Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

# RADOVI LXXXVIII, knj. 25.

**Rezaković, Džemal**

**1991**

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/3bff7ae5-1a58-4336-9010-7be80dd2e58a

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI
BOSNE I HERCEGOVINE

# RADOVI

KNJIGA LXXXVIII

## Odjeljenje medicinskih nauka
## Knjiga 25

Redakcioni odbor
Jela Grujić-Vasić, Džemal Rezaković,
Dragomir Stanković

Urednik
Džemal Rezaković,
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

UDC 615/.617:502(082) YU ISSN 0350-0071

SARAJEVO 1991

# OBEZBJEĐENJE KVALITETA LIJEKOVA — STANJE U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI JUGOSLAVIJE U ODNOSU NA ZAHTJEVE SVJETSKE ZDRAVSTVENE ORGANIZACIJE

SLAVKO MARKOVIĆ i DŽENANA TATAREVIĆ
*DP »Bosnalijek«, Sarajevo*

UDC 615(497)1

**Apstrakt.** Analiza stanja u jugoslovenskoj farmaceutskoj industriji opisana je sa aspekta uvođenja sistema osiguranja kvaliteta. Dat je kritički osvrt zakonske regulative iz područja proizvodnje lijekova u odnosu na zahtjeve EEC, FDA i WHO, prikazan je sistem osiguranja kvaliteta i zahtjevi WHO za certifikaciju proizjvođača. Podržava se pravac aktivnosti kojim su krenule i ostale Evropske zemlje koje se brižljivo pripremaju na izazov zahtjeva koji se odnose na EVROPU 92 uz podršku harmonizovanih standarda i pravila.

Ključne riječi: obezbjeđenje kvaliteta, proizvodnja lijekova, certifikacija, preporuka WHO.

## UVOD

U industrijskim zemljama u proizvodnji lijekova primjenjuje se sistem osiguranja kvaliteta (Quality Assurence, QA). Britanski GMP (Good Manufakturing Practice) iz 1977. godine (1) definiše taj nivo kvalitete kao skup svih organizovanih akcija kako bi se osigurao proizvod odgovarajuće kvalitete po namjeni upotrebe. GMP iz 1983. godine (2) ne mijenja definiciju QA, nego potencira princip kvalitete i odnosa između QA, GMP i kontrole kvalitete (Quality Control, QC), što se odnosi i na GMP Evropske ekonomske zajednice (3).

Promjene koje najavljuje EEC, odnosno EVROPA 92 uticale su takođe i na farmaceutsku industriju u Jugoslaviji da sagleda i usaglasi nivo kvalitete u odnosu na preporuke EEC, FDA (Food Drugs Administration) i WHO kako bi obezbijedila svoje prisustvo na evropskom tržištu.

U ovom radu prikazano je stanje u farmaceutskoj industriji, dat je kritički osvrt zakonske regulative, prikazani su osnovni elementi QA i zahtjevi WHO za certifikaciju proizvođača lijekova, što su i osnovni uslovi za postizanje odgovarajućeg nivoa kvalitete lijeka.

## STANJE OSIGURANJA KVALITETA U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

Jugoslovenski proizvođači povezani su sa brojnim ino-partnerima i već godinama se susreću sa zahtjevima da u proizvodnji lijekova primjenjuju GMP propise, bilo nacionalne propise razvijenih zemalja, bilo interne smjernice velikih farmaceutskih kompanija izrađene na bazi važećih savremenih GMP propisa. Međutim, analizirajući naše iskustvo došli smo do zaključka da je pristup ino-partnera po pitanju naših obaveza primjene GMP propisa veoma različit i zavisi od:

— značaja proizvoda;

— značaja jugoslovenskog proizvođača s aspekta interesa;

— mogućnosti izvoza na tržište trećih zemalja.

Ova zapažanja su osnov za našu pretpostavku da sama saradnja sa inopartnerima nije uvijek garant ili siguran dokaz primjene GMP propisa, kao i za procjenu da trenutna situacija široko varira, što proizvođače dovodi u neravnopravan položaj i ograničava prisustvo na tržištu lijekova.

Činjenica je da postojeće organizacije kontrole kvaliteta ne mogu ispuniti sve pravne, tehničke i tehnološke uslove za sprovođenje sistema QA u onim organizacijama gdje sada postoji samo služba QC. Sistem za QA u malom broju proizvodnih organizacija postoji u prihvatljivom obliku. Najviše se koristi onaj dio koji obuhvata klasičnu QC.

