

УДК 615.1:378 (091)

А.С. Немченко, А.А. Котвицька, І.В. Кубарєва, А.В. Волкова

Національний фармацевтичний університет

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ОРГАНІЗАЦІЙНО-ЕКОНОМІЧНОЇ ОСВІТИ І НАУКИ

У статті представлено історичні аспекти становлення організаційно-економічних навчальних дисциплін, що визначають професійну діяльність фармацевтичних працівників. Представлені етапи розвитку ОЕФ як навчальної дисципліни. На підставі проаналізованих літературних джерел вивчена наукова діяльність професора О.П. Нелюбіна, який є видатним вченім у напрямку організації аптечної справи XVIII століття. Результати вивчення і аналізу фармацевтичної науки та освіти стали підґрунтам виділення основних етапів розвитку організаційно-економічних дисциплін. З урахуванням характерних рис кожного етапу становлення систематизовано умови еволюційного розвитку організаційно-економічних дисциплін у фармацевтичній освіті.

Ключові слова: аптечна справа, фармацевтична освіта, історія, фармація.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

У зв'язку із процесами глобалізації, трансформації, інтеграції та реформування вітчизняної фармації сучасні професійно-кваліфікаційні вимоги до економічної підготовки молодших спеціалістів і провізорів змінюються та вимагають упровадження ефективних освітянських технологій як у викладанні методології ринкової економіки, так і у викладанні суто прикладних питань економіки фармації.

Фармація, як соціально орієнтована галузь, у своєму розвитку спирається не лише на ринкові економічні механізми, а й на соціально-економічні процеси, які відбуваються у суспільстві.

Великого значення для економічних дисциплін, які вивчають фахівці фармації, набуває часовий фактор, що характеризується значною динамічністю. Як правило, економічні закономірності діють у довгостроковому і короткостиковому інтервалах часу.

Серед профільних дисциплін у підготовці молодших спеціалістів і провізорів важливе місце посідає дисципліна «Організація та економіка фармації» (ОЕФ), яка саме характеризується динамічністю і розвитком у частині змісту, зміною нормативних документів та відповідною реорганізацією навчального процесу. Оскільки знання і навички з дисципліни ОЕФ в окремих випадках стають застарілими та неадекватними до нових умов розвитку фармацевтичного сектора

галузі охорони здоров'я та потреб роботодавців, життя вимагає змін у змісті викладання навчальних дисциплін, особливо професійного спрямування.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Історичний аналіз організації та економіки фармації, як освітянської та наукової дисципліни, свідчить, що, як і інші дисципліни, ОЕФ у своєму розвитку мала декілька етапів.

Необхідно зазначити, що розвитку організаційно-економічної освіти і науки сприяв розвиток фармації як окремого напрямку у медицині. У такому сенсі особливе визнання перед фармацевтичною наукою і освітою дістає діяльність професора Петербурзької Медико-хіургічної академії Олександра Петровича Нелюбіна (1785-1858). Народився він у заможній родині купця та з тринадцяти років вступив учнем до аптеки. У 1804 році Нелюбін склав іспит на звання гезеля, а у 1806 році при Московському університеті успішно склав іспит на звання провізора [10].

Наукова діяльність професора О.П. Нелюбіна охоплювала різні питання медицини, наукової та практичної фармації: аналітичної та фармацевтичної хімії, фармакології і фармакогнозії. Володіючи фармацевтичними знаннями та великим досвідом роботи в аптекі, Нелюбін приділяв багато уваги питанням організації аптечної справи. Він є автором статей «Аптека», «Аптекар», у подальшому в Енциклопедичному лексиконі, автором якого є А. Плюшар (1835), Нелюбіним було запро-

© А.С. Немченко, А.А. Котвицька, І.В. Кубарєва, А.В. Волкова, 2012

поновано проект взірцевої аптеки з урахуванням вимог фармації того часу з переліком необхідних приміщень: рецептурної зали, матеріальної кімнати, лабораторії, приміщення для сушіння лікарських рослин, підвалу, приміщення для охолодження ЛЗ та кокторія. Питання організації та історії фармації завжди мали місце в курсі лекцій, які читалися професором студентам академії [10].

Коли у структурі Медико-хірургічної академії було організовано фармацевтичне відділення, виникала необхідність дати визначення фармації, окреслити її завдання, що частково вже було зроблено професором Т.А. Смеловським. Продовжуючи справу свого попередника, ще на вступній лекції професор Нелюбін визначав, що *фармація – окрема наука зі своїми специфічними завданнями*, яка охоплює усі аспекти знань про ліки: вивчення сировинних продуктів, виготовлення та аналіз нових продуктів, визначення їх строку придатності тощо. Фармацію професор Нелюбін поділяв на *теоретичну*, яка вивчає походження лікарських речовин з точним визначенням їх зовнішніх і внутрішніх ознак, фізичних і хімічних властивостей, можливостей виготовлення з них ліків з урахуванням хімічних законів, та *практичну фармацію* (технічна, емпірична, Галенова фармація), яка займається аптекарською практикою із застосуванням усіх правил раціональної фармації. Практична фармація, на думку професора Нелюбіна, вивчає усі фармацевтичні операції, а також правила, спосіб збирання лікарських засобів, їх дослідження, виготовлення ліків за рецептами лікарів, заснованих на фізичних законах [10].

На думку професора Нелюбіна, фармація – це не просто мистецтво, а наука, яка знаходиться у тісному взаємозв'язку з іншими науками, які необхідні для повного її вивчення. Усі навчальні дисципліни, що стосуються фармації, були поділені на такі:

- підготовчі: словесні науки (логіка, риторика, російська та латинська мови), історія, географія, статистика;
- допоміжні: математика, фізика, мінералогія, зоологія, ботаніка;
- головні (основні): загальна та аналітична хімії [10].
- Таким чином, фармація у загальному вигляді того часу являла собою науку з такими напрямками:
- пропедевтична частина фармації та її історія;
- фармакогнозія;
- технічна (Галенова фармація);
- хімічна фармація;
- токсикологічна фармація;
- бухгалтерія, метрологія і фармацевтична торгівля (меркантильна фармація).

