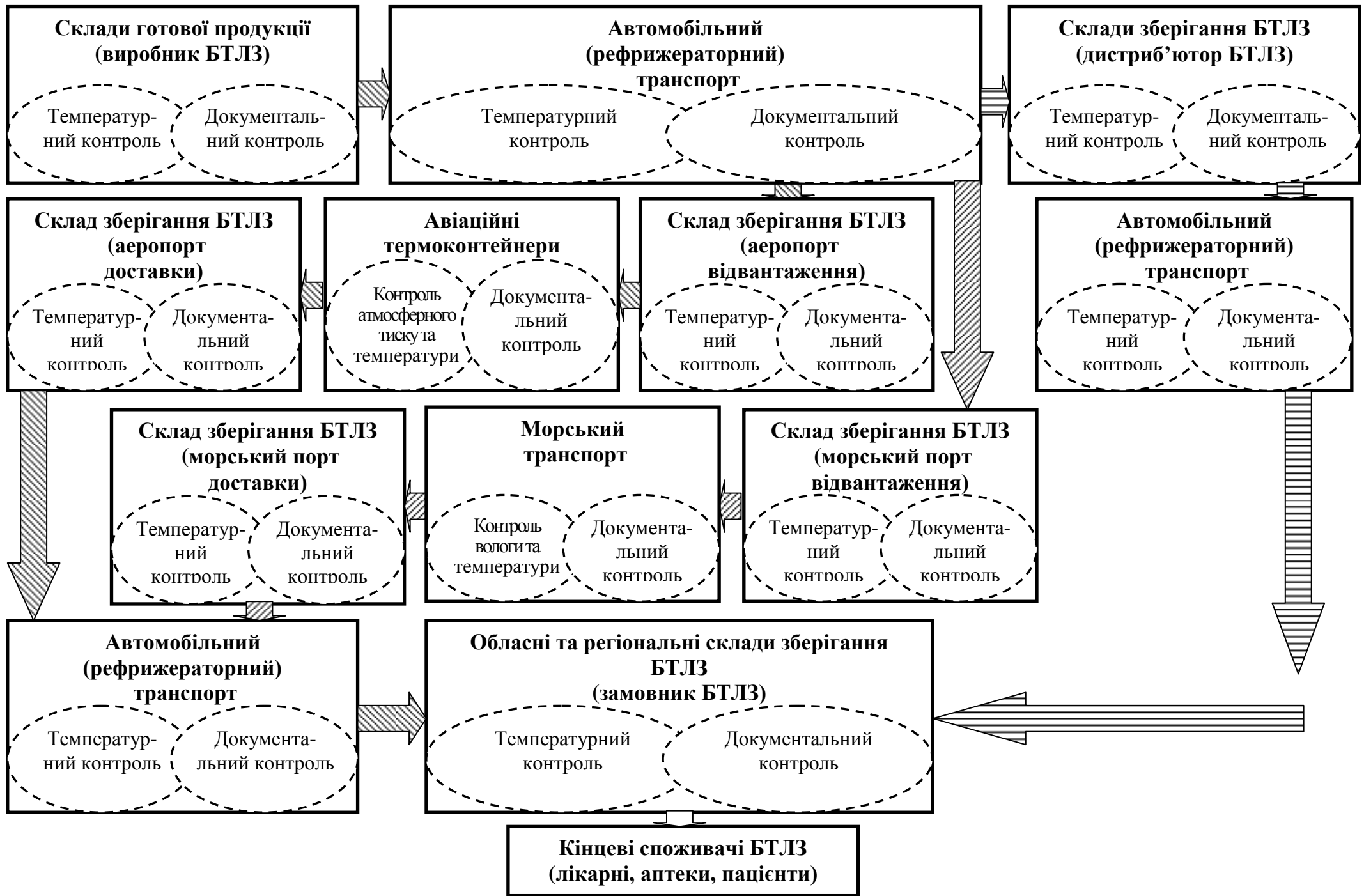


Рис. 1. Схеми «холодового ланцюга» постачання БТЛЗ

Температурні умови зберігання та транспортування деяких БТЛЗ наведені в табл. 1 [2].

