

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМХІМІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Навчальний посібник  
до самостійної роботи  
провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація»  
Частина I*

Запоріжжя  
2017

УДК 615.2.07(075.8)

Б 48

*Затверджено Центральною методичною радою  
Запорізького державного медичного університету та  
рекомендовано для використання у освітньому процесі  
(протокол № 1 від «28» вересня 2017 р.).*

**Автори:**

*Г. Г. Берест, І. А. Лукіна, О. А. Бігдан*

**Рецензенти:**

*В. В. Парченко*, доктор фармацевтичних наук, доцент, професор кафедри токсикологічної і неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету;

*А. Г. Каплаушенко*, доктор фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету.

**Берест Г. Г.**

Б 48

Фармацевтичний аналіз лікарських засобів : навч. посіб. до самостійної роботи провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» : у 4-х ч.Ч. I / Г. Г. Берест, І. А. Лукіна, О. А. Бігдан. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. – 87 с.

Пропонований навчальний посібник складений відповідно до робочої програми «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів» для належної організації самостійної роботи провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» під час очного періоду первинної спеціалізації (інтернатури). У посібнику подана інформація щодо міжнародних систем управління якістю, нормативної документації виробничого фармацевтичного підприємства, Державної фармакопеї України, порівняльна характеристика структури та вимог до якості лікарських засобів фармакопей США, ЄС, Великобританії, Чехії та Державної фармакопеї України, а також діючі нормативні акти з питань забезпечення якості лікарських засобів.

Посібник призначений для провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація», які навчаються на очному циклі інтернатури.

УДК 615.07.2.(075.8)

© Г.Г.Берест, І.А.Лукіна, О.А.Бігдан, 2017

© Запорізький державний медичний університет, 2017

## ЗМІСТ

1. Вступ	4
2. Міжнародні системи управління якістю. Стандарти міжнародної організації зі стандартизації ISO	5
3. Нормативна документація виробничого фармацевтичного підприємства. Стандартні робочі (операційні) процедури як елемент функціонування систем якості	27
4. Державна фармакопея України. Принцип побудови статей ДФУ, фармакотехнологічні випробування. Загальні статті та монографії фармакопеї України	52
5. Порівняльна характеристика структури та вимог до якості лікарських засобів фармакопей США, Європейського співтовариства, Великобританії, Чехії та Державної фармакопеї України	64
6. Рекомендована література	86

## ВСТУП

Фармацевтичний аналіз лікарських засобів є однією з профільних дисциплін у фаховій підготовці провізора-інтерна. Фармацевтична хімія – наука, яка на сьогодні бурхливо розвивається. Щороку на ринку з'являються нові лікарські засоби, розробляються нові, досконаліші методи синтезу та аналізу давно відомих ліків. Самостійна робота з «Фармацевтичного аналізу лікарських засобів» охоплює теоретичні питання та практичні навички, які необхідні провізору-інтерну для подальшої самостійної роботи та відповідають кращим можливостям формування у провізорів-інтернів знань та вмінь зі стандартизації та контролю якості лікарських засобів. Предметом вивчення дисципліни є методи аналізу, що дозволяє оцінити якість біологічно активних речовин на всіх етапах існування ліків – від розробки та виробництва до реалізації споживачам; науково-технічна документація, що регламентує порядок дослідження лікарських препаратів; методи контролю якості та вимоги до безпеки та якості лікарських засобів.

У I частині посібника надана інформація щодо міжнародних систем управління якістю, нормативної документації виробничого фармацевтичного підприємства, Державної фармакопеї України, побудови статей ДФУ, фармакотехнологічних випробувань, порівняльна характеристика структури та вимог до якості лікарських засобів фармакопей США, Європейського співтовариства, Великобританії, Чехії та Державної фармакопеї України, а також діючі нормативні акти з питань забезпечення якості лікарських засобів. У кожній темі самостійної роботи визначені: тема, мета заняття, основні навчальні питання та стислий інформаційний матеріал за ними. Більш повному засвоєнню матеріалу, що виноситься на самостійне опрацювання, та здійсненню контролю рівня засвоєних знань сприяє проробка тестових завдань до кожної теми. У посібнику наданий перелік рекомендованої літератури (нормативно-законодавчі документи, основна та допоміжна література), яку провізори-інтерни зможуть використовувати при вивченні дисципліни та при підготовці до занять.

## **Тема Міжнародні системи управління якістю. Стандарти міжнародної організації зі стандартизації ISO.**

**Мета:** поглибити та систематизувати знання щодо систем управління якістю, сутності стандартів ISO

### **Основні навчальні питання:**

1. Еволюція у системі управління якості.
2. Принципи тотального управління якістю.
3. Загальні поняття про Міжнародну організацію із стандартизації.
4. Організація структурт ISO.

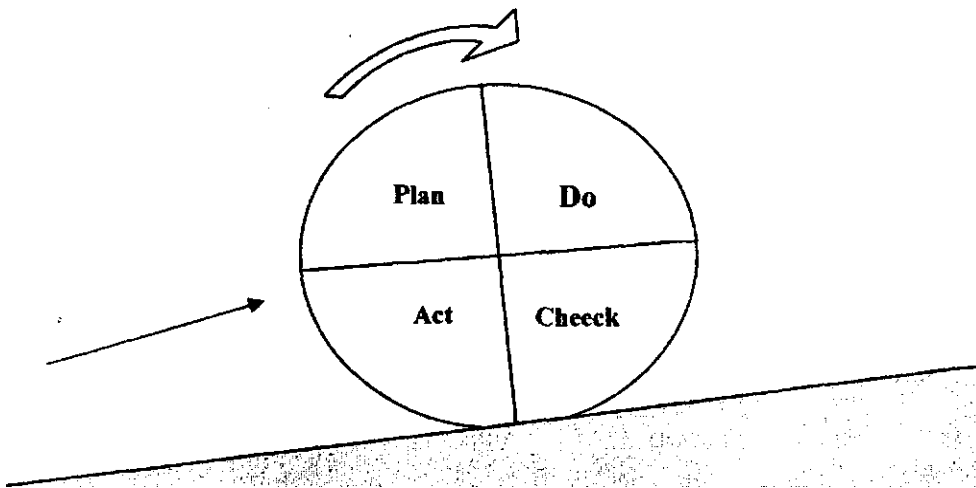
### **Інформаційний матеріал:**

*Еволюція систем управління якістю. Принципи тотального управління якістю*

Першою системою управління якості була **система Ф. Тейлора** (1905 р.). Вона встановлювала вимоги до якості виробів (деталей) у вигляді полів допусків або певних шаблонів, настроєних на верхню й нижню границі допусків, - прохідні й непрохідні калібри. Для забезпечення успішного функціонування системи Тейлора були введені перші професіонали в області якості - інспектори (у нас - технічні контролери). Система мотивації передбачала штрафи за дефекти та брак, а також звільнення. Система навчання зводилася до професійного навчання й навчання працювати з вимірювальним і контрольним устаткуванням. Взаємини з постачальниками й споживачами будувалися на основі вимог, установлених у технічних умовах (ТУ), виконання яких перевірялося при приймальному контролі (вхідному та вихідному). Всі зазначені вище особливості системи Тейлора робили її системою управління якістю кожного окремо взятого виробу.

Система Тейлора дала чудовий механізм управління якістю кожного конкретного виробу (деталь, складальна одиниця), проте виробництво - це процеси. Тому в 1924 р. у США під керівництвом д-ра Р.Л. Джонса були закладені основи **статистичного управління якістю**. Це було опрацювання

контрольних карт, виконані В. Шехартом, перші поняття та таблиці вибіркового контролю якості, розроблені Х. Доджем і Х. Ромигом. Крім цього, В. Шехарт ввів поняття циклу безупинних технологічних змін на підставі статистичного контролю якості - так званий цикл Шехарта, тобто цикл PDCA - Plan-Do-Check-Act: планувати-виконувати- контролювати-діяти.



### **Цикл Шехарта - цикл PDCA: планувати-виконувати-контролювати-діяти**

Системи якості ускладнилися, тому що в них були включені служби, що використовують статистичні методи. Ускладнилися завдання в галузі якості, розв'язувані конструкторами, технологами та робітниками, тому що вони повинні були розуміти, що таке варіації і мінливість, а також знати, якими методами можна досягти їх зменшення. З'явилася спеціальність «інженер з якості», що повинен аналізувати якість і дефекти виробів, будувати контрольні карти й т.п. У цілому, акцент із інспекції та виявлення дефектів був перенесений на їх попередження шляхом виявлення причин дефектів і їх усунення на основі вивчення процесів і керування ними. Складнішою стала мотивація праці, тому що тепер урахувалося, як точно настроєний процес, як аналізуються ті або інші контрольні карти, карти регулювання й контролю. До професійного навчання додалося навчання статистичним методам аналізу, регулювання й контролю. Стали складнішими й відносини постачальник-споживач. У них провідну роль почали грати стандартні таблиці на статистичний приймальний контроль.

Найбільш інтенсивний період розвитку теорії управління якістю припав на 40-50-ті роки. У цей час американським ученим А. Фідженбаумом було введено поняття *тотального (всезагального) контролю якості (Total Quality Control - TQC)*, що складається з етапів опрацювання, підтримки і поліпшення якості, а також поняття вартості якості. В основі концепції TQC системний підхід до управління якістю в межах якого область управління якістю поширюється на всі етапи життєвого циклу та охоплює усі рівні управлінської ієрархії при реалізації технічних, економічних, організаційних і соціально-психологічних заходів, що відображається у відповідних документах системи управління якістю.

Системи TQC розвивалися в Японії з більшим акцентом завдяки д-ру Е. Демінгу на застосуванні статистичних методів і залучення персоналу в роботу груп якості (1950 р.). Е. Демінг розширив межі застосування циклу Шехарта на сферу продаж і надання послуг, який надав перевагу такій його версії, як PDSA (Plan-Do-Study-Act, планувати-виконувати-вивчити- діяти). Крім того, він сформулював знамениті чотирнадцять принципів управління якістю, що містять нижченаведені положення:

- постійно удосконалюйте продукцію і послуги;
- прийміть нову філософію: відмовтеся від низької якості в усьому;
- відмовтеся від масового контролю;
- відмовтеся від партнерських відносин, оснований тільки на ціні продукції: установіть довгострокові партнерські відносини, зменшіть кількість постачальників;
- постійно удосконалюйте систему виробництва й обслуговування;
- організуйте на підприємстві сучасне навчання;
- впроваджуйте сучасні методи керівництва: функції керівництва повинні бути зміщені від контролю кількісних показників до якісних;
- усуньте страх: сприяйте тому, щоб співробітники висловлюватися відверто;
- усуньте бар'єри між підрозділами підприємства;

- відмовтеся від гасел, транспарантів і наставлянь для працівників;
- відмовтеся від кількісних оцінок роботи;
- підтримуйте почуття професійної гордості у співробітників;
- впроваджуйте на підприємстві систему освіти і самовдосконалення співробітників;
- заохочуйте будь-яку роботу, корисну для здійснення змін.

У цей же час побачила світ робота Дж. Джурана «Настанови з управління якістю» (1951 р.), у якій була викладена *концепція постійного покращання якості (Annual Quality Improvement - AQI)*, орієнтована на довгострокові результати внаслідок зосередженості на стратегічних рішеннях, в основу якої покладено тріада якості, що визначила основні стадії безперервно здійснюваних робіт з управління якістю: планування якості - контроль якості - покращання якості. Крім цього, Джуран принцип Парето обґрунтував використанням в управлінні підприємством, а також знамениту «спіраль якості».

Пізніше з'явилися роботи Каорі Ішікава (1962 р.), згідно з якими якість - це не тільки якість продукту, але також післяпродажне обслуговування, якість управління, сама компанія і людське життя. Він запропонував «коло якості», діаграми «причини-наслідок» (діаграма Ішікава).

Важливий вплив на управління якістю спричинили ~~методи~~ Г. Тагуті - комплекс підходів, спрямованих на реалізацію ідеї підвищення якості при плануванні продукції з урахуванням варіацій і невизначеності. При застосуванні даних методів акцент робиться на невиробниче регулювання якості (в процесі планування експерименту) та використання «функції втрат Тагуті, за допомогою якої можливо розрахувати величину втрат якості в вартісному вигляді при відхиленні від *цільового значення показників* якості. **В** основі філософії методів Тагуті:

- Обов'язкова оцінка збитку, що може нанести неякісна продукція суспільству (на всіх етапах життєвого циклу виробу).
- Для забезпечення конкурентоздатності продукції фірмі необхідно підвищувати її якість і знижувати собівартість (стратегія)



- Програма підвищення якості повинна бути націлена на зменшення розбіжностей між реальними експлуатаційними характеристиками і заданими замовником.
- Введення функції витрат  $L = k(y-m)^2$ , де  $y$  - показник якості,  $m$  - номіналізація.
- На всіх етапах життєвого циклу виробу треба виходити з вимог до якості готової продукції.
- Необхідно виявити залежність експлуатаційних характеристик від параметрів процесів виробництва і провести математичне планування експерименту на етапі розробки проекту.
- Виявити залежність експлуатаційних характеристик від параметрів процесів виробництва і провести математичне планування експерименту на етапі іспитів зразків.

У 1964 р. П. Кросбі запропонував програму «нульових дефектів», суть якої полягає в тому, що за якість не платять. Гроші доводиться платити за відсутність і нестачу якості, що і повинно бути предметом контролю.

Звичайно, впровадження й розвиток концепції TQC у різних країнах світу здійснювалися нерівномірно. Явним лідером у цій справі стала Японія, хоча всі основні ідеї TQC були породжені в США й у Європі. У результаті американцям і європейцям довелося вчитися в японців. Однак це навчання супроводжувалося й нововведеннями.

У Європі стали приділяти велику увагу документуванню систем забезпечення якості і їхніх реєстрацій або сертифікації третьої (незалежної) стороною. Системи взаємин постачальник - споживач також починають передбачати сертифікацію продукції третьою стороною. При цьому серйознішими стали вимоги до якості в контрактах, відповідальнішими гарантії їх виконання.

Варто помітити, що етап розвитку системного, комплексного управління якістю не пройшов повз нашої держави. Наприкінці 70-х - на початку 80-х років минулого століття в Україні набула поширення комплексна система управління

якістю продукції, яка стосовно лікарського забезпечення населення і лікувально-профілактичних закладів являла собою сукупність стандартів, об'єктами управління яких була підсистема управління якістю обслуговування, підсистема управління якістю праці, підсистема управління якістю постачання, підсистема управління якістю ліків.

#### *Складові і принципи тотального управління якістю*

У 70-80 роки почався перехід від тотального контролю якості до *тотального (всезагального) управління якістю* (ТУЯ або Total Quality Management - TQM). Якщо TQC - це управління якістю з метою виконання встановлених вимог, то TQM - це ще й управління цілями й самими вимогами. В TQM включається також і забезпечення якості, що трактується як система заходів, що забезпечує впевненість споживача у якості продукції.

Система TQM є комплексною системою, орієнтованою на постійне поліпшення якості, мінімізацію виробничих витрат і поставки точно в строк. Основний постулат TQM: для того, щоб організація могла успішно існувати на ринку, їй необхідно домогтися задоволення вимог усіх зацікавлених в існуванні організації сторін: клієнтів, постачальників, співробітників, власників, держави і суспільства в цілому. Основна філософія TQM базується на принципі - поліпшенню немає межі. Стосовно до якості діє цільова настанова - прагнення до 0 дефектів, до витрат - 0 непродуктивних витрат, до поставок - точно в строк. При цьому усвідомлюється, що досягти цих меж неможливо, але до цього треба постійно прагнути й не зупинятися на досягнутих результатах. Ця філософія має спеціальний термін - «постійне поліпшення якості» (quality improvement).

У системі TQM використовуються адекватні цілям методи управління якістю. Однією із ключових особливостей системи є використання колективних форм і методів пошуку, аналізу і рішення проблем, постійна участь у поліпшенні якості всього колективу.

Завданнями TQM є постійне поліпшення якості шляхом регулярного аналізу результатів та коригування діяльності, прагнення до повної відсутності

дефектів та зниження невиробничих витрат, забезпечення конкурентоспроможності та завоювання довіри всіх зацікавлених груп за рахунок використання передових технологій, гнучкості, своєчасних поставок, енергії колективу.