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Ціллю даної роботи стало дослідження еволюції організаційно-економічних дисциплін з метою систематизації етапів і визначення особливостей вимог до змісту і форм викладання цих дисциплін у зв'язку з процесами глобалізації, трансформації та реформування вітчизняної фармації.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ

Не викликає сумніву той факт, що ще у далекому XVIII столітті провідні вчені вважали, що для оволодіння комплексом фармацевтичних знань необхідно було вивчати переважно ті науки, які вивчаються й сьогодні у вищих фармацевтичних закладах.

Більш чітко етапи розвитку організаційно-економічної науки і освіти, зокрема дисципліни «Організація та економіка фармації», визначаються, починаючи з 50-60 років ХХ століття. Серед основних можна зазначити такі:

- зародження продисципліни «Організація роботи аптек»;
- виділення в комплексі фармацевтичних дисциплін окремої дисципліни «Організація фармацевтичної справи»;
- формування профільної дисципліни «Організація та економіка фармації»;
- визначення профільної інтегральної дисципліни «Фармацевтична економіка» («Фармаекономіка»).
- Кожен із етапів відзначався характерними умовами еволюційного розвитку організаційно-економічних дисциплін (рис. 1).

Так, наприклад, умовами, які дозволили виділити в окрему дисципліну серед комплексу фармацевтичних дисциплін «Організацію фармацевтичної справи», стали централізовані форми управління, розвиток спеціалізації аптечних закладів, планова економіка. Відповідно до умов, предметом вивчення став процес забезпечення доступною, кваліфікованою та своєчасною лікарською допомогою.

Структура предмета вивчення дисципліни «Організація фармацевтичної справи» складалася із таких розділів: *історія фармації (сьогодні це окремий курс)*, *організація фармацевтичної справи*, *облік господарської діяльності аптек*, *планування господарської та фінансової діяльності аптек* (підручник за ред. Т.І. Тольцман, 1961 р.). У розділі «Організація» окремі його розділи – *організація постачання аптек та медична промисловість* – з часом виокремилися у самостійні дисципліни – *фармацевтична логістика та промислова фармація* відповідно [4].

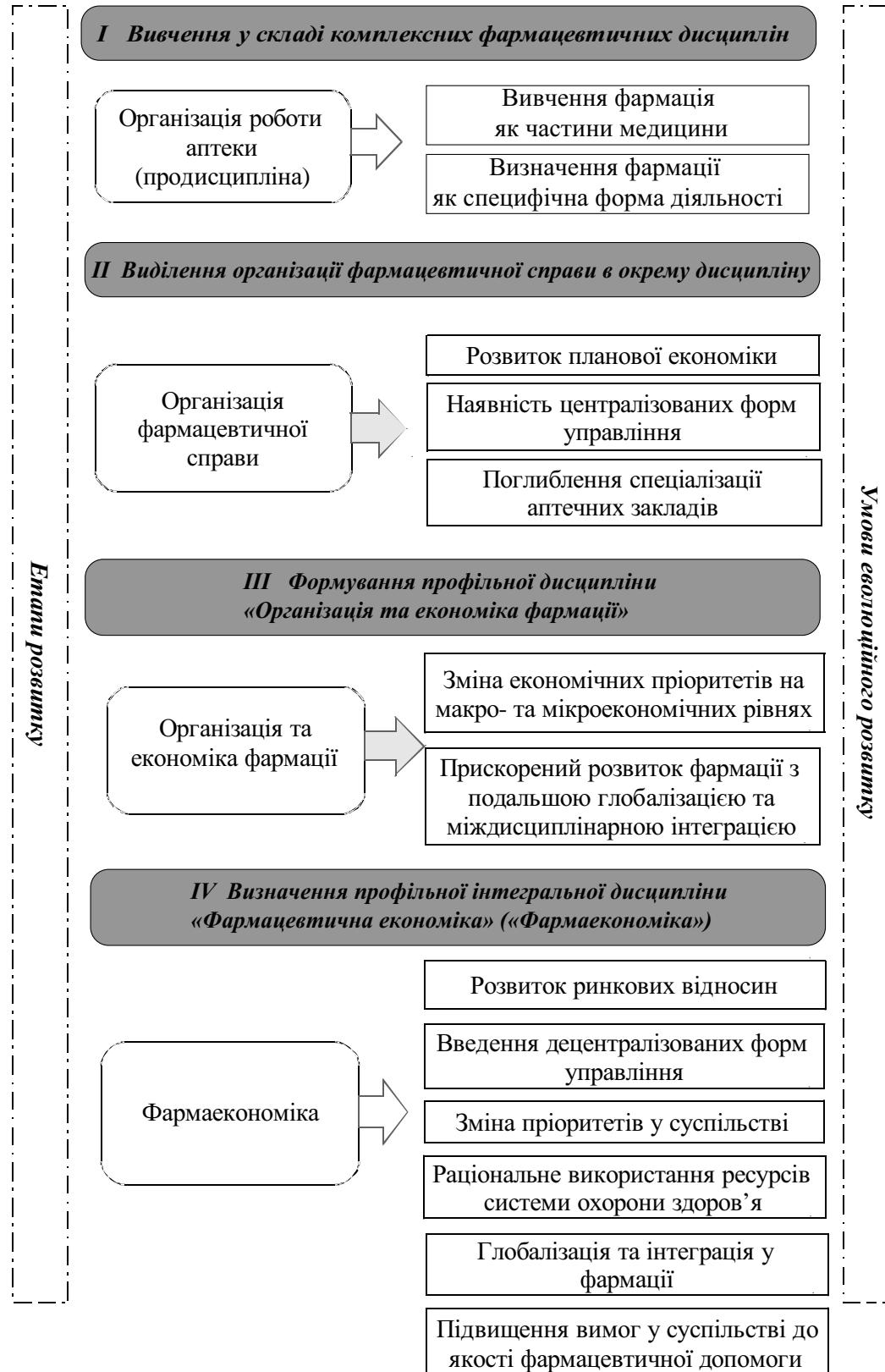


Рис. 1. Основні етапи та умови еволюційного розвитку організаційно-економічних дисциплін

Перейменування дисципліни на «Організацію та економіку фармації» відбулося за умов змін економічних пріоритетів на макро- та мікроекономічному рівнях, що, у свою чергу, привело до зміни й розширення об'єкта і предмета вивчення, що було зроблено вченими-організаторами Криковим В.Г, Гореньковим В.Ф. та іншими [1, 2, 7]. Так, наприклад, професором Парновським Б.Л. у 1988 році також було дано визначення категорій, що розглядаються при вивченні дисципліни «Організація та економіка фармації», а саме: *об'єкт* – аптечні установи, фармацевтична документація (рецепти, статистична звітність, дані про споживання ліків), джерела інформації про лікарські засоби, фармацевтичні кадри; *предмет* – процес лікарського забезпечення, інформування про лікарські засоби, фінансова діяльність аптечних закладів [8].

