

Sustavi upravljanja kvalitetom u farmaceutskoj industriji na praktičnom primjeru Pliva Hrvatska d.o.o.

Posinković, Božidar

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **The University of Applied Sciences Baltazar Zaprešić / Veleučilište s pravom javnosti Baltazar Zaprešić**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:129:398853>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

Repository / Repozitorij:

[Digital Repository of the University of Applied Sciences Baltazar Zaprešić](#) - The aim of Digital Repository is to collect and publish diploma works, dissertations, scientific and professional publications



VELEUČILIŠTE
s pravom javnosti
BALTAZAR ZAPREŠIĆ

Stručni studij Poslovanje i upravljanje

Božidar Posinković

**SUSTAVI UPRAVLJANJA KVALITETOM U
FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI NA PRAKTIČNOM
PRIMJERU PLIVA HRVATSKA D.O.O.**

STRUČNI ZAVRŠNI RAD

Zaprešić, 2019.

VELEUČILIŠTE
s pravom javnosti
BALTAZAR ZAPREŠIĆ

Stručni studij Poslovanje i upravljanje
Usmjerenje Menadžment uredskog poslovanja

STRUČNI ZAVRŠNI RAD

SUSTAVI UPRAVLJANJA KVALITETOM U
FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI NA PRAKTIČNOM
PRIMJERU PLIVA HRVATSKA D.O.O.

Mentor:

dr.sc. Dragutin Funda, prof. v.š.

Apsolvent:

Božidar Posinković

Naziv kolegija:

UPRAVLJANJE KVALITETOM U
UREDSKOM POSLOVANJU

JMBAG studenta:

0082031345

Sadržaj

1. UVOD.....	3
2. POJAM KVALITETE I POVIJESNI RAZVOJ UPRAVLJANJA KVALITETOM	4
2.1. Uže i šire shvaćanje kvalitete	4
2.2. Povijesni razvoj koncepta upravljanja kvalitetom	6
3. TEORIJSKI OKVIR UPRAVLJANJA KVALITETOM I SUSTAV UPRAVLJANJA KVALITETOM (QMS).....	8
3.1. Sustav upravljanja kvalitetom - Quality Management System (QMS).....	8
3.1.1. Elementi Sustava upravljanja kvalitetom	9
3.1.2. Alati i procesi Sustava upravljanja kvalitetom	10
3.2. Uspostavljanje i primjena sustava upravljanja kvalitetom	12
4. UPRAVLJANJE KVALITETOM U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI	15
4.1. Osnovna načela Dobre proizvođačke prakse	16
4.2. Primjena Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi («Narodne novine», broj 40/05)	18
4.2.1. Područja proizvodnje lijekova obuhvaćena Pravilnikom	18
4.2.2. Osiguranje kakvoće.....	20
4.2.3. Kontrola kakvoće	21
5. SUSTAV UPRAVLJANJA KVALITETOM U PLIVA HRVATSKA D.O.O.....	24
5.1. Struktura sustava upravljanja kvalitetom	25
5.1.1. Odgovornosti.....	26
5.2.2. Podloga za uspostavu sustava upravljanja kvalitetom u Plivi	27
5.2. Sustav kvalitete Plive	29
5.2.1. Integracija Dobre Distribucijske Prakse (DDP) i Dobre prakse u prometu na veliko lijekovima i medicinskim proizvodima u Sustav kvalitete Plive	30
5.2.2. Praćenje regulative.....	31
5.2.3. Upravljanje rizicima kvalitete.....	32
5.2.4. Metrika kvalitete	32
5.2.5. Izvještaj o kvaliteti (Management Review - MR).....	34
5.3. Uvjeti čuvanja materijala i gotovih lijekova (SOP003495/3)	35
5.4. Skladištenje materijala i proizvoda (SOP003496/5)	36
5.5. Distribucija i transport materijala i proizvoda (SOP003497/8)	37
5.6. Postupak u slučaju odstupanja (SOP001671/11)	39
6. ZAKLJUČAK.....	40
7. LITERATURA	42

7.1.	Knjige, članci, zakoni i propisi.....	42
7.2.	Internetski izvori	43
8.	POPIS TABLICA I SLIKA.....	44
8.1.	Popis tablica	44
8.2.	Popis slika	44

1. UVOD

U 21. stoljeću pojam kvalitete često je u središtu pozornosti kad je riječ o konkurentskoj prednosti na tržištu dobara i usluga. Veća kvaliteta proizvoda vodi boljoj efikasnosti poduzeća i boljoj tržišnoj poziciji, ali i većoj sigurnosti potrošača i društva u cjelini. Kvaliteta je izuzetno važna u industrijama kao što je farmacija i proizvodnja lijekova. Zbog velike važnosti farmaceutskih proizvoda u sustavu zdravstvene zaštite, posvećuje im se posebna pozornost, pa su u skladu s time doneseni vrlo strogi nacionalni i međunarodni propisi kojima se osigurava njihova podobnost za namjeravanu uporabu, kakvoća, djelotvornost i neškodljivost u utvrđenom roku valjanosti.

U drugom poglavlju rada je obrađen pojam kvalitete i povijesni razvoj koncepta upravljanja kvalitetom za bolje razumijevanje sustava upravljanja kvalitetom koji se koriste danas. U trećem poglavlju je iznesen teorijski okvir upravljanja kvalitetom na kojem se temelji Quality Management System – QMS. Razrađeni su elementi sustava te alati i procesi za efikasno upravljanje sustavom upravljanja kvalitetom, kao koraci koji su potrebni u procesu uspostavljanja sustava kvalitete u organizaciju.

Farmaceutska industrija dužna je poštovati propisane standarde uspostavljanjem sveobuhvatnoga sustava osiguranja kakvoće. Sveukupni proizvodni proces mora biti usklađen s načelima i smjericama Dobre proizvođačke prakse (DPP). Tako je četvrto poglavlje fokusirano na upravljanja kvalitetom u farmaceutskoj industriji, odnosno na osnovna načela Dobre proizvođačke prakse i primjenu Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove u Hrvatskoj.

U petom poglavlju razrađen je sustav upravljanja kvalitetom na primjeru Pliva Hrvatska d.o.o., najvećoj farmaceutskoj kompaniji u Hrvatskoj i jugoistočnoj Europi. Objašnjeno je na čemu se temelji sustav kvalitete, kakva je podjela odgovornosti te na koji način i kroz koja područja proizvodnje se provodi integrirani sustav upravljanja kvalitetom.

2. POJAM KVALITETE I POVIJESNI RAZVOJ UPRAVLJANJA KVALITETOM

2.1. Uže i šire shvaćanje kvalitete

Kako bi se kvalitetom uspješno upravljalo, potrebno je prvo definirati što je kvaliteta. Mnogo je definicija kvalitete; neke od njih jesu sljedeće.

„Kvaliteta je svojstvo, osobina, kakvoća; ono što označuje (obilježava, određuje) neki predmet ili pojavu i razlikuje ih od ostalih predmeta ili pojava.“, (Opća enciklopedija, svezak III – str. 707)

„Kvaliteta je mjera ili pokazatelj koji pokazuje obujam, odnosno iznos uporabne vrijednosti nekog proizvoda ili usluge za zadovoljenje točno određene potrebe na određenom mjestu i u određenom trenutku, onda kada se taj proizvod i usluga kroz društveni proces razmjene potvrđuju kao roba.“

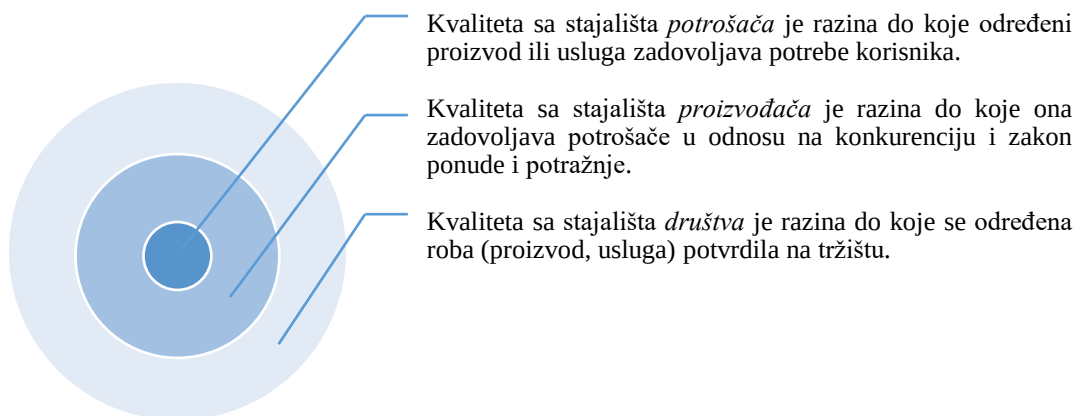
„Kvaliteta je stupanj do kojeg skup svojstvenih karakteristika ispunjava zahtjeve.“

Sve tri definicije orijentiraju se na funkcionalnost proizvoda ili usluge kod definiranja kvalitete, odnosno fokus kvalitete je u samom proizvodu ili usluzi. Novije definicije u pojam kvalitete integriraju i poduzeća i tržište.

„Kvalitetan je samo onaj proizvod koji uz minimalne troškove u životnom ciklusu maksimalno pridonosi svrsi i zdravlju ljudi uključenih u njegovu proizvodnju, distribuciju, korištenje, održavanje i reciklažu, i to uz minimalne troškove svih resursa, te s prihvatljivim utjecajem na društvo i okoliš.“, (Van Dongelaar, 1993:34)

„Kvaliteta je integracija rada i integracija odgovornosti.“ (Andrejčić, 1993:35)

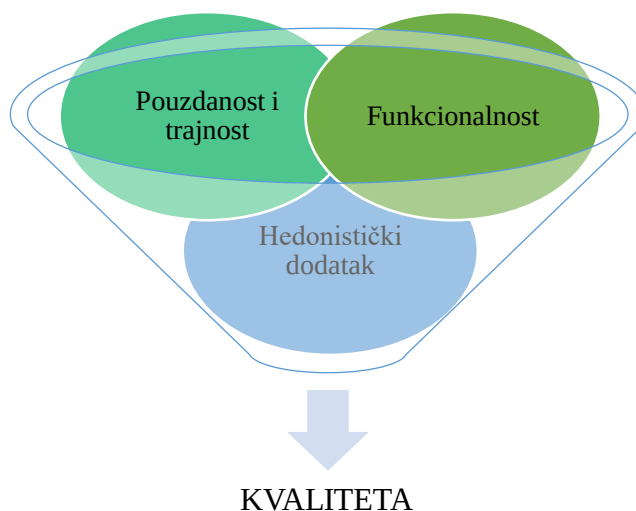
Razlika između definicija je zapravo u razumijevanju razlike između užeg i šireg shvaćanje kvalitete. Kvaliteta u užem smislu je obilježje proizvoda ili usluge, odnosno korisnost i upotrebna vrijednost proizvoda ili usluge, dok je u širem smislu kvaliteta obilježje poduzeća (Lazibat, 2005:3-4). Na slici 1 je objašnjeno shvaćanje pojma kvalitete sa stajališta potrošača, proizvođača i konačno sa stajališta tržišta. Sa stajališta potrošača, kvaliteta se povezuje s vrijednošću, korisnošću i cijenom, gdje predstavlja *relativnu kategoriju* ovisnu o individualnim preferencijama potrošača. S gledišta proizvođača, kvaliteta se povezuje s oblikovanjem i izradom proizvoda da bi se zadovoljile potrebe potrošača.



Slika 1: Uže i šire shvaćanje kvalitete (sa stajališta potrošača, proizvođača i tržišta)

Izvor: izrada autora prema Lazibat, 2005:3-4

Upravo iz različitih definicija, odnosno iz različitih shvaćanja kvalitete proizlaze tri značajke kvalitete (slika 2). To su značajke koje određuju funkcionalnost proizvoda, odnosno ispunjava li proizvod ili usluga svoju svrhu, zatim značajke koje određuju pouzdanost i trajnost proizvoda (komponenta koja ovisi o proizvođaču, ali i potrošaču) i značajke koje čine hedonistički dodatak proizvodu koji predstavlja subjektivnu komponentu kvalitete.



Slika 2: Značajke kvalitete

Izvor: izrada autora prema podacima dostupnim na: <https://hr.wikipedia.org/wiki/Kvaliteta>
(16.7.2019.)

Iz navedenih definicija, užeg i šireg shvaćanja pojma kvalitete te značajki može se zaključiti da je pojam kvalitete vrlo relativan. Kvaliteta se različito shvaća i interpretira ovisno o

raznolikosti ponude proizvoda i usluga, kulturološkim razlikama, interesima potrošača i proizvođača, cijelom kupoprodajnom procesu i mnogim drugim faktorima. Njenoj relativnost dodatno pridonosi što je pod neposrednim utjecajem triju parametara: transformacija, zamjena i stajalište (Lazibat, 2005:16-18). *Učinak transformacije* pokazuje kako se tijekom vremena, na određenom tržištu i u određenom vremenskom intervalu, mijenjaju pojedini parametri kvalitete. *Učinak zamjene* pokazuje ovisnost uspjeha određenog proizvoda na tržištu i platežne moći prosječnog kupca, odnosno pokazuje da korisnici određenih proizvoda ili usluga razlikuju kvalitetu robe, ali da ipak kupuju samo one proizvode koje si mogu financijski priuštiti. *Učinak stajališta* pokazuje koliko će se pojam kvalitete razlikovati ovisno o točki gledišta i individualnim preferencijama.

2.2. Povijesni razvoj koncepta upravljanja kvalitetom

Koncept kvalitete razvijen je još u dalekoj prošlosti, kada su se europski obrtnici udružili u cehove (udruge radnika) i razvili pravila za kvalitetu proizvoda i usluga te su posebnim simbolima bilježili ispravne proizvode i tako „brendirali“ svoje proizvode kao kvalitetne. Tako obilježavanje kvalitete koristilo se sve do industrijske revolucije kada su obrtnici postali radnici u tvornicama i počinje se primjenjivati Taylorov menadžerski pristup koji se bazirao na repetitivnim radnjama s ciljem povećanja produktivnosti. Fokus nije bio na kvaliteti proizvodnje već finalnom proizvodu i njegovoj poziciji na tržištu (Britvić, 2013:72-80).