В TQM істотно зростає роль людини й навчання персоналу. Навчання стає безперервним, супроводжуючи працівників протягом усієї їх трудової діяльності. Істотно змінюються форми навчання, стаючи усе більше активними. Так, використовуються ділові ігри, спеціальні тести, комп'ютерні методи й т.п. Навчання перетворюється й у частину мотивації. Тому що добре навчена людина впевненіше відчуває себе в колективі, здатна на роль лідера, має переваги в кар'єрі. Розробляються й використовуються спеціальні прийоми розвитку творчих здібностей працівників.

TQM складається із трьох компонентів: команди з якості, управлінні курсом і

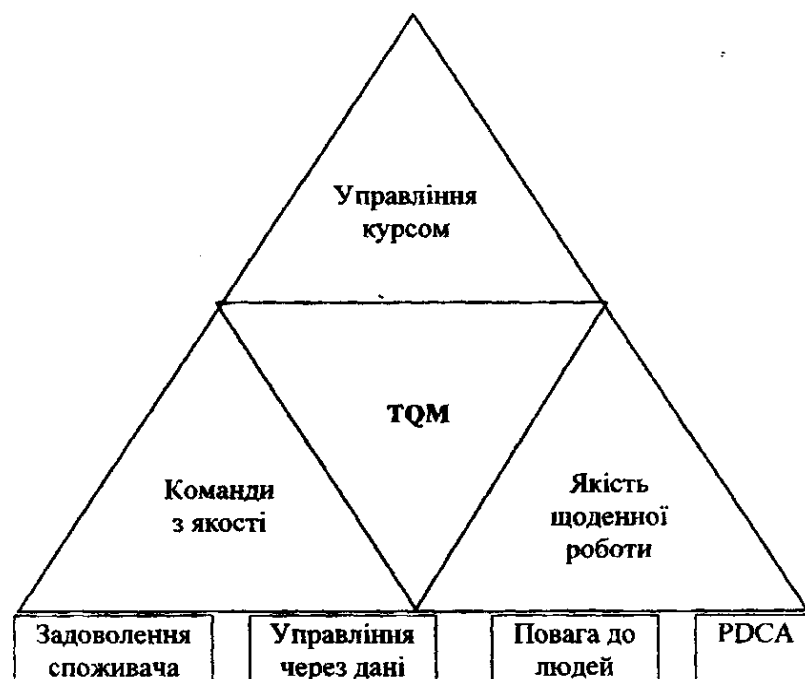


Рис. 3.2. Піраміда TQM

якість у повсякденній роботі.

*Команди з якості* забезпечують організоване уточнення для спільної роботи працівників для того, щоб:

- поліпшити якість продуктів і послуг;

- розвинути й підняти рівень вмінь і здібностей службовців;
- забезпечити комунікативність (спілкування) і роботу в команді.

*Управління курсом* спрямоване на досягнення успішного прориву в роботі організації через концентрацію її зусиль і коштів на деяких найважливіших аспектах для:

- підвищення рівнів виконання;
- поліпшення комунікацій усередині організації й забезпечення керування відділами;
- досягнення широкого поєднання в розвитку й досягненні довгострокових і короткострокових цілей.

Якість у повсякденній роботі вимагає застосування філософії циклу PDCA або PDSA до діяльності, необхідної для забезпечення потреб і очікування споживачів. Ці цілі такі: - підтримати цілі, додосягнуті через проекти поліпшення;

- досягти сталості в діях і результатах;
- роз'яснити суть внеску кожного для досягнення задоволення споживача;
- поліпшити повсякденні дії.

TQM ґрунтується на чотирьох принципах:

1. *Задоволення споживача* - означає задоволення потреб і розумних очікувань споживача й підтримка відносини, при якому потреби споживача ставляться на перше місце.
2. *Управління через дані* (часто розуміють як роботу з фактами) - означає, що всі працівники, включаючи менеджерів, управляють своєю роботою шляхом збору об'єктивних даних і знаходження рішень, заснованих на цій інформації.
3. *Повага до людей* - означає, що кожному з працівників необхідно прислухатися й підтримувати можливостей всіх інших працівників для само мотивації й творчого мислення.
4. *PDCA* (планувати-виконувати-контролювати-діяти) - робоча філософія, що наголошує на чотирьох фазах діяльності:

- плануй - встановлюй цілі та процеси, необхідні для видачі результатів, що відповідають вимогам замовника та політиці організації;
- виконуй - впроваджуй процеси;
- перевіряй - контролюй та вимірюй процеси і продукцію, виходячи з політики, цілей та вимог до продукції, а також звітуй про результати;
- дій - вживай заходи для постійного поліпшення показників функціонування процесу.

### ***Загальні поняття про Міжнародну організацію із стандартизації***

Міжнародна організація із стандартизації (International Organization for Standardization) - це всесвітня федерація національних органів стандартизації. Вона була заснована на основі угоди між представниками 25-ти індустріально розвинених країн про створення добровільної, неурядової організації, повноваженнями якої стала координація на міжнародному рівні розробки різних промислових стандартів і здійснення процедури ухвалення їх як міжнародних стандартів в Лондоні в 1946 р. Офіційно Міжнародна організація із стандартизації розпочала функціонувати 23 лютого 1947 р.

Міжнародна організація із стандартизації має назву ISO та є організацією федерального типу. В її склад входять організації, які підрозділяються на три групи:

- *організації-члени (member bodies)* - безпосередньо складові ISO, які є найбільш представницькими організаціями в своїх країнах, розділяють відповідальність за виконання основних організаційних і технічних задач ISO, а також несуть основне фінансове навантаження стосовно забезпечення діяльності ISO;
- *члени - кореспонденти (correspondent members)* - не беруть активної участі в технічній та організаційній роботі ISO, але мають доступ до інформації, що цікавить їх (звичайно ця форма участі в роботі ISO використовується для залучення в процес стандартизації країн, що розвиваються);
- *члени-абоненти (підписанти (subscriber members)* - організації, які відчислюють мінімальні внески, що дозволяють їм підтримувати офіційні контакти з

системою стандартизації (звичайно цією формою участі користуються економічно слабо розвинені країни).

На початок 2009 р. членами ISO був 161 національний інститут з питань стандартизації. З них 108, в т.ч. Україна, - першого типу (member bodies), 48 - другого (correspondent members) і 10 - третього (subscriber members).

Відповідно до статуту метою ISO є сприяння розвитку стандартизації у світовому масштабі для полегшення міжнародного товарообміну і взаємодопомоги, а також для розширення співробітництва в галузі інтелектуальної, наукової, технічної та економічної діяльності. Причому одна з головних особливостей моделі ISO полягає в універсальності вимог. ISO розробляє добровільні технічні стандарти, які додають цінності всім діловим операціям. Вони сприяють подальшому розвитку, більш ефективному та безпечному виробництву, постачанню продукції та послуг. Завдяки їм, торгівля між країнами стає більш легкою та справедливою.

Статутом ISO передбачено, що Генеральна асамблея є найвищим органом цієї організації. Вона збирається щорічно, складається з ради головних посадових осіб ISO і делегатів, висунутих членами організації. Члени - кореспонденти і члени - абоненти можуть бути присутнім як спостерігачі. Основні посадовці включають президента, віце-президента, заступника Голови (технічне управління), скарбника, а також Генерального секретаря. Президент є головою Генеральної Асамблеї. Генеральна асамблея розглядає щорічну доповідь ISO, стратегічний план, а також щорічний фінансовий звіт Центрального секретаріату ISO. Стратегічний план, затверджується на п'ятирічний період з розбиттям по організаціям - членам ISO.

У перерві між- сесіями Генеральної асамблеї роботою ISO керує Рада, яка складається із співробітників і вісімнадцяти обраних членів та збирається двічі на рік. Усі держави – члени ISO мають право на призначення/обрання до складу Ради.

Рада призначає скарбника, дванадцять членів Технічної ради управління, а також голів політичних комітетів розвитку (споживацької політики, з

еталонних матеріалів, у справах з країнами, що розвиваються). Вона також ухвалює рішення про щорічний бюджет і склад центрального секретаріату. Раду очолює Президент, якщо він вирішить це зробити, або віце-президентом.



### Організаційна структура ISO

PLACO - ISO Planning Committee (комітет з планування роботи ISO); STACO - ISO Standing Committee for the Study of Principles of Standardization (комітет з принципів і методики розробки міжнародних стандартів); CASCO - ISO Committee on conformity assessment (комітет з сертифікації"), INFCO - ISO Committee on information system and services (комітет з інформаційних систем і послуг); COPOLCO - ISO Committee on consumer policy (комітет споживчої політики), DEVCO - Committee on developing country matters (комітет у справах з країнами, що розвиваються), REMCO - ISO Committee on reference materials (комітет з еталонних матеріалів).

Раді підзвітний генеральний секретар (головний виконавчий директор), який керує центральним секретаріатом ISO. Разом з Центральним секретаріатом він забезпечує адміністративну і технічну підтримку членів ISO, а також координує програми розвитку організації. Технічна рада управління, яка підзвітна Раді, несе відповідальність за загальне управління економічною

роботою, зокрема низкою стратегічних і технічних консультативних груп, комітетом з електронних матеріалів, а також низкою технічних комітетів.

Спрощена модель ISO-процесу, яка визначає цикл розробки міжнародних стандартів, включає основні етапи еволюції документа:

- заявка на розробку стандарту (new work item proposal, NP),
- робочий документ (Working Draft, WD), - проект пропозиції (Draft Proposal, DP),
- проект міжнародного стандарту (Draft International Standard, DIS),
- міжнародний стандарт (International Standard, IS).

Міжнародні стандарти розробляють, як правило, технічні комітети ISO. Опублікування їх як міжнародних стандартів вимагає ухвалення щонайменше 75 % комітетів-членів, що беруть участь у голосуванні.

Міжнародні стандарти ISO не мають статусу обов'язкових для всіх країн-учасниць.

За своїм змістом стандарти ISO відрізняються тим, що лише близько 20% з них включають вимоги до конкретної продукції. Основна ж маса нормативних документів торкається вимог безпеки, взаємозамінності, технічної сумісності, методів випробувань продукції, а також інших загальних і методичних питань. Таким чином, вимоги стандартів ISO є2 можна застосовувати для будь-якої організації незалежно від її сфери діяльності, ринку, кількості працівників тощо. Найбільшого поширення у фармацевті набули стандарти ISO серії 9000, ISO серії 14000, ISO 19011:2002 і ISO 13485:2003.

У тісній співпраці з ISO працює Європейський комітет із стандартизації - (European Committee for Standardization) - CEN. Він створений в 1971 р. шістнадцятьма національними організаціями Європи з метою сприяння вільній торгівлі товарами і послугами в Європі на основі використання стандартів. Дана організація володіє широким полем діяльності з стандартизації різних видів товарів, технологій і послуг. За суттю вона є європейським прообразом ISO.



До складу CEN входять представники національних органів з стандартизації 27 країн Європейського Союзу, а також національних органів з стандартизації країн трьох Європейських зон вільної торгівлі.

Найвищим органом управління CEN є Генеральна асамблея, яка проводиться щорічно і визначає стратегічні питання, пов'язані з діяльністю організації. Виконання поточних задач покладається на Генерального секретаря, підтриманого двома комітетами: комітетом технічної координації і комітетом адміністративного управління. Останній використовує рекомендації двох комітетів: консультативного комітету із зовнішньої політики і консультативного комітету з фінансових питань. Технічна робота, також як і в ISO, виконується в технічних комітетах. Основною особливістю CEN по відношенню до ISO, є введення в структуру CEN сертифікуючої організації CENCER, що здійснює тестування конформності продуктів, технологій і сервісів стандартам CEN.

#### *Сутність стандартів ISO серії 9000*

Основна концепція стандартів ISO серії 9000 полягає у визначенні набору вимог і рекомендацій до системи управління якістю організацій. Особливості міжнародних стандартів ISO 9000:

- захист споживача від небезпечної продукції;
- політика в галузі якості;
- врахування конкретної діяльності підприємства та забезпечення якості конкретної продукції;
- встановлення життєвого циклу продукції («петлі якості»);
- орієнтація на споживача;
- роль вхідного контролю матеріалів, напівфабрикатів, комплектуючих виробів на якість продукції;
- врахування та оцінка витрат на якість;
- організаційна структура і документація системи якості.

*ISO 9000:2007 «Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів»* - описує основні положення систем управління якістю і визначає термінологію для цих систем.

*ISO 9001:2001 «Системи управління якістю. Вимоги»* - встановлює вимоги до системи управління якістю, якщо організація потребує продемонструвати свою спроможність поставляти продукцію, що відповідає вимогам замовників і застосовних регламентів, а також прагне до підвищення задоволеності замовників. Його можуть застосовувати внутрішні та зовнішні сторони, у тому числі органи з сертифікації, для оцінювання здатності організації дотримуватися вимог замовника, регламентних вимог і власних вимог організації.

*ISO 9004:2000 «Системи управління якістю. Наставови щодо поліпшення діяльності»* - містить настанови щодо результативності та ефективності системи управління якістю. Метою цього стандарту є поліпшення показників діяльності організації, а також задоволення замовників інших зацікавлених сторін.

Стандарт *ISO 9001* встановлює вимоги до системи управління якістю, які можна застосовувати для внутрішніх цілей організації або для цілей сертифікації чи контрактних цілей. Він зосереджує увагу головним чином на результативності системи управління якістю з погляду задоволення вимог замовника.

Стандарт *ISO 9004* містить рекомендації, які охоплюють ширший діапазон цілей системи управління якістю, ніж стандарт *ISO 9001*, зокрема щодо постійного поліпшення загальних показників та ефективності і результативності діяльності організації. *ISO 9004* рекомендують як настанову для організацій найвище керівництво яких бажає досягти показників, вищих ніж передбачені вимогами *ISO 9001*. Проте *ISO 9004* не призначений для цілей сертифікації чи для контрактних цілей.

Разом вони формують узгоджену серію стандартів на системи управління якістю, яка сприяє взаєморозумінню в національній та міжнародній торгівлі.

Аналогічні стандарти прийняті в Україні (ДСТУ ISO 9000:2007, ДСТУ ISO 9001:2001 та ДСТУ ISO 9004:2001).

Основа стандартів на системи управління якістю, які входять до стандартів серії ISO 9000, формують вісім принципів управління якістю, а саме:

1. Орієнтація на замовника (customer focus) - організації залежать від своїх замовників і тому повинні розуміти поточні та майбутні потреби замовників, виконувати їхні вимоги і прагнути до перевищення їхніх очікувань.
2. Лідерство (leadership) - керівники встановлюють єдність мети та напрямів діяльності організації, їм слід створювати та підтримувати таке внутрішнє середовище, в якому працівники можуть бути повністю залучені до виконання завдань, що стоять перед організацією.
3. Залучення працівників (involvement of people) - працівники на всіх рівнях становлять основу організації, і їхнє повне залучення дає змогу використовувати їхні здібності на користь організації.
4. Процесний підхід (process approach) - бажаного результату досягають ефективніше, якщо діяльністю та пов'язаними з нею ресурсами управляють як процесом.
5. Системний підхід до управління (system approach to management) - ідентифікування, розуміння та управління взаємопов'язаними процесами як системою сприяє організації у результативнішому та ефективнішому досягненні її цілей.
6. Постійне поліпшення (continual improvement) - постійне поліпшення діяльності організації в цілому слід вважати незмінною метою організації.
7. Прийняття рішень на підставі фактів (factual approach to decision making) - ефективні рішення приймають на підставі аналізування даних та інформації.
8. Взаємовигідні стосунки з постачальниками (mutually beneficial supplier relationships) - організація та її постачальники є взаємозалежними, і взаємовигідні стосунки підвищують спроможність обох сторін створювати цінності.