Слід зазначити, що у 90-х роках ХХ століття в зарубіжній і вітчизняній літературі, як результат розвитку ринкових відносин у фармації, виникла нова назва дисципліни – «Фармацевтична економіка» або скорочена назва «Фармаекономіка». У ХХІ столітті не лише змінились пріоритети у розвитку фармації в частині її самодостатності по відношенню до системи охорони здоров'я, але й значно змінилась термінологія, сутність об'єкта і предмета дисципліни [7, 9, 11].

Сучасна дисципліна ОЕФ займається вирішенням організаційно-економічних проблем фармації, а саме: ефективне управління фармацевтичною системою (галузеве та стратегічне, державне та регіональне управління), національна лік рська політика (НЛП), соціально-ефективна організація фармацевтичного забезпечення населення, зокрема рецептурний і безрецептурний відпуск, стандартизація усіх сфер обігу ЛЗ, фармаекономіка, обґрунтування механізмів державного регулювання (ціноутворення, оподаткування, страхування та ін.) [5, 6, 9].

На сьогодні зрозуміло, що процес економічного наукового пошуку безперервний, тому «Організація і економіка фармації» як інтегративна дисципліна, яка реагує на зміни в усіх сферах суспільного життя, змінюється відповідно до вимог часу, формуються нові напрямки дослідження, поглиbuється спеціалізація організаційно-економічних знань, виникають нові дисципліни.

Останніми роками, починаючи з 2003 року, в навчальному плані магістрів фармації викладається дисципліна «Соціальна економіка у фармації», яка належить до циклу дисциплін професійно орієнтованої підготовки фахівців за напрямом підготовки 8.1202101 «Фармація». Як навчальна дисципліна, «Соціальна економіка у фармації» базується на вивченні організації та економіки

фармації, менеджменту та маркетингу у фармації, фармацевтичного законодавства, фармакоінформатики та інтегрується з цими дисциплінами.

Дисципліна закладає основи вивчення системного аналізу діяльності фармацевтичних закладів, маркетингових досліджень у фармації, медичного страхування, державної системи забезпечення якості лікарських засобів, управління персоналом, що передбачає інтеграцію викладання з цими дисциплінами та формування уміння застосовувати знання у процесі подальшого навчання та у професійній діяльності [3, 5, 6].

Основною метою викладання дисципліни «Соціальна економіка у фармації» є вивчення основних соціально-економічних та організаційно-правових принципів функціонування фармацевтичної галузі в Україні та країнах ЄС, набуття оптимального обсягу системних знань із соціальних аспектів організації фармацевтичного забезпечення населення на макро- та мікроекономічному рівнях, а також формування професійно-важливих навичок щодо орієнтації діяльності аптечних закладів на виконання соціальної функції та надання якісної фармацевтичної допомоги.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Проведений історичний аналіз «Організації та економіки фармації» як освітянської та наукової дисципліни довів, що ця дисципліна в процесі своєї еволюції пройшла чотири етапи, кожний з яких мав свої характерні риси.

Доведено, що в умовах глобалізації, трансформації, інтеграції та реформування вітчизняної фармації і зміни професійно-кваліфікаційних вимог до економічної підготовки провізорів виникла об'єктивна необхідність введення в навчальні плани магістрів дисципліни «Соціальна економіка у фармації», яка закладає основи вивчення системного аналізу діяльності фармацевтичних закладів, медичного страхування, державної системи забезпечення якості лікарських засобів, управління персоналом та ін.

На сьогодні в Україні чітко визначений орієнтир на входження у світовий освітній простір, тому динамічне здійснення модернізації організаційно-економічної освіти і науки дозволить у майбутньому підготувати фахівця, який своєю профільною професійною підготовкою буде відповідати вимогам часу, що забезпечить підвищення ефективності фармацевтичної допомоги населенню.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гореньков В.Ф. Организация и экономика советской фармации: уч. / В.Ф. Гореньков // – Мн.: Вышш. шк., 1984. – 400 с.

2. Криков В.И. Организация и экономика фармацевтической науки / В.И. Криков // – М.: Медицина, 1983. – 624 с.
3. Мнушко З.М. Сучасні підходи до викладання маркетингу при підготовці спеціалістів фармації // Ефективність використання маркетингу та логістики фармацевтичними організаціями: Матер. наук.-практ. конф. (Харків, 21 жовтня 2008 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С.231-232.
4. Организация фармацевтического дела. Учебник. Под ред. Т.И. Тольцман. – М.: Медгиз, 1961. – 420 с.
5. Організація фармацевтичного забезпечення населення: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / А.С. Немченко, А.А. Котвицька, Г.Л. Панфілова та ін.; За ред. А.С. Немченко. – Х.: Авіста – ВЛТ, 2007. – 488 с.
6. Основи економіки та системи обліку у фармації: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова, В.М. Чернуха та ін.; За ред. А.С. Немченко. – Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2005. – 504 с.
7. Парновский Б.Л. Развитие и специализация фармацевтической науки на примере организации и экономики фармации / Б.Л. Парновский, О.Н. Залиская // Провизор. – 2005. – № 1. – С. 8-10.
8. Парновский Б.Л. Формирование и развитие методологии исследования по организации и экономике фармации / Б.Л. Парновский, Л.Ф. Смирнова // Фармация. – 1988. – № 2. – С. 10-15.
9. Пріоритети організаційно-економічної науки та освіти у розвитку вітчизняної фармації: Матер. наук.-практ. конф. (3-4 березня 2005 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – 192 с.
10. Семенченко В.Ф. История фармации: уч. пос. – 2-е вид. / В.Ф. Семенченко. – М.: Альфа-М, 2011. – 592 с.
11. Journal of Research in Pharmaceutical Economics. – 2002. – Vol. 8. – № 4. – 266 p.