Početkom 20-tog stoljeća koncept kvalitete prelazi s proizvoda na proizvodnju te se počinju koristiti sustavi mjerenja varijacija u proizvodnji i statistička kontrola kvalitete procesa. Tek 70-tih godina nakon Drugog svjetskog rata kreće daljnje usavršavanje statističke kontrole procesa u Japanu kada se počinje razvijati koncept upravljanja kvalitetom koji u fokus stavlja zadovoljenje potreba potrošača. Taj početni koncept upravljanja kvalitetom nalaže da se sustavni problemi mogu rješavati primjenom triju fundamentalnih menadžerskih procesa: *planiranja, kontrole i poboljšanja*. Kaoru Ishikawa, japanski inženjer i menadžer upotpunjuje taj koncept, dodajući da svi radnici trebaju sudjelovati u ostvarenju potpune kontrole kvalitete. Japanski model upravljanja kvalitetom natjerao je američko tržište na promjenu pristupa kvaliteti, odnosno da fokus prebace s ekonomije obujma na upravljanje kvalitetom.

U 21. stoljeću, upravljanje kvalitetom postaje ključni faktor konkurentske prednosti. Tržište je zasićeno, a jedini način opstanka na tržištu je praćenje i razumijevanje globalnog tržišta, zadovoljavanje jedinstvenih potreba, fokusiranje na niše te pružanje vrhunske kvalitete.

Lazibat u svojoj knjizi „Poznavanje robe i upravljanje kvalitetom“ prepoznaje 5 faza razvoja koncepta upravljanja kvalitetom sa stajališta cjelokupnog tržišta. U prvoj fazi razvoja je ponuda veća od potražnje pa potrošač nije u mogućnosti zahtijevati željenu kvalitetu već uzima što je ponuđeno. U drugoj je fazi došlo do uravnoteženja ponude i potražnje te je tako stvorena mogućnost većeg izbora za potrošače, a proizvođaču je omogućen fokus na kvalitetu proizvoda. U tom razdoblju se počinje koristiti statistička kontrola kvalitete koja se orijentira na kvalitetu proizvoda. Kako su se industrija i gospodarstva razvijala tako je u trećoj fazi ponuda premašila potražnju i poduzeća su se morala početi boriti za bolju poziciju na tržištu. Kako je potrošač u vodećoj poziciji, može zahtijevati određenu kvalitetu proizvoda. Proizvođači sve veću pažnju posvećuju, ne samo kvaliteti proizvoda, već i sustavu dobavljača. Kvalitetu preventivno osiguravaju sustavnim praćenjem procesa nastanka proizvoda i uvode se standardi za normiranje sustava kvalitete (ISO 9000). U četvrtoj fazi je kupac taj koji određuje uvjete kvalitete proizvoda, odnosno zadovoljenje kupca postaje mjerilo kvalitete. Osim kvalitete proizvoda i proizvodnje, sve važnija postaje uključenost i motivacija zaposlenika i svih onih koji sudjeluju u procesu kreiranja proizvoda. Ovo je faza potpunog upravljanja kvalitetom (Total Quality Management, TQM) kojom se teži u potpunosti ostvariti zahtjeve svih interesnih partnera (partnera, klijenata, vlasnika, zaposlenika i društva u širem smislu). Peta faza započela je u 21. stoljeću, ali nije još potpuno zaživjela. Ona podiže TQM na višu razinu, odnosno trebala bi objediniti sustav upravljanja kvalitetom, upravljanja zaštitom okoliša i upravljanja sigurnošću u jedan integrirani sustav upravljanja.

3. TEORIJSKI OKVIR UPRAVLJANJA KVALITETOM I SUSTAV UPRAVLJANJA KVALITETOM (QMS)

3.1. Sustav upravljanja kvalitetom - Quality Management System (QMS)

Teorijski okvir sustava upravljanja kvalitetom obuhvaća sljedeća područja i procese (slika 3):



Slika 3: Područja i procesi obuhvaćeni teorijskim okvirom sustava upravljanja kvalitetom

Izvor: izrada autora prema Lazibat, 2005:31-40

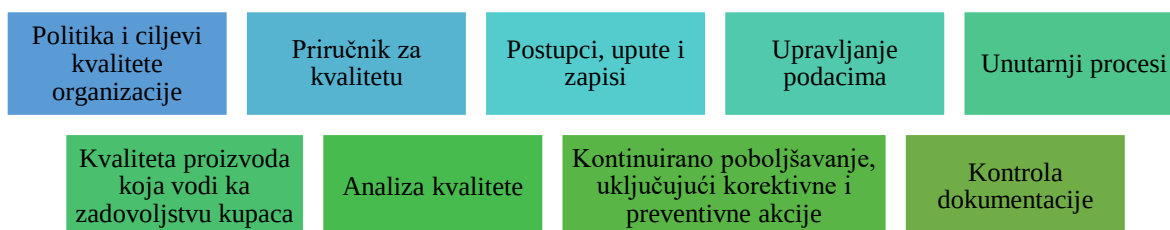
Glavna stavka proizvodnog procesa je oblikovanje proizvoda, odnosno određivanje karakteristika, svojstva, korisnosti i ostalih obilježja. Zatim je potrebno proizvod identificirati i klasificirati. EAN sustav jedinstveni je međunarodni sustav identifikacije. Taj sustav zadovoljava potrebe u maloprodaji i u veleprodaji, potrebe proizvođača i distributera te povećava brzinu i točnost u prijenosu informacija, bolje se kontroliraju distribucija robe, proces proizvodnje i zapisi o prodaji i stanju zaliha (proces naručivanja i isporuke proizvoda pojednostavnjuje se i povećava se saznanje o tome koja je robe potrebna, gdje i kada). Klasifikacijom se definira nomenklatura proizvoda pomoću razreda kojem proizvod pripada i oznake proizvoda (Državni zavod za intelektualno vlasništvo Republike Hrvatske, 2013:5). Svrha klasifikacije je omogućiti pregled velikog broja proizvoda i njihovu usporedbu u proizvodnji, prometu, međunarodnoj razmjeni, carini itd. Vrlo bitan korak u proizvodnom procesu je normizacija, odnosno određivanje uvjeta za proizvode kako bi služili svojoj namjeni.

Cilj normizacije je ograničivanje raznolikosti izborom optimalnoga broja tipova ili veličina, osiguravanje spojivosti različitih proizvoda, zaštita zdravlja, sigurnost, zaštita okoliša itd. Svi procesi provode se kroz integrirani sustav upravljanja kvalitetom koji osim same kvalitete proizvoda uključuje i ambalažu, pakiranje, sigurno i kvalitetno skladištenje, transport robe i pravilno postupanje s opasnom i lakopokvarljivom robom prilikom skladištenja i transporta te mora uključivati ekološku prihvatljivost proizvoda i procesa. Ovaj teorijski okvir temelj je modela sustava upravljanja kvalitetom kakve danas poznajemo.

Sustav upravljanja kvalitetom (QMS) skup je poslovnih procesa usmjerenih na postizanje sigurne kvalitete proizvoda i dosljedno ispunjavanje zahtjeva kupaca, odnosno povećanje njihovog zadovoljstva. Mora biti usklađen sa svrhom i strateškim pravcem organizacije (ISO, 2015:4). Glavna značajka QMS-a je kvaliteta integrirana u organizacijske ciljeve, politiku upravljanja, procese, dokumentiranim informacijama i resursima potrebnim za provođenje i održavanje kvalitete.

3.1.1. Elementi sustava upravljanja kvalitetom

Glavni elementi QMS-a koji omogućuju potpunu integraciju kvalitete su (slika 4):¹



Slika 4: Elementi Sustava upravljanja kvalitetom

Izvor: izrada autora, American Society for Quality (7.8.2019.) dostupno na:

<https://asq.org/quality-resources/quality-management-system>

Upravljanje kvalitetom počinje od vrha organizacije, odnosno za uspješno upravljanje kvalitetom potrebno je definirati politike i ciljeve kvalitete. Ta politika mora biti pretočena u priručnik za kvalitetu koji će uključivati ključne smjernice upravljanja kvalitetom. Priručnik treba sadržavati sve postupke, upute i zapise kojima se osigurava postizanje kvalitete, a osim toga potrebno osmisлити efikasnu bazu podataka kako bi se osiguralo kvalitetno i sigurno

¹ American Society for Quality (7.8.2019.): „What Is a Quality Management System (QMS)?“, dostupno na: <https://asq.org/quality-resources/quality-management-system>

upravljanje podacima. Dobro razrađeni i kontrolirani unutarnji procesi definirani priručnikom, postupcima i uputama ključni su za ispostavu kvalitetnog proizvoda koja vodi ka zadovoljstvu kupca. Kvalitetu je potrebno redovito analizirati kako bi se uočili svi nedostaci u proizvodu ili proizvodnom procesu te se osiguralo kontinuirano poboljšavanje, uključujući korektivne i preventivne akcije sustava upravljanja kvalitetom. Izuzetno važan element sustava upravljanja kvalitetom je i detaljna dokumentacija procesa, aktivnosti, ključnih informacija, prioriteta, problema i ostalih bitnih stavki poduzeća. Ti dokumenti se trebaju kontrolirati kako bi se na vrijeme uočile greške, propusti, nedostaci ili uočile prilike i prostor za poboljšanje.

3.1.2. Alati i procesi sustava upravljanja kvalitetom

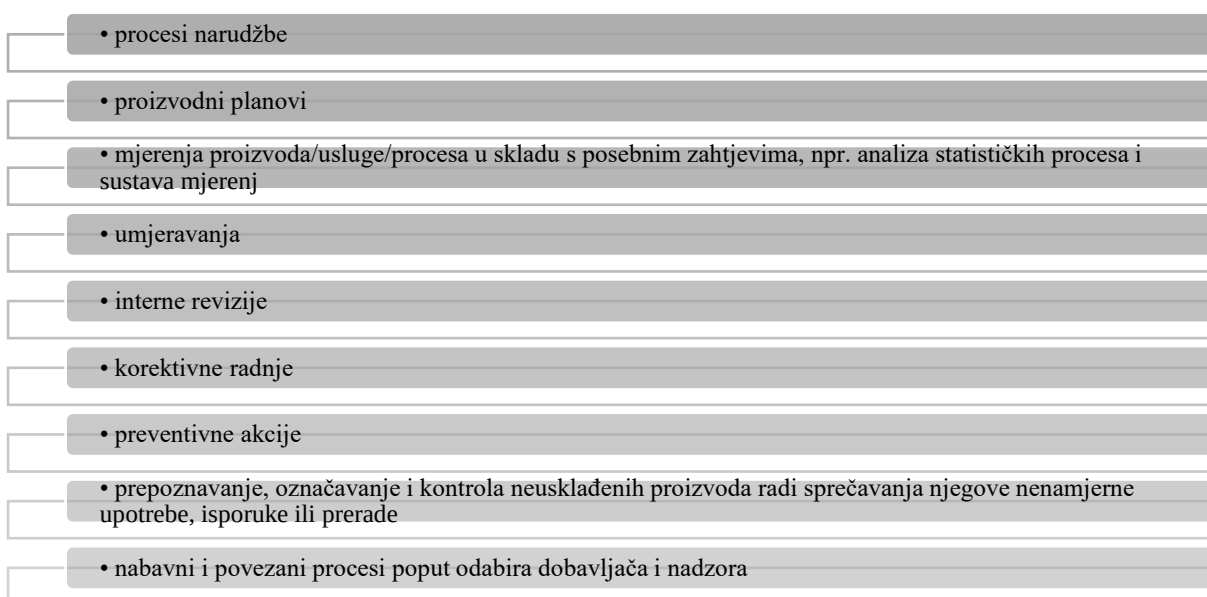
Alati za upravljanje kvalitetom pomažu organizaciji u prikupljanju i analiziranju podataka za zaposlenike kako bi lako razumjeli i protumačili ključne informacije o poduzeću, proizvodu, proizvodnom procesu, potrošačima i tržištu. Modeli upravljanja kvalitetom zahtijevaju opsežno planiranje i prikupljanje relevantnih informacija o krajnjim korisnicima. Povratne informacije i očekivanja kupaca moraju se pažljivo nadgledati i procijeniti kako bi se dobili proizvodi vrhunske kvalitete. Alati za upravljanje kvalitetom pomažu zaposlenicima prepoznati uobičajene probleme koji se pojavljuju periodično, kao i njihove uzroke. Uz pomoć alata za upravljanje kvalitetom zaposlenici lako mogu prikupljati podatke, kao i organizirati prikupljene podatke koji bi im pomogli u analiziranju istih te ih uputili do konkretnih rješenja za kvalitetnije proizvode. Alati za upravljanje kvalitetom omogućuju lako razumijevanje podataka i omogućavaju zaposlenicima da prepoznaju procese za ispravljanje kvarova i pronalaženje rješenja za određene probleme.²

- Kontrolna lista predstavlja kontrolne popise koji služe za lako prikupljanje podataka i informacija. Provjera popisa također pomaže zaposlenicima da prepoznaju probleme koji sprečavaju organizaciju da isporučuje kvalitetne proizvode koji bi udovoljili i premašili očekivanja kupaca. Kontrolni popisi su dugački popisi utvrđenih problema koje je potrebno riješiti (vrlo slično „product backlogu“ koji se koristi pri scrum okviru upravljanja projektima). Kada je otkriveno rješenje problema, ono se označava na kontrolnoj listi i zaposlenici se pozivaju na provjeru ugradnje promjena u sustav i rezultate tih promjena.
- Pareto graf/karta služi za identifikaciju najčešćih uzroka problema i nedostataka. Bilježi razloge koji vode do maksimalnih pritužbi kupaca i naposljetku omogućuje zaposlenicima

² Management Study Guide (9.8.2019.): „Quality Management Tools“, dostupno na: <https://www.managementstudyguide.com/quality-management-tools.htm>

formuliranje odgovarajuće strategije za ispravljanje najčešćih nedostataka. Pomaže zaposlenicima da prepoznaju probleme, odrede prioritete i odrede njihovu učestalost u sustavu.

- Dijagram uzroka i posljedica pomaže utvrditi uzroke određenog problema i potencijalnih čimbenika koji uzrokuju uobičajeni problemi na radnom mjestu.
- Histogram je grafički prikaz intenziteta određenog problema. Pomaže u prepoznavanju uzroka problema u sustavu prema obliku i širini distribucije.
- Scatter Diagram je alat za upravljanje kvalitetom koji pomaže analizirati odnos između dvije varijable. U dijagramu rasipanja podaci su predstavljeni kao točke, gdje svaka točka označava vrijednost na vodoravnoj i okomitoj osi. Dijagram rasipanja pokazuje mnogo točaka koje pokazuju odnos između dvije varijable.
- Grafikoni su najjednostavniji alati za upravljanje kvalitetom koji se najčešće koriste. Pomažu u prepoznavanju jesu li procesi i sustavi prema očekivanoj razini ili ne, a ako nisu, bilježe i odstupanje od standardnih specifikacija.