*Сутність стандартів ISO серії 14000*

Основним предметом стандартів системи ISO 14000 є система екологічного управління. Типові положення цих стандартів полягають в тому, що в організації повинні бути впроваджені і дотримуватися певні процедури, мають бути підготовлені певні документи і призначена відповідальна особа, щоб забезпечити зменшення несприятливих дій на довкілля на трьох рівнях: організаційному - через поліпшення екологічної «поведінки» організації; національному - через створення істотного доповнення до національної нормативної бази і компоненту державної екологічної політики; міжнародному - через поліпшення умов міжнародної торгівлі. Перевагами стандартів є мінімізація дії на оточуюче середовище, економія енергії і матеріалів, зниження витрат, пов'язаних з управлінням відходами, зниження ризиків виникнення аварійних ситуацій, підвищення довіри з боку клієнтів, партнерів, інвесторів тощо, вища корпоративна репутація для органів державного регулювання, усунення бар'єрів в торгівлі, зокрема з іншими країнами.

Основні групи стандартів ISO серії 14000:

*1. Стандарти, що встановлюють принципи екологічного менеджменту (ISO 14001 - Системи екологічного менеджменту (EMS) - Вимоги та настанови щодо застосування, ISO 14004 - EMS - Загальні настанови щодо принципів, систем та засобів забезпечення, ISO 14014 - Наставови щодо визначення «початкового рівня» екологічної ефективності підприємства. Повинно використовуватися перед створенням формальної системи екологічного менеджменту).*

*2. Стандарти, що встановлюють інструменти екологічного контролю і оцінки (ISO 14010 - Наставови з екологічного аудиту - Загальні принципи екологічного аудиту, ISO 14011/1 - Наставови з екологічного аудиту - Процедури аудиту - Аудит систем екологічного менеджменту, ISO 14012 - Наставови з екологічного аудиту - Критерії кваліфікації екологічних аудиторів, ISO 14031 - Наставови щодо оцінки екологічних показників діяльності організації).*

*3. Стандарти, орієнтовані на продукцію (ISO 14020 (Серія документів) - Принципи екологічного продукції, ISO 14040 (Серія документів) - Методологія «оцінки життєвого циклу» - екологічної дії, пов'язаної з продукцією, на всіх*

стадіях її життєвого циклу, ISO 14050 - ISO 14060 - Настанови з обліку екологічних аспектів в стандартах на продукцію).

Найважливішими з нової версії стандартів ISO серії 14000, які побачили світ у 2004 році, є: *14001:2001 «Системи екологічного управління. Вимоги та настанови щодо застосування»* є вимоги до системи екологічного менеджменту, яка створює основу для управління від діяльності організації на довкілля і постійного підвищення ефективності її менеджменту.

*ISO 14004:2004 «Системі екологічного управління. Загальні настанови щодо принципів, систем та засобів забезпечення»* - встановлює вимоги стосовно заснування, застосування, підтримки і вдосконаленню системи управління довкіллям та її координації з іншими системами управління.

Головне призначення цього стандарту - надати допомогу організаціям, які мають намір запровадити або поліпшити систему екологічного управління і завдяки цьому покращити свої екологічні характеристики.

Аналогічні ISO 14001:2001 та ISO 14004:2004 стандарти прийняті в Україні (ДСТУ ISO 14001:2006 та ДСТУ ISO 14004:2006).

*Сутність стандарту ISO 19011:2002*

Міжнародні стандарти ISO серій 9000 та 14000 підкреслюють важливість аудиту як управлінського засобу моніторингу і перевіряння фактичного впровадження політики організації у сфері якості і (або) її екологічної політики. Аудити також є невід'ємною частиною таких видів діяльності з оцінювання відповідності, як сертифікація/реєстрація сторонніми органами, оцінювання ланцюга постачання і нагляд.

Рекомендації щодо здійснення аудиту систем управління якістю і систем управління навколишнім середовищем містить стандарт ISO 19011 - ДСТУ ISO 19011:2003 «Настанови щодо здійснення аудитів систем управління якістю і (або) екологічного управління».

Цей стандарт містить настанови щодо управління програмами аудиту, проведення внутрішніх чи зовнішніх аудитів систем управління якістю і (або)

екологічного управління, а також настанови щодо компетентності та оцінювання аудиторів.

Викладені в цьому стандарті настанови не є жорсткими. У тексті стандарту зазначено, що використання цих настанов може різнитися залежно від розміру, характеру діяльності та складності організації, яка піддана аудиту, а також від цілей та сфери аудитів, що проводять.

Розрізняють внутрішні і зовнішні аудити. Внутрішні аудити, які іноді називають «аудити першою стороною», проводяться для внутрішніх потреб самою організацією або за її дорученням і можуть становити основу для декларування організацією своєї відповідності. До зовнішніх аудитів належать ті, що їх звичайно називають «аудити другою стороною» або «аудити третьою стороною». Аудити другою стороною проводяться сторонами, що мають певний інтерес до діяльності організації, наприклад, замовниками або іншими особами за їхнім дорученням. Аудити третьою стороною проводяться зовнішніми незалежними організаціями. Ці організації здійснюють сертифікацію чи реєстрацію на відповідність вимогам, наприклад вимогам ISO 9001 та ISO 14001.

Якщо системи управління якістю та навколишнім середовищем перевіряють разом, це називають «комбінованим аудитом». Якщо дві чи декілька організацій здійснюють разом аудит одного об'єкта аудиту, це називається «спільним аудитом».

Здійснення аудиту характеризується застосуванням низки принципів. Це робить аудит ефективним та надійним засобом підтримування політики керівництва та його методів управління, а також забезпечення інформацією, на основі якої організація може вживати заходи щодо поліпшення своєї діяльності.

Наведені нижче принципи стосуються аудиторів:

а) *етичність поведінки: основа професіоналізму* - справедливість, невідкупність, дотримання конфіденційності та розсудливість є суттєві для здійснення аудиту;

б) *чесність у поданні результатів: зобов'язання правдиво і точно звітуватися* - дані аудиту, висновки аудиту і звіти аудиту правдиво і точно відображають аудиторську діяльність. У звітах наводять суттєві перешкоди, які мали місце під час аудиту, а також неузгоджені розбіжності між групою з аудиту та об'єктом аудиту;

в) *належна професійна ретельність: вміння старанно та розсудливо здійснювати аудит* - аудитори діють ретельно у відповідності з важливістю виконуваного ними завдання і довіри до них з боку замовників аудиту та інших зацікавлених сторін. Наявність необхідної компетентності є важливим фактором. Наведені далі принципи стосуються аудиту, який, за визначенням, є незалежним та систематичним;

г) *незалежність: основа неупередженості аудиту та об'єктивності висновків аудиту* - аудитори є незалежними від діяльності, аудит якої проводять, неупередженими і непричетними до конфлікту інтересів. Аудитори зберігають об'єктивність мислення протягом всього процесу аудиту для забезпечення того, щоб дані та висновки аудиту базувалися лише на доказі аудиту.

д) *підхід, що базується на доказі: раціональний метод формування надійних та відтворюваних висновків аудиту в систематичному процесі аудиту* - доказ аудиту уможливорює його перевіряння. Він базується на частині наявної інформації, оскільки аудит проводять протягом обмеженого періоду часу і за обмежених ресурсів. Належне використання відібраної інформації тісно пов'язане з довірою, яку можуть викликати висновки аудиту.

#### *Сутність стандарту ISO 13485:2003*

Міжнародний стандарт ISO 13485:2003 «Вироби медичні. Система менеджменту якості. Регулюючі системні вимоги», перекликається і містить, усі основні вимоги ISO 9001:2000 до систем менеджменту якості підприємства, включаючи розробки нових видів продукції (послуг).

Крім вимог ISO 9001:2000 в стандарт включені специфічні вимоги для компаній, що випускають продукцію медичного призначення, як наприклад:

вимоги до гігієни персоналу, устаткування і приміщень; вимоги до складських приміщень; механізм відкликання продукції з ринку, якщо знайдено її негативний вплив на людину і т.д.

За даним стандартом термін «медичні вироби» включає будь-який інструмент, апарати, прилади, матеріали та інші предмети, які використовуються самостійно або в комбінації (включаючи програмне забезпечення для бездоганного функціонування медичного виробу) з метою:

діагностики, попередження, спостереження, лікування або знеболення захворювань та ін.

Аналогічний ISO 13485:2003 стандарт прийнятий в Україні (ДСТУ ISO 13485:2005).

### **Тестові завдання:**

1. Першою системою управління якістю була:

- а) Система Ф.Тейлора;\*
- б) Система В. Шехарта;
- в) Система Кросбі;
- г) Система Г. Тагуті;
- д) Система А. Фідженбаумом

2. Головою Генеральної асамблеї є:

- а) президент ;\*
- б) генеральний секретар;
- в) виконавчий директор;
- г) головний секретар;
- д) генеральний директор

3. Автором «програми нульових дефектів» є:

- а) П. Кросбі;\*
- б) В. Шехарт;
- в) Дж. Джуран;
- г) К. Ісікава;
- д) Г. Тагуті



4. Принципи управління якістю були сформульовані:

- а) Е. Демінгом;
- б) А. Фідженбаумом;
- в) Г. Тагуті;
- г) В. Шехарт;
- д) К. Ісікавою\*

5. Автором концепції постійного покращення якості (Annual Quality Improvement - AQI) є:

- а) Дж. Джуран;\*
- б) Г. Тагуті;
- в) В. Шехарт;
- г) П. Кросбі;
- д) Ф.Тейлор \

6. Основи статистичного управління якістю були закладені у:

- а) США;\*
- б) Японії;
- в) Великобританії;
- г) Німеччині;
- д) Франції

7. Поняття тотального (всезагального) контролю якості (Total Quality Control - TQC) було введено:

- а) А. Фідженбаумом; \*
- б) В. Шехартом;
- в) Р.Л. Джонсом;
- г) П. Кросбі;
- д) К. Ішікавою

8. Міжнародна організація зі стандартизації розпочала функціонувати у:

- а) 1947 році;\*
- б) 1946 році;
- в) 1955 році;

г) 1986 році;

д) 1991 році

9. Найвищим органом Міжнародної організації зі стандартизації є:

а) Генеральна асамблея;\*

б) Рада;

в) Сенат;

г) Секретаріат;

д) З'їзд

10. У перерві між сесіями Міжнародною організацією зі стандартизації керує:

а) Рада;\*

б) Секретаріат;

в) Технічний комітет;

г) Дорадчий комітет

д) Виконавчий комітет

## **Тема. Нормативна документація виробничого фармацевтичного підприємства. Стандартні робочі (операційні) процедури як елемент функціонування систем якості**

**Мета:** узагальнення знань щодо документації виробничого фармацевтичного підприємства та призначення стандартних операційних процедур.

### **Основні навчальні питання :**

1. Нормативна документація.
2. Види основних документів на різних рівнях при виробництві лікарських засобів.

### **Інформаційний матеріал:**

**Нормативна документація** – документи, які встановлюють правила, загальні принципи чи характеристики різних видів діяльності або їхніх результатів.

Вимоги до документації фармацевтичних підприємств відображені в правилах ЄС: «Настанова по GMP для лікарських препаратів», розділ 4 (документація), а також у низці національних настанов: «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація» (42-01-2003); «Настанова з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування і критерії прийнятності» (42-3.2:2004) та ін.

Класифікація документації фармацевтичних підприємств:

1) документи із зовнішніх джерел (закони, нормативні документи, державні галузеві стандарти (ДСТУ), галузеві стандарти (ГНД), технічні умови (ТУ), методичні рекомендації (МР);

2) документи внутрішні, розроблені та затверджені на підприємстві. Основний принцип GMP: «Виробнича документація повинна відображати всі заходи, що виконуються з виробництва готової продукції та забезпечення її якості з моменту постачання початкової сировини до відвантаження продукції споживачеві та, у разі потреби, її відкликання з ринку».

Розгорнута класифікація нормативної документації фармацевтичних підприємств наведена в таблиці:

Рівні значущості документації фармпідприємств	
<b>Рівні</b>	<b>Вид документа</b>
	Настанова щодо якості
Основна документація	Стратегічний план розвитку підприємства
1-й рівень	Основний план валідації
	Досьє виробничої ділянки
	Загальноорганізаційні інструкції із системи якості
	Технічні регламенти (ТхР)
Обов'язкова реєструюча документація	Технологічні регламенти (ТР)
	Стандарти підприємства (СТП)
	МКЯ
2-й рівень	Досьє на кожен ЛП, що випускається
	Технологічні інструкції та інструкції щодо упаковки
	Специфікації
	Стандартні робочі інструкції (основні й допоміжні)
Обов'язкова регламентуюча документація	Форми протоколів для реєстрації проведення процесів
	Стандартні операційні процедури (СОПи)
	Форми протоколів кваліфікації й валідації
3-й рівень	Інструкції з техніки безпеки
	Протоколи виробництва серії та упаковки продукції
	Протоколи стадій (маршрутні карти, операційні листи)
	Звіти (з валіфікації устаткування, з валідації процесів, приміщень, персоналу, з інспекції постачальників, з перевірки претензій споживачів)
Первинна (робоча) документація	Первинні дані (журнали, записи),
4- рівень	Роздруки реєструючої апаратури

## *I-й рівень документації*

*Керівництво з якості* – основний документ системи якості. Мета Керівництва з якості в тому щоб переконати споживача (партнера) або аудитора в тому, що підприємство дійсно відповідає всім вимогам стандарту ДСТУ ISO 9001 – 2001 або GMP. Воно повинно містити опис системи якості і складових її підсистем (планування якості, управління якістю, забезпечення якості і поліпшення якості).

*Стратегічний план розвитку підприємства* - документ, в якому формулюються головні цілі підприємства на перспективу, конкретні завдання, прив'язані за часом і ресурсами та загальна стратегія досягнення поставлених цілей.

*Підприємство* має саме визначити і прогнозувати параметри зовнішнього середовища, асортимент продукції і послуг, ціни постачальників, ринку збуту, а най головніше, - визначити довгострокові цілі, стратегію їх рішення. У загальному вигляді структура стратегічного плану може бути наступною:

- *Пропозиції* про характер змін зовнішнього середовища, тенденцій розвитку галузі, положення підприємства в галузі.
- Стратегічні цілі підприємства: місія, основні довготривалі цілі розвитку і фінансові завдання
  - Загальна стратегія.
  - План дій із створення конкурентних переваг.
  - Функціональні підтримуючі стратегії: виробництво, маркетинг і збут; фінанси; людські ресурси та інші.

*Ключові елементи програми валідації повинні бути чітко визначені та задокументовані в основному плані валідації (validation master plan – VMP) відповідних документах.*

*Основний план валідації* є узагальнюючим документом і має бути лаконічним, точним і чітким. Він має містити щонайменше наступну інформацію:

- *Політика валідації;*

- *Організаційна структура діяльності щодо валідації;*
- *Короткий опис технічних засобів, систем, обладнання та процесів, що підлягають валідації;*
- *Планування та складання графіків;*
- *Контроль змін;*
- *Посилання на існуючі документи;*

Дос'є виробничої ділянки (Site Master File) – документ, підготовлений виробником, який містить спеціальну і фактичну інформацію про дотримання вимог GMP при виробництві або контролі лікарських засобів на даній ділянці, а також про будь-які тісно взаємозв'язані роботи в суміжних і сусідніх будівлях. Якщо на даній ділянці здійснюється тільки частина операцій по виробництву і контролю лікарських засобів, то дос'є виробничої ділянки складає частина звіту інспектора про проведену інспекцію на відповідність вимогам GMP.

Дос'є виробничої ділянки має бути коротким, наскільки це можливо, і його об'єм не повинен перевищувати 25-30 сторінок формату А4. Всі листи мають бути пронумеровані; кожен лист повинен мати номер редакції і термін дії. Кожна частина (1-9) дос'є повинно починатися з нового листа, щоб його можна було актуалізувати і замінювати відповідні листи. По можливості, замість опису слід використовувати прості плани, малюнки, схеми, які мають бути розміщені на листі формату А4. Об'єм описової частини має бути обмежений. Якщо потрібна докладніша інформація, то вона має бути дана інспектором у відповідній частині *його* звіту.



### *II-й рівень документації - обов'язкова реєструюча документація*

До цього рівня документації відносять обов'язкову реєструючу документацію: технічні регламенти, технологічні регламенти, стандарти підприємства, аналітичну нормативну документацію, дос'є на кожний вироблений ЛЗ.