УДК 615.1:378 (091)

А.С. Немченко, А.А. Котвицкая, И.В. Кубарева, А.В. Волкова
ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ

В статье представлены исторические аспекты становления организационно-экономических учебных дисциплин, которые определяют профессиональную деятельность фармацевтических работников. Отображены этапы развития ОЭФ как образовательной дисциплины. На основании проанализированных литературных источников изучена научная деятельность профессора А.П. Нелюбина – известного ученого в направлении организации аптечного дела XVIII века. Результаты изучения и анализа фармацевтической науки и образования стали базой для выделения основных этапов развития организационно-экономических дисциплин. С учетом характерных черт каждого этапа становления систематизированы условия эволюционного развития организационно-экономических дисциплин в фармацевтическом образовании.

Ключевые слова: аптечное дело, фармацевтическое образование, история, фармация.

UDC 615.1:378 (091)

A. Nemchenko, A. Kotvitska, I. Kubareva, A. Volkova

HISTORICAL ASPECTS OF ORGANIZATIONAL AND ECONOMIC EDUCATIONAND SCIENCE

Historical aspects of the formation of organizational and economic disciplines that define the profession of pharmaceutical workers are presented in the article. Stages of development of OEF as an educational discipline displayed. The scientific activity of A.P. Nelyubin, a famous scientist in the direction of the organization of pharmaceutical business in the eighteenth century, was studied on the basis of the analyzed literature. The results of the study and analysis of pharmaceutical science and education became the basis for allocation of the main stages in the development of organizational and economic disciplines. Terms of evolutionary development of organizational and economic disciplines in pharmaceutical education are systematized taking into account the characteristics of each stage of development.

Key words: pharmacy, pharmaceutical education, history.

Адреса для листування:

61168, Харків, вул. Блюхера, 4

Кафедра соціальної фармації НФаУ

Тел.: 67-91-81

socpharm@ukr.net

Надійшла до редакції:

23.03.2012

UDC 658.562

NAYEREH NIKZAD¹, JORDI BOTET², VESAL TAGHAVIAN³

^{1,3} Sobhan Oncology (Iran)

² Brazilian Academy of Pharmacy / JBF Consultant

GOOD MANUFACTURING PRACTICE: A NEW APPROACH FOR THE 21ST CENTURY

This article describes and analyzes the new approach on good manufacturing practice (GMP) derived from the application of ICH guides Q8, Q9 and Q10. Its practical consequences for the pharmaceutical industry are also evaluated.

Key words: ICH quality guidelines, pharmaceutical quality system, risk management, knowledge management, continual improvement.

FORMULATION OF A QUESTION

Although pharmaceutical industry is considered, by its own personnel, but also by the personnel working in other industrial branches, as a very advanced one, supposed to use the most performing technologies, lately quite a number of experts have started to express serious doubts about that. They have underlined the lack of innovation in the pharmaceutical industry and the very conservative attitude among its personnel. They have also suggested that this cannot be justified on the account of the particular characteristics of the pharmaceuticals and of the regulation that applies to them.

This state of mind has led the American FDA to launch in 2002 an initiative on «GMP for the 21st century», relying on:

- Risk management.
- Politics and standards based on science.
- Integrated quality systems.
- International cooperation.
- A strong protection of public health.
- An increased innovation (quality and innovation are related).

REVIEW OF PUBLICATIONS

International cooperation as stated in the initiative of FDA has been concretized by means of ICH. This organization publishes guidelines belonging to four categories («Guidelines QSEM»):

- Q – «Quality»;
- S – «Stability»;
- E – «Efficacy»;
- M – «Multidisciplinary».

In the first of these categories are published the guidelines which develop the initiative of «GMP for the 21st century»:

- Q7 – Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients
- Q8 – Pharmaceutical development
- Q9 – Quality Risk Management
- Q10 – Pharmaceutical Quality Systems
- Q11 – Development and Manufacture of Drug Substances (chemical entities and biotechnological / biological entities)

Note: Although ICH Q7 guideline preceded the American initiative, it can be put into the group, as it develops GMP for active pharmaceutical ingredients (APIs) and thus, it contributes to tighten control on pharmaceuticals.

The proposed changes tend to draw the pharmaceutical industry closer, as far as it is reasonable, to other branches of industry:

- By allocating resources and taking decisions related to the level of risk;
- By increasing the robustness of pharmaceuticals as a result of a scientific design;
- By developing quality all along the lifecycle;
- By controlling production in real time;
- By implementing a pharmaceutical quality system;
- By managing knowledge;
- By introducing the concept of continual improvement;
- By proposing the same rules of behavior for everybody, authorities and industry.

Q7 – «GMP for active pharmaceutical ingredients»

This guideline has turned into reality the old desire of extending GMP to starting materials too. It is true, that by now only APIs are concerned and that its extension to excipients remains always very problematic, as often the percentage of these substances which is used in the pharmaceutical industry is very low.