## ZAKONSKA REGULATIVA

Zakonska regulativa (7, 8, 9) koja se odnosi na reegistraciju, proizvodnju i promet lijekova je u svoje vrijeme pratila zahtjeve WHO. Takav nivo pokušao se održati parcijalnim i vrlo čestim revizijama što je narušilo njegovu konzistentnost, a razvojem farmaceutske industrije ti nedostatci su još više došli do izražaja (10, 11, 12).

Poznato je da je farmaceutska proizvodnja u našoj zemlji većinom licencnog karaktera i da se po tom osnovu prepliću različiti zahtjevi ino-partnera a takođe i zahtjevi ino-tržišta, što se u svakom slučaju odražava na proizvodnju.

Uzimajući u obzir primjedbe koje se odnose na zakonsku regulativu, zahtjeve ino-partnera a takođe i zahtjeve ino-tržišta potrebno je započeti sa:

— prihvaćanje standardnih postupaka u proizvodnji i prometu lijekova (verifikacija GMP, GLP, GCP i ostalih preporuka i smjernica EEC, EFTA, FDA, WHO);

— promjenom i prilagođavanjem našeg zakona o stavljanju lijekova u promet i pratećih pravilnika i propisa sa direktivama EEC;

— striktnom primjenom direktiva EEC u postupku predkliničkih i kliničkih ispitivanja; registracijskog postupka;

— pristupiti konvenciji za inspekciju proizvodnje lijekova (Pharmaceutical Inspection Convention, PIC))

— pristupiti konvenciji za izdavanje evropske farmakopeje; i

— primjena sheme certifikacije proizvođača lijekova WHO.

## OSIGURNJE KVALITETA

Sistem QA zacrtan je GMP propisima (1, 2, 3), gdje su dati osnoni principi i metodologija rada u sistemu QA, uzimajući u obzir sve faze životnog ciklusa jednog lijeka i procesa.

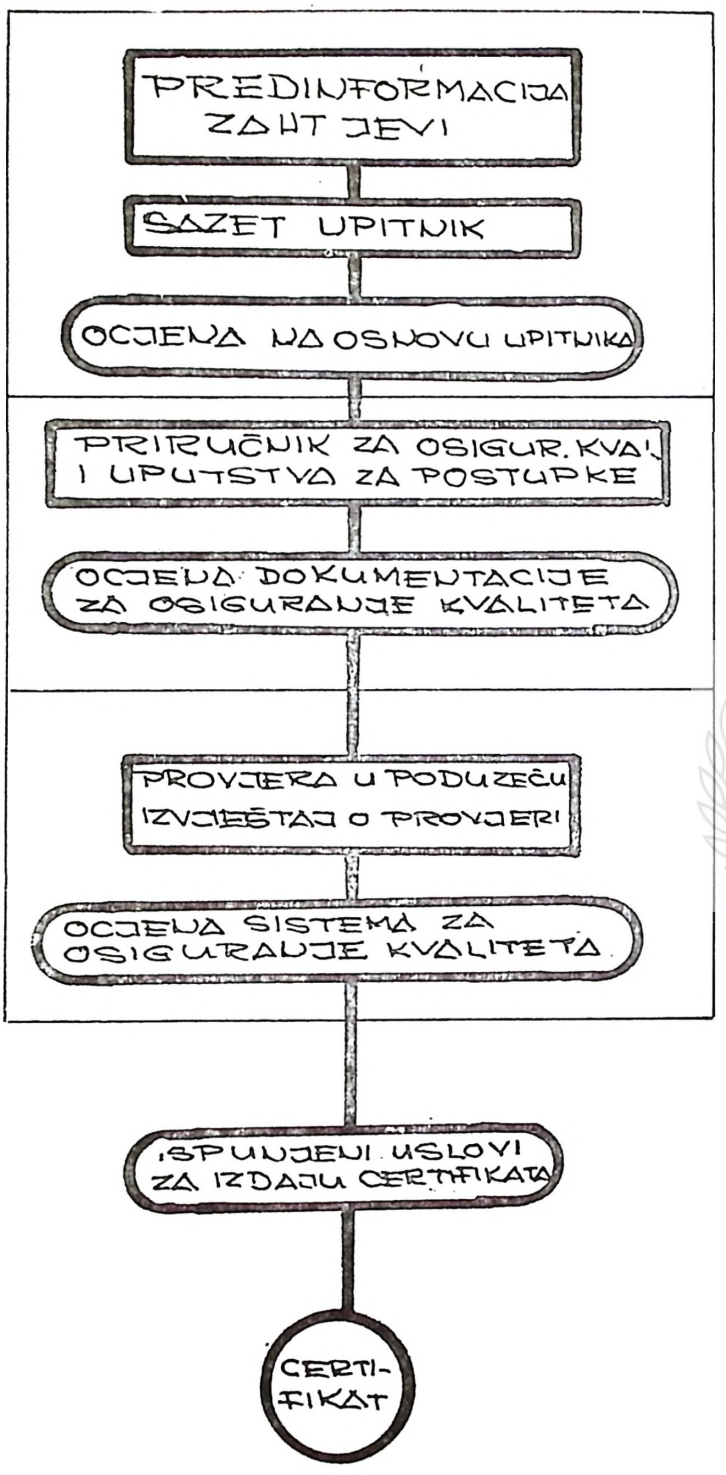
Kvalitet lijeka uslovljen je kvalitetom rada u cijelom radnom procesu i zavisi od planiranja i razvoja nove formulacije i procesa, od kvaliteta odlučivanja i poslovanja, od organizacije rada i međusobne saradnje između pojedinih funkcija poslovanja. Sistem QA čine sljedeći elementi (4, 5): odgovornost rukovodstva, sistem kvalitete, ugovorno regulisanje, provjera projekta, provjera dokumentacije, odnos sa dobavljačima i kupcima, mogućnost praćenja istorije, kontrola kvalitete, kontrolisanje i ispitivanje, korektivne akcije, rukovanje, pakovanje, skladištenje i isporuka, statističke metode, provjera kvalitete, servisiranje i edukacija.