Вимоги до технології виробництва включаються до двох регламентів — ТР, що стосується виробництва конкретного найменування продукції, та ТхР, що містить вимоги до комплексу обладнання та його безпечної експлуатації на цій виробничій дільниці, у цьому цеху. Регламент — нормативний документ, що встановлює вимоги до технологічних процесів, технологічного обладнання й приміщень, пов'язаних з якісним виготовленням продукції при дотриманні умов охорони праці та навколишнього середовища. ТР (див. Технологічний регламент) є документом, який дає право на виготовлення ЛП, одержання дозволу до його медичного застосування, затвердження МКЯ та реєстрації препарату. Дія ТР поширюється на виробництво конкретного ЛП за умов наявності ТхР. У ТР посилання на ТхР обов'язкове. ТхР виробництва — нормативний документ, у якому для конкретного комплексу технологічного обладнання викладені умови, що забезпечують випуск напівпродуктів або ЛП у

певній лікарській формі та заданій якості, умови ефективної й безпечної експлуатації обладнання та вимоги щодо охорони навколишнього середовища. Виготовлення продукції з метою реалізації чи проведення клінічних випробувань повинно здійснюватися тільки на основі затвердженого ТР при наявності на виробництві затвердженого ТхР. Вимоги чинних регламентів (ТР та ТхР) є обов'язковими, як такі, що гарантують якість виготовленої продукції, раціональне безпечне проведення технологічних процесів, збереження обладнання, виключення можливості виникнення аварій і забруднення навколишнього середовища. Дія ТхР поширюється на підготовку виробничих (лабораторних, дослідно-промислових і промислових) приміщень і персоналу до роботи; створення необхідних санітарно-гігієнічних умов виробництва; виконання заходів, пов'язаних з охороною праці, технікою безпеки, пожежною безпекою, охороною навколишнього середовища; кваліфіковану ефективну експлуатацію обладнання, що гарантує одержання ЛЗ відповідно до вимог МКЯ. ТхР розробляється для лабораторних, модельних і стендових установок, дослідних і дослідно-промислових дільниць, промислових установок, цехів, дільниць. Вимоги до змісту ТхР: загальна характеристика виробництва; апаратурна схема, специфікація обладнання та контрольно-вимірювальних приладів (КВП); експлуатація технологічного обладнання та КВП; загальна схема системи контролю якості; безпечна експлуатація виробництва та охорона навколишнього середовища; загальний перелік виробничих інструкцій; інформаційні матеріали (додатки про технічний стан виробництва, інформаційні додатки про ЛП, протоколи валідації виробництва). Друга частина розділу ТхР «Інформаційні матеріали» комплектується інформаційними додатками з кожного виду продукції, що випускається. При впровадженні нового виду продукції одночасно вноситься інформаційний додаток за черговим номером. Вимоги до інформаційних додатків та їх зміст викладені у тексті розділу «Інформаційні матеріали». Термін дії ТхР — 7 років.

Стандарт підприємства (СТП) - документ, який розробляють на конкретному підприємстві на продукцію (процеси, послуги), яку виготовляють



(здійснюють, надають). СТП не повинні суперечити обов'язковим вимогам державних і галузевих стандартів. Стандарт підприємства затверджується та використовується тільки на конкретному підприємстві. Він повинен складатися з таких розділів:

- сфера застосування:
- нормативні посилання:
- визначення, позначення та скорочення
- вимоги

При необхідності можуть наводитися додатки.

Розроблення стандарту підприємства включає порядок розробки, узгодження, затвердження, реєстрації, видання, застосування, перегляду, внесення змін та відміни стандартів підприємства.

Стандарт підприємства затверджує посадова особа, якій надано на це право, підписом під «Затверджено» на титульному листі стандарту підприємства або наказом з датою введення стандарту підприємства в дію. Стандарт підприємства не підлягає реєстрації в органах Держстандарту України.

Методи контролю якості - матеріали якості лікарського засобу, які описують методики аналізу лікарського препарату, встановлюють його якісні і кількісні показники, їх допустимі межі, вимоги до його умов зберігання, транспортування, терміну придатності тощо, що дає можливість контролювати його якість. У текст МКЯ включають тільки ті розділи, які визначають якість даного препарату. У разі потреби допускається введення додаткових розділів із заголовками, що відтворюють їх зміст. З метою запобігання дублювання допускається об'єднання окремих розділів. Якщо метод виміру (контролю) або іншої процедури, викладений у Державній фармакопеї, зарубіжній фармакопеї або в діючому нормативному документі, у підрозділах наводять відповідне посилання. У специфікації на лікарський препарат стисло викладають вимоги до якості препарату і методів його контролю.

*Реєстраційне досьє* - комплект документів, які стосуються матеріалів доклінічного вивчення, клінічних випробувань лікарського засобу та їх експертиз; фармакопейної статті або матеріалів щодо методів контролю якості лікарського засобу, проекту технологічного регламенту або відомостей про технологію виробництва; зразків лікарського засобу та його упаковки; інших матеріалів, які характеризують ефективність, безпечність та якість лікарського засобу.

Відповідно до діючого законодавства в Україні одночасно діють два формати досьє: це «спрощений» формат та «модульна ЗТД» (Загальна технічна документація - Common Technical Documentation) формат

#### Структура реєстраційного досьє

«спрощеного» формату	ЗТД формату
Частина I. Резюме досьє.	Модуль 1. Адміністративна інформація
Частина II. Хімічна, фармацевтична та біологічна документація.	Модуль 2. Резюме ЗТД Модуль 3. Якість
Частина III. Фармакологічна та токсикологічна документація.	Модуль 4. Звіти про доклінічні дослідження Модуль 5. Звіти про клінічні дослідження
Частина IV. Клінічна документація.	

*Пропис* - інформація про склад, технологію вироблення, контроль якості та застосування лікарського засобу, наведеного у переліку лікарських засобів, що виробляються згідно із затвердженими прописами.

*Розробку пропису* на традиційний лікарський засіб здійснюють спільно ДП «Державний фармакологічний центр» та Фармакопейний комітет МОЗ України. Пропис повинен включати такі розділи: «Склад», «Технологія виробництва», «Діючі та допоміжні речовини», «Специфікація готового лікарського засобу», «Методи контролю», та «Інструкція для медичного застосування».

*Обов'язкова регламентуюча документація (III рівень документації):*  
*технологічні інструкції та інструкції з упакування*

На кожний препарат, що виробляється, і кожний об'єм серії необхідно мати виробничу рецептуру і технологічні інструкції, які повинні бути офіційно затверджені.

*Виробничі рецептури, технологічні інструкції та інструкції з пакування* - документи, які містять відомості про всю вихідну сировину, яка використовується, та установлюють всі технологічні процеси та операції з пакування. Допускається об'єднувати виробничу рецептуру і технологічні інструкції в один документ (технологічний регламент).

Виробнича рецептура має включати:

- найменування продукції з посиланням на код продукції відповідно до її специфікації;
- опис лікарської форми, сили дії препарату (активності, концентрації або маси лікарської речовини) і об'єму серії;
- перелік усієї вихідної сировини, що використовується, з указівкою кількості кожної, позначеної присвоєним їй найменуванням, і посилання, унікальне для цієї сировини; також повинна бути наведена всяка речовина, що може зникнути в ході технологічного процесу;
- дані про очікуваний вихід готової продукції з указівкою припустимих меж і виходи відповідної проміжної продукції, де це можливо.

Технологічні інструкції мають включати:

- дані про місце проведення процесу й основне обладнання, що застосовується;
- методи або посилання на методи, що використовуються для підготовки найнеобхіднішого обладнання (наприклад: очищення, монтаж, калібрування, стерилізація);
- технологічні інструкції, що докладно описують кожну дію (наприклад: перевірку сировини, попередню обробку, порядок завантаження сировини, час змішування, температурні режими);
- інструкції з усякого контролю в процесі виробництва з вказівкою граничних значень;

- при необхідності, вимоги до зберігання нерозфасованої продукції, включаючи тару, маркування і спеціальні умови зберігання, де це потрібно;
- усі обов'язкові особливі застережні заходи.

Розділи виробничої рецептури і технологічних інструкцій повинні відповідати порядку виконання основних виробничих операцій.

Перший розділ повинен включати інформацію про підготовку виробництва, а саме: очищенню, підготовці устаткування, сировини і т.п. Замість повного опису всіх процедур і контролів, що виконуються в процесі підготовки виробництва, можна приводити посилання на методики, в яких все це докладно викладене. Приводять перелік всього використовуваного устаткування, причому кожна одиниця устаткування повинна мати ідентифікаційний номер.

Обов'язково необхідно вказати всі речовини, які використовуються в технологічному процесі, код, унікальний для кожної з цих речовин, а також необхідна кількість для виробництва серії. Крім того, рекомендується указувати номери серій, посилання на специфікації і методики випробувань, дати видачі дозволу на використання і/або номер сертифікату якості (аналітичного паспорта). Необхідно привести також зведення про очікуваний вихід готової продукції з вказівкою допустимих меж.

Якщо доцільно, можна привести схему технологічного процесу.

Далі йдуть технологічні інструкції для кожної стадії і операції технологічного процесу, які в даному прикладі лише позначені.

У технологічних інструкціях необхідно описати кожну дію на даній стадії, послідовність дій і технологічні параметри процесу (наприклад: перевірку початкової сировини, порядок завантаження початкової сировини, час змішування, температурні режими і ін.). Слід привести всі точки контролю в процесі виробництва з посиланнями на методики, у відповідності, з якими здійснюють цей контроль.

У технологічних інструкціях необхідно також вказати дії персоналу при виникненні відхилень від заданих параметрів або порушенні стандартного ходу виконання операцій.

Інформація про кожну технологічну стадію повинна закінчуватися відомостями про очікуваний вихід продукції з вказівкою допустимих меж; при необхідності включають вимогу складання балансу на даній стадії технологічного процесу.

На завершення необхідно привести посилання на методики видалення відходів і очищення приміщень і устаткування, а також зразки етикеток, якими маркують проведену продукцію на період очікування результатів аналізу. Слід вказати статус продукції «в карантині», а також умови її зберігання (включаючи тару, маркування і спеціальні умови).

По стадіях технологічного процесу у вигляді окремих пунктів мають бути описані заходи щодо охорони праці і техніки безпеки, що безпосередньо стосуються виробництва даної продукції. При необхідності мають бути подані посилання на нормативні документи (інструкції) по охороні праці і техніці безпеки, вимоги яких також необхідно дотримувати при веденні описаного технологічного процесу.

Інструкції з пакування. Для кожного препарату, розміру і типу пакування слід мати офіційно затверджені інструкції з пакування. Як правило, вони мають включати таку інформацію або містити посилання на неї:

- найменування препарату;
- опис його лікарської форми і сили дії (активності, концентрації або маси лікарської речовини), де це необхідно;
- кількість препарату в остаточному пакуванні, виражену в штуках, масі або об'ємі;
- повний перелік усіх пакувальних матеріалів, необхідних для серії стандартного розміру, включаючи кількості, розміри і типи з вказівкою коду або номера, що відносяться до специфікацій на кожний пакувальний матеріал;
- при необхідності, зразок або копію відповідних друкованих пакувальних матеріалів і зразки, на яких показано, куди ставити номер серії і термін придатності продукції;

- особливі застережні заходи, які підлягають дотриманню, включаючи ретельну перевірку зони й обладнання для того, щоб засвідчитися в очищенні лінії перед початком роботи;
- опис процесу пакування з усіма основними допоміжними операціями і обладнанням, що використовується;
- докладний опис контролю в процесі виробництва з інструкціями щодо відбору проб і припустимих граничних значень.

Аналогічно складають інструкції по упаковці серії. Необхідними є наступні дані:

- теоретичний вихід – кількість готової продукції;
- дати (час) початку і закінчення всього процесу упаковки, який регламентується даним документом;
- кількість отриманої нерозфасованої продукції і необхідні для її упаковки матеріали з вказівкою номера серії і/або сертифікату якості (аналітичного паспорта).
- Мають бути приведені дані про приміщення (код) і найважливіше використане устаткування (найменування, тип і номер). У інструкції повинна міститися вказівка про необхідність ідентифікації пакувальної лінії відповідною ідентифікаційною етикеткою.
- Інструкції по упаковці, як правило, слід починати і закінчувати інформацією про очищення приміщення і устаткування з посиланням на відповідні методики по очищенню.

У інструкції по упаковці має бути даний опис пакувального матеріалу і представлені зразки друкарського матеріалу.

Мають бути приведені або повний опис процесу упаковки, або посилання на методики, які регламентують виконання конкретних операцій.

Необхідно привести всі параметри процесу і точки контролю в процесі виробництва з посиланням на методики, відповідно до яких слід здійснювати контроль. Контроль процесу упаковки може включати перевірку: загального виду упаковки, фасування відповідної продукції у відповідний пакувальний

матеріал, правильності нанесення друку на упаковці, правильності роботи пристроїв контролю на лінії і т.п. Необхідно вказати, що пробні зразки продукції, узяті з пакувальної лінії, не слід повертати назад.

У документі має бути відбита організація порядку отримання, передачі та здачі продукції і супутньої документації.

У інструкціях з упаковки повинно бути вказано, що маркіровані пакувальні матеріали, які залишилися, підлягають знищенню за відповідною методикою зі складанням протоколу знищення, а повернення на склад пакувальних матеріалів, на які не був проставлений номер серії, здійснюють по відповідній методиці і супроводжують протоколом повернення.

Інструкції по упаковці повинні завершуватися вказівкою про підведення балансу між кількістю нерозфасованої продукції, пакувальних матеріалів і отриманої готової продукції. Має бути передбачене підтвердження виконання кожної операції підписом виконавця і контролюючої особи.

У вигляді окремих пунктів при необхідності мають бути передбачені заходи щодо охорони праці і техніки безпеки.

Виробнича рецептура, технологічні інструкції й інструкції по упаковці мають бути оформлені як офіційні документи з вказівкою найменування підприємства і його структурного підрозділу (цеху), назви препарату і його коди, розміру серії та теоретичного виходу, номера документа і номера версії, ким розроблений і узгоджений документ. Кожна сторінка має бути пронумерована з вказівкою загального числа сторінок, необхідно залишити місце для вказівки дати ведення процесу, номери серії і для підписів. Кожен документ має бути датований і завірений підписами фахівців, що відповідають за виробництво і контроль якості. Оригінал документа зберігають в призначеному місці відповідно до встановленого порядку, а завірнені копії оформляють для кожного виробничого циклу.

Кожне підприємство відповідно до власної методики і номенклатури лікарських засобів, що випускається ним, може по-своєму оформляти

технологічну документацію. При цьому необхідно лише, щоб були враховані всі вимоги до змісту цих документів.

Як правило, документи слід складати у вигляді бланків, щоб по ходу технологічного процесу можна було занести всі дані, що стосуються як виконання конкретних операцій, так і контролю параметрів технологічного процесу. Такі заповнені, підписані і затверджені документи складають частину протоколів виробництва і упаковки серії, огляд яких необхідно проводити після закінчення виготовлення серії, а дані враховувати разом з результатами випробувань готової продукції при видачі дозволу на випуск.

**Специфікації** - документи, які докладно описують вимоги, яким мають відповідати основна сировина, допоміжні і пакувальні матеріали; напівпродукти, які використовують, або одержують в процесі виробництва; готова продукція; персонал; технологічне устаткування; інженерні системи (вентиляційні, водопідготовки і тому подібне); виробничі приміщення в ході виробництва.

У специфікації вказують всі критерії об'єкту, за якими контролюється його якість. Специфікації можуть встановлювати суворіші вимоги до об'єктів і їх якості за відповідні фармакопейні вимоги, які визначаються конкретним технологічним процесом.

Відповідальність за розробку і актуалізацію специфікацій покладена на Інженера з відділу контролю якості. Термін дії першої версії специфікації зазвичай 2-3 місяці. За нею документ проходить адаптацію (т.з. перевірку на практиці). Подальші версії переглядаються в рамках щорічного перегляду документації системи якості, що контролюється Інспектором з контролю документації відділу управління якістю.

Для специфікацій на сировину, допоміжні і пакувальні матеріали необхідно передбачити оперативний взаємозв'язок з Реєстром затверджених постачальників.



Вимоги до оформлення специфікацій, підприємство встановлює самостійно, але необхідно враховувати всі вимоги, що пред'являються до контрольованих документів.