Slika 5: Proces koji tvore Sustav upravljanja kvalitetom

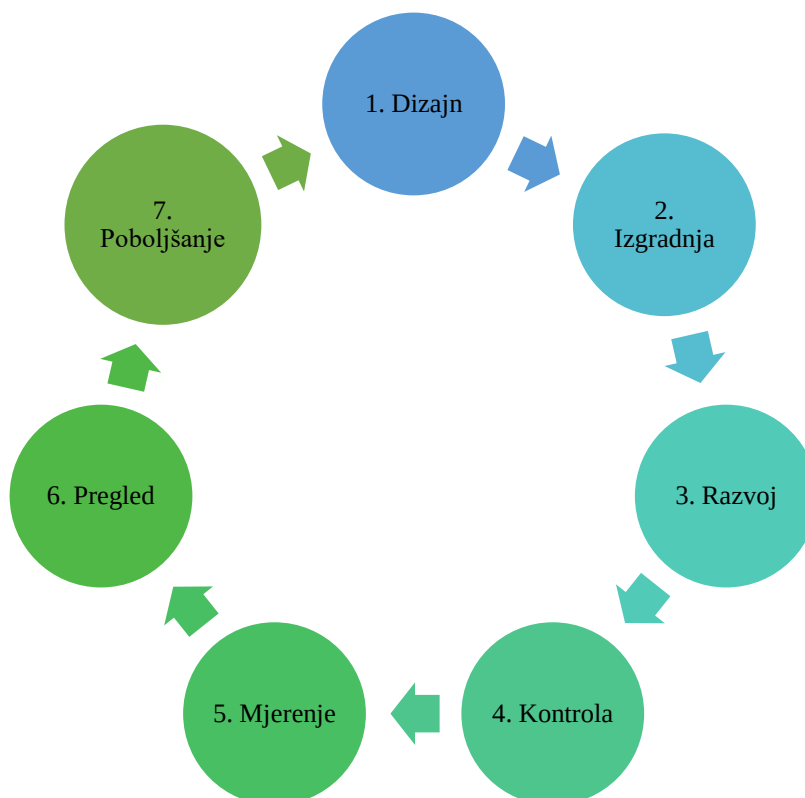
Izvor: izrada autora prema Standard ISO9001, 2000:20

Proces upravljanja kvalitetom element je organizacijskog QMS-a. Standard ISO9001: 2000 zahtijeva od poduzeća da definiraju procese koji tvore QMS te redoslijed i međusobnu interakciju tih procesa. Primjeri takvih procesa uključuju prikazan je na slici 5. ISO9001 zahtijeva da se uspješnost tih procesa mjeri, analizira i kontinuirano poboljšava, a rezultati ovog oblika čine ulazak u postupak pregleda menadžmenta.

3.2. Uspostavljanje i primjena sustava upravljanja kvalitetom

Prije uspostavljanja sustava upravljanja kvalitetom, poduzeće mora prepoznati i upravljati raznim povezanim i multifunkcionalnim procesima kako bi se osiguralo zadovoljstvo korisnika i visoka kvaliteta. Na dizajn QMS-a trebaju utjecati različiti ciljevi, potrebe, proizvodi i usluge organizacije.³ Prva i najvažnija faza uspostave sustava za upravljanje kvalitetom je faza planiranja u kojoj sudjeluju i sami zaposlenici. Oni moraju pronaći svoje probleme koje trebaju riješiti i pitanja na koje moraju pronaći efikasne odgovore. Moraju se suočiti s različitim izazovima s kojima se susreću u svakodnevnom poslovanju i analizirati osnovni uzrok problema. Zaposlenici su u ovom koraku zaduženi prikupiti sve relevantne podatke koji im mogu pomoći riješiti probleme u svakodnevnom poslovanju. Definiraju se strategije za prevladavanje izazova s kojima su zaposlenici suočeni. U fazi izrade sustava upravljanja kvalitetom, zaposlenici razvijaju rješenje za probleme definirane u fazi planiranja te se mjeri učinkovitost rješenja i strategija. Zatim je potrebno provjerama raditi usporednu analizu podataka prije i poslije kako bi se utvrdila učinkovitost procesa i izmjeriti rezultati. Na kraju se dokumentiraju svi rezultati i pripremaju se rješenja drugih problema.

³ Management Study Guide (9.8.2019.): „Total Quality Management - Meaning and Important Concepts“, dostupno na: <https://www.managementstudyguide.com/total-quality-management.htm>



Slika 6: Koraci za uspostavu i primjenu sustava upravljanja kvalitetom

Izvor: izrada autora, MSG (9.8.2019.) dostupno na:

<https://www.managementstudyguide.com/total-quality-management.htm>

Osnovni koraci za primjenu sustava upravljanja kvalitetom su sljedeći:⁴

- Dizajn i izgradnja - prvi korak je dizajniranje optimalnog sustava prema željenim, zacrtanim parametrima, nakon čega slijedi izgradnja strukture sustava upravljanja kvalitetom, njegovih procesa i planova za implementaciju. Viši menadžment trebao bi nadgledati ovaj dio kako bi osigurao da su potrebe organizacije i potrebe svojih kupaca pokretačka snaga razvoja sustava.
- Razvoj - detaljno razbijanje svakog procesa na potprocese i edukaciju osoblja o dokumentaciji, obrazovanju, alatima za obuku i mjernim podacima. Intraneti mogu poslužiti kako bi pomogli u implementaciji sustava upravljanja kvalitetom.
- Kontrola i mjerenja - područja uspostavljanja QMS-a koja se velikim dijelom ostvaruju rutinskim, sustavnim revizijama sustava upravljanja kvalitetom. Potrebno je odrediti

⁴ Hammar M. (11.8.2019.): „Seven Quality Management Principles behind ISO 9001 requirements“, International Organization for Standardization 9001 Online Consultation Center, dostupno na: <https://advisera.com/9001academy/blog/2014/02/04/seven-quality-management-principles-behind-iso9001-requirements/>

parametre koji će se mjeriti, definirati kako će se mjeriti, prihvatljive razine odstupanja i mjere za otklanjanje odstupanja. Specifičnosti ovog koraka se razlikuju od organizacije do organizacije, ovisno o veličini, potencijalnom riziku i utjecaju na okoliš.

- Pregled i poboljšanje –detaljna analiza i interpretacija rezultata dobivenih revizijom. Ciljevi su odrediti djelotvornost i efikasnost svakog postupka prema njegovim ciljevima i zatim razviti nove najbolje prakse i procese na temelju podataka prikupljenih tijekom revizije.

4. UPRAVLJANJE KVALITETOM U FARMACEUTSKOJ INDUSTRIJI

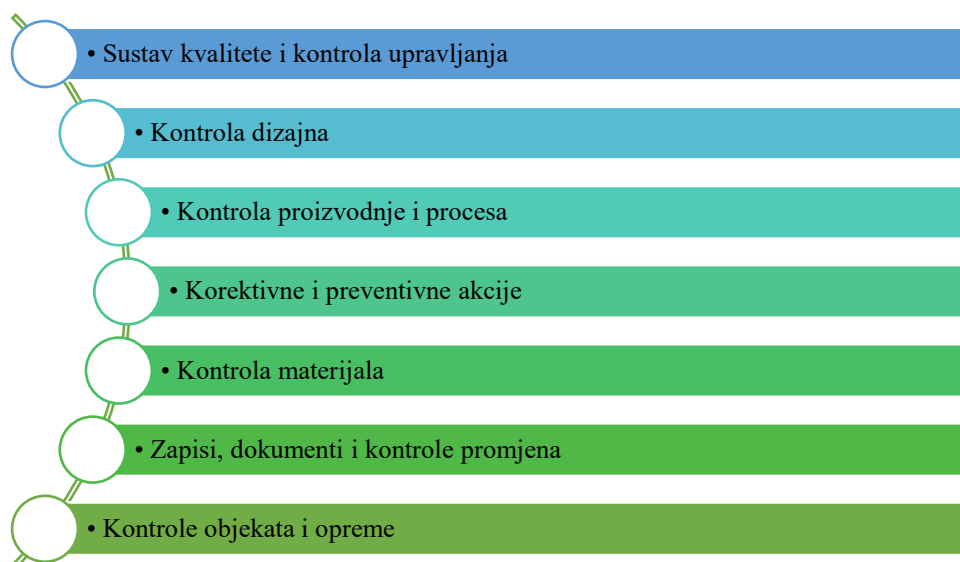
Zbog velike važnosti farmaceutskih proizvoda u sustavu zdravstvene zaštite, posvećuje im se posebna pozornost, pa su u skladu s time doneseni vrlo strogi nacionalni i međunarodni propisi kojima se osigurava njihova podobnost za namjeravanu uporabu, kakvoća, djelotvornost i neškodljivost u utvrđenom roku valjanosti. Farmaceutska industrija dužna je poštovati propisane standarde uspostavljanjem sveobuhvatnoga sustava osiguranja kakvoće. Sveukupni proizvodni proces mora biti usklađen s načelima i smjernicama Dobre proizvođačke prakse (DPP). Proizvodni postupci koji se primjenjuju za izradu farmaceutskih sirovina su: kemijska sinteza, biosinteza, genetsko inženjerstvo, biološka proizvodnja, ekstrakcija iz prirodnih sirovina. Farmaceutske sirovine služe za izradu gotovih lijekova, u kozmetici i prehrani. Industrijski proizvedeni lijekovi mogu se staviti na tržište tek nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet, koje se izdaje na temelju podnesene cjelovite dokumentacije s dokazima o kakvoći, učinkovitosti u terapijskoj primjeni i neškodljivosti.⁵ U Hrvatskoj odobrenje za stavljanje lijeka u promet izdaje Ministar zdravlja, na temelju prijedloga povjerenstva za lijekove Ministarstva zdravstva koje čine istaknuti stručnjaci iz područja farmacije i medicine.

Američki Food and Drug Administration (FDA) 40-ih godina pokrenuo je zahtjeve za porastom kvalitete u proizvodnji lijekova. Prvi korak ka kontroli kvalitete je bilo testiranje proizvoda i lijekova u svakoj seriji proizvodnje. Sedamdesetih godina FDA počinje razvijati inicijativu „Pharmaceutical Current Good Manufacturing Practices (CGMPs) for the 21st Century“ (Woodcock, 2004:10-15). Ključni parametri koji su proizašli iz te inicijative su: (1) mjerenja i analize u stvarnom vremenu, (2) analize rizika, (3) razumijevanje cjelokupnog procesa proizvodnje i (4) znanstveni pristup i dizajniranje kvalitete. Danas su te inicijative i parametri pretočeni u nove smjernice čije su glavne točke: organizacijske promjene poduzeća i kreiranje odjela kontrole kvalitete (do tada je sva odgovornost bila na izvršiocu proizvodnog procesa). Sve to je bila podloga za razvoj Dobre proizvođačke prakse.

Prema trenutnoj Dobraj proizvođačkoj praksi (DPP), proizvođači medicinskih proizvoda odgovorni su za dobro prosuđivanje prilikom razvoja svog sustava kvalitete i primjenjuju one odjeljke Uredbe o sustavu kvalitete FDA koji se primjenjuju na njihove specifične proizvode i operacije. Kao i kod DPP-a, koji radi u okviru ove fleksibilnosti, odgovornost je svakog

⁵ Hrvatska enciklopedija (10.8.2019.): „Farmaceutska industrija“, Leksikonski zavod Miroslav Krleža, dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=19010>

proizvođača da uspostavi zahtjeve za svaku vrstu ili skupinu uređaja/strojeva/resursa koji će rezultirati sigurnim i učinkovitim proizvodima te uspostaviti metode i postupke za dizajn, proizvodnju i distribuciju proizvoda koji udovoljavaju zahtjevima sustava kvalitete. FDA je u uredbi o sustavu kvalitete utvrdila 7 bitnih podsustava.



Slika 7: Ključni podsustavi za uspostavu sustava kvalitete prema FDA

Izvor: izrada autora prema Woodcock, 2004:10-15

Svi podsustavi moraju biti nadgledani od strane menadžmenta i revizije kvalitete.

4.1. Osnovna načela Dobre proizvođačke prakse

Dobra proizvođača praksa (DPP) je skup sustava prilagođen za farmaceutsku proizvodnju, kontrolu i sustav kvalitete, a zahvaćaju aktivne supstance, gotove lijekove i medicinske proizvode. Ove smjernice pružaju minimalne zahtjeve koje proizvođač mora ispuniti kako bi osigurao da su njegovi proizvodi u skladu s visokom kvalitetom. Glavna svrha DPP-a je uvijek spriječiti da šteta dođe do krajnjeg korisnika. To se postiže kroz konzistentnu proizvodnju, dokumentiranje i praćenje proizvodnog procesa, stručno osoblje i provjeru kvalitete proizvoda tijekom cijelog proizvodnog procesa. DPP se osigurava učinkovitom uporabom sustava upravljanja kvalitetom (Quality Management System).

Pravila Dobre proizvođačke prakse daju smjernice za proizvodnju, ispitivanje i osiguranje kvalitete kako bi se osiguralo da je proizvedeni proizvod siguran za upotrebu. Mnoge su države primijenile Dobru proizvođaču praksu ili implementirale smjernice DPP-a koje odgovaraju

njihovom zakonodavstvu. Zakonska regulativa Europske unije zahtjeva od farmaceutskih poduzeća korištenje integrirani i certificirani sustav kvalitete DDP u proizvodnji lijekova.

Osnovna načela Dobre proizvođačke prakse (Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi, NN br. 71/1999):

1. Proizvodni pogoni moraju održavati čist i higijenski prostor za proizvodnju.
2. Proizvodni pogoni moraju održavati kontrolirane uvjete zaštite okoliša kako bi se spriječila unakrsna kontaminacija primjesama i alergenima koje mogu proizvod učiniti nesigurnim za ljudsku upotrebu ili upotrebu.
3. Procesi proizvodnje moraju biti jasno definirani i kontrolirani, a svi kritični procesi validirani kako bi se osigurala dosljednost i usklađenost sa specifikacijama.
4. Procesi proizvodnje moraju se kontrolirati i sve promjene u procesu moraju se ocijeniti.
5. Upute i postupci moraju biti napisani na jasnom i nedvosmislenom jeziku koristeći dobre dokumentacijske prakse.
6. Zaposlenici u proizvodnji moraju biti osposobljeni za provođenje i dokumentiranje postupaka.
7. Tijekom proizvodnje moraju se napraviti ručni ili elektronički zapisi koji pokazuju da su svi poduzeti koraci definirani postupcima i uputama. Odstupanja se moraju istražiti i dokumentirati.
8. Zapisi o proizvodnji (uključujući distribuciju) koji omogućuju praćenje cjelokupne povijesti serije moraju se čuvati u razumljivom i dostupnom obliku.
9. Distribucija proizvoda mora umanjiti svaki rizik koji bi mogao umanjiti njihovu kvalitetu.
10. Mora postojati sustav za opoziv svake serije iz prodaje ili isporuke.
11. Žalbe na proizvode moraju se ispitati, uzroci oštećenja u kvaliteti moraju se istražiti i poduzeti odgovarajuće mjere u vezi s neispravnim proizvodima i spriječiti ponovnu pojavu.