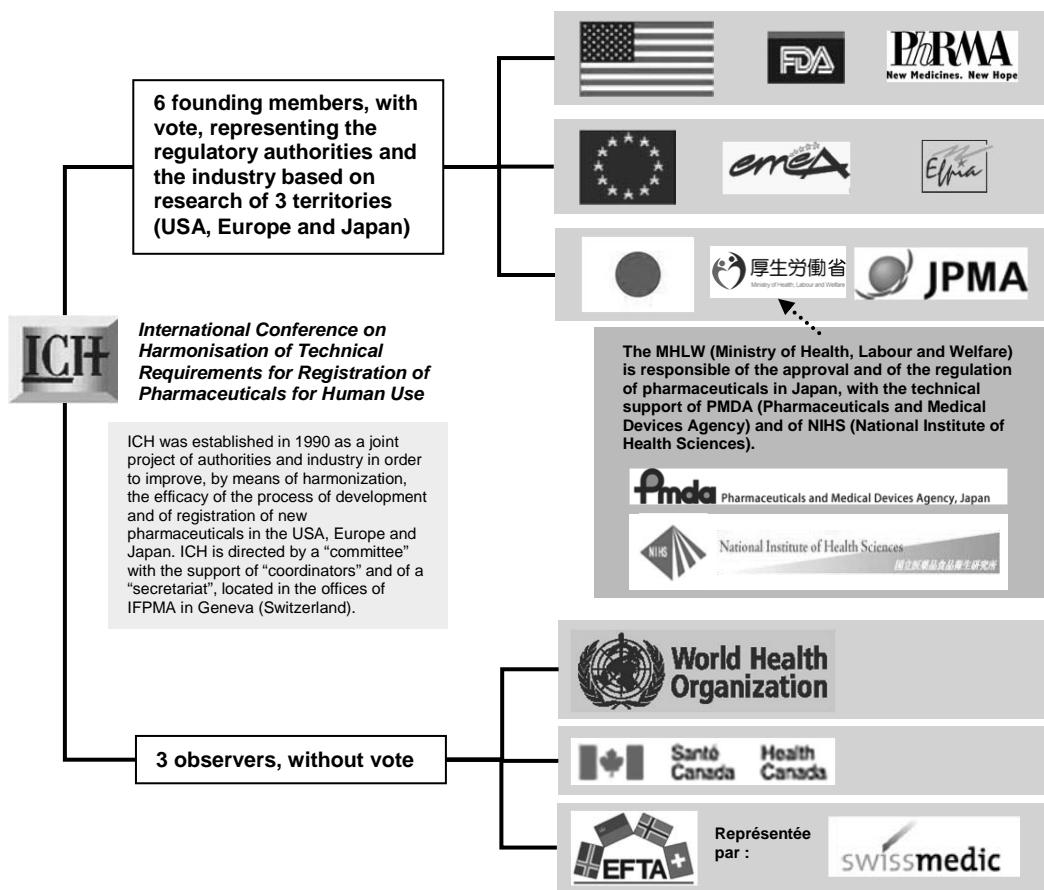


Figure 1. Organization of ICH

The contents of this guide are even more updated than traditional GMP, because it is more recent.

Aspects deserving to be underlined

- It contains indications on the scope of application and provides information regarding the starting point from which GMP have to be applied to the process of fabrication of the API.
 - Supply chains of starting materials are particularly prone to globalization. To face this problem the guide includes a chapter on agents, brokers, traders, distributors, etc.
 - It handles products obtained by culture/fermentation and products for clinical trials too.
- Q8 – «Pharmaceutical development»**

The goal of pharmaceutical development is conceiving quality products and manufacturing processes capable of producing consistently products with defined characteristics.

This guideline introduces and describes a new approach in order to obtain products with the intended quality. Exactly as it was said that quality cannot be analyzed but it should be manufactured, now it is stated that quality cannot be manufactured if it has not been conceived beforehand.

Aspects deserving to be underlined

- It describes how quality can be designed. Thus, quality is derived from true knowledge, based on science, of products and processes.
- A powerful element in order to conceive quality products is the determination of their critical control points and their monitoring in order to keep them within their acceptance ranges. Or, if the necessary studies on the interaction of these critical quality parameters and attributes are carried out, by the determination of a design space (DS).
- By applying «process analytical technology» (PAT) it is possible to ensure quality in real time.

Q9 – «Quality risk management»

This guideline offers a systematical approach for quality risk management and constitutes a baseline or reference document to be used independently or as a complement for other.

It supplies orientation on the principles and tools of risk management and to the scopes of application as well.

Aspects deserving to be underlined

- It describes the process of quality risk management.

Body	Situation
ICH	Q7 (initially it was codified as Q7A) Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients. Approved: 10/11/2000.
USA (FDA)	Approved: August 2001. (Published in the Federal Register, Vol. 66, No 186, 25 of September, 2001, Pages 49028 - 49029).
Europe (EMEA)	Approved: November 2000 (CPMP/ICH/4106/00). July 2001: Annex 18 to European GMP. October 2005: Annex 18 becomes Part II of European GMP. July 2010: Revision of preface.
Japan (PMDA)	原薬GMP のガイドライン Approved: 2/11/2001 PMSB Notification № 1200

Figure 2. History of ICH Q7 guideline

Organisme	Situation		
ICH	Q8 Pharmaceutical development Approved: 10/11/2005	Q8(R1) Addition of an annex (13/11/2008)	Q8 (R2) Includes the initial Q8 (Part I), the annex (Part II) and also some clarification and the description of the principles of "quality by design»
USA (FDA)	Approved: May 2006 (Published in the Federal Register, Vol. 71, No 98, Monday, May 22, 2006)		November 2009 (Published in the Federal Register, Vol. 74, No 109, Tuesday, June 9, 2009)
Europe (EMEA)	Approved: May 2006		June 2009 CHMP/ICH/167068/04
Japan (PMDA)	製剤開発に関するガイドライン Approved: 1/9/2006 (PFSB/ELD Notification № 0901001)		---

Figure 3. History of ICH Q8 guideline

- It provides information on the methodology to be used in risk management.
- It enumerates potential applications of quality risk management.

Q10 – «Pharmaceutical quality system»

This guide describes a modern quality assurance system, complementing GMP. Although it is based on ISO 9000 systems, it has been specifically conceived in order to face the particular needs of the pharmaceutical industry.

Aspects deserving to be underlined

- It describes both «risk management» and «knowledge management» as «enablers».
- It involves senior management and defines its responsibilities.
- It considers continual improvement (both of the system and of its performances).
- The system proposed by the guideline comprises all the lifecycle, from development to the

product discontinuation, across technological transfer and production.

- It takes into account the management of the purchase of materials and outsourcing.

Q11 – «Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological / biological entities)»

This is a guideline under development (a draft was released in 2011) intended to be the equivalent of Q8 for APIs.

THE PURPOSE OF THE ARTICLE

The implementation of this new approach on GMP is not an easy task. As in any change there are many doubts, both regarding interpretation and application. In order to face this problem ICH has created a task force (ICH Q-IWG: Quality – Implementation Working Group), in which authorities and industry cooperate in order to shed light on the uncertain points and propose practical solutions.