Postupci klasične QC nisu tolikog obima i često se svode na rutinski pregled nekih svojstava kvalitete lijeka na osnovu čega se ne može dovoljno pouzdano ocijeniti i procijeniti nivo kvalitete serije lijeka, što je moguće primjenom QA. U tabeli 1. je pokazan dio poslova klasične QC i QA.

Tabela 1. PREGLED POSLOVA QA i QC

| OSIGURANJE KVALITETA | KONTROLA KVALITETA |
|---|---|
| — planovi i programi QA | — ulazna kontrola |
| — nadzor sistema QA u preduzeću | — procesna kontrola |
| — nadzor nad provedbom programa QA za proizvode | — završna kontrola |
| — provjera dobavljača | |
| — praćenje analiza i korektivne akcije za loše materijale i proizvode | |
| — informacijski sistem QA | |
| — kvalifikacija proizvodnih procesa | |
| — veza sa vanjskim institucijama | |
| — evidencija, distribucija i arhiva | |

Da bi se ostvario optimalan kvalitet lijeka kroz uključivanje svih funkcija poslovanja, potreban je program koji definiše sistem QA u svim fazama prema JUS A. K. 1.010—014 (6). Taj program je potrebno detaljno obraditi u *Priručniku za QA*. Primjenom sistema QA potvrđujemo optimalni kvalitet lijeka, u kom slučaju se može govoriti o njegovoj podobnosti za upotrebu odnosno djelotvornosti.




Slika 1. Postupak certifikacije

ANU BiH АНУ БиХ

## CERTIFIKACIJA PROIZVOĐAČA

U proizvodnji lijekova procjena podobnosti proizvođača uključuje brojne aspekte poslovanja, počevši od organizacije, osoblja, prostora, opreme i sl., sve do plasiranja lijekova na tržište. Prema zakonskim (7, 8) i podzakonskim propisima (13) formalno je obezbijeđena potpunija procjena podobnosti proizvođača. Jugoslaviji, kao potpisniku WHO-WHA 28.65, proističe obaveza obezbjeđenja primjene i redovnog nadzora u primjeni GMP propisa kao i primjeni sheme certifikacije farmaceutskih proizvoda i proizvođača.