DPP smjernice nisu propisane upute za izradu proizvoda već su niz općih principa kojih se treba pridržavati tijekom proizvodnje. Postoji mnogo načina na koje neko poduzeće može uspostaviti svoj program kvalitete i proizvodnog procesa kojim će ispuniti zahtjeve DPP-a. Odgovornost poduzeća je da odredi najučinkovitiji proces kvalitete koji udovoljava poslovnim i regulatornim potrebama.

4.2. Primjena Pravilnika o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi (»Narodne novine«, broj 40/05)

DPP i regulativa za održavanje kvalitete krajnjih proizvoda (lijekova) zahtijevaju odobrenu: specifikaciju proizvoda, postupak proizvodnje, postupak dokazivanja kvalitete repomaterijala, postupke analize, odnosno dokazivanja ispravnosti koji moraju biti u potpunosti opisani u registracijskim dokumentima te moraju odgovarati stvarnom proizvodnom procesu. Cilj ovako strogo definiranih pravila i postupaka je osiguranje kontinuirane kvalitete proizvoda i sigurnost krajnjeg korisnika, odnosno pacijenta. Pri završetku proizvodnje pilot serija proizvoda, slijedi postupak pripreme proizvoda za registracijski postupak kojim se dokazuje ispravnost proizvoda i postupak proizvodnje.

Ministar zdravstva i socijalne skrbi, na temelju članka 25. stavka 3. Zakona o lijekovima i medicinskim proizvodima (»Narodne novine«, broj 121/2003 i 177/2004), donosi Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove (»Narodne novine«, broj 40/05). Pravilnikom su propisani zahtjevi dobre proizvođačke prakse koje moraju primjenjivati proizvođači gotovih lijekova namijenjenih za stavljanje u promet u Hrvatskoj te lijekova namijenjenih kliničkom ispitivanju u Hrvatskoj. Za gotove lijekove uvezene u Hrvatsku uvoznik je odgovoran za kakvoću uvezenih lijekova te da su proizvedeni prema normama koje su jednake načelima i smjernicama dobre proizvođačke prakse propisanim Pravilnikom. Proizvođač lijeka obavezan je osigurati da se svi proizvodni postupci za određeni lijek izvode u skladu s podacima dostavljenim Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (Agencija) u postupku izdavanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet. Proizvođač je obavezan redovito ocjenjivati vlastite proizvodne metode u cilju njihova prilagođavanja znanstveno-tehničkom razvoju.

4.2.1. Područja proizvodnje lijekova obuhvaćena Pravilnikom

Prvo i najvažnije područje koje mora biti obuhvaćeno sustavom upravljanja kvalitete su zaposlenici. Proizvođači lijekova u Hrvatskoj dužni su na svakom mjestu proizvodnje osigurati dovoljan broj *odgovarajuće osposobljenih radnika*. Efikasan sustav sastoji se od:

1. odgovorne osobe za *stavljanje serije lijeka u promet*
2. odgovorne osobe za *proizvodnju gotovoga lijeka*
3. zaposlenog magistra farmacije s odobrenjem za samostalan rad pod čijim *nadzorom se obavlja skladištenje i isporučivanje gotovih lijekova*

4. radnika visoke stručne sprema odgovarajućeg usmjerenja najmanje s jednogodišnjim iskustvom, pod čijim *nadzorom se proizvode gotovi lijekovi te obavlja ulazna, procesna i završna provjera kakvoće*
5. radnika srednje stručne sprema odgovarajućeg usmjerenja, kao i radnike najmanje II. i III. stupnja stručne sprema odgovarajućeg usmjerenja, osposobljene za *poslove tehničara i pomoćne tehničke poslove u vezi s neposrednom proizvodnjom i provjerom kakvoće lijekova.*

Proizvodni pogoni i oprema koji se koriste u proizvodnim postupcima, a kritični su za kakvoću proizvoda, trebaju biti na odgovarajući način kvalificirani i validirani.

Sve procese, aktivnosti i upute potrebno je efikasno i jasno dokumentirati. Proizvođač mora osigurati *sustav vođenja dokumentacije* koji se temelji na zahtjevima kakvoće proizvoda, proizvodnoj recepturi, uputama za proizvodnju i postupke opremanja gotovog proizvoda, te radnim postupcima i zapisima koji pokrivaju različite proizvodne aktivnosti. Dokumentacija mora biti jasna i ažurirana, a sve proizvodne postupke treba provoditi prema unaprijed postavljenim pisanim uputama i postupcima.

Svi procesi se moraju validirati, a za provođenje *procesne provjere* moraju se osigurati primjerena i dostatna sredstva. Sva odstupanja od postupaka i oštećenja proizvoda moraju biti na odgovarajući način dokumentirana i temeljito istražena. Za lijek namijenjen *ispitivanju proizvodni proces* treba validirati u potpunosti, posebno kritične faze procesa, kao što je sterilizacija. Sve faze dizajna i razvoja proizvodnog procesa moraju biti u potpunosti dokumentirane. Proizvođač mora uspostaviti i održavati *sustav provjere kakvoće* koji je neovisan od proizvodnje, a odgovorna osoba mora raspolagati s jednim ili više laboratorija provjere kakvoće s odgovarajućim osobljem i opremom za provođenje potrebnih ispitivanja (polaznih sirovina i pakovnih materijala, međuproizvoda i gotovih proizvoda).

Cjeloviti sustav upravljanja kvalitetom mora uključiti sve poslovne procese, potrošače, dobavljače, distributere, partnere i sve one koji su uključeni u proces ispostave kvalitete. Ako za proizvođača lijekova *druga pravna osoba* obavlja poslove proizvodnog postupka ili poslova vezanih uz proizvodnju, proizvođač lijeka obavezan je sklopiti pisani ugovor. Izvršitelj, također mora primjenjivati načela i smjernice DPP-a i omogućiti nadležnom tijelu provođenje nadzora nad njegovim radom.

Proizvođač je, u okviru provođenja sustava osiguranja kakvoće, obvezan provoditi *samoinspekcije* u cilju praćenja i nadgledanja te predlaganja potrebnih mjera za poboljšanje sustava osiguranja kakvoće, o čemu je također potrebno voditi evidenciju.

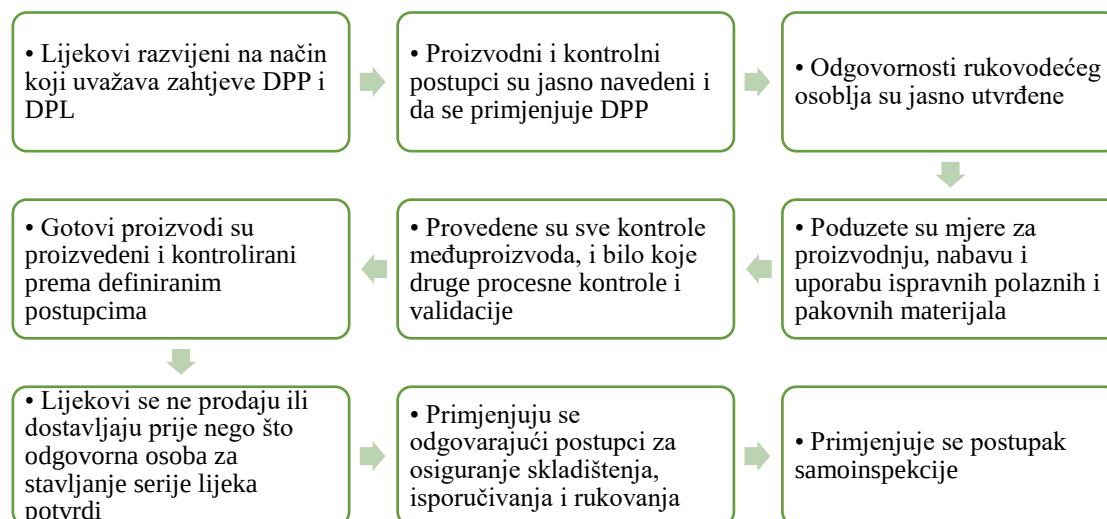
U procesu ispitivanja lijeka, potrebno je *označiti lijek za ispitivanje* tako da osigura zaštitu ispitanika i omogućiti identifikaciju lijeka i kliničkog ispitivanja te da olakša ispravnu primjenu ispitivanog lijeka.

Proizvođač lijeka obvezan je postaviti i primjenjivati *sustav evidentiranja i ocjenjivanja svih dobivenih prigovora* kao i djelotvoran sustav za brzo povlačenje gotovog lijeka koji se nalazi u prometu.

Dvije međuovisne, ali ipak različite funkcije u sustavu upravljanja kvalitetom su osiguranje kakvoće i kontrola kakvoće. Funkcija osiguranja kakvoće uključuje sve organizacijske aktivnosti, a cilj joj je osiguravati da su lijekovi razvijeni na način koji uvažava zahtjeve DPP i dobre laboratorijske prakse (DLP). Funkcija kontrole kvalitete uključuje uzorkovanje, specifikacije i ispitivanje te ocjenjivanje kakvoće.

4.2.2. Osiguranje kakvoće

Osiguranje kakvoće (OK) je zbroj organiziranih aktivnosti, čiji je cilj proizvodnja lijeka tražene kakvoće za namjeravanu uporabu (Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi, NN broj 40/05). Odgovarajući sustav OK-a za proizvodnju lijekova mora osiguravati da su lijekovi razvijeni na način koji uvažava zahtjeve DPP-a i DLP-a. Odnosno, da su proizvodni i kontrolni postupci jasno definirani, odgovornosti rukovodećeg osoblja jasno utvrđene, da su poduzete mjere za proizvodnju, nabavu i uporabu ispravnih polaznih i pakovnih materijala te da su provedene sve kontrole međuproizvoda, i bilo koje druge procesne kontrole i validacije, da su gotovi proizvodi kontrolirani. Sustav mora osigurati i da se lijekovi ne prodaju ili dostavljaju prije nego što odgovorna osoba za stavljanje serije lijeka potvrdi da je svaka serija proizvedena i kontrolirana sukladno zahtjevima iz odobrenja za promet i bilo kojim drugim propisima koji se odnose na proizvodnju, kontrolu i stavljanje lijekova u promet, da se primjenjuju odgovarajući postupci, čija primjena osigurava skladištenje, isporučivanje i rukovanje na način koji osigurava očuvanje kakvoće tijekom cijelog roka valjanosti te da se primjenjuje postupak samoinspekcije kojim se provjerava djelotvornost sustava OK-a (slika 8).

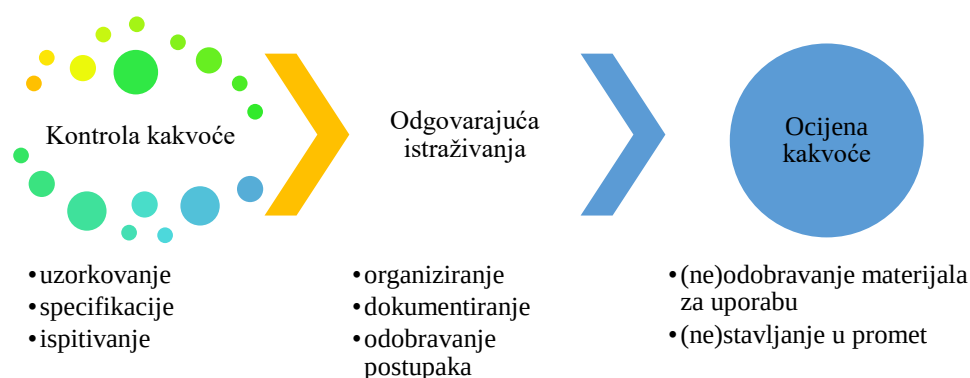


Slika 8: Procesi koje mora osigurati Osiguranje kakvoće

Izvor: izrada autora, Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi (NN, broj 40/05)

4.2.3. Kontrola kakvoće

Kontrola kakvoće (KK) je onaj dio DPP-a koji se bavi uzorkovanjem, specifikacijama i ispitivanjem, te organiziranjem, dokumentiranjem i odobravanjem postupaka, koji osiguravaju da se provode sva potrebna i odgovarajuća ispitivanja, te da polazni materijali nisu odobreni za uporabu, niti proizvodi stavljeni u promet, sve dok njihova kakvoća nije ocijenjena zadovoljavajućom.



Slika 9: Kontrola kakvoće

Izvor: izrada autora, Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi (NN, broj 40/05)

Za uspješno provođenje kontrole kvalitete potrebno je ispuniti osnovne zahtjeva prema Pravilniku:

1. Potrebno je raspolagati *odgovarajućim prostorom i opremom, obučanim zaposlenicima i odobrenim postupcima za uzorkovanje, kontrolu i ispitivanje* polaznih i pakovnih materijala, međuproizvoda, poluproizvoda i gotovih proizvoda, te za praćenje uvjeta u prostoru.
2. Polazne i pakovne materijale, međuproizvode, poluproizvode i gotove proizvode uzorkuje osoblje odobreno od KK prema postupcima odobrenim od KK.
3. Metode ispitivanje se moraju validirati.
4. Ručno ili automatski se moraju voditi zapisi koji dokazuju da su uzorkovanje, kontrola i ispitivanje stvarno provedeni, a bilo koje odstupanje mora biti zabilježeno i istraženo.
5. Kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari u gotovom proizvodu, kao i njihova čistoća, moraju biti u skladu s odobrenjem za promet, a proizvod mora biti u odgovarajućem spremniku i ispravno označen.
6. O rezultatima ispitivanja moraju se voditi zapisi, a ispitivanje materijala, međuproizvoda, poluproizvoda i gotovih proizvoda mora biti procijenjeno prema specifikaciji. Procjena proizvoda uključuje pregled i procjenu proizvodne dokumentacije i procjenu odstupanja od specificiranih postupaka.
7. Proizvod ne smije biti stavljen u promet prije nego što odgovorna osoba certifikatom potvrdi da proizvod odgovara zahtjevima iz odobrenja za promet.
8. Dovoljan broj uzoraka polaznih materijala i gotovog proizvoda se mora očuvati za potrebe naknadnog ispitivanja proizvoda. Proizvod se čuva u konačnom pakiranju.