Organisme	Situation
ICH	Q9 Quality Risk Management (Approved: 9/11/2005)
USA (FDA)	June 2006 (Published in the Federal Register, Vol. 71, No 106, pages 32105-32106, June 2, 2006)
Europe (EMEA)	January 2006 EXT/24235/06 March 2008 (Annex 20 to European GMP)
Japan (PMDA)	品質リスクマネジメントに関するガイドライン 1/9/2006 (PFSB/ELD Notification n° 0901004)

Figure 4. History of ICH Q9 guideline

Body	Situation
ICH	Q10 Pharmaceutical Quality Systems (Approved : 4/6/2008)
USA (FDA)	April 2009 (Published in the Federal Register, Vol. 74, No 66, pages 15990-15991, April 8, 2009)
Europe (EMEA)	July 2008 CHMP/ICH/214732/07 (Possibly it will become annex 21 to European GMP)
Japan (PMDA)	医薬品品質システムに関するガイドライン 19/2/2010 (PFSB / ELD Notification No. 0219-1 & PFSB / NCD Notification No. 0219-1)

Figure 5. History of ICH Q10 guideline

Let us then analyze the main changes proposed by these ICH guides:

1st – A new quality paradigm

Quality is developed and monitored using a scientific approach all along the lifecycle of the product / process within a quality management system.

The three ICH guidelines, Q8, Q9 and Q10, should be implemented conjointly in all the stages of the lifecycle and can be used both by the regulatory bodies and by the industry.

A robust pharmaceutical quality system, with an appropriate risk and knowledge management, ensures quality during the entire lifecycle.

According to ICH Q8 guideline «quality by design» (QbD) can be defined as a systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.

By saying «quality by design» it is emphasized that quality only exists if the product/process has been developed in a scientific way, that is, by estab-

lishing and understanding all the factors on which depends quality. Without that, quality will not exist, even if there is an increase in monitoring and analysis. In order to control quality it is necessary to create it previously.

2nd – Design space

It is defined as the multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. The quality risk management approach will ensure its robustness (severity, impact on the attribute, probability of presentation, capacity of detection of significant variations).

The definition of a design space increases the flexibility in the production, because within it there are no changes. Any movement in the design space and alteration of non critical variables should be managed by the change management system. Only when one goes out from this space there is really a change requiring a modification of the authorization.

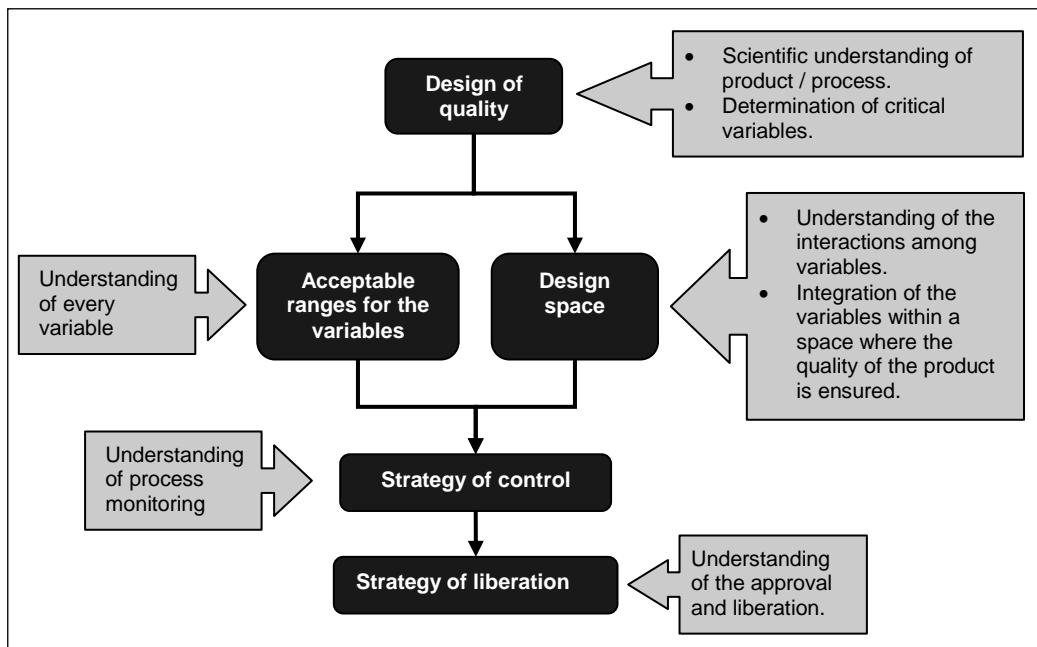


Figure 6. The new approach regarding quality assurance

It has to be kept in mind that design space is not compulsory and it can be substituted by the determination of the acceptable ranges for the critical variables.

3rd – Control strategy

It can be defined as a planned set of controls, derived from current product and process understanding that assures process performance and product quality.

Every process and product has its own control strategy, which can have different outlines: in process essays, finish product control, real time release testing (RTRT).

4th – Liberation strategy

It is a consequence of the control strategy. When control is based on analysis, the liberation of the product will be related to the analytical results. When there is a continuous process monitoring with real time information (such as, e. g. by means of process analytical technology – PAT) real time liberation will be possible without final product analysis, following the well-known approach of parametric liberation of sterilized products.

5th – Pharmaceutical quality system

Guideline ICH Q10 proposes a model of pharmaceutical quality system (PhQS) valid for all the stages of the life-cycle.

This PhQS can be applied both to APIs and to pharmaceuticals. It has to be structured and to be adequate for each stage of the life-cycle. It has to be adapted to the particular conditions of each company and to the real situations of every day.

Senior management has to show its commitment with the PhQS:

- By allocating the necessary resources for the implementation and maintenance of the system.
- By demonstrating visible support for the system.
- By ensuring connection among the different functions (quality, development, production, out-sourcing, engineering, purchase).
- B participating in the reviews of performance (of the PhQS, of the processes and of the products).

Although this model of PhQS goes beyond GMP (whereas the PhQS covers all the stages of the life-cycle, the scope of application of GMP does not comprise the development stage, only the manufacture of investigational pharmaceutical products), the regulatory authorities are not intending to create new requirements.

The PhQs possesses two «enablers»:

6th – Risk management

Risk zero does not exist. Consequently every process has its own amount of risk of not possessing the purported quality. Thus, it is necessary to study it in order to know its nature and importance, as this allows for its control and thanks to the continual improvement it can be reduced.

Risks can be anticipated, prevented and controlled by means of a continuous procedure. The level of effort, formality and of documentation should be related to the level of risk.