Таким чином, на підприємстві повинні бути відповідно санкціоновані і датовані специфікації на вихідну сировину, пакувальні матеріали і готову продукцію, технологічне устаткування, інженерні системи (вентиляційні, водопідготовки і т.п.), приміщення, персонал, а при необхідності - специфікації на проміжну та нерозфасовану продукцію.

Специфікації на вихідну сировину і первинні або друковані пакувальні матеріали повинні містити наступні пункти:

- опис матеріалів, що включає:
- присвоєне найменування і посилання на внутрішній код;
- посилання на монографію фармакопеї при її наявності;
- назви затверджених постачальників і, якщо це можливо, виробника продукції;
- зразок друкованих матеріалів;
- вказівки щодо відбору проб і проведення випробувань або посилання на методики;
- вимоги до якісного і кількісного визначення з указівкою допустимих меж;
- умови зберігання і застережні заходи;
- максимальний період зберігання до повторного контролю.

Якщо проміжну і нерозфасовану продукцію закупають чи збувають, або якщо дані про проміжну продукцію використовують для оцінки готової продукції, повинні бути *специфікації на проміжну і нерозфасовану продукцію*, які є подібні до специфікацій на вихідну сировину, або на готову продукцію.

Специфікації на готову продукцію мають включати наступні пункти:

- присвоєне найменування продукції та посилання на код;
- склад або посилання на нього;
- опис лікарської форми і докладні відомості про пакування і маркування;

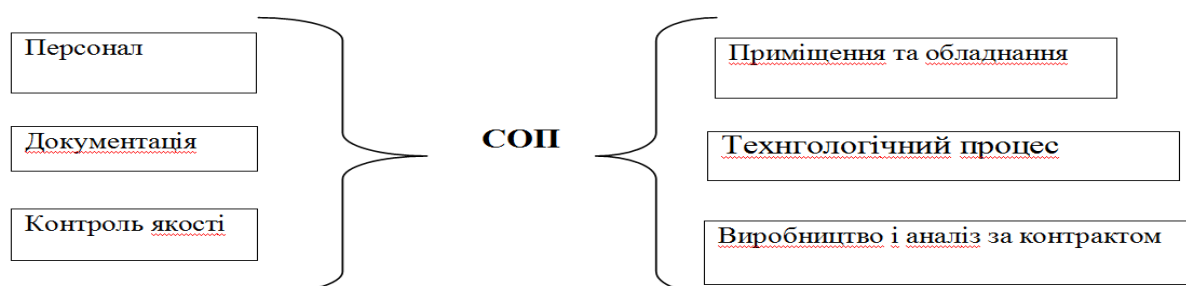
- вказівки щодо відбору проб і проведення випробувань або посилання на методики;
- вимоги до якісного і кількісного визначення з указівкою допустимих меж;
- умови зберігання і особливі застережні заходи при користуванні, коли це необхідно;
- термін придатності.

*Стандартна робоча (операційна) процедура (СРП або СОП)* - докладна («покрокова») письмова інструкція, що описує конкретні стандартні дії (операції), що виконуються окремими виконавцями в рамках єдиного процесу.

Для складання переліку СРП, необхідно, перш за все, проаналізувати документацію 2-го рівня (Стандарти підприємства, Регламенти і АНД), і скласти перелік всіх передбачених в них видів робіт і контрольних процедур. У перелік необхідно включити всі процедури без виключення аж до санітарно-гігієнічної обробки місць загального користування.

Як правило методики розробляються в декількох версіях - перша, строком на 3 місяці, друга - 5 років, при внесенні змін з'являються третя, четверта і т.п. Оригінал поточної версії методики слід зберігати відповідно до встановленого порядку, а копії передавати в структурні підрозділи, в яких застосовують дану методику. Методиками повинні керуватися фахівці, відповідальні за виконання описаних в них операцій; методики також слід використовувати для навчання нових операторів, які здійснюватимуть дану роботу. На підприємстві повинні здійснюватися заходи, що дозволяють гарантувати, що методики введені в дію і виконуються належним чином.

Рекомендовані стандартні робочі (операційні) процедури



Порядок розробки, оформлення, узгодження, затвердження і внесення змін в СРП суворо регламентований. Зовнішнє оформлення СРП вимагає єдності стилю. Зазвичай, стандартна робоча (операційна) процедура містить наступні розділи:

- назву;
- мету виконання процедури;
- відповідального виконавця (тобто працівника, який безпосередньо виконує багато операцій в рамках процедури);
- умови, при яких починається виконання процедури;
- перелік технічних засобів, які використовуються;
- порядок виконання процедури;
- результат виконання процедури і форма його уявлення;
- нормативно-довідкову інформацію;
- матрицю відповідальності (*рекомендований*);
- потокову діаграму (блок-схема) процесу (*рекомендований*).

При розробці СРП слід дотримуватися рекомендацій, наведених на схемі:



Всі СРП обов'язково узгоджуються з Відділом управління якістю. На другій і всіх подальших сторінках в нижньому колонтитулі передбачаються три обов'язкові підписи – розробника, перевіряючого і особи, яка узгоджує процедуру. Затверджена стандартна робоча процедура передається Інспектору з контролю документації відділу управління якістю.

*Методики (стандартні робочі методики)* дають вказівки для виконання визначених операцій, наприклад: очищення, перевдягання, контролю

навколишнього середовища, відбору проб, випробування, експлуатації обладнання. Методика має бути складена з урахуванням того, що її читатимуть фахівці, підготовлені для виконання даної процедури, тобто ті, що володіють необхідними теоретичними знаннями.

Як правило, перший проект методики повинен складати фахівець, що виконує процедуру, або той, хто добре її знає. Проект повинен включати детальну інформацію і тимчасові рамки виконання різних етапів. Уповноважені особи, які контролюють складання методики, повинні перевіряти її зміст і завершеність, а фахівці з відділів контролю якості і забезпечення якості підтверджувати відповідність всім вимогам регуляторних уповноважених органів, викладених в нормативних документах.

Методики повинні містити інформацію про мету і сферу застосування, виконавців, строки виконання, матеріали та устаткування, що мають бути використані, порядок протолювання та реєстрації виконання.

Крім того, в методиці мають бути вказані найменування підприємства і, при необхідності його структурного підрозділу (відділу), номер (код) і назва методики, номер версії і при необхідності номер документа, замість якого вводиться дана методика, ким документ розроблений, виданий і затверджений, дати твердження і введення в дію.

Як правило, повністю цю інформацію приводять на першій сторінці, а на подальших вказують тільки найменування підприємства, номер (код) і коротку назву методики та номер версії. Сторінки методики послідовно нумерують з вказівкою загального числа сторінок.

До цього рівня документації також відносять різні форми бланків протоколів, актів, посадові інструкції персоналу, інструкції з техніки безпеки, охорони праці тощо.

#### *Первинна (робоча) документація (IV рівень документації)*

Будь-яка процедура одержання кожного постачання окремої вихідної сировини, а також первинного і друкованого пакувального матеріалу повинні мати письмові методики і оформлятися протоколом.

Протокол - документ, який документально підтверджує історію кожної серії продукції, включаючи її дистрибуцію, а також всі інші обставини, що стосуються якості готової продукції.

Протоколи одержання повинні включати:

найменування матеріалу на накладній і на тарі;

- внутрішньозаводське найменування і/або код матеріалу;
- дату одержання;
- найменування постачальника і, якщо це можливо, виробника;
- номер серії виробника або довідковий номер;
- загальну кількість і число отриманих пакувальних одиниць;
- номер серії, присвоєний після одержання;
- усякі примітки, що мають відношення до справи (наприклад, щодо стану тари).

Крім цього протоколи повинні бути для:

- *відбору проб*, що містять відомості про особу (и), уповноважену (і) брати проби, про методи й обладнання, що використовуються, кількості, які мають бути відібрані, і всякі необхідні запобіжні заходи, щоб уникнути контамінації матеріалу або будь-якого погіршення його якості;
- *" проведення випробування матеріалів і продукції на різних стадіях виробництва, що описують методи і використовуване обладнання;*
- інших операцій:

-встановлення порядку дозволу і відхилення матеріалів і продукції, зокрема, видачі Уповноваженою(ими) особою(ами) дозволу на випуск готової продукції для продажу

-ведення і зберігання протоколів дистрибуції кожної серії продукції з метою полегшення відкликання цієї серії в разі необхідності

-валідації, монтажу і калібрування обладнання, технічного обслуговування, очищення і санітарної обробки, питань персоналу, включаючи навчання, перевдягання і гігієнічні вимоги, контролю навколишнього середовища,

боротьби з паразитами, шкідливими комахами і тваринами, рекламацій, відкликання, повернення.

Для особливо важливих одиниць виробничого і контрольного обладнання мають бути в наявності чіткі методики з експлуатації. Також для такого обладнання необхідно вести журнали, протоколюючи в них при необхідності всі роботи з валідації, калібрування, технічного обслуговування, очищення і ремонту з указівкою дати й осіб, які виконали ці роботи, а також реєструвати в хронологічному порядку використання найбільш важливого або критичного обладнання і зони, де оброблялася продукція.

На кожен виготовлену серію слід складати і зберігати **протокол виробництва серії**. Він має ґрунтуватися на затверджених документах - виробничій рецептурі і технологічних інструкціях. Спосіб підготовки цих протоколів має бути таким, щоб можна було уникнути помилок при копіюванні. Протокол повинен містити номер виготовленої серії.

Перед початком будь-якого технологічного процесу має бути перевірено і запротокольовано, що устаткування і робоча зона звільнені від попередньої продукції, документів і матеріалів, не потрібних для планованого процесу, і що устаткування є чистим і готовим до експлуатації.

В ході технологічного процесу під час кожної дії, що робиться, інформація про нього має бути запротокольована; після закінчення операцій протокол має бути узгоджений, датований і підписаний особою, відповідальною за технологічний процес; протокол повинен містити наступну інформацію:

- найменування продукції;
- дати і час почала і завершення технологічного процесу, а також основних проміжних стадій (операцій);
- прізвище особи, відповідальної за кожну стадію технологічного процесу;
- прізвище оператора різних важливих етапів технологічного процесу і при необхідності особи, що перевірила кожну з цих операцій (наприклад, зважування);

- номер серії і/або номер сертифікату якості (аналітичного паспорта), а також фактично відважена кількість кожної початкової сировини (включаючи номер серії і кількість будь-якої доданої регенованої або переробленої сировини);
- відомості про будь-яку технологічну операцію, що відноситься до справи, або подію, а також про найважливіше використане устаткування;
- протокол контролів в процесі виробництва і прізвище особи (облич), що виконала(їх) їх, а також отримані результати;
- вихід продукції на різних стадіях виробництва;
- докладні відомості про особливі проблеми; підписаний дозвіл на будь-яке відхилення від виробничої рецептури і технологічних інструкцій.

На кожну виготовлену серію або частину серії слід складати і зберігати **протокол упаковки серії**. Він повинен ґрунтуватися на відповідних частинах інструкцій по упаковці, а спосіб підготовки цих протоколів має бути таким, щоб можна було уникнути помилок при копіюванні. Протокол *повинен містити* номер серії і кількість нерозфасованої продукції, яка має бути упакована, а також номер серії, заплановану кількість готової продукції, яку буде отримано.

Перед початком будь-якої операції з упакування мас бути перевірено і запротокольовано, що устаткування і робоча зона звільнені від попередньої продукції, документів і матеріалів, не потрібних для планованих операцій по упаковці, і що устаткування є чистим і готовим до експлуатації.

Під час кожної дії, що робиться, інформація про нього має бути запротокольована; після закінчення операцій протокол має бути узгоджений, датований і підписаний особою, відповідальною за операції по упаковці, і містити наступну інформацію:

1. найменування продукції;
2. дату (дати) і час операцій по упаковці;
3. прізвище відповідальної особи, що здійснює операцію по упаковці;
4. прізвища операторів різних важливих етапів;

5. протоколи перевірок ідентичності і відповідності інструкціям по упаковці, включаючи результати виробничого контролю;
6. докладні відомості про здійснені операції по упаковці, включаючи посилання на використане устаткування і пакувальні лінії;
7. зразки використаного друкарського пакувального матеріалу, включаючи зразки, що демонструють нумерацію серії, нанесення терміну придатності і будь-яких додаткових друкарських написів;
8. докладні відомості про особливі проблеми або незвичайні події; підписаний дозвіл на будь-яке відхилення від виробничої рецептури і інструкцій по упаковці;
9. кількості і посилання на номер або найменування всіх друкарських пакувальних матеріалів і нерозфасованої продукції, виданих, використаних, знищених або повернутих на склад, а також кількість отриманої продукції для того, щоб скласти відповідний баланс.

Заповнені і підписані протоколи виробництва і упаковки серії підлягають перевірці і затвердженню відповідно до встановленого на підприємстві порядку. Підписи, що затверджують документ ставлять на першій або останній сторінці протоколу, або на кожній сторінці. Залежно від політики підприємства в затвердженні протоколів можуть брати участь керівники виробничого відділу, відділу контролю якості, відділу забезпечення якості і в обов'язковому порядку Уповноважена особа.

Також до цього рівня відносять досье на виробничу серію, маршрутні карти.

Досье на виробничу серію - внутрішньовиробничий документ, що формується на кожну серію препарату і включає наступні записи:

- дозвіл Уповноваженої особи з якості на передачу серії готової продукції на склад готової продукції для реалізації;
- сертифікат якості на серію препарату Держінспекції з якості;
- сертифікат якості на дану серію препарату;



- маршрутні карти (протоколи виробництва, операційні листи) стадій технологічного процесу
- зразки поліграфічної продукції (первинна і вторинна упаковка, групові етикетки) з нанесеним фактичним маркуванням даної серії;
- зразки етикеток маркування статусу продукції, устаткування і приміщень, використаних при виробництві даної серії (*не обоє 'язково*)
- аналітичні листи відділу контролю якості, що дозволяють використання у виробництві сировини, допоміжних матеріалів, друкарської продукції і, при необхідності, напівпродуктів.

Маршрутні карта - внутрішньовиробничий документ, що заповнюється при виробництві кожної серії продукту і включає всю необхідну інформацію для отримання об'єктивного доказу про виконану роботу і досягнуті результати на кожній виробничій операції.

Крім цього до IV рівня документації відносять: звіти з валідації обладнання, процесів, приміщень, персоналу, інспектування постачальників, перевірки претензій споживачів; заповнені протоколи, акти тощо; первинні дані (журнали ВКЯ, записи); роздруківки реєструючої апаратури.

### **Тестові завдання:**

1. Нормативна документація це:

- а) закони;
- б) стандарти;
- в) методичні розробки;
- г) регламенти;
- д) всі відповіді вірні\*

2. Досьє виробничої ділянки:

- а) закони;
- б) стандарти;
- в) методичні розробки;
- г) регламенти;
- д) документ

3. Термін дії ТхР:

- а) 3 роки;
- б) 5 років;
- в) 7 років \*;
- г) 8 років;
- д) 10 років

4. Вкажіть термін дії першої версії специфікації:

- а) тиждень
- б) місяць;
- в) 2-3 місяці \*;
- г) 6 місяців;
- д) рік

5. Вимоги до документації фармацевтичних підприємств відображені в:

- а) «Настанова по GMP для лікарських препаратів»;
- б) «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація» (42-01-2003);
- в) «Настанова з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування і критерії прийнятності» (42-3.2:2004);
- г) всі вище наведені відповіді вірні,\*
- д) немає вірної відповіді

6. Документом, що відноситься до 1 рівня документації є:

- а) стратегічний план розвитку підприємства,\*
- б) технічний регламент (ТхР);
- в) стандарт підприємства;
- г) СОП;
- д) протокол серії

7. До первинної робочої документації відносять:

- а) маршрутні карти \*;
- б) технічні регламенти;
- в) технологічні регламенти;

г) стандартні операційні процедури;

д) стандарти підприємства

8. Термін діє технічних регламентів складає:

а) 7 років;\*

б) 2-3 місяці;

в) 5 років;

г) 3 роки;

д) 10 років

9. Термін дії первинної версії специфікації складає:

а) 2-3 місяці;\*

б) 1 місяць

в) 1 рік;

г) 3 роки;

д) 5 років

## **Тема. Державна фармакопея України та інша АНД. Принцип побудови статей ДФУ, фармакотехнологічні випробування. Загальні статті та монографії фармакопеї України**

**Мета:** поглибити знання щодо змісту Державної Фармакопеї України (загальних статей, положень, монографій, сучасних методів контролю якості лікарських засобів) як головного стандарту фармацевтичної галузі.