Za uspješnu kontrolu kvalitete potrebno je jasno definirati odgovornosti ključnih osoba. Ključne osobe su: rukovoditelj proizvodnje, rukovoditelj kontrole kakvoće i odgovorna osoba za puštanje serije lijeka u promet. Rukovoditelj proizvodnje i rukovoditelj kontrole kakvoće mogu istovremeno biti i odgovorne osobe. Rukovoditelji proizvodnje i kontrole kakvoće moraju biti međusobno nezavisni. U tablici 1 su navedene njihove odgovornosti.

Tablica 1: Podjela odgovornosti

Izvor: izrada autora, Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi (NN, broj 40/05)

Dužnosti »odgovorne osobe« za puštanje serije lijeka u promet:	Odgovornosti rukovoditelja proizvodnje su:	Odgovornosti rukovoditelja kontrole kakvoće su:
• osigurati da je svaka serija lijeka koji se proizvodi u RH proizvedena i ispitana sukladno zakonskim propisima i odobrenjem za promet	• osigurati da se proizvodi, proizvode i skladište prema odgovarajućoj dokumentaciji	• odobriti ili odbiti polazne i pakovne materijale, međuproizvode, poluproizvode i gotove proizvode
• u slučaju kada je gotovi lijek proizveden izvan RH, mora osigurati provjeru svake uvezene serije	• odobravati upute, koje se odnose na proizvodne postupke, te osigurati njihovu primjenu	• provjeriti dokumentaciju serije lijeka
• potvrditi svojim potpisom stavljanje svake serije lijeka u promet	• osigurati da proizvodne zapise procijeni i potpiše odgovorna osoba prije slanja u odjel KK	• osigurati provedbu svih potrebnih ispitivanja
	• kontrolirati održavanje svog odjela, prostora i opreme	• odobriti specifikacije, upute za uzorkovanje, metode ispitivanja i druge postupke KK
	• osigurati provođenje potrebnih validacija	• odobriti i nadzirati ugovorne analitičare
	• osigurati provedbu početne i trajne izobrazbe osoblja	• kontrolirati održavanje svog odjela, prostora i opreme
		• osigurati provođenje potrebnih validacija
		• osigurati provedbu početne i trajne izobrazbe osoblja

Iako su u svom radu međusobno neovisni, rukovoditelj proizvodnje i rukovoditelj kontrole kakvoće su suodgovorni za odobravanje pisanih postupaka i dokumenata, praćenja radnih uvjeta u proizvodnji, čistoću pogona, izobrazbu zaposlenika, odobravanje dobavljača i ugovornih proizvođača, kontrolu skladišnih uvjeta, čuvanje svih zapisa i praćene cjelokupne usklađenosti sa zahtjevima DPP-a te praćenje svih čimbenika koji mogu utjecati na kvalitetu proizvoda.

5. SUSTAV UPRAVLJANJA KVALITETOM U PLIVA HRVATSKA D.O.O.

Pliva je najveća farmaceutska kompanija u Hrvatskoj i vodeća je u jugoistočnoj Europi. Članica je Teva grupe, jedne od najvećih farmaceutskih kompanija u svijetu. Pliva je i jedan od najvećih gospodarskih subjekata u Hrvatskoj i vodećih izvoznika: više od 80% proizvoda izvozi se, a najveća izvozna tržišta su SAD, Rusija i zemlje EU. Pliva posluje u sastavu Teve, jedne od najvećih farmaceutskih kompanija u svijetu, a Zagreb je jedna od strateških proizvodnih i istraživačko-razvojnih lokacija cijele Teva grupe.⁶

Pliva proizvodi gotove lijekove, velik broj aktivnih farmaceutskih supstancija i jedina je farmaceutska kompanija u Hrvatskoj s vertikalno integriranom proizvodnjom. Usmjerena na razvoj generika i lijekova s ograničenom tržišnom konkurencijom, Pliva ima široku paletu generičkih lijekova u Srednjoj i Istočnoj Europi.

Pliva je svrstana među proizvođače koji ispunjavaju svjetske standarde kvalitete potrebne za globalno tržište te drži odobrenje američke Uprave za hranu i lijekove (FDA), britanske Agencije za lijekove i medicinske proizvode (MHRA) te ostalih relevantnih europskih agencija. Cjelokupni proces, od nabave farmaceutskih supstancija do izlaska lijeka iz tvornice te njegova transporta do veleprodajnica ili bolnica, strogo je kontroliran i u svakom trenutku usklađen s važećom DPP. Stručnjaci odjela Osiguranja kvalitete rade u visoko opremljenim laboratorijima gdje su im na raspolaganju suvremeni uređaji, metode i tehnologije nužne za analize koje obavljaju.

Uputa o Upravljanju sustavom kvalitete (SOP003434/7) je interni dokument koji se odnosi na sve faze razvoja proizvoda u kojima se primjenjuju zahtjevi Dobre proizvođačke prakse: proizvodnja i kontrola stabilitetnih serija, kliničkih/bioekvivalencijskih serija, registracijskih serija te proizvodnja i kontrola komercijalnih serija proizvoda.

Uputa se temelji na pravilnicima, regulativama i uputama izdanih od strane Europske Unije, Međunarodnog vijeće za usklađivanje, Europske agencija za lijekove, Republike Hrvatske i organizacijskih politika kvalitete Teva. Najvažnije reference navedene su u tablici 2.

⁶ Službena internetska stranica Pliva Hrvatska d.o.o. (13.8.2009.), dostupno na: <http://www.pliva.hr/pliva/podaci-o-kompaniji>

Tablica 2: Reference za izradu Politike kvalitete

Izvor: Commercial Quality SEE & QP, 2019:2-5

REPUBLIKA HRVATSKA	ORGANIZACIJSKA POLITIKA KVALITETE TEVA
• Zakon o lijekovima • Zakon o medicinskim proizvodima • Pravilnik o uvjetima za davanje proizvodne dozvole, zahtjevima dobre proizvođačke prakse te potvrdi o provođenju dobre proizvođačke prakse za lijekove • Pravilnik o bitnim zahtjevima, razvrstavanju, upisu proizvođača u očevidnik proizvođača, upisu medicinskih proizvoda u očevidnik medicinskih proizvoda te ocjenjivanju sukladnosti medicinskih proizvoda • Pravilnik o dobroj praksi u prometu lijekova, davanju dozvola za promet na veliko lijekovima, davanju dozvola za posredovanje lijekovima i davanju potvrde o dobroj praksi u prometu lijekovima na veliko • Pravilnik o dobroj praksi u prometu na veliko medicinskim proizvodima i uvjetima za upis u očevidnik veleprodaja medicinskih proizvoda • Pravilnik o praćenju štetnih događaja vezano uz medicinske proizvode • Pravilnik o obustavi stavljanja lijeka u promet i povlačenju lijeka iz prometa	• CORP-0001 Quality Policy • CORP-0002 Personnel • CORP-0003 Documentation Control • CORP-0004 Facilities • CORP-0005 Material Purchasing, Receiving, Storage and Distribution • CORP-0006 Manufacture • CORP-0007 Packaging and Labeling • CORP-0008 Quality Control Laboratory Charter • CORP-0009 Computer Systems Policy • CORP-0010 Anti Counterfeiting Policy • PQP000077 Politika kvalitete Plive • GUI004893 Priručnik kvalitete Plive/QUALITY MANUAL • AD007231 FDA Quality Metrics • AD007232 Teva corporate standards • AD004474 Godišnji plan sastanaka Vijeća za kvalitetu • AD004475 Dnevni red sastanka Vijeća za kvalitetu • AD004476 Obrazac za Zapisnik sastanka Vijeća za kvalitetu • AD004514 Test za SOP003434/7 Upravljanje sustavom kvalitete

5.1. Struktura sustava upravljanja kvalitetom

Vijeće za kvalitetu predstavlja menadžment Plive, koji se sastaje najmanje jednom mjesečno, ili po hitnosti ako je potrebno. Vijeće za kvalitetu uključuje:

- Menadžment Kvalitete
- Menadžment Operacija
- Farmakovigilanciju, odgovorne osobe, prema potrebi
- Registraciju proizvoda, odgovorne osobe, prema potrebi

Vijeće za kvalitetu na svojim sastancima raspravlja o metrici kvalitete, statusu usklađenosti sa zahtjevima, najboljim praksama i unapređenju sustava kvalitete te dogovaraju i poduzimaju potrebne odgovarajuće mjere. Sastancima predsjedava Direktor kvalitete (ili imenovana osoba, a dopredsjedava Direktor Operacija (ili imenovana osoba) kako je navedeno u tablici 3.

Tablica 3: Izvršitelji i njihove aktivnosti

Izvor: Commercial Quality SEE & QP, 2019:22-23

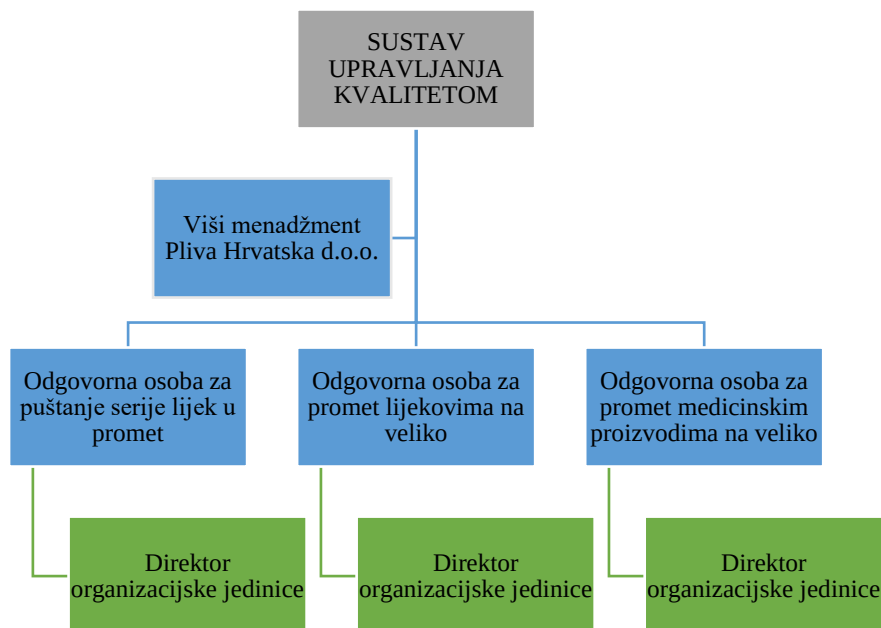
IZVRŠITELJ	AKTIVNOST
Vijeće za kvalitetu (menadžment Plive)	Metrika kvalitete, status usklađenosti sa zahtjevima, najbolja praksa i unapređenje sustava kvalitete, dogovaranje i poduzimanje mjera
• Direktor kvalitete	Predsjedava sastanke
• Direktor Operacija	Dopredsjedava sastanke
• Koordinator Vijeća	Izrada godišnjeg rasporeda sastanka, sastavljanje zapisnika sa sastanka, distribucija zapisnika, evidencija procjene efikasnosti sustava kvalitete u zapisniku
Vijeće za kvalitetu I&R (Istraživanje i Razvoj)	Sudjeluje na sastancima Vijeća za kvalitetu Operacija ili zasebno
Vijeće za kvalitetu Operacija	Djelovanje je posebno propisano propisom CORP-1233
Lokalno vijeće Komercijalne kvalitete	Saziva se najmanje kvartalno i uključuje: glavnog direktora, odgovornu osobu Regulatornih poslova, odgovornu osobu Farmakovigilancije, Medicinskih poslova, odgovorne osobe Terapeutskih skupina, Nabave i Portofelja i odgovornu osobu Prodaje
• rukovoditelj Komercijalne kvalitete	Predsjedava sastanke i distribuira zapisnik

Koordinator Vijeća za kvalitetu izrađuje godišnji raspored sastanaka za tekuću kalendarsku godinu u siječnju i sastavlja zapisnik sa sastanka koji uključuje aktivnosti i odluke sa sastanka. Koordinator prati sve definirane aktivnosti do njihova zatvaranja, a zapisnik sa sastanka distribuira svim pozvanim osobama, sudionicima i svim odgovornim osobama koje imaju zaduženja u naknadnim zadacima te evidentira zaključak procjene efikasnosti sustava kvalitete u zapisniku sa sastanka Vijeća za kvalitetu.

Istraživanje i Razvoj održava sastanke *Vijeća za kvalitetu I&R*, sudjelovanjem na sastancima *Vijeća za kvalitetu Operacija* ili zasebno. Lokalno vijeće *Komercijalne kvalitete* saziva se najmanje kvartalno i uključuje: glavnog direktora, odgovornu osobu Regulatornih poslova, odgovornu osobu Farmakovigilancije, Medicinskih poslova, odgovorne osobe Terapeutskih skupina, Nabave i Portfelja i odgovornu osobu Prodaje. Sastancima Vijeća za kvalitetu predsjedava rukovoditelj Komercijalne kvalitete, a zapisnik distribuira zaduženim i odgovornim osobama.

5.1.1. Odgovornosti

Za uspostavljanje, primjenu i održavanje standarda kvalitete, odgovoran je viši menadžment Pliva Hrvatska d.o.o., te odgovorne osobe: Odgovorna osoba za puštanje serije lijek u promet, Odgovorna osoba za promet lijekovima na veliko i Odgovorna osoba za promet medicinskim proizvodima na veliko. Za primjenu upute „Standard operating procedure“ (uputa o sustavu upravljanja kvalitetom) odgovorni su direktori organizacijskih jedinica (slika 10).