Таблиця 1

Температурні умови зберігання та транспортування деяких БТЛЗ

№ п/п	Найменування БТЛЗ	Виробник	Температурна умова зберігання	Температурні умови транспортування	Термін придатності
Вакцини проти гепатиту В					
1	Вакцина гепатиту В, рекомбінантна, дріжджова	АТ «НМО «Комбіотех», Росія	від 2°C до 8°C заморожування не допускається	від 2°C до 8°C допускається короткострокове (не більше 72 годин транспортування, при t = від 9°C до 20°C	2 роки
2	Вакцина гепатиту В, рекомбінантна, дріжджова рідка, суспензія для ін'єкцій (РЕГЕВАКБ)	ЗАТ «Біннофарм», Росія	від 2°C до 8°C заморожування не допускається	від 2°C до 8°C допускається короткострокове (не більше 72 годин транспортування, при t = від 9°C до 30°C	3 роки
3	Вакцина для профілактики гепатиту В рекомбінантна, рідка	ЗАТ «Харківське підприємство по виробництву імунологічних та лікарських препаратів «Біолік», Україна	від 2°C до 8°C заморожування не допускається	від 2°C до 8°C допускається короткострокове (не більше 72 годин транспортування, при t = від 9°C до 20°C	3 роки
4	Вакцина проти гепатиту В рекомбінантна (ЕНДЖЕРИКС Б)	«GlaxoSmithKline Biologicals s.a.», Бельгія	від 2°C до 8°C заморожування не допускається	від 2°C до 8°C заморожування не допускається	3 роки
Вакцини проти грипу					
1	Вакцина грипозна тривалентна субдинична очищена інактивована (АГРИППА ІСІ)	«Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.», Італія	від 2°C до 8°C заморожування не допускається	від 2°C до 8°C заморожування не допускається	12 місяців
2	Грипозна інактивована очищена розщеплена (спліг) вакцина (БЕГРІВА)	«Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG», Марбург	від 2°C до 8°C заморожування не допускається	Відомостей немає	12 місяців
3	Вакцина грипозна тривалентна інактивована полімер-субдинична (ГРИПОЛ ПЛЮС)	ТОВ «Фармацевтична компанія «Петровакс», Росія»	від 2°C до 8°C заморожування не допускається	від 2°C до 8°C транспортування, при t = до 25°C на протязі 6 годин	12 місяців
4	Вакцина грипозна субдинична інактивована (ІНФЛУВАК)	«Solvay Biologicals B. V.», Нідерланди	від 2°C до 8°C заморожування не допускається	від 2°C до 8°C транспортування, при t = до 25°C на протязі 24 годин	12 місяців

На підставі наведених даних табл. 1, можна виділити наступне. Вакцини повинні зберігатися при рекомендованій температурі до часу їх використання. Порушення температурного режиму неприпустиме, тому що це веде до втрати перш за все їх імунологічних властивостей. Тільки дотримання умов «холодового ланцюга» дозволяє проводити вакцинацію населення повноцінними БТЛЗ.

Експерти вважають, що гарантійні строки застосування кожної партії БТЛЗ розраховані за імперичними формулами для ідеальних умов їх зберігання та транспортування, без урахування результатів впливу температур навколишнього середовища, які виходять за межі безпечних температурних діапазонів, не дають гарантій якості БТЛЗ на момент їх застосування.

Результати лабораторних досліджень, що підтверджують необхідну якість деяких БТЛЗ за межами температурного діапазону (2-8) С°, наведені в табл. 2 [10;11;12;13].

Аналіз даних табл. 2, свідчить про специфічні особливості БТЛЗ, тому необхідне врахування диференційованих вимог до умов їх зберігання і транспортування. Недотримання цих вимог може призвести не лише до зниження якості лікувально-профілактичних властивостей БТЛЗ, а й до підвищення їх реактогенності, що може обумовити виникнення побічних і неспецифічних ефектів БТЛЗ та нанести загрозу здоров'ю пацієнта.

Таблиця 2

Результати лабораторних досліджень, які підтверджують необхідну якість деяких БТЛЗ за межами температурного діапазону (2-8) С°

Тривалість порушення, год.	БТЛЗ	Крайні температури зберігання, С°				
		<0,0	0,0-9,9	10,0-14,9	15,0-19,9	>20,0
менше 24	ДКПП	А	Н	В	В	А
	ДПП	А	Н	Н	В	А
	ЕпКК/Ніb	С	Н	Н	В	А
24-48	ДКПП	А	Н	В	А	А
	ДПП	А	Н	В	В	А
	ЕпКК/Ніb	С	Н	В	А	А
	ДКПП	А	Н	А	А	А
більше 48	ДПП	А	Н	А	А	А
	ЕпКК/Ніb	С	Н	А	А	А

Примітка: ДКПП – дифтерія, коклюш, правець, поліомієліт; ДПП – дифтерія, правець, поліомієліт; ЕпКК/Ніb – епідемічний паротит, кір, краснуха/Наеmophilus influenza тип В; інші вакцини: - рідкі БТЛЗ – діяти як при ДПП; - ліофілізовані БТЛЗ - діяти як при ЕпКК/Ніb; Н – немає шкоди; А – більше не використовувати; В – використовувати при першій можливості, а до цього правильно зберігати; С – БТЛЗ може бути використаний.