### **Основні навчальні питання :**

1. Загальні характеристики Державної фармакопеї України та правові аспекти створення, практичного застосування ДФУ.
2. Основні положення, принципи та структуру, які наведені в ДФУ
3. Монографії на субстанції та готові лікарські форми.

### **Інформаційний матеріал:**

*Загальна характеристика Державної фармакопеї України. Правові аспекти створення та практичного застосування ДФУ*

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», стаття 2, Державна Фармакопея України – це правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів; фармакопейні статті (монографії), а також методики контролю якості лікарських засобів. Фармакопея має законодавчий характер, тобто її вимоги є обов'язковими для усіх підприємств і установ України, що виготовляють, зберігають, контролюють, реалізують і застосовують лікарські засоби. Вона встановлює той рівень вимог до якості лікарських засобів, які держава гарантує своїм громадянам.

Громадяни або організації можуть порівняти ці вимоги з вимогами Фармакопей інших країн, зробити відповідні висновки і вжити відповідні дії.

ДФ - це компроміс між прагненням до максимальної якості ЛЗ з боку держави і суспільства (як споживачів) і реальними можливостями національної промисловості, здатними ц. якість забезпечити.

### *Правова база створення та введення в дію ДФУ*

19.03.97 р. Постанова Кабінету Міністрів № 244 «Про заходи щодо поетапного впровадження в Україні вимог директив Європейського Союзу, санітарних, екологічних, ветеринарних, фітосанітарних норм та міжнародних і європейських стандартів»

29.12.97 р. Україна - спостерігач в Європейській Фармакопеї.

14.03.98 р. Технічне завдання Держко-медбіопрому фармакопейного комітету на розробку ДФУ.

11.06.98 р. Указ Президента України № 615/98 «Про затвердження стратегії інтеграції України до Європейського Союзу».

12.06.98 р. Постанова Кабінету Міністрів України № 852 «Про впровадження механізму адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу».

5.04.00 р. План заходів щодо забезпечення реалізації стратегії інтеграції України до Європейського Союзу на 2000 р: Розпорядження Прем'єр-міністра № 26402/23, розділ 1, підрозділ 2, п. 9 на розробку в 2000 р. ДФУ, гармонізованою з Європейською Фармакопеєю .

12.03.01 р. Наказ Міністра охорони здоров'я № 95 «Про затвердження і введення в дію ДФУ» ДФУ вводиться в дію з 01.10.01 р.

11.07.01 р. Наказ Міністра охорони здоров'я № 281 «Про впровадження Державної Фармакопеї України 1 видання».

ДФУ торкається інтереси різних груп населення та організацій: споживачів, виробників, контролюючих та експертних органів, навчальних закладів та ін..

### *Інтереси промисловості*

ДФУ - відкритий інструмент впливу промисловості на вимоги щодо якості ЛЗ, правова основа її взаємин з реєструючими і контролюючими органами, оскільки вимоги ДФУ для них також обов'язкові. Саме тому в розвинених країнах ці структури чітко відокремлені від ДФУ (хоча їх співробітники і можуть брати участь у розробці Фармакопеї).

Запровадження принципів належної виробничої практики неможливе без підвищення вимог до якості ЛЗ.

Введення до ДФУ нових методів і вимог породжує також потребу в новому обладнанні, яке сприяє розвитку виробництва аналітичного та технологічного оснащення. Саме тому, наприклад, значна частина вимог Європейської Фармакопеї була інспірована промисловістю.

#### *Інтереси експертних і контролюючих органів*

ДФУ - законодавча база для всіх інших нормативних документів, які регулюють якість ЛЗ, правова основа для роботи експертних і контролюючих органів. ДФУ регламентує вимоги до змісту аналітичної нормативної документації, порядок проведення тестів, приготування і використання реактивів, титруванням розчином та ін. ДФУ захищає експертні та контролюючі органи від необгрунтованих звинувачень у суб'єктивізмі.

*Експертиза.* Якщо МКЯ відповідає ДФУ, у разі виявлення недостатності вимог МКЯ для об'єктивного контролю якості ЛЗ, важко пред'явити претензії до експерта. У цьому випадку відповідальність покладається на заявника, який не надав необхідні для експертизи матеріали. Якщо МКЯ не відповідає ДФУ, у разі будь-яких ускладнень з даними ЛЗ, відповідальність покладається на експерта.

*Контроль.* ДФУ є головним інструментом контролюючих органів і дає їм значні права.

Усі МКЯ повинна відповідати ДФУ. Якщо ЛЗ відповідає МКЯ, але сама МКЯ не відповідає ДФУ, то препарат усе одно слід бракувати за невідповідність ДФУ.

Наприклад, в МКЯ на ін'єкційний препарат відсутній обов'язковий за ДФУ розділ «Механічні включення». Такий препарат належить все одно перевіряти на відповідність цьому розділу та, при невідповідності, бракувати. Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів може дозволити використання ЛЗ, яке не відповідає яким-небудь вимогам ДФУ (або МКЯ), але

в цьому випадку вона бере на себе відповідальність за всі можливі наслідки такого використання.

*Основні положення та принципи, які наведені в ДФУ. Структура фармакопеї*

Основні принципи, покладені в основу Державної Фармакопеї України:

1. Державна Фармакопея України (ДФУ) повинна бути цілком гармонізована з Європейською Фармакопеєю (ЄФ).
2. Рівень вимог ДФУ може бути не нижче вимог до ЛЗ, прийнятих в рамках Міждержавної комісії з стандартизації, реєстрації та контролю якості лікарських засобів, виробів медичного призначення та медичної техніки країн-учасниць СНД (тобто зберегти для вітчизняних підприємств можливість експорту в країни СНД ).
3. ДФУ може враховувати реальні можливості вітчизняної фармацевтичної промисловості й системи контролю якості.
4. ДФУ може враховувати розбіжність систем якості підприємств, які працюють і не працюють в умовах GMP.
5. ДФУ може бути несуперечливим і самодостатнім документом.

Фармакопеї, у тому числі ДФУ, містить такі розділи:

1. Загальні зауваження.
2. Методи аналізу.
3. Устаткування.
4. Фізичні і фізико-хімічні методи.
5. Ідентифікація.
6. Випробування на граничний зміст домішок.
7. Методи кількісного визначення.
8. Біологічні випробування.
9. Біологічні методи кількісного визначення.
10. Фармако-технологічні випробування.
11. Реактиви.
12. Монографії
13. Загальні статті на лікарські форми і субстанції

*Адаптований переклад відповідного матеріалу Європейської Фармакопеї.  
Національна частина: додаткові випробування, інформаційні та інші матеріали*

Така схема побудови загальних статей і монографій прийнята і в інших фармакопеях, зокрема, в Британській Фармакопеї.

*Правовий статус ДФУ.*

Державна Фармакопея України (ДФУ) - правовий акт, який містить загальні та окремі фармакопейні статті, які встановлюють загальні вимоги до якості лікарських засобів, а також методик їх контролю (Закон України "Про лікарські засоби").

Відповідно до п. 5 "Положення про державну реєстрацію нормативно-правових актів міністерств, інших органів виконавчої влади, органів господарського управління та контролю, що зачіпають права, свободи й законні інтереси громадян або мають міжвідомчий характер", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 28.12.92 № 731 (із змінами і доповненнями від 15.06.94 № 420 та від 16.10.98 № 1640), на державну реєстрацію не подаються акти нормативно-технічного характеру (державні стандарти, будівельні норми і правила, тарифно-кваліфікаційні довідники, форми звітності та ін.).

ДФУ складається з фармакопейних статей, які, відповідно до Закону України "Про лікарські засоби", є нормативно-технічними документами. Тому цей акт не підлягає державній реєстрації в Міністерстві юстиції відповідно до Указу Президента України від 03.10.92 № 493 "Про державну реєстрацію нормативно-правових актів міністерств та інших органів виконавчої влади" (із змінами № 493/98 від 21.05.98) і може застосовуватися без державної реєстрації" (лист Міністерства юстиції № 33-28-1664 від 15.06.01).

*Правовий статус ДФУ, відображений в ДФУ.*

Державна Фармакопея України має законодавчий характер, її вимоги, які висуваються до лікарських засобів, є обов'язковими для всіх підприємств та



установ України, незалежно від їх форми власності, які виготовляють, зберігають, контролюють, реалізують і застосовують лікарські засоби.

З введенням в дію ДФУ втратила свою силу в Україні Державна Фармакопея СРСР XI видання (ДФ XI) як основний нормативний документ, який регламентує питання контролю і якості лікарських засобів.

*Статус монографій ДФУ.*

Обидві частини загальних статей і монографій ДФУ - європейська і національна - мають однакову силу.

Вимоги національної частини не поширюються на лікувальні засоби, які випускаються в умовах GMP, визнаних у Європейському Співтоваристві («Вступ»).

У тому випадку, якщо виробництво лікувального засобу не проводиться відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP), встановлених в Європейському Співтоваристві, до даного лікувального засобу відносяться альтернативні вимоги, зазначені в національній частині статті, на що подається вказівка відразу після риси ("Загальні зауваження").

У тому випадку, якщо субстанція певного виробника має Сертифікат відповідності монографії Європейської Фармакопеї або аналогічний дозвіл уповноваженого органу, його якість може контролюватися безпосередню відповідної монографією ДФУ.

У решті випадків якість субстанцій контролюється за МКЯ, затвердженим уповноваженим органом. Рівень вимог МКЯ має бути не нижчим за вимоги відповідної монографії ДФУ.

*Особливості використання монографії ДФУ*

**Розділ ВИРОБНИЦТВО**

Згідно ЄФ, всі лікувальні засоби мають вироблятися за умовами GMP. Описані в Фармакопеї продукти можуть вироблятися відповідно до вимог, прийнятих в Україні.

Ця фраза з національної частини дає можливість обійти вимогу ЄФ.

**Розділ ВЛАСТИВОСТІ**

Якщо на продукт, описаний в монографії немає Сертифіката відповідності ЄФ або ДФУ, інформація, наведена в цьому розділі через відсутність інших вказівок, являє собою вимоги, за винятком інформації, наведеної в дужках ("Загальні зауваження").

Відповідно до ЄФ, розділ «Властивості» («Опис», «Розчинність») має інформаційний, необов'язковий, характер. Однак це стосується тільки тих субстанцій, які виробляються за умовами GMP. Для інших субстанцій (а їх поки що в Україні більшість) вимоги цього розділу є обов'язковими

*Субстанції та готові лікарські форми.*

#### Субстанції.

1. Якість субстанції регламентується вимогами відповідної монографії Державної Фармакопеї України та / або МКЯ, затвердженої уповноваженим органом.
2. Всі субстанції, які застосовуються для виробництва готових лікарських засобів, повинні відповідати вимогам відповідної монографії ДФУ.
3. У разі, якщо субстанція певного виробника має Сертифікат відповідності монографії Європейської Фармакопеї або аналогічний дозвіл уповноваженого органу, його якість може контролюватися безпосередньо відповідно до монографії ДФУ.
4. В інших випадках якість субстанцій контролюється МКЯ, затвердженою уповноваженим органом. Рівень вимог такої МКЯ може бути не нижче вимог відповідної монографії ДФУ.

#### *Залишкові кількості органічних розчинників*

Вміст залишкових кількостей органічних розчинників, які використовуються при отриманні субстанції, може відповідати вимогам статті «Залишкові кількості органічних розчинників».

До уповноваженого органу треба подати інформацію про всі розчинники, які використовуються при виробництві субстанції, і обґрунтувати вибір розчинників, що контролюються відповідно до МКЯ. Наявність в субстанції інших розчинників в концентраціях, які перевищують 10% від регламентованих

статтею, є ознакою використання незареєстрованої технології виробництва субстанції. Така серія субстанції може використовуватися лише після спеціального дозволу уповноваженого органу.

#### Термін придатності.

Термін придатності субстанції - це проміжок часу, протягом якого виробник субстанції гарантує його відповідність вимогам АНД за дотримання умов збереження. Протягом цього терміну придатності субстанцію можна використовувати для виробництва готових лікарських засобів, за умови відповідності його вимогам МКЯ.

#### Сертифікат відповідності

У 1997 році ЄФ проголосила принцип «прозорості» монографій. Відповідно до цього принципу в монографії на субстанцію обов'язково зазначаються домішки, що контролюються тестами даної монографії. Це пов'язане з тим, що монографії ЄФ розробляються на основі профілів домішок субстанцій, інформація про технології (назвемо їх фармакопейними) виробництва яких представлена до ЄФ.

Субстанції, вироблені за іншими, нефармакопейними, технологіями, можуть мати домішки, що не контролюються тестами монографії ЄФ. Тому якість таких субстанцій не може контролюватися за монографією ЄФ. У зв'язку з цим у 1997 році ЄФ заявила, що сам по собі факт відповідності конкретної субстанції вимогам монографії ЄФ ще не свідчить про її якість. Необхідно підтвердити, що дана субстанція виробляється за фармакопейною технологією.

Це підтвердження ЄФ проводить, надавая виробнику субстанції «Сертифікат відповідності монографії ЄФ» (СВ), в якому зазначено, що якість субстанції, виробленої за даною технологією, може головним чином (споживач може ввести і свої додаткові тести) контролюватися за певною монографією ЄФ з додатковими тестами (наводяться тести і вимоги) або без них.

Процедура сертифікації регулюється Резолюцією АР-СК5 (99) 4 Ради Європи і визнана фармакопеями країн учасниць ЄФ, зокрема

Великобританією. Список СВ ЄФ періодично публікується в офіційному друкованому виданні ЄФ.

З 18.03.2013 Україна є постійним членом Європейської Фармакопеї (ЄФ). ДФУ 2.0 є першою Державною Фармакопеею України в цьому статусі.

У процесі роботи над другим виданням Державної фармакопеї України були переглянуті та актуалізовані відповідно до чинної редакції ЄФ усі статті ДФУ 1.0 та її доповнень. Також було розроблено понад 300 нових статей, гармонізованих з ЄФ, серед яких зокрема 125 національних монографій на готові лікарські засоби, значні національні частини та суто національні монографії на лікарську рослинну сировину та лікарські рослинні засоби, національні статті на лікарські засоби, виготовлені в аптеках, загальна стаття на дієтичні добавки

Державна фармакопея України приділяє велику увагу теоретичним та методологічним аспектам проведення аналітичної валідації. Задача валідації полягає в експериментальному виявленні всіх неточностей у методах дослідження, які б впливали на кінцевий результат. Валідація аналітичних методик і випробувань – це експериментальний доказ придатності застосованого методу.

Важливим показником якості ліків є їх мікробіологічна чистота. Мікробне забруднення суттєво впливає на якість ліків і змінює стабільність та ефективність препарату, загрожує здоров'ю людини (спричинює різноманітні інфекційні захворювання). Визначення граничнодопустимих рівнів мікробного забруднення в субстанціях, допоміжних речовинах і готових лікарських формах регламентується відповідними розділами ДФУ. У лікарських засобах визначають загальне число життєздатних бактерій та грибів і проводять дослідження на наявність патогенної мікрофлори. Суттєвий вплив на мікробіологічні показники готових лікарських форм має рівень мікроорганізмів в субстанціях і допоміжних речовинах.

Невід'ємною складовою якості лікарського засобу є встановлення високих вимог до якості упаковки, шляхом гармонізації вимог вітчизняних нормативних документів на матеріали упаковки з вимогами Європейської фармакопеї. У

розділі «Контейнери» наведене визначення контейнера для фармацевтичного застосування, подані загальні вимоги, вимоги до скляних та пластмасових контейнерів, комплектів для переливання крові, стерильних одноразових пластмасових шприцям. Контейнер повинен забезпечити захист лікарського засобу залежно від його природи, звести до мінімуму втрату компонентів, не повинен взаємодіяти фізично чи хімічно з вмістом, не впливати на якість лікарського засобу.

Передбачається, що у розробці як доповнень до ДФУ 2.0, так і наступних видань ДФУ, й надалі буде приділятися значна увага фармакопейним стандартам на готові лікарські засоби, лікарську рослину сировину, лікарські рослинні засоби, лікарські засоби, виготовлені в аптеках та дієтичні добавки.

Підсумовуючи вищевикладене, зазначимо, що ДФУ – найважливіший елемент системи гарантування якості лікарських засобів. Вона дозволяє стандартизувати якість ліків і методи їх контролю. Подальше удосконалення та доповнення Державної фармакопеї України як документа, що має законодавчий характер і містить загальні вимоги до лікарських засобів, дозволить покращити якість препаратів, які виготовляються на вітчизняних підприємствах та в аптеках, що сприятиме забезпеченню населення України якісними ефективними та безпечними ліками.

### **Тестові завдання:**

1. Оберіть найбільш коректну відповідь: «Державна Фармакопея України – це...

- а) галузевий стандарт;
- б) правовий акт, який містить загальні вимоги до ЛЗ, фармакопейні статті, а також методики контролю якості ЛЗ;\*
- в) збірник рекомендованих методів і специфікацій, які не мають юридичного статусу;
- г) збірник методів аналізу;
- д) всі відповіді вірні

2. Вимоги національної частини (N) монографії ДФУ для продуктів, що мають сертифікат відповідності Європейської Фармакопеї (ЄФ):
- а) є обов'язковим;\*
  - б) не є обов'язковим;
  - в) залежить від продукту
3. Розробником ДФУ є...
- а) Фармакологічний Комітет;
  - б) Держкоммедбіопром;
  - в) Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр»\*
  - г) Державна служба з лікарських засобів;
  - д) Держстандарт
4. Фармакопейна стаття – це...
- а) правовий документ, який містить вимоги та умови виробництва ЛЗ;
  - б) нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до ЛЗ, його упаковки;
  - в) нормативний документ, в якому визначено методи контролю якості ЛЗ, вимоги до умов і терміну зберігання;
  - г) нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до ЛЗ, його упаковки, умов і терміну зберігання та методів контролю якості;\*
  - д) немає вірної відповіді
5. Національна частина (N) загальних статей та монографій ДФУ...
- а) ідентична відповідній статті Європейської Фармакопеї;
  - б) не суперечить європейській частині, а містить додаткові вимоги для лікарських засобів, які не випускаються за умовами GMP;\*
  - в) є обов'язковим доповненням до вимог європейської частини;
6. Для конкретного лікарського засобу вимоги відповідної загальної статті цієї лікарської форми...
- а) є вичерпними;
  - б) можуть бути доповнені компетентним уповноваженим органом;

7. Для контролю якості лікарських засобів інші (не фармакопейні) методики випробовувань та кількісного визначення використовуватися...

а) не можуть;

б) можуть за узгодженням із компетентним уповноваженим органом;

в) можуть за узгодженням із компетентним уповноваженим органом, за умови, що ці методики дають результати, які відповідають фармакопейним методикам;

г) можуть, протягом 6 місяців;

д) можуть, поки не будуть введені фармакопейні методики\*

8. Субстанція, допоміжна речовина тощо має відповідати вимогам ДФУ протягом...

а) терміну її придатності;\*

б) усього періоду її використання.

в) протягом 3 місяців;

г) протягом року;

д) протягом 6 місяців

9. Якщо у статті ДФУ для розчинів не зазначений розчинник, то маються на увазі розчини...

а) в етанолі;

б) в воді;\*

в) у розчиннику, в якому речовина «помірно» розчиняється;

г) у розчиннику, у якому речовина «дуже легко» розчиняється;

д) у гліцерині

10. Випробування, наведені в розділі «ІДЕНТИФІКАЦІЯ» розраховані на...

а) повне підтвердження хімічної структури діючої речовини;

б) повне підтвердження складу продукту;

в) повне підтвердження хімічної структури та складу продукту;

г) підтвердження з прийнятним ступенем вірогідності того, що продукт відповідає інформації, наведеній на етикетці;\*

д) немає вірної відповіді

## **Тема. Порівняльна характеристика структури та вимог до якості лікарських засобів фармакопей США, Європейського співтовариства, Великобританії, Чехії та Державної фармакопеї України**

**Мета:** ознайомитись з особливостями структури та вимог до якості лікарських засобів фармакопей країн Європейського союзу, США, провести порівняльний аналіз з Державною фармакопеею України, знайти загальні риси та національні особливості.

### **Основні навчальні питання:**

1. Заснування Європейської Фармакопеї, її головна мета та вимоги до лікарського засобу.
2. Фармакопей країн Європи, їх структура, загальні риси, національні особливості.

### **Інформаційний матеріал:**

*Європейська Фармакопея. Головна мета. Заснування, структура, вимоги до ЛЗ, строки та умови розробки нормативної документації.*

Фармакопея - один з найстаріших нормативних документів, що регламентують виробництво і якість лікарських засобів, коли ще не було ні регуляторних органів, таких як Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration - FDA) або Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency, раніше відоме як EMEA), ні стандартів, зразок ISO чи GMP. Перша фармакопея, про яку нам відомо, була видана в 1498 р. у Флоренції під назвою «Ricettario Fiorentino». Минуло понад п'ятсот років, перш ніж глобалізація досягла такого рівня, коли країнам стало необхідно і важливо розробляти і приймати спільні стандарти якості лікарських засобів.

Інтенсивний розвиток фармацевтичної науки і неухильне зростання виробництва лікарських засобів у всьому світі вимагає постійної роботи над стандартами їх якості, що забезпечується розробкою фармакопей. Процеси



глобалізації диктують необхідність уніфікації вимог до якості препаратів. У світовій фармацевтичній практиці в даний час визнаними лідерами - ведучими Фармакопеями - є фармакопеї США, Японії та Європи. Гармонізація їх вимог відбувається в рамках Міжнародної конференції з гармонізації вимог до якості лікарських засобів (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - ICH). Однак даний процес охоплює далеко не всі країни, оскільки в світі існує близько 40 фармакопей, які мають свої, вимоги до якості препаратів, що часто розрізняються, не охоплені ICH. Прикладами таких можуть бути фармакопеї Індії, Китаю, Бразилії, Аргентини та Росії, що стосуються близько половини населення Землі. Назріла необхідність в об'єднанні зусиль усіх фармакопей для розробки нових стандартів якості та уніфікації вже наявних.

До складу Європейської фармакопейної комісії входить 37 держав-членів та 21 країна-спостерігач, серед яких Росія та Казахстан.

Традиційно сесії Європейської фармакопейної комісії проходять в м. Страсбурзі з регулярністю три рази на рік (у березні, червні та листопаді).

Статус спостерігача дозволяє вирішувати наступні питання:

- залучення до наукових досліджень, що проводяться під егідою ЄФ;
- придбання власного досвіду на підставі європейського досвіду роботи в галузі контролю якості та методів аналізу лікарських засобів;
- визначення національних підходів і шляхів розвитку в даній області.

Основна мета і завдання ЄФ сформульовані Європейською фармакопейною комісією в передмові до 3-го видання: «Мета Європейської Фармакопеї полягає в тому, щоб сприяти збереженню здоров'я населення шляхом надання загальновизнаних стандартів для застосування їх працівниками служби охорони здоров'я та іншими особами, які мають відношення до якості лікарських препаратів. Такі стандарти, будучи основою для безпеки застосування лікарських препаратів споживачами і замовниками, повинні характеризуватися відповідною якістю. Їх наявність полегшує вільний рух лікарських препаратів на ринках Європи і гарантує якість лікарських

препаратів, що експортуються з Європи. Монографії Європейської Фармакопеї та інші положення розроблені з тим, щоб відповідати потребам:

- 1) органів по контролю за лікарськими препаратами;
- 2) органів по контролю за їх якістю;
- 3) виробників вихідних речовин і лікарських препаратів ».

Витоки ЄФ відносяться до 1964 році, коли шість країн - членів Ради Європи підписали Конвенцію по розробці ЄФ. В даний час до неї приєдналися всі країни ЄС, а також багато європейських країн, що не входять в ЄС.

Монографії та вимоги ЄФ мають визначальне значення не тільки для країн ЄС, а також для всієї Європи і ряду несвропейських країн. Багато монографії відтворено в національних фармакопях європейських країн, наприклад Британської фармакопеї (British Pharmacopoeia), Німецької фармакопеї (Deutsches Arzneibuch), Французької Фармакопеї (Pharmacopée Française), Італійської Фармакопеї (Farmacopoeia Ufficiale della Repubblica Italiana), Державної Фармакопеї України (Державна Фармакопоя України) і ін. Часто вимоги, регламентовані національними Фармакопеями країн-учасниць Конвенції, приймаються в країнах, історично пов'язаних з ними (наприклад, Великобританія і країни Британської співдружності).

ЄФ є обов'язковою в країнах, що підписали Конвенцію, і до того ж пріоритетною по відношенню до національних фармакопей, що закріплено в Директивах ЄС, які відносяться до лікарських засобів (наприклад, Директиви 65/65/ЕЕС, 75/318/ЕЕС та наступні документи).

ЄФ витримала п'ять видань, в даний час здійснюється підготовка її шостого видання. П'яте видання ЄФ переведено на 32 мови. Після 3-його видання випуск наступних видань здійснюється кожні п'ять років.

Структура ЄФ включає загальні статті (General Chapters) та монографії (Monographs), що визначають вимоги до продуктів, призначених для застосування у людини і у ветеринарії.

Загальні статті ЄФ містять найбільш загальні вимоги, що поширюються:

- на методи випробувань;

- на показники (характеристики) якості;
- пакувальні матеріали та контейнери.

Сфера застосування загальних статей в останньому виданні ЄФ істотно розширена. Це означає, що всі лікарські субстанції незалежно від того, входять вони або не входять до ЄФ, контролюються фармакопеею. Наприклад, показник «Залишкова кількість органічних розчинників», передбачений загальною статтею ЄФ, повинен визначатися для всіх субстанцій.

Монографії ЄФ (загальні і приватні) регламентують необхідні вимоги до показників (характеристик) якості і визначають методики випробувань, що використовуються для контролю якості:

- лікарських субстанцій (активних інгредієнтів);
- допоміжні речовини (ексципієнти);
- лікарської рослинної сировини;
- лікарських препаратів, що містять компоненти рослинного походження;
- гомеопатичних препаратів;
- радіофармацевтичних препаратів;
- імунобіологічних препаратів.

Крім зазначених вимог монографії містять розділ «Виробництво», в яких викладені загальні інструкції для виробників. Вони стосуються випробувань вихідних речовин, технологічного процесу, його валідації та контролю, випробувань готової продукції, які належить проводити виробнику або для кожної серії, або для окремих серій перед випуском.

На відміну від Фармакопеї США (USP) в ЄФ не передбачені монографії на готові лікарські засоби. У Директиву 75/318/ЕЕС внесені поправки про те, що за наявності спільних монографій на лікарські форми готові лікарські засоби повинні відповідати їх вимогам, а при відсутності таких статей - вимогам національних фармакопей держав ЄС.

Основний принцип ЄФ виражений таким положенням: «Якість продукту не відповідає ЄФ, якщо він не відповідає всім вимогам, зазначеним у монографії». Єдність вимог при оцінці якості даного продукту незалежно від

виконавця випробувань (виробники, акредитовані випробувальні лабораторії) робить використання монографій ЄФ або посилань на них ідеальною основою для маркетингу лікарських засобів та допоміжних речовин в масштабі світового регіону.

Іншою перевагою застосування ЄФ є систематичний перегляд монографій, який здійснюється в кожному випадку, коли вимоги монографії виявляються недостатніми для об'єктивного контролю якості. Підставою для ревізії монографій є такі чинники:

- зміна якості продуктів на ринку;
- старіння методик випробувань;
- зміна (наприклад, жорсткість) вимог до норм відхилення показників якості.

Застосування нових технологій у фармацевтичному виробництві може призвести до появи на ринку партій продуктів, що характеризуються іншим профілем домішок, контроль яких в задовільною ступеня не може бути виконаний в рамках діючої монографії. У цьому випадку зміна методик випробувань є цілком виправданим для об'єктивізації контролю.

Заміна застарілих методик випробувань відбувається еволюційно у зв'язку з прогресом у розвитку техніки аналітичного експерименту. Нові можливості аналізу сприяли впровадженню концепції споріднених речовин, супутніх в якості домішок даному продукту. Якщо в більш ранніх монографіях тонкошарова хроматографія була кращим методом для їх визначення, то в даний час провідна роль відводиться методам газової або рідинної хроматографії. Важливо також і те, що останні дозволяють проводити оцінку не тільки змісту окремих домішок (відомих і невідомих), але і суми домішок, що саме по собі представляє більш жорстку вимогу.

Область застосування монографій розширена за рахунок прикладеного переліку відомих і потенційних домішок, які можуть контролюватися за допомогою методик, які наводяться в монографіях. Перелік містить назви домішок та їх структурні формули і має виключно інформаційний характер.

Розробка та перегляд монографій ЄФ проводиться відповідно до «Технічного керівництва для розробки монографій», прийнятим Європейської фармакопейної комісією. Керівництво являє собою загальноєвропейський стандарт, що регулярно переглядається та оновлюється за якістю монографій. Він містить опис усіх принципів, покладених в основу розробки монографій, які можуть бути використані також національними Фармакопеями та виробниками лікарських засобів.

Процедура розробки та перегляду монографій ЄФ представляє собою серйозний багатоетапний процес, здійснюваний за схемою, зображеної на малюнку. Перед початком роботи над черговим виданням ЄФ (зараз над другим) обговорюються питання доцільності наявних загальних статей і монографій, а також включення нових статей в фармакопею. Далі приймається рішення про перегляд статей в цілях їх поновлення або розробці нових.

Наступним ключовим етапом схеми є підготовка проекту монографій, здійснювана групами експертів. У Комісії ЄФ функціонує 17 груп експертів, які виконують експертну роботу в різних областях (табл.). Наприклад, в області органічної хімії експертизу проводить 5 груп, фітохімії - 2 групи, інші розділи (антибіотики, медичні гази, галенових препарати, радіоактивні речовини, сироватки та вакцини та ін) - по 1 групі. Цими ж групами експертів проводиться оцінка критичних зауважень, внесення змін і остаточне доопрацювання проекту монографій.

Розгляд проектів монографій і подальше їх затвердження (або повернення на доопрацювання) здійснюється на сесіях Європейської фармакопейної комісії. Зазвичай голова засідань на сесіях обирається на період два роки, після чого проводиться чергова ротація. Робочими мовами сесії є англійська та французька.

Монографії, затвержені на сесіях Європейської фармакопейної комісії, публікуються протягом 6 місяців з моменту затвердження і включаються в Доповнення ЄФ, які видаються три рази на рік.

ЄФ знаходиться в стані постійного розвитку і вдосконалення, розширюються і модифікуються функції її підрозділів. Важливою віхою в розвитку ЄФ з'явилася реорганізація секретаріату Європейської фармакопейної комісії в Європейський департамент якості лікарських препаратів (EDQM), основні функції якого полягають в наступному:

- видання ЄФ (в тому числі на компакт-дисках);
- видання журналу «Pharmeuropa» (4 випуски на рік);
- біологічна стандартизація лікарських засобів;
- створення мережі європейських офіційних лабораторій з контролю якості лікарських засобів.

Підсумком багатогранної діяльності ЄФ стало формування комплексної системи, мета якої зводиться до забезпечення якості лікарських засобів та сировини для їх виробництва. Система ЄФ надає:

- монографії для контролю якості лікарських засобів та сировини для їх виробництва;
- довідково-інформаційні матеріали, необхідні для випробувань;
- технічне керівництво для розробки монографій;
- інформацію про проекти монографій, що знаходяться в процесі розробки або перегляду;
- систему сертифікації відповідності субстанцій монографіям ЄФ;
- мережа європейських офіційних лабораторій з контролю якості лікарських засобів.

*Фармакопеї країн Європи. Структура, загальні риси, національні особливості. Фармакопея США. Головні відмінності. Співтовариство в сфері розробки міжнародних та національних стандартів якості.*

Згідно Закону України «Про лікарські засоби», розділ 1 «Державна Фармакопея України - це правовий акт, що містить вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів». Аналогічно визначають Фармакопею і в інших країнах.