Slika 10: Hijerarhija odgovornosti

Izvor: Commercial Quality SEE & QP, 2019:14

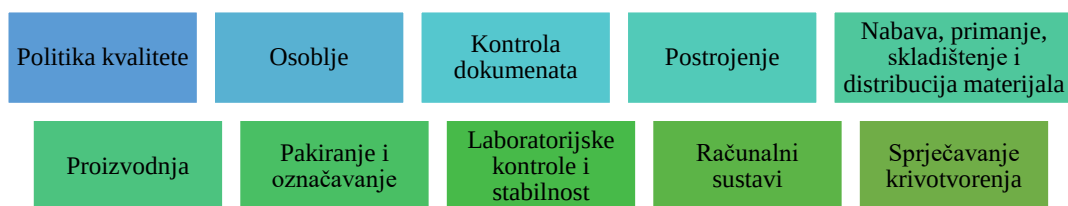
Kvaliteta Zagreb/Komercijalna Kvaliteta odgovara izvršnom menadžmentu Plive i potpuno je neovisna od Istraživanja i razvoja i Proizvodnje. Odgovorna je za koordinaciju aktivnosti vezanih uz sustav upravljanja kvalitetom, odnosno da su sve djelatnosti, postupci, sustavi i usluge izvršeni u skladu s odgovarajućim odredbama i standardima.

Istraživanje i razvoj odgovorno je za osiguravanje usklađenosti s propisima DPP tijekom faze razvoja proizvoda.

Za primjenu pojedinačnih postupaka sustava kvalitete odgovorni su svi djelatnici Pliva Hrvatska d.o.o. prema području rada.

5.2.2. Podloga za uspostavu sustava upravljanja kvalitetom u Plivi

Teva korporativni sustav kvalitete *Teva Quality System Manual* definiran je kroz 10 poglavlja. U tih 10 poglavlja razvrstano je 10 *Teva Corporate Policies*, te pripadajući *Teva Corporate Standards* i *Teva Corporate Forms*, uz *Teva Corporate SOPs* i *Teva Corporate Guidances*, koji su prateći dokumenti. Svi važeći Teva korporativni dokumenti nalaze se u Teva SmartView bazi, gdje su pohranjeni u zasebnim mapama, prema vrsti dokumenta (politike, standardi, smjernice, SOP, obrasci) i gdje se ažuriraju u skladu s izmjenama. Teva Quality System Management Manul kroz 10 poglavlja definira upravljanje kvalitetom (slika 11):

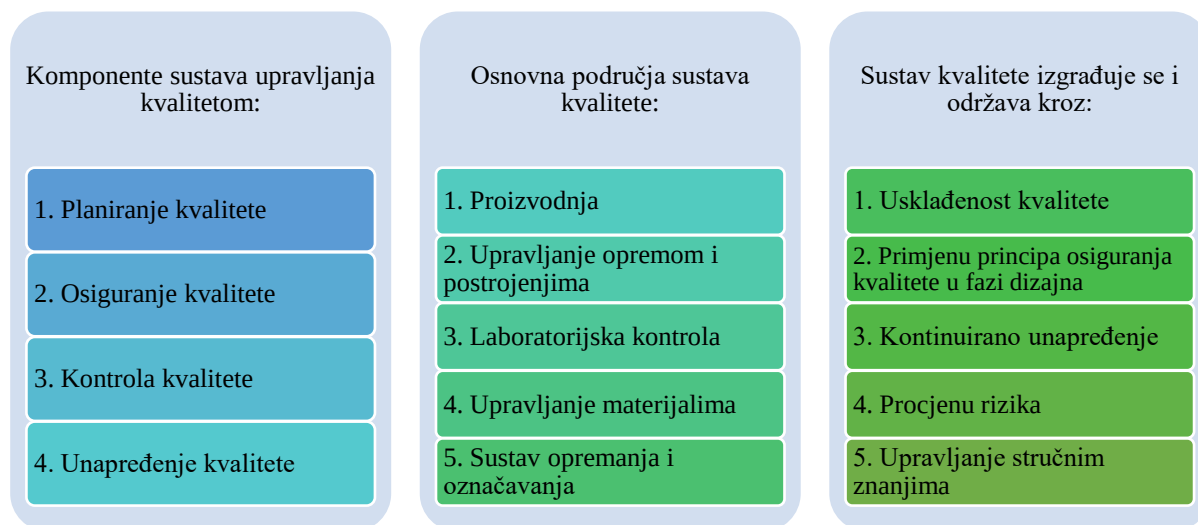


Slika 11: Poglavlja Teva Quality System Management priručnika

Izvor: Commercial Quality SEE & QP, 2019:9

Upravljanje kvalitetom je propisano dokumentom *Politika kvalitete Plive Hrvatska d.o.o.* koji je potpisana od strane Operacija Hrvatska, Kvalitete Zagreb i Istraživanja i razvoja generičkih proizvoda Zagreb. Dokument je napravljen prema smjernicama Teve i dostupan je djelatnicima putem EDMS-a. *Priručnik kvalitete Plive* je dokument u kojem su opisani principi sustava kvalitete Plive i prateće upute koje ih definiraju.

Na slici 12 su prikazane komponente koje čine sustav upravljanja kvalitetom, osnovna područja obuhvaćena sustavom kvalitete te procese koje je potrebno poduzeti kako bi se osigurao efikasan sustav upravljanja kvalitetom.



Slika 12: Komponente i osnovna područja sustava kvalitete te procesi za izgradnju istog

Izvor: Commercial Quality SEE & QP, 2019:9

Upravljanje sustavom kvalitete provodi se prema kriterijima i zahtjevima definiranim u općim uputama sustava kvalitete gdje se nalaze svi opisi pojedinih procesa i pripadajuće opće upute sustava. Metode upravljanja sustavom kvalitete su postupci i primjena sustava kvalitete definirani u općim uputama sustava kvalitete, čija je svrha upravljanje sustavom kvalitete. Ti postupci su definirani *Sustavom kontrole izmjene, Sustavom dokumentacije, Kvalifikacijom*

dobavljača, Sustavom edukacije, Auditima, Upravljanje materijalima i ostalim dokumentima. Upute uključuju i *Metriku kvalitete*, a najznačajnija je FDA metrika kvalitete koja se koristi za planiranje inspekcija i predviđanje nedostataka gotovog farmaceutskog proizvoda, temeljenih na procjeni rizika. Parametri metrike kvalitete i ključni pokazatelj učinkovitosti koji se prate u Pliva Hrvatska d.o.o. i koji su definirani od strane Teve navedeni su u postupovniku „Quality KPIs Handbook“ za tekuću godinu.

Sustav kvalitete Plive definiran je kao jedinstveni, integrirani sustav za gotove farmaceutske proizvode/lijekove uključivo biološke proizvode, kombinirane proizvode te za medicinske proizvode. Temelji se na etičkim načelima i regulatornim zahtjevima Republike Hrvatske te uvažava i dodatne zahtjeve pojedinih tržišta. Kako bi se osigurala usklađenost sa svim postavljenim zahtjevima, provodi se kontinuirano praćenje i primjena novih zahtjeva regulative, kao i drugih specifičnih zahtjeva.

5.2. Sustav kvalitete Plive

Tijekom cijelog životnog ciklusa proizvoda, provodi se sustavno upravljanje rizicima kvalitete što podrazumijeva njihovu identifikaciju, procjenu, kontrolu, informiranje, pregled te poduzimanje svih potrebnih aktivnosti temeljenih na procjeni, u skladu s ICH Q9 (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use).

Menadžment Plive zalaže se za kontinuirano i odgovorno unapređenje kvalitete proizvoda, procesa i sustava te osigurava razumijevanje i primjenu Politike kvalitete Plive na svim organizacijskim razinama. Svi djelatnici Plive svojim pristupom i radom u skladu s propisanim zahtjevima osiguravaju kvalitetu, neškodljivost i djelotvornost proizvoda.

Regionalni Sustav kvalitete Komercijalnog poslovanja integriran je temeljem odobrenja direktora EU Commercial Quality u lokalni sustav kvalitete Plive, čiji su principi i metodologija propisani uputom.

Upute Komercijalnog poslovanja uključene su u upute Plive, čije se korištenje u Komercijalnom poslovanju potvrđuje putem njihovog odobravanja od strane Komercijalne Kvalitete. Za provedbu integracije, procjenu i osiguravanje usklađenosti, održavanje popisa važeće dokumentacije Komercijalne Kvalitete odgovorna je Komercijalna Kvaliteta.



Slika 13: Osnovno načelo DPP-a koje se primjenjuje u sustavu kvalitete Plive

Izvor: Commercial Quality SEE & QP, 2019:15-16

Tri su glavna koraka za efikasno održavanje sustava kvalitete (slika 13). Potrebno je propisati sustav dokumentacije i kvalitete, zatim provesti sustav integriteta podataka i na kraju evidentirati korake sustava upravljanja materijalima, opremom i postrojenjem, kvalifikacijom i edukacijom osoblja, proizvodnje, laboratorijske kontrole i kvalitete.

5.2.1. Integracija Dobre Distribucijske Prakse (DDP) i Dobre prakse u prometu na veliko lijekovima i medicinskim proizvodima u Sustav kvalitete Plive

Svi sudionici u prometu lijekova na veliko obavezni su uspostaviti sustav kvalitete koji uključuje načela upravljanja rizicima kvalitete s jasno definiranim i u cijelosti dokumentiranim odgovornostima, postupcima i mjerama upravljanja rizicima za aktivnosti koje obavljaju, s aktivnim učešćem rukovodećeg osoblja kao i radnika pratećih službi, u cilju osiguranja kvalitete lijekova i cjelovitosti lanca u prometu lijekova na veliko. Sudionici u prometu lijekova na veliko moraju imati zaposlenu *Odgovornu osobu za promet lijekova na veliko*. Odgovorna osoba mora imati odgovarajuće iskustvo, znanje i edukaciju iz načela dobre prakse u prometu lijekova na veliko te mora osobno ispunjavati svoje dužnosti i odgovornosti. Iako može povjeriti drugom osoblju određene poslove, ne može povjeriti i svoje odgovornosti.

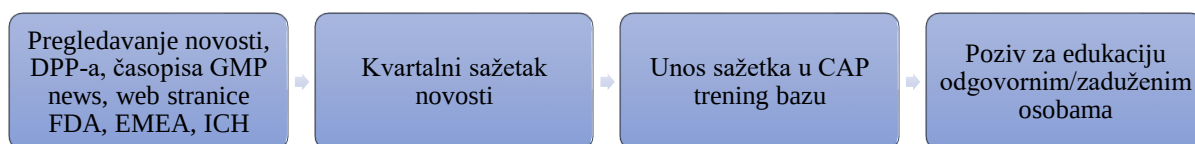
Zahtjevi i mjere dobre prakse u prometu lijekova, osim osiguravanja gotovog farmaceutskog proizvoda tijekom distribucije, imaju za svrhu sprječavanje ulaska krivotvorenih lijekova u legalni lanac opskrbe. U slučaju sumnje ili potvrđenog krivotvorenog lijeka koji je zaprimljen, veleprodaje su dužne odmah o tome obavijestiti kompetentnu regulatornu ustanovu i nositelja

Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, prema pisanim postupcima. Za HALMED (Agencija za lijekove i medicinske proizvode) je rok prijave vezano uz krivotvorine 24 sata.

Veleprodaje medicinskih proizvoda obavezne su imati odgovarajuću *Odgovornu osobu* ovisno o klasi rizika medicinskih proizvoda čiji promet obavljaju, osigurati odgovarajući prostor i opremu čime se osigurava pravilno čuvanje i postupanje medicinskim proizvodima u skladu sa zahtjevima proizvođača. Odgovorna osoba mora imati iskustvo i znanje te edukaciju iz načela dobre prakse u prometu medicinskih proizvoda na veliko i vigilanciji medicinskih proizvoda. Prilikom sumnje u ispravnost medicinskog proizvoda ili krivotvorinu, veleprodaja je obvezna obavijestiti Agenciju bez odgađanja.

5.2.2. Praćenje regulative

Sustav kvalitete zadužen je za praćenje regulative. Pregledava novosti, novoizdane i revidirane dokumente vezano uz DPP i DDP vodiče, pregledom časopisa DPP vijesti te linkova na internetu (FDA; EMEA; ICH i dr.). Kvartalno priprema Sažetak novosti iz regulative koji sadrži pregled najvažnijih novosti i informacija. Sažetak novosti iz regulative unosi kao e-learning u CAP trening bazu i šalje poziv za edukaciju odgovornim/zaduženim osobama. Trening proveden na temu Praćenje regulative/Novosti iz regulative provodi se i evidentira u CAP bazi u skladu s važećom uputom za sustav treninga (slika 14).



Slika 14: Postupak praćenja regulative

Izvor: Commercial Quality SEE & QP, 2019:18

Osiguranje kvalitete je zaduženo, u slučaju izdanih novih kriterija/zahtjeva standarda, inicirati, koordinirati, izraditi novu, revidirati postojeću dokumentaciju (SOP - Standardni operativni postupak, GUI – Grafičko korisničko sučelje, dokumentacija o proizvodu, Dokumentacija o postrojenju, opremi, sustavima), u skladu s novim zahtjevima, na način kako je propisano u važećoj uputi za sustav dokumentacije (tablica 4).

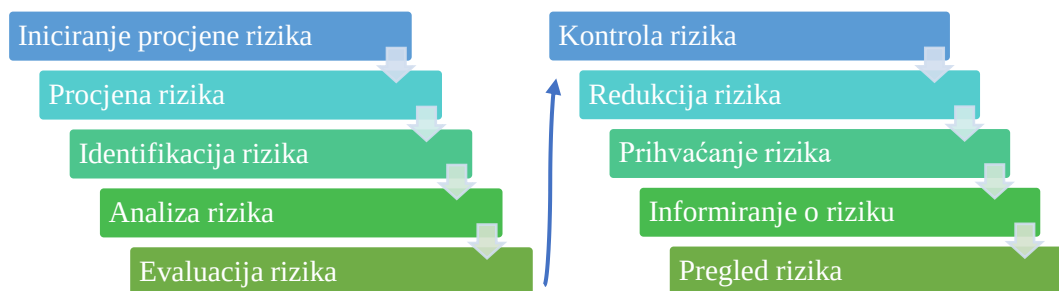
Tablica 4: Praćenje regulative

Izvor: Commercial Quality SEE & QP, 2019:18

IZVRŠITELJ	ZADUŽENJE	PREDMET
Osiguranje kvalitete	Inicijacija, koordinacija, izrada nove i revidiranje postojeće dokumentacije	SOP, GUI, dokumentacija o proizvodu, Dokumentacija o postrojenju, opremi, sustavima

5.2.3. Upravljanje rizicima kvalitete

Upravljanje rizicima kvalitete provodi se u skladu sa FDA/ICH/EMA Guidance for Industry Q9. Na slici 15 prikazani su redom procesi procjene rizika kvalitete.