Таким чином, можна стверджувати, що температурний моніторинг якості є основним та практично єдиним ефективним методом визначення реальної якості БТЛЗ від моменту їх виготовлення до застосування в пунктах призначення.

Аналіз наукової літератури, дозволив сформулювати основні правила побудови інтегрованих логістичних ланцюгів в процесі дистрибуції БТЛЗ [3;5;7;10]:

1. Приймання виготовлених БТЛЗ для доставки замовникам може здійснюватися тільки після надання сертифікатів їх якості та документального моніторингу температурних умов зберігання, які підтверджують, що за період відправки вибіркової партії кожної серії БТЛЗ

для отримання дозволу на їх застосування, до отримання згоди представників замовника на їх пакування і відвантаження за адресами, вказаними у контрактах, температурні умови зберігання забезпечувалися у жорсткій відповідності до рекомендацій, зазначених в інструкціях по застосуванню конкретних БТЛЗ.

2. Температурний моніторинг якості повинен забезпечуватися з моменту отримання згоди на їх відвантаження до підписання Актів передачі-приймання БТЛЗ, доставлених в пункти призначення та застосування. Результати температурного моніторингу якості БТЛЗ повинні зберігатися на електронних носіях у виробників, замовників та в медичних установах до моменту їх повного використання.

3. Температурний моніторинг якості БТЛЗ повинен забезпечуватися не менш ніж у двох точках контрольованих внутрішніх обсягів, за допомогою сертифікованих електронних терморегістраторів, які забезпечують точність реєстрації температурного режиму.

4. Доставка БТЛЗ повинна здійснюватися лише в сертифікованих термоконтейнерах, дозволених для застосування Міністерством охорони здоров'я України замовника або ВООЗ.

5. Передача БТЛЗ замовникам повина здійснюватися за транспортними накладними та з роздруківкою у вигляді графічного звіту результатів моніторингу температурного режиму.

6. БТЛЗ повинні зберігатися в спеціальних холодних кімнатах, які охороняються. Холодильне обладнання в цих кімнатах повинно бути

оснащено системою примусової циркуляції повітря, системою теплового (холодового) захисту. Температурний режим усередині холодних кімнат, повинно контролюватися за допомогою електронних терморегістраторів безперервного, достовірного і документального моніторингу температурних умов зберігання.

7. БТЛЗ, які знаходилися на зберіганні, перед їх обігом, в обов'язковому порядку проходять сертифікаційні дослідження на предмет їх придатності до застосування у медичній практиці.

Також проведені наукові дослідження, дозволили виділити наступні вимоги відносно забезпечення гарантій якості БТЛЗ на момент їх придбання споживачами [3;6;7;9]:

1. При проведенні доклінічних і клінічних досліджень, в обов'язковому порядку повинні бути визначені кількісні, часові та інші характеристики якості, ефективності і безпеки застосування БТЛЗ, що є основою при забезпеченні достовірного температурного моніторингу якості БТЛЗ та об'єктивності при проведенні конкурсних торгів на їх закупівлю.

2. БТЛЗ можуть бути включені до державного реєстру тільки після проведення лабораторних досліджень з визначення залежності характеристик якості, ефективності та безпечності кожної партії БТЛЗ від впливу температур навколишнього середовища та визначення кількісних значень теплової енергії, при поглинанні якої БТЛЗ частково або повністю втрачають свою якість.

3. Технічні засоби доставки і температурного моніторингу якості БТЛЗ повинні бути сертифіковані за програмами та методиками, відповідними рекомендаціям ВООЗ та затвердженими Міністерством охорони здоров'я України.

4. Нормативні документи, які визначають послідовність проведення доклінічних, клінічних і сертифікаційних досліджень та правила дистрибуції, повинні відповідати вимогам єдиного нормативного документа, обов'язкового для виконання всіма учасниками ІФЛЛ постачань БТЛЗ.

Таким чином, система управління якістю та поставками БТЛЗ, являє собою комплекс організаційно-технічних заходів відносно забезпечення розробки, серійного виробництва, логістики «холодового ланцюга», достовірного та документального моніторингу якості БТЛЗ від моменту їх виготовлення до застосування у медичній практиці.