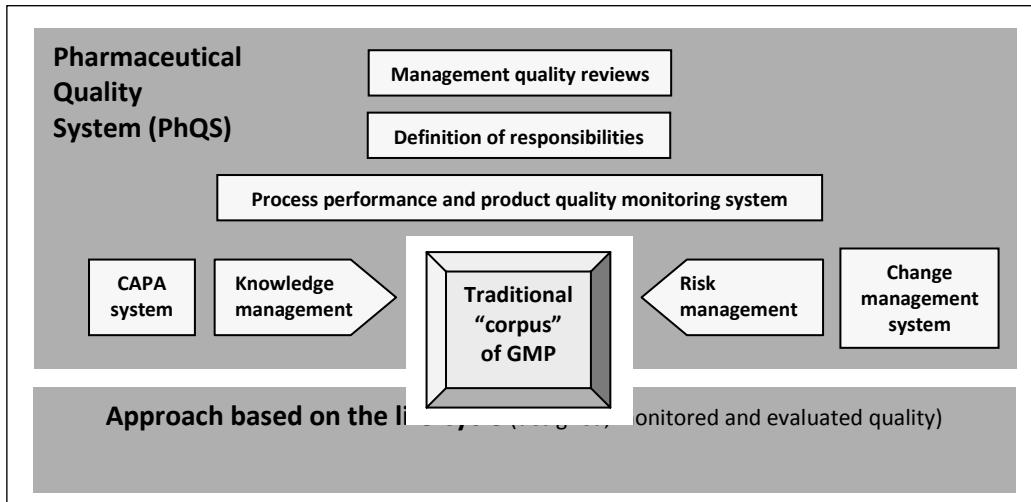


Figure 7. The Pharmaceutical Quality System (PhQS)

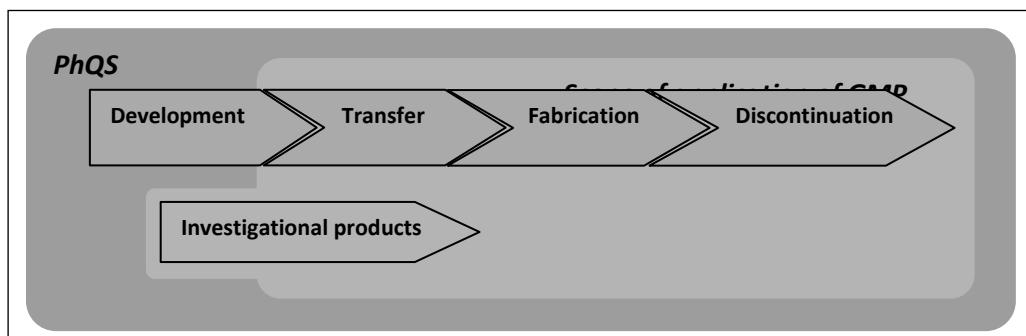


Figure 8. GMP and the PhQS

7th – Knowledge management

It can be defined as a systematic approach to acquiring, analyzing, storing, and disseminating information related to products, manufacturing processes and components.

This system handles information valuable for the company in order to put it at the disposal of personnel. Without knowledge, risk management and improvement become impossible.

8th – Continual improvement

While respecting the contents of the registration file, as new knowledge on the products and processes is gathered it is possible to improve control and diminish risk.

All the elements composing the PhQS provide information which can be used to improve the system. Improvement is tightly linked to change management, which ensures that changes will not have unwanted consequences.

Continual improvement can derive from:

Management reviews of the PhQS (measure of the degree of attainment of the quality objectives,

evaluation of the indicators of the effectiveness of processes, audits, etc.);

Process monitoring;
Process evaluation;
Etc.

9th – Some differences between the approaches of the USA and Europe

Even if the final result should be the same, there are some differences of approach between both sides of the Atlantic:

While in the USA this change in approach has been clearly expressed, in Europe it appears just as a series of modifications/additions to existing GMP.

In the USA all these modifications are considered as elements of the same puzzle, contributing to the implementation of the new approach. There is not a European equivalent of «GMP for the 21st century» and consequently among the personnel of the pharmaceutical industry the perception of an important global change remains rather misty.

GMP of the USA, mainly 21 CFR parts 210 and 211, just describe basic requirements and thus re-