Slika 15: Osnovne faze procesa procjene rizika

Izvor: Commercial Quality SEE & QP, 2019:19

Metodologija i alati za provedbu i upravljanje procjene rizika temelje se na principima struke, literature te iskustvenih procedura. Za svaku provedenu procjenu rizika izdaje se dokument *Izveštaj o procjeni rizika...* u EDMS-u. Na temelju zaključaka procjene rizika, provode se aktivnosti vezane uz sprečavanje ili smanjenje rizika. Propisane aktivnosti provode se putem *definiranog sustava za korektivne i preventivne aktivnosti i/ili sustava treninga i/ili sustava dokumentacije i/ili sustava kontrole izmjena i/ili sustava odstupanja*.

5.2.4. Metrika kvalitete

Metrika kvalitete provodi se sa svrhom praćenja kvalitete proizvoda i procesa kako da bi se osiguralo postizanje i održavanje stanja uspostavljene kontrole i usklađenosti, tako i da bi se utvrdila područja za poboljšanje i unapređenje. Sastoji se od parametara i izračuna koji su navedeni i opisani u *Quality KPIs Handbook*. Metriku kvalitete Plive čine *parametri osiguranja kvalitete* (Quality Assurance Metrics) i *parametri kontrole kvalitete* (Quality Control Metrics) koji su detaljno opisani u internim dokumentima.

Za svaki parametar se od strane Korporativne Kvalitete postavlja ciljana vrijednost KPI, na godišnjoj razini. Vrijednosti parametara metrike kao i njihova usklađenost sa zahtjevima KPI

prati se i izvještava Korporativnoj kvaliteti na mjesečnoj razini. Temeljem vrijednosti parametara metrike, na sastanku Vijeća za kvalitetu donosi se zaključak o statusu usklađenosti Plive s postavljenim zahtjevima kvalitete, što se evidentira u Zapisniku sa sastanka Vijeća za kvalitetu (tablica 5).

Tablica 5: Proces mjerenja kvalitete

Izvor: Commercial Quality SEE & QP, 2019:19-20

Korporativna Kvaliteta	Rukovoditelj Komercijalne Kvalitete	Vijeće za kvalitetu
Postavljanje ciljanih vrijednosti KPI-jeva za svaki parametar	Praćenje i izvještavanje o vrijednostima parametara metrike te usklađenost sa zahtjevima KPI-jeva	Donošenje zaključaka o statusu usklađenosti
Godišnja razina	Mjesečna razina	Izrada Zapisnika o zaključcima

Uz parametre navedene u *Quality KPIs Handbook*, još se prati status validacije procesa i validacije čišćenja te status kvalifikacijskih aktivnosti. Validacije se rade u odnosu na izdane planove i zahtjeve poslovanja. Realizacija planiranih i periodičkih validacijskih i kvalifikacijskih aktivnosti redovito se prati od strane menadžmenta odgovornog za te procese. O slučajevima odstupanja ili izvanrednih zahtjeva i aktivnosti raspravlja se i dogovara na redovitim mjesečnim sastancima Vijeća za kvalitetu. Ukupan status validacijskih i kvalifikacijskih aktivnosti izvještava se u Izvještaju za kvalitetu na godišnjoj razini.

Metrika kvalitete FDA predstavlja parametre praćenja kvalitete koji su definirani od strane FDA. Parametri FDA metrike kvalitete i postupak praćenja parametara detaljno su opisani u internoj uputi.

Rukovoditelj Komercijalne kvalitete podnosi na mjesečnoj bazi metričko izvješće. Mjerni parametri kvalitete i elementi sustava kvalitete minimalno uključuju:

- Pritužbe o kvaliteti proizvoda
- Tržišne akcije, ako je primjenjivo (Povlačenje proizvoda s tržišta, Obavijest o nedostatku kvalitete Agenciji)
- Odstupanja
- CAPA-e (Korektivne i Preventivne Aktivnosti)
- Broj puštenih serija
- Regulatorne inspekcije.

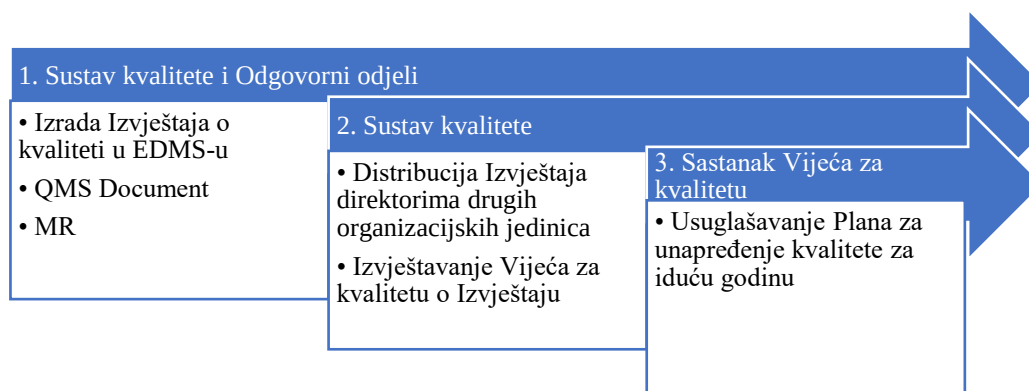
5.2.5. Izvještaj o kvaliteti (Management Review - MR)

Izvještaj o kvaliteti se izrađuje sa svrhom procjene zaključaka periodičkog pregleda učinkovitosti procesa, kvalitete proizvoda i sustava kvalitete. Izrađuje se godišnje, u prvom kvartalu tekuće godine za prethodnu kalendarsku godinu, na engleskom jeziku. Sustav kvalitete koordinira izradu Izvještaja o kvaliteti. Prikuplja podloge od odgovornih i stručnih osoba odjela prema području rada u skladu s definiranim poglavljima MR. Pregledava i po potrebi sugerira izmjene i dopune za svako poglavlje MR-a. Izvještaj o kvaliteti sadrži sljedeća poglavlja (Commercial Quality SEE & QP, 2019:20-21):

1. Usporedba planiranog i ostvarenog (Plans/Realisation)
2. Učinkovitost kvalitete proizvoda (Product Quality Performance)
3. Učinkovitost kvalitete materijala (Material Quality Performance)
4. Izvan specifikacija (OOS – out of specification, rezultati ispitivanja koji ispadaju izvan određenih granica)
5. Odstupanja i istrage (Deviations/Investigations)
6. Žalbe i opozivi (Complaints and Recalls)
7. Stabilnost (Stability)
8. Upravljanje promjenama (Change Control)
9. Periodična provjera kvalitete proizvoda (Periodic Product Quality Review)
10. Revizije (Audits)
11. Učinkovitost sustava kvalitete (Quality System Effectiveness)
12. Ugovori o kvaliteti (Quality Agreements)
13. Praćenje okoliša (Environmental Monitoring)
14. Procjena dobavljača (Supplier Assessment)
15. Dokumentacija (Documentation)
16. Aktivnosti kontrole kvalitete (Quality Control Activities)
17. Validacija (Validation)
18. Osposobljavanje (Training)
19. Plan poboljšanja kvalitete (Quality Improvement Plan)

Sustav kvalitete piše poglavlje 19. *Quality Improvement Plan* u kojem se navode moguća poboljšanja i unapređenja kvalitete proizvoda i sustava za sljedeću godinu. Zaključak MR sadrži komentar i realizaciju MR za prethodnu godinu te zajedno sa zaključcima i prijedlozima za unapređenje u svakom pojedinom poglavlju/potpoglavlju predstavlja Plan unapređenja kvalitete. Direktor Sustava kvalitete odobrava Izvještaj o kvaliteti (MR).

Sustav kvalitete i Odgovorni odjeli izrađuju Izvještaj o kvaliteti u EDMS-u, kao QMS dokument pod profilom „Management Review“. Sustav kvalitete distribuira Izvještaj o kvaliteti direktorima drugih organizacijskih jedinica čije poslovanje je vezano uz područja koja se prate i izvještavaju kroz Izvještaj o kvaliteti (slika 16).



Slika 16: Izrada Izvještaja o kvaliteti

Izvor: Commercial Quality SEE & QP, 2019:20-21

Sustav kvalitete na sastanku Vijeća za kvalitetu izvještava o Izvještaju o kvaliteti, odnosno vezano uz zaključke i prijedloge za unapređenje kvalitete po pojedinom području i/ili organizacijskoj jedinici te usuglašava Plan unapređenja kvalitete za sljedeću kalendarsku godinu.

5.3. Uvjeti čuvanja materijala i gotovih lijekova (SOP003495/3)

Ova uputa se primjenjuje u Pliva Hrvatska d.o.o., Operacije Hrvatska i Istraživanje i razvoj tj. u svim organizacijskim jedinicama čije su aktivnosti vezane za definiranje uvjeta čuvanja i njihovo osiguravanje, održavanje, rutinsko praćenje i kontrolu tijekom životnog ciklusa proizvoda.

Parametri uvjeta čuvanja definiraju se na bazi ispitivanja stabilnosti proizvoda u fazi razvoja, a obuhvaćaju uvjete povišene temperature i vlage prema CPMP/ICH vodičima (Quality Compliance Director, 2019:2). Rezultati ubrzanog i stres test ispitivanja stabilnosti, uključujući i izračunavanje srednje kinetičke temperature-MKT, pokrivaju stvarne ambijentalne temperature čuvanja proizvoda u skladištima, bolnicama, ljekarnama, kao i godišnje varijacije niske/visoke temperature tijekom zime/ljeta.

Svaka organizacijska jedinica odgovorna je u svom djelokrugu rada osigurati uvjete čuvanja, sljedeći oznake i procedure kako bi kvaliteta u roku valjanosti materijala/ lijekova bila u skladu s registriranim, a primjena kod pacijenta neupitna. Za primjenu ove upute odgovorni su rukovoditelji organizacijskih jedinica navedenih u području primjene.

Osiguranje kvalitete odgovorno je za koordinaciju puštanja lijeka u promet za polazne materijale odgovorna je pokretanje KIZ-eva, sudjelovanje u rješavanju odstupanja te pregled temperaturnih zapisa vezano uz uvjete čuvanja; za pregled i odobravanje artwork-a. *Koordinacija puštanja lijeka u promet za gotove proizvode* je odgovorna za provjeru i procjenu dokumentacije vezanu za seriju proizvoda, usklađenosti dokumentacije registriranim, za donošenje odluke o upotrebi za sve što nije gotov lijek koji ide na tržište. Koordinacija sudjeluje u rješavanju odstupanja te vrši pregled temperaturnih zapisa vezano uz uvjete čuvanja i transport pristiglih ugovornih proizvoda. *Dokumentacija* je odgovorna za izradu specifikacija za gotove oblike lijekova te za unos uvjeta čuvanja u SAP matični slog materijala za poluproizvode.

U odjelu Proizvodnje *Proizvodna dokumentacija* odgovorna je za unos podataka uvjeta čuvanja na Artwork za komercijalnu ambalažu - za ambalažne jedinice za Plivine gotove proizvode, na bazi dobivene registracije. Također, za izradu sastavnica sa šiframa materijala navedenih ambalažnih jedinica kao i za mijenjanje istih u SAP-u. Odgovorna je za unos matičnih podataka u SAP unutar kompanija u Plivi, u Matični slog gotovih oblika lijekova (poluproizvodi i bulk pakiranje), isključivo na bazi odgovarajućih podataka iz Kvalitete.

Skladištenje/Pogoni/svi korisnici vlastitih skladišnih prostora dužni su pratiti, kontrolirati i nadzirati uvjete u kondicioniranim skladišnim prostorima te pravilno skladištiti materijale i proizvode prema temperaturnim uvjetima čuvanja i ostalim zahtjevima na pakiranjima i pripadajućoj dokumentaciji te ovom postupku. U slučaju odstupanja mora se postupiti u skladu s internim dokumentom SOP001671.

5.4. Skladištenje materijala i proizvoda (SOP003496/5)

Uputa se primjenjuje u PLIVA Hrvatska d.o.o., u svim odjelima koji sudjeluju u procesu skladištenja materijala/proizvoda. Za primjenu ove upute odgovorni su direktori/rukovoditelji i imenovane osobe unutar organizacijskih jedinica.

U uputi je detaljan opis svih elemenata skladišta. U postupku provođenja sustava kvalitete kod skladištenja navedeni su zahtjevi DPP-a kojih se Pliva pridržava; npr navedeni su opis skladišnog prostora, postupak skladištenja materijala i proizvoda uz posebne naglaske na osjetljive proizvode, prikladno označavanje prostora i materijala/proizvoda te praćenje statusa materijala i proizvoda. U Plivi se primjenjuje elektroničko praćenje statusa u SAP/MHS sustavu (Director Quality Compliance, 2019:11). Izuzetak su materijali/proizvodi za ispitivanja za koje se koriste statusne etikete.

Uputa sadrži detaljan opis postupka skladištenja od zaprimanja do izdavanja materijala/proizvoda i sve do čišćenja skladišnog prostora. Zaprimanje materijala/proizvoda u skladištu moguće je isključivo na temelju narudžbe kroz ERP (SAP, Priority) sustav. Materijale i proizvode za otpremu može izdati samo ovlašteno osoblje skladišta u skladu s odobrenim nalogima za otpremu/prijenos zaliha kroz ERP (SAP) sustav. Gotovi proizvodi mogu se otpremati isključivo kupcima koji imaju važeću dozvolu za promet lijekovima ili imaju pravo izdavanja lijekova stanovništvu. Izdavanje se provodi primjenom FEFO sustava. FEFO sustav je sustav izdavanja robe iz skladišta na način da se prvo izdaje raspoloživa zaliha kojoj prvoj ističe rok valjanosti (eng. First Expiry, First Out) (Director Quality Compliance, 2019:19). Djelatnici u skladišnim prostorima moraju nositi odgovarajuću zaštitnu ili radnu odjeću i obuću primjerenu poslovima koje obavljaju te su dužni održavati skladište prema uputama.

U slučaju ugovornog skladištenja odnosi ugovornih strana definiraju se kroz Ugovor o poslovno-tehničkoj suradnji i/ili Ugovor o kvaliteti (eng. Quality Technical Agreement). Ispunjavanje zahtjeva DPP-a procjenjuje se kroz audit ugovornog skladišta od strane Plive.

5.5. Distribucija i transport materijala i proizvoda (SOP003497/8)

Uputa se primjenjuje u Pliva Hrvatska d.o.o., u svim odjelima koji sudjeluju u procesu distribucije i transporta gotovih proizvoda, poluproizvoda, materijala i uzoraka.