*РОСІЯ* ( правонаступник СРСР): Державна Фармакопея СРСР є збіркою обов'язкових загальнодержавних стандартів і положень, що нормують якість лікарських засобів.

*ЄВРОПЕЙСЬКЕ СПІВТОВАРИСТВО*: Фармакопея є збіркою нормативів, що визначають якість лікарських препаратів, їх компонентів та контейнерів для них. Європейська Фармакопея створена для максимального полегшення руху медичних продуктів всередині спільного ринку держав-членів Співтовариства.

*ЧЕСЬКА РЕСПУБЛІКА*: Фармакопея - основний і обов'язковий фармацевтичний документ нормативного характеру загальнодержавного масштабу.

*ВЕЛИКОБРИТАНІЯ* (Британська Фармакопея): Фармакопея - ключовий фармацевтичний нормативний документ, який являє широкої громадськості відомості про якість, якою повинен володіти продукт або будь-якої його компонент на всьому протязі терміну придатності на всій території Сполученого королівства.

*СПОЛУЧЕНІ ШТАТИ АМЕРИКИ* (Американська Фармакопея): Фармакопея - головний суспільно-доступний нормативний документ за якістю лікарських засобів, які можуть бути присутніми на ринку США. У відповідності з рішенням Конгресу, її вимоги є обов'язковими до виконання. Розробкою, виданням і перевиданням Фармакопеї у всіх країнах займаються Національні Фармакопейні комітети.

Фармакопеї мають *законодавчий характер*, тобто вимоги, що ставляться до лікарських засобів, є обов'язковими для всіх підприємств і установ даної країни (незалежно від форм власності), що виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують ці засоби.

Завданням **Міжнародної Фармакопеї (МФ)** є уніфікація номенклатури і вимог до якості лікарських засобів у всіх країнах світу. Відмінність Міжнародної Фармакопеї від національних полягає в тому, що її вимоги мають не законодавчий, а *рекомендаційний характер* і вона є основою для розробки національних фармакопей. Вимогами МФ керуються країни, що не мають своїх

<b>Держава</b>	<b>Періодичність видання</b>	<b>Орган, що займається видавництвом</b>
РОСІЯ	Не регулярно, зазвичай більше 10 років	Державний Фармакопейний комітет Російської федерації
ЄВРОПЕЙСЬКЕ СПІЛЬНОТА	5 років	Європейська фармакопейних комісія (комітет) і Комісія ЄС з охорони здоров'я
ВЕЛІКОБРИТАНІЯ	5 років	Британська фармакопейна комісія (комітет)
США	5 років	Комісія Американської Фармакопеї
ЧЕСЬКА РЕСПУБЛІКА	5 років	Фармакопійний комітет МОЗ Чеської республіки
УКРАЇНА	5 років	Фармакопійний комітет Держкоммедбіопрому України

фармакопей і отримують лікарські препарати з інших країн.

Така ж ситуація і в Україні - розробка, експертиза та затвердження монографій та загальних статей Державної Фармакопеї України, а також її видання та перевидання, відноситься, як це і прийнято в усьому світі, до компетенції фармакопейного комітету.

Періодичність видання Фармакопеї в розвинених країнах - 5 років.



*Рисунок*  
*Процедура разработки или пересмотра монографии*  
*Европейской фармакопеи*



Таблица

## Группы экспертов Комиссии Европейской Фармакопей

Код	Область экспертизы	Код	Область экспертизы
1	Микробиология	11	Органическая химия – синтетические продукты
6	Биологические вещества	12	Галеновые препараты
6B	Препараты крови	13A	Фитохимия
7	Антибиотики	13B	Фитохимия
9G	Медицинские газы	13H	Жирные масла и производные
10A	Органическая химия – синтетические продукты	14	Радиоактивные вещества
10B	Органическая химия – синтетические продукты	15	Сыворотки и вакцины
10C	Органическая химия – синтетические продукты	15V	Сыворотки и вакцины, используемые в ветеринарии
10D	Органическая химия – синтетические продукты		

В СРСР перевидання Фармакопеї не регламентувалося конкретними термінами (з періодом від 7 до 21 років). Це пов'язано з тим, що рівень вимог до якості у Державній Фармакопеї - це візитна картка держави. З іншого боку, Фармакопея відображає рівень розвитку промисловості і не може встановлювати вимоги, які ця промисловість не в силах виконати. Саме тому між десятим та одинадцятим виданням Фармакопеї в СРСР пройшло 20 років. Та й то ГФ XI була видана в неповному варіанті - без монографій на субстанції та лікарські засоби.

Одна з причин такої ситуації - трудність і трудомісткість розробки своєї Фармакопеї. Так, розвинуті країни переглядають свої Фармакопеї кожні 5 років. Але, наприклад, в Фармакопеї США працюють близько 3-х тисяч співробітників, які до того ж не розробляють, а тільки переглядають вже наявну Фармакопею.

### *Структура Фармакопеї*

Структура Фармакопеї в різних країнах можуть досить значно відрізнятись, в залежності від національної специфіки. Особливо великі, наприклад, відмінності між фармакопея європейських країн і США, що відображає різну ідеологію, яка лежить в основі цих фармакопей. Однак у всіх

фармакопеях можна виділити наступні основні розділи: вступ; правила користування Фармакопеєю (так звані «загальні положення»); опис загальних методів аналізу (фізичних, фізико-хімічних, хімічних, біологічних; методи аналізу рослинної сировини і т. д.); опис конкретних методик аналізу - проведення справжності, визначення домішок, контролю консервантів і т. д.; реактиви, титрованих розчинів і індикатори. Потім йдуть основні розділи - загальні статті на лікарські форми, монографії на субстанції та готові лікарські засоби.

	Найменування розділу	ключового	USP 23 (1995)	ГФ ХІ	EP	BP	DAB X	Чеська Фарма- копея	ДФУ
1.	Передмова випускового редакційної комісії	+ Склад органу та	+	+	+	+	+	+	+
2.	Вступ		+	+	+	+	+	+	+
3.	Загальні зауваження / Фармакопеї / використання Фармакопеї	Статус Правила	+	+	+	+	+	+	+
4.	Загальні статті по методам аналізу		+	+	+	+	+	+	+
5.	Загальні статті на лікарські форми		+	+	+	+	+	+	+
6.	Матеріали для контейнерів, контейнери		—	—	+	—	+	+	—
7.	Реактиви і титровані розчини		+	+	+	+	+	+	+
8.	Загальні тексти		+	+	+		+	+	—

9.	Приватні статті на лікарські субстанції	+	—	+	+	+	+	+
10.	Приватні статті на лікарські препарати	+	—	—	+	—	—	—
11.	Методи контролю лікарської рослинної сировини	—	+	+	—	+	+	+
12.	Вакцини та ін	+	—	+	—	+	+	+
13.	харчові добавки	+	—	—	—	—	—	—
14.	Радіо-фармацевтичні препарати	+	—	+	+	+	+	—
15.	хірургічні матеріали	—	—	—	+	—	—	—
16.	Препарати для ветеринарії	+	—	+	+		+	—
17.	13. Зміст, індекси	+	+	+	+	+	+	+

Фармакопея США (USP) була створена в 1820 р. практикуючими лікарями, які поставили завдання створити такий документ, який би допоміг створювати однаково якісні лікарські засоби.

У першому виданні американської фармакопеї містилися статті приблизно на 200 препаратів, серед яких такі відомі всім фармацевтам, як опіум, ехінацея, гінкго білоба та ін. Багата кількість з тих препаратів застосовується в медичній практиці і донині. Однак в зазначеному виданні американської фармакопеї містилися вимоги до складу лікарських засобів, але не було методик контролю їх якості. І лише через 80 років з книги, яка регламентує склад лікарських засобів, американська фармакопея стала виданням, що дозволяє тестувати якість препаратів.

У фармакопей різних країн є щось спільне і є те, чим вони відрізняються одна від одної. Будь-яку фармакопею готують експерти, які встановлюють ті чи інші стандарти; відміна ж полягає в тому, як здійснюється керівництво цими нормативними документами. Так, норми, що викладаються в фармакопях

більшості країн, регламентуються урядами і управляються фармакопейною комісією, комітетом або подібним органом. Так, наприклад, обстоїть ситуація в Україні, де кожне видання ДФУ розробляється групою експертів, після чого затверджується державним органом - Державною служби з лікарських засобів. Трохи інакше справа йде з USP. Незважаючи на те що в назві організації, що відповідає за розробку і впровадження USP, - Американська фармакопейна конвенція (United States Pharmacopeial Convention) - звучить назва країни, дана структура не має ніякого відношення до уряду Сполучених Штатів.

Американська фармакопейна конвенція є недержавною організацією, яка встановлює стандарти, з якими гармонізовані законодавчі акти США. Така ситуація склалася історично: USP з'явилася до того, як держава стала намагатися регулювати якість лікарських засобів (перший законодавчий акт - закону про імпорт лікарських засобів (Drug Import Act) - з'явився в 1848 р. ; державний орган - FDA - лише в 1906 р.).

Однак закон про імпорт лікарських засобів ніяк не вирішив проблеми якості препаратів на внутрішньому ринку США. Тому в 1906 р., а потім в 1938 р. Конгрес США заявив, що для торговельних відносин між штатами повинні використовуватися стандарти USP, за допомогою яких повинен проводитися контроль якості лікарських засобів. Таким чином, USP стала офіційним збірником стандартів, який став регулювати всі аспекти якості ліків, і більше це положення не переглядалося. В той час як в Україні кожне нове видання фармакопеї стає офіційним після затвердження держорганами, будь-яке нове видання американської фармакопеї апріорі є офіційним законом.

В даний час USP захищає інтереси всіх зацікавлених сторін - фармацевтичних компаній - виробників, громадських об'єднань практикуючих фахівців і пацієнтів. Стандарти, що встановлюються USP, доступні країнам всього світу, і в їх розробці, як і раніше беруть участь лікарі і фармацевти, для того щоб лікарські засоби були якісними, безпечними та ефективними. Разом з тим в даний час увага USP сфокусовано на якості не тільки лікарських засобів, але і харчових продуктів.

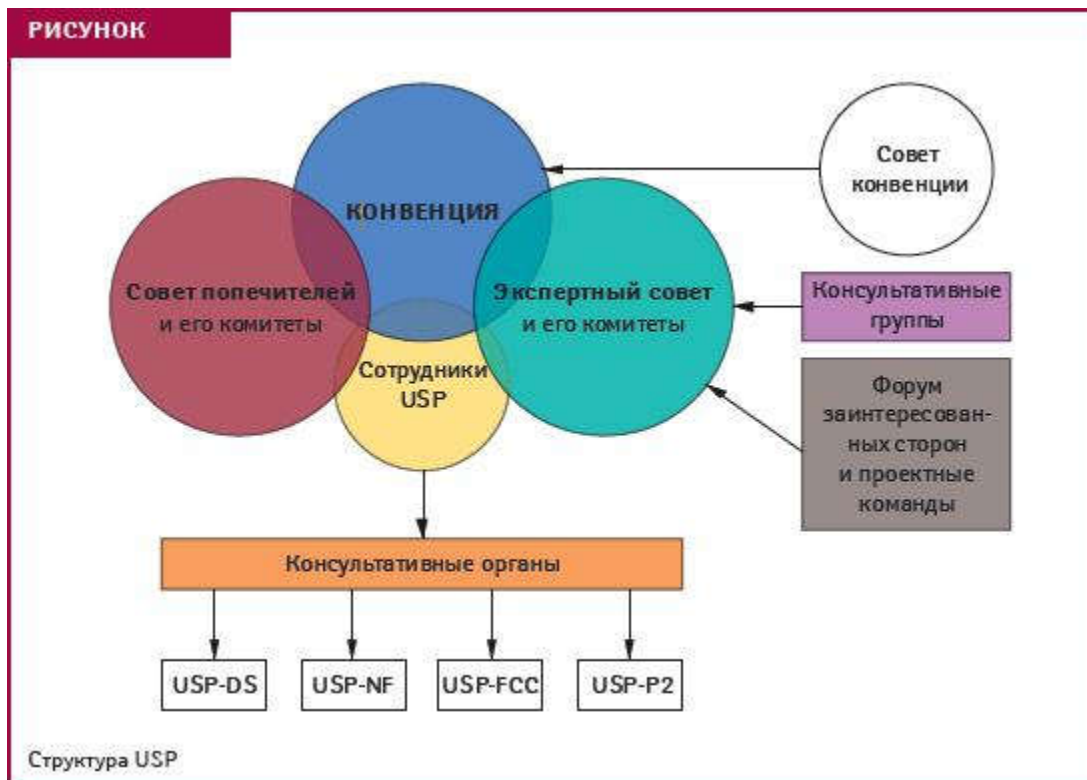
Структура Американської фармакопейної конвенції включає раду конвенції, консультативні групи, експертну раду і комітети, раду піклувальників та його комітети та ін (малюнок). Важливо відзначити, що експерти, які працюють над створенням USP, є волонтерами, тобто не отримують матеріальної винагороди за свою роботу. Крім того, в експертних органах USP можуть працювати фахівці з усіх країн світу, не обов'язково громадяни США. В даний час членами експертних комітетів USP є близько 700 експертів і близько 20% з них - не громадяни США. Так, наприклад, в якості спостерігача в USP запрошений директор Фармакопейного центру, доктор хімічних наук, професор А. Гризодуб.

Кожні 5 років проходить з'їзд Американської фармакопейної конвенції, тоді ж починають свою роботу нові експертні комітети.

Американська фармакопея складається з основного видання (регламентує якість субстанцій та готових лікарських засобів) і декількох додаткових, кожне з яких регламентує окрему сферу. Так, United States Pharmacopeia - National Formulary (USP-NF) є збірником стандартів по допоміжних речовин; United States Pharmacopeia - Verified Dietary Supplements (USP-DS) - регламентує якість дієтичних добавок; United States Pharmacopeia - Food Chemicals Codex (USP-FCC) - стандарти для харчових продуктів, а United States Pharmacopeia - Pharmacists' Pharmacopeia (USP-P2) є так званою фармацевтичної фармакопеею, яка регламентує стандарти для фармацевтів, зайнятих екстемпорального виробництвом ліків. Над кожним з додаткових видань американської фармакопеї працює окремий комітет.

Державна Фармакопея України є першою фармакопеею незалежної України (2001р.). Державна Фармакопея відображає не тільки рівень гарантованої державою якості лікарських засобів, але й реальний рівень розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості, спроможної забезпечити цю якість.

РИСУНОК



Згідно з Постановою Кабінету Міністрів № 244 від 19.03.1997р. Україна взяла курс на інтеграцію до Європейського Співтовариства. Відповідно до цього Державна Фармакопея України має бути гармонізована з Європейською Фармакопеєю. Але ДФУ має також відобразити рівень розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості, її традиції та національні особливості.

Тому загальні й окремі статті (монографії) ДФУ побудовані з двох взаємодоповнюючих частин, що мають однакову силу, — "європейської", ідентичної відповідній статті Європейської Фармакопеї, та національної (N), яка не суперечить "європейській" частині, але доповнює її національними вимогами. Чимало загальних статей Європейської Фармакопеї (особливо з лікарських форм) мають занадто загальний характер без конкретизації якихось вимог. Передбачається, що ці вимоги будуть конкретизовані в національних фармакопеях. Так і робить, наприклад, Британська Фармакопея. Тому в національній частині статей ДФУ наводяться ті вимоги, які діють зараз в Україні. Це, передусім, вимоги Державної Фармакопеї СРСР XI видання та міждержавних документів, підписаних у рамках Міждержавної комісії зі стандартизації, реєстрації й контролю якості лікарських засобів, виробів

медичного призначення і медичної техніки держав-учасниць СНД — у тому випадку, коли вони доповнюють європейські.

Позитивним явищем у розвитку Європейської Фармакопеї є прагнення до гармонізації її вимог з Фармакопеями США і Японії. Цей процес здійснюється в рамках Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських средств для людини (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH). Проекти монографій, розглянуті в цілях гармонізації, публікуються для обговорення в органах