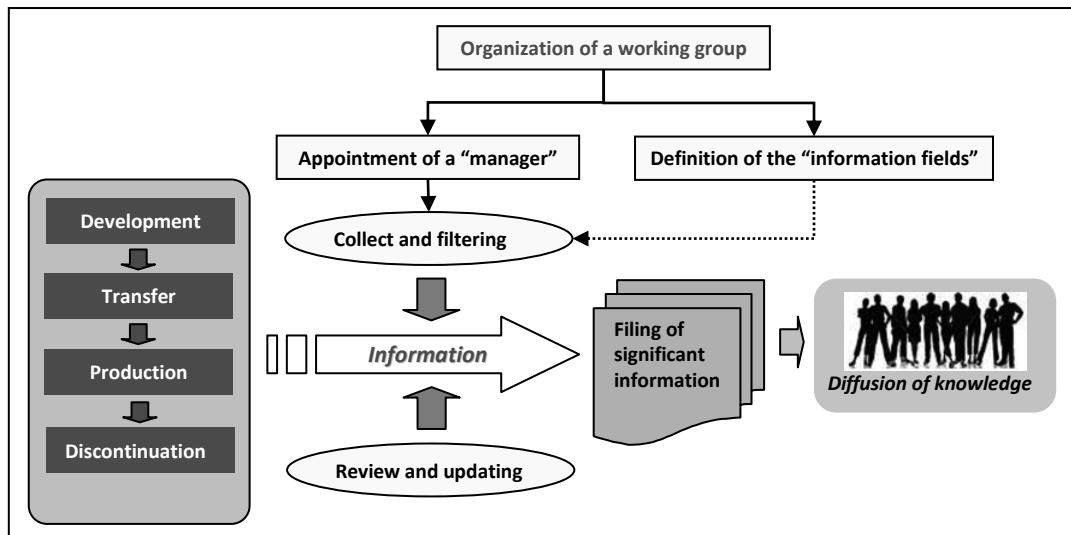


Figure 9. Knowledge management

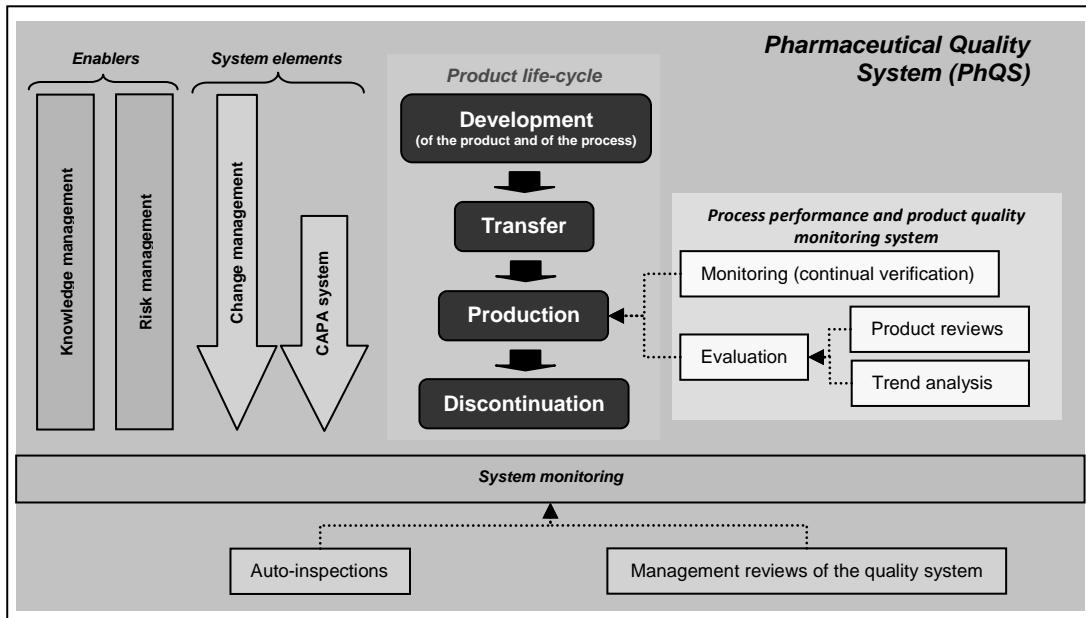


Figure 10. The control strategy of the 21st century

main practically unmodified, whereas FDA guidelines, which represent the current point of view of the agency, develop the GMP for the 21st century. In Europe GMP covers both aspects in one guide, which is composed of two general parts and specialized annexes. This implies that European GMP is frequently modified.

RESULTS OF RESEARCH AND DISCUSSION

The inconveniences of the classical system of «quality by analysis» are evident, from both points of view, logistical (results are only known when the manufacturing process is finished and this means that a whole batch can be lost if considered out of specifications) and technical (are collected samples true representatives of the batch?). In the system

applied during the second half of the 20th century, and still in use, which is based on «manufactured quality», it is fundamental to develop «the right procedure» which is then formalized as a SOP and validated by the verification of a certain number of batches (usually three). The exact repetition of the process should ensure of a steady quality. Deviations are mastered by means of the change management system and by performing revalidations.

In the beginning of the 21st century the limitations of this model are quite evident. Thus, for instance, the insufficient knowledge of the product neither allows for the assurance of its quality, even if it has been carefully produced, nor for the understanding of the real significance of a deviation from the SOP. This is why, validation is a

much debated subject (is it acceptable to extend the good performance of a limited number of lots to all the lots which are subsequently manufactured?). Furthermore, it has to be born in mind that GMP indicates that to achieve the quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented system of Quality Assurance incorporating Good Manufacturing Practice, Quality Control and Quality Risk Management (European GMP, chapter 1).

CONCLUSIONS

The initiative of the FDA on «GMPs for the 21st century» and its development by ICH through its guidelines Q8, Q9 and Q10 propose a new model with an increased quality assurance, because:

- Quality is built and controlled, but also designed (QbD – «quality by design»), and thus, all the elements influencing quality are well known;
- The control on the process is quite real (monitoring = continuous validation) and no more a hypothetic one (prospective validation);
- The responsibility of senior management is well established, even in the area of GMP;
- All the stages of the life-cycle of a product are well linked, and that supposes exchange and use of knowledge («knowledge management»);
- Problems are identified in a proactive way (CAPA system, evaluation, reviews);
- Dangers are identified and their respective risks evaluated and this allows for their control («risk management»).

It is however evident that in order to obtain the purported benefits it is necessary:

- Use in an effective way an approach based on science and risk for the quality;
- Eliminate useless activities in order to «free» resources for the useful activities. This is perfectly possible in fields of activity such as, for instance, qualification and validation, quality control, knowledge management, quality assurance, documentation, etc.

All in all it is necessary to act less and think more = analyze before doing.

REFERENCES

1. Botet, J. Los sistemas de calidad farmacéutica del siglo XXI. RCN Editora Ltda. São Paulo, 2008. (<http://www.racine.com.br>).
2. ICH. Pharmaceutical development. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q8(R2). 2009. (<http://www.ich.org>).
3. ICH. Quality risk management. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q9. 2005. (<http://www.ich.org>).
4. ICH. Pharmaceutical quality system. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q10. 2008. (<http://www.ich.org>).
5. Moretto, L.D. & Calixto, J. Estrutura do novo Sistema da Qualidade para a Indústria Farmacêutica. Sindusfarma. São Paulo. 2009. (<http://www.sindusfarma.org.br>).
6. US FDA. Pharmaceutical CGMPs for the 21st century - A risk-based approach. Final report. 2004. (<http://www.fda.gov>).
7. US FDA. Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations. Guidance for Industry. 2006. (<http://www.fda.gov>).

УДК658.562

Найерен Никзад, Жорді Ботет, Весал Тагнавіан.

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА: НОВЫЙ ПОДХОД В ТЕЧЕНИЕ 21-ГО СТОЛЕТИЯ

Эта статья описывает и анализирует новый подход по надлежащей производственной практике (GMP), полученной из приложения ICH, ведет Q8, Q9 и Q10. Оценены практические последствия этого подхода для фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: ICH директива качества, фармацевтическая система качества, риски управления, управление знаниями, постоянное усовершенствование.

Адреса для листування:

Бразильська академія фармации
jbotetfregola@gmail.com

Надійшла до редакції:

12.03.2012