Висновки

Враховуючи результати проведених наукових досліджень, можна зробити наступні висновки:

1) вивчення існуючих недоліків в системі поставок термонестійкої фармацевтичної продукції, пов'язаних з порушенням температурних режимів, свідчить про необхідність впровадження стандартизованих «холодових ланцюгів» для забезпечення якості БТЛЗ і підвищення ефективності лікарського забезпечення населення України;

2) удосконалене визначення сутності логістики «холодового ланцюга» та удосконалена схема «холодового ланцюга» постачання БТЛЗ;

3) сформульовано основні правила побудови інтегрованих логістичних ланцюгів в процесі дистрибуції БТЛЗ та обґрунтовані вимоги відносно забезпечення гарантій якості на момент їх придбання споживачами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Громовик Б.П. Методологічні аспекти управління інтегрованими потоковими процесами у фармацевтичній галузі / Б.П. Громовик // Фармац. журн. – 2003. - №3. – С.3–11.

2. Довідник лікарських засобів - МОЗ України - 01.03.2012р. - [електронний ресурс].- Режим доступу до сайта: [http:// www.pharmas-center.kiev.ua](http://www.pharmas-center.kiev.ua)

3. О. Холодовая цепь в поставке лекарственных препаратов / О. Козиренко // Современный склад. Логистика складирования. – 2007. - №5. – С. 14-21.

4. Кухаренко А.В. Холодовая цепь – мечта или реальность? / А.В. Кухаренко. - [электронный ресурс].- Режим доступа до сайта: <http://www.termoindikator.ru>.

5. Логістичний менеджмент фармацевтичного виробництва: моногр. / О. В. Посилкіна, Р. В. Сагайдак-Нікітюк, Г. В. Загорій, О. Ю. Горбунова та ін. ; за заг. ред. О. В. Посилкіної. – Х. : Вид-во НФаУ, 2011. – 772 с.

6. Наказ №48 від 03.02.2006 р. «Порядок забезпечення належних умов зберігання, транспортування, приймання та обліку медичних

імунобіологічних препаратів в Україні» / ВР України. – Офіц. вид. – К.: Парлам. вид-во, 2006. – (Бібліотека офіційних видань).

7. Порядок забезпечення належних умов зберігання, транспортування, приймання та обліку медичних імунобіологічних препаратів в Україні №48 від 03. 02. 2006 р. / ВР України. – Офіц. вид. – К., 2006. – (Бібліотека офіційних видань).

8. Прохоров Ю.Г. Фармлогистический аутсорсинг в холодной цепи поставок: новые решения в организации поставок термолабильных препаратов. / Ю.Г. Прохоров. - [электронный ресурс].- Режим доступа до сайта: <http://www.coolchainmanagement.com>.

9. Сагайдак-Нікітюк Р.В. Актуальність впровадження холодових ланцюгів у процес забезпечення населення медичними імунобіологічними препаратами / Р.В. Сагайдак-Нікітюк // Ліки України. – 2009. - №8 (134). – С. 108-110.

10. Ушаков А.И. О мониторинге качества лекарственных средств в системе управления их поставками от производителей до пунктов назначения и применения. / А.И. Ушаков. - [электронный ресурс].- Режим доступа до сайта: <http://www.termoindikator.ru>.

11. Battersdy A, Garnett A. Storage and transport of vaccines. Background and studyprotocol. Report on visit to the Netherlands, 17-22 june 1990. Geneve World Health Organization, 1990.

12. Hunter S. Storage of vaccines in the general practice. BJ 1989; 299:661-2.

13. Onoja A.L. Adu FD, Tomori O. Evaluation of measles vaccination programme conducted in two separate health centers. *Vaccine* 1992; 10:49-52.

Резюме

Посылкина О.В., Хромых А.Г.

Построение интегрированных логистических цепей для обеспечения качества биотехнологических лекарственных средств в системе управления их поставками

В статье обосновывается актуальность построения интегрированных логистических цепей для обеспечения качества биотехнологических лекарственных средств в системе управления их поставками. Усовершенствовано определение сущности логистики «холодовой цепи» в управлении поставками биотехнологических лекарственных средств.

Summary

Posilkina O.V., Khromikh A.G.

Integrated supply chains building to ensure the quality biotechnological drugs in their supply management.

The article explains the importance of integrated supply chains building to ensure the quality of biotech drugs in their supply management. The essence definition of the logistics «cold chain» in biotech drugs supply management is improved and expanded.