Uzimajući u obzir preporuke WHO, zatim EEC i FDA, da bi se izvršila certifikacija proizvođača lijekova u prethodnom postupku, moraju se ispuniti sljedeći uslovi:

— da su i od strane ovlašćenih institucija potvrđeni odgovarajući standardi;

— da su izrađeni i od strane ovlašćenih institucija priznati postupci za dokazivanje saobraznosti;

— da postoji međunarodno izdata saglasnost institucije koja izvodi provjeravanje kao uslov za dodjelu cartifikata;

— da su proizvođači, laboratorije za ispitivanje i distributeri sposobni da ponude svoje *Pravilnike* QA na provjeru;

— da proizvođači, laboratorije za ispitivanje i distributeri posjeduju opremu i kadrove;

— da su proizvodni postupci i usluge na takvom stepenu da mogu ispuniti, odnosno proći sva unaprijed predviđena ispitivanja.

Postupak certifikacije prikazan je na slici 1.

Da bi jugoslovenski proizvođači lijekova bili u ravnopravnom položaju na ino-tržištu sa stranim proizvođačima lijekova i da bi se ravnopravno mogli uključiti u EVROPU 92, odgovarajući savezni organi uprave moraju obezbijediti sljedeće:

— potrebno je na saveznom nivou obezbijediti verifikaciju ovlašćenih organizacija za nadzor;

— mora se postići međunarodno priznavanje putem identičnih pravila i postupaka;

— formiranje neutralnih stručnih organizacija koje bi ispunjavale uslove verifikacije;

— formirati i ovlastiti laboratorije u skladu sa međunarodnim uslovima i izvoditi verifikaciju;

— formirati stručno tijelo za provjeravanje ovlašćivanja.

Na ovaj način bi se obezbijedili svi potrebni uslovi za certifikaciju proizvođača lijekova prema preporukama WHO.

## QUALITY ASSURANCE FOR DRUGS — YUGOSLAV PHARMACEUTICAL INDUSTRY SITUATION IN RELATION TO WHO REQUIREMENTS

*Summary*

Analysis of situation in Yugoslav pharmaceutical industry is described from the point of view of quality assurance introducing. A critical review to legal regulations in the area of drug manufacturing in relation to EEC, FDA and WHO

requirements is given and quality assurence system and WHO requirements for manufacture certification are presented. A support is given to the trend of activities taken by other European countries, which are preparing themselves carefully to resist the challenge of requirements regarding EUROPA 92 supported by harmonized standards and rules.

## LITERATURA


(1) *Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice,* H. M. S. O., London 1977.

(2) *Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice,* H. M. S. O., London 1983.

(5) M. Macek; *Funkcija organiziranja sistema osiguranja kvalitete,* Kval. Pouzd., 50 (1988) 210.

(4) M. Minić; *Praktičan pristup ugradnji kvaliteta u proizvode za izvoz,* Kval. Pouzd., 65 (1989) 69.

(5) M. Macek; *Funkcija organiziranja sistema osiguranja kvalitete,* Kval. Pouzd., 63 (1989) 32.

(6) *JUS A. K. 1.010—014;* Savezni zavod za standardizaciju, Beograd, 1987.

(7) *Zakon o stavljanju lijekova u promet,* Sl. list SFRJ, br. 43/86.

(8) *Pravilnik o bližim uslovima koji moraju ispunjavati organizacije udruženog rada koje stavljaju lijekove u promet ili obavljaju ispitivanje i kontrolu lijekova koji se upotrebljavaju u medicini,* Sl. list SFRJ, br. 55/88.

(9) *Uputstvo o metodu za laboratorijsko ispitivanje lijekova radi njihovog stavljanja u promet,* Sl. list SFRJ, br. 34/89.

(10) V. Jakić; *Akcije za osiguranje kvalitete lijekova u proizvodnji i prometu,* Kval. Pouzd., 64 (1989) 11.

(11) B. V. Vrhovac; *Kritički prikaz područja lijekova u našoj zemlji u razdoblju 1985—1988,* Pharmaca, 26 (1988) 95.

(12) L. Stefanini-Orešić, M. Perić-Barbarić; *Laboratorijsko ispitivanje lijekova,* Kval. Pouzd., 64 (1989) 23.

(13) *Dobra proizvodna praksa 85;* Savezni zavod za rad, zdravstvo i socijalnu zaštitu, Beograd, 1986.