Distribucija treba biti provedena na način koji osigurava (Director Quality Compliance, 2019:4):

- održavanje uvjeta temperature i drugih propisanih uvjeta tijekom cijele distribucije
- zaštitu pošiljke od curenja, prolijevanja, loma i drugih mogućih oštećenja
- sprječavanje kontaminacije pošiljke ili drugih pošiljki

- sprječavanje raspada te kemijskih i fizikalnih promjena materijala/proizvoda
- održavanje identiteta materijala/proizvoda
- sprečavanje neovlaštenog pristupa, krađe, zamjene i ulaska krivotvorina u legalni lanac opskrbe.

Sve aktivnosti vezane uz distribuciju proizvoda trebaju biti dokumentirane, a svi zapisi distribucije trebaju se čuvati, za slučaj potrebe provedbe istrage ili povlačenja proizvoda s tržišta.

Tijekom cijelog vremena transporta mora biti osiguran integritet pošiljke, odnosno razdvajanje pošiljke nije dozvoljeno. Pošiljke u cestovnom, pomorskom i avionskom transportu prati jedan cjeloviti set dokumenata (Faktura i Pakirna lista), te pošiljku nije moguće razdvojiti bez da se izdaje novi, odvojeni set dokumentacije. Odstupanjima u transportu smatraju se sva odstupanja koja su nastala tijekom transporta i/ili imaju uzrok u transportu. Mogu biti major (moguć utjecaj na kvalitetu materijala i proizvoda) ili minor (nemaju utjecaj na kvalitetu materijala i proizvoda). Odstupanja u transportu vezana uz sumnju na krivotvorenje te uz sigurnost pošiljke smatraju se major odstupanjima.

Tablica 6: Odgovornosti Lanca opskrbe i Osiguranja kvalitete u distribuciji i transportu

Izvor: Director Quality Compliance, 2019:7

Lanac opskrbe	Osiguranje kvalitete
• organizacija transporta kupcima u skladu s propisanim temperaturnim uvjetima i zahtjevima • organizacija među-lokacijskog transporta u Plivi, pregled temperaturnih zapisa • koordinacija s dobavljačima usluga transporta u RH • zaprimanje pošiljki, dokumentacije i pratećih temperaturnih zapisa • priprema pošiljki i dokumentacije za otpremu • očitavanje i pregled temperaturnih zapisa s dataloggera • prijava nedostataka utvrđenih tijekom transporta, otvaranje odstupanja, sudjelovanje u rješavanju istih • pregled temperaturnih zapisa, identifikacija i zapis prekoračenja temperature od propisanog raspona, izvještavanje Quality Logistic Unit o temperaturnim ekskurzijama, procjena utjecaja na proizvode za koje Pliva nije odgovorna za puštanje u promet (Batch Release)	• pregled temperaturnih zapisa, identifikacija i zapis prekoračenja temperature od propisanog raspona • izvještavanje Quality Logistic Unit o temperaturnim ekskurzijama, procjena utjecaja na materijale te lijekove za koje je Pliva odgovorna za puštanje u promet (Batch Release)

Uputa sadrži ključne informacije za provođenje transporta od proizvođača do Plive, zatim definira transport unutar i između lokacija Plive, distribuciju s Pliva lokacije do kupca te transport opasnih tvari, narkotika i psihotropnih tvari. Uputa se dotiče i postupaka u situacija odstupanja u transportu.

5.6. Postupak u slučaju odstupanja (SOP001671/11)

Ova uputa sadrži sve korake koje je potrebno učiniti u slučaju odstupanja i primjenjuje se u odjelima:

- Operacije Hrvatska: Proizvodnja, Opremanje, Validacija, Inženjering, Lanac opskrbe,
- Kvaliteta Zagreb: Kontrola kvalitete, Osiguranje kvalitete, Sustav kvalitete,
- Globalni analitički servisi laboratorij Zagreb;
- Istraživanje i Razvoj generičkih proizvoda Zagreb;
- Nabava;
- Globalna informatika Centar Zagreb (GBIT) te u ostalim odjelima čije su aktivnosti vezane uz DPP zahtjeve i kvalitetu proizvoda.

Pod definicijom odstupanja uključeni se incidenti/neočekivani događaji i neusklađenosti. Odstupanja se klasificiraju kao: kritična, značajna i manje značajna, a sva tri mogu biti i ponavljajuća odstupanja (Director Quality Compliance, Quality Assurance Director & QP, 2019:3-5).

Pregled efikasnosti CAPA (Korektivne i Preventivne Aktivnosti) provodi se u planiranom vremenu nakon implementiranja CAPA i zatvaranja odstupanja. Pregledom efikasnosti CAPA potrebno je ustanoviti je li korektivna i/ili preventivna aktivnost bila učinkovita i je li imala štetnog utjecaja na proizvod ili proces. Sve definirane korektivne i preventivne aktivnosti moraju biti procijenjene od strane Kvalitete. Nakon pregleda efikasnosti, izrađuje se *Izveštaj o istrazi* u kojem su navedene sve provedene aktivnosti i zaključci vezani uz korake istrage, uzrok, procjena utjecaja, korektivne i preventivne aktivnosti, definiran status serije i konačni zaključak. Piše ga i odobrava OK *Odjel za istraživanje neusklađenosti*.

Svaki djelatnik koji uoči neočekivani događaj ili neusklađenost odgovoran je odmah, neposredno po uočavanju, a najkasnije u toku smjene, odnosno u istom radnom danu, obavijestiti odgovornu osobu odjela u kojem je odstupanje uočeno (voditelja/tehnologa/koordinatora/rukovoditelja).

OK je zadužen za koordinaciju, odnosno odgovorna je za izradu trendova i protokola ako to istraga zahtjeva, odgovorna je za promjena statusa materijala koji je predmet odstupanja u SAP sustavu, ovisno o procjeni utjecaja na kvalitetu materijala/proizvoda, odgovorna je za blokirane materijal/proizvod (ograničiti raspolaganje s materijalom) ako se pokaže potrebnim.

6. ZAKLJUČAK

Quality Management System, odnosno sustav upravljanja kvalitetom u 21. stoljeću postao je imperativ za poduzeća koja se natječu na tržištu dobara i usluga. Potrošači žele kvalitetnije i sigurnije proizvode, a poduzeća im to mogu pružiti samo ako provode integrirani i efikasni sustav upravljanja kvalitetom. Farmaceutska industrija je u tom smisli vrlo specifična jer se kod upravljanja kvalitetom ne gleda samo u kontekstu konkurencije već u kontekstu sigurnosti i zdravlju pacijenata. Za razliku od većine organizacija, farmaceutske kompanije moraju poštivati puno strožu regulativu kako bi isporučile sigurne i kvalitetne proizvode. Tako je većina europskih država u svoje zakonodavstvo integrirala Dobru proizvođaču praksu. U Hrvatskoj je rad farmaceutskih kompanije definiran Pravilnikom o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi.

Na primjeru Pliva Hrvatska d.o.o., najvećoj farmaceutskoj kompaniji jugoistočnoj Europi, može se zaključiti da jasno definiran i efikasan sustav upravljanja kvalitetom koji se proteže kroz sve elemente poslovanja vodi ka vodećoj poziciji na tržištu. Sustav kvalitete Plive definiran je kao jedinstveni, integrirani sustav za gotove farmaceutske proizvode. On se temelji na etičkim načelima i regulatornim zahtjevima Republike Hrvatske te uvažava i dodatne zahtjeve pojedinih tržišta. Kako bi se osigurala usklađenost sa svim postavljenim zahtjevima, provodi se kontinuirano praćenje i primjena novih zahtjeva regulative, kao i drugih specifičnih zahtjeva.

Stabilan sustav upravljanja kvalitetom prije svega započinje od najviše razine menadžmenta koji viziju i misiju kvalitete kroz vertikalnu integraciju prenosi na niže jedinice na način da svaki zaposlenik doprinosi kvaliteti. Za jasnu definiciju odgovornosti, propisani su svi zahtjevi kvalitete, postupci i upute koji su dostupni zaposlenicima putem internog informacijskog sustava. Osim toga, sustav uključuje redovito praćenje regulative i novosti te sustav upravljanja rizicima kvalitete kako bi se osigurala pravovremena usklađenost s novim zahtjevima te pravovremena reakcija na rizične događaje ili njihovo sprečavanje. Nakon svakog ciklusa se provodi i metrika kvalitete kojom se određuje uspješnost i efikasnost sustava upravljanja kvalitetom i uočavaju pogrešaka ili potencijal za daljnje poboljšanje sustava kvalitete i kvalitete proizvoda. Kako je sustav upravljanja kvalitetom holističkog pristupa, osim Odjela za osiguranje kakvoće i Odjela kontrole kakvoće, na kvalitetu utječu i ostali dijelovi proizvodnog procesa. Tako su sustavom kvalitete obuhvaćena i uputama definirana poslovanja i dogovornosti odjela koji sudjeluju u procesu skladištenja i distribuciji proizvoda i materijala.

Također su jasno definirani i uvjeti čuvanja proizvoda i materijala te postupak u slučaju odstupanja od zahtjeva kakvoće.

Iz primjera sustava upravljanja kvalitetom Pliva Hrvatska d.o.o. vidljivo je da se kompanija pridržava načela Dobre proizvođačke prakse koje je integrirala u svoj sustav kvalitete i da primjenjuje teorijske okvire sustava upravljanja kvalitetom te svojim sustavom i uputama obuhvaća sve elemente i korake Quality Management Systema. Na taj način Pliva Hrvatska, kao i cijela Teva grupa, provodi siguran i integrirani sustav kvalitete kako bi pružila sigurne i kvalitetne proizvode.

7. LITERATURA

7.1. Knjige, članci, zakoni i propisi

1. Britvić J. (2013.): „Moderni sustavi upravljanja u organizacijama“, Praktični menadžment, Vol. II, br. 2, str. 72-80
2. Commercial Quality SEE & QP (2019.): „Zagreb Quality Compliance: Quality System Management“, Standard operating procedure (SOP003434/7)
3. Commercial Quality SEE & QP, Senior Director Quality Pliva Zagreb (2019.): „Quality System Management - Zagreb Quality Compliance“, Standard operating procedure (SOP003434/7)
4. Director Quality Compliance (2019.): „Quality System Management - Distribution and Transport of Materials and Products“, Standard operating procedure (SOP003497/8)
5. Director Quality Compliance (2019.): „Quality System Management - Warehousing of Materials and Products“, Standard operating procedure (SOP003496/5)
6. Director Quality Compliance, Quality Assurance Director & QP (2019.): „Zagreb quality assurance investigation - Investigations of deviations“, Standard operating procedure (SOP001671/11)
7. Državni zavod za intelektualno vlasništvo Republike Hrvatske (2013.): „Međunarodna klasifikacija proizvoda i usluga za registraciju žigova“, X. izdanje, ISBN 978-953-6513-67-3, Zagreb
8. International Organization for Standardization (2015.), Central Secretariat: „Quality management principles“, ISBN 978-92-67-10650-2
9. International Organization for Standardization (2019.), Central Secretariat: „ISO 9001: How to use it“, ISBN 978-92-67-10640-3
10. Krakar, Z. (1993.): „Upravljanje kvalitetom“, Infotrend broj 12/7/, str. 34-35
11. Lazibat T. (2005.): „Poznavanje robe i upravljanje kvalitetom“, Sinergija - nakladništvo d.o.o., Zagreb
12. Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi (»Narodne novine«, broj 71/1999)
13. Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi (»Narodne novine«, broj 40/05)
14. Quality Compliance Director (2019.): „Quality System Management - Storage Condition of Materials and Finished Drugs“, Standard operating procedure (SOP003495/3)
15. Woodcock J. (2004.): „The Concept of Pharmaceutical Quality“, Food and Drug Administration, American Pharmaceutical Review 7(6):10-15

7.2. Internetski izvori

1. American Society for Quality (7.8.2019.): „What Is a Quality Management System (QMS)?“, dostupno na: <https://asq.org/quality-resources/quality-management-system>
2. Hammar M. (11.8.2019.): „Seven Quality Management Principles behind ISO 9001 requirements“, International Organization for Standardization 9001 Online Consultation Center, dostupno na: <https://advisera.com/9001academy/blog/2014/02/04/seven-quality-management-principles-behind-iso9001-requirements/>
3. Hrvatska enciklopedija (10.8.2019.): „Farmaceutska industrija“, Leksikonski zavod Miroslav Krleža, dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?id=19010>
4. Management Study Guide (9.8.2019.): „Quality Management Tools“, dostupno na: <https://www.managementstudyguide.com/quality-management-tools.htm>
5. Management Study Guide (9.8.2019.): „Total Quality Management - Meaning and Important Concepts“, dostupno na: <https://www.managementstudyguide.com/total-quality-management.htm>
6. Službena internetska stranica Pliva Hrvatska d.o.o. (13.8.209.), dostupno na: <http://www.pliva.hr/pliva/podaci-o-kompaniji>

8. POPIS TABLICA I SLIKA

8.1. Popis tablica

Tablica 1: Podjela odgovornosti	23
Tablica 2: Reference za izradu Politike kvalitete	25
Tablica 3: Izvršitelji i njihove aktivnosti	26
Tablica 4: Praćenje regulative.....	31
Tablica 5: Proces mjerenja kvalitete	33
Tablica 6: Odgovornosti Lanca opskrbe i Osiguranja kvalitete u distribuciji i transportu.....	38

8.2. Popis slika

Slika 1: Uže i šire shvaćanje kvalitete (sa stajališta potrošača, proizvođača i tržišta).....	5
Slika 2: Značajke kvalitete.....	5
Slika 3: Područja i procesi obuhvaćeni teorijskim okvirom sustava upravljanja kvalitetom	8
Slika 4: Elementi Sustava upravljanja kvalitetom	9
Slika 5: Proces koji tvore Sustav upravljanja kvalitetom	11
Slika 6: Koraci za uspostavu i primjenu sustava upravljanja kvalitetom	13
Slika 7: Ključni podsustavi za uspostavu sustava kvalitete prema FDA	16
Slika 8: Proces koji mora osigurati Osiguranje kakvoće	21
Slika 9: Kontrola kakvoće.....	21
Slika 10: Hijerarhija odgovornosti.....	27
Slika 11: Poglavlja Teva Quality System Management priručnika	28
Slika 12: Komponente i osnovna područja sustava kvalitete te procesi za izgradnju istog.....	28
Slika 13: Osnovno načelo DPP-a koje se primjenjuje u sustavu kvalitete Plive	30
Slika 14: Postupak praćenja regulative	31
Slika 15: Osnovne faze procesa procjene rizika	32
Slika 16: Izrada Izvještaja o kvaliteti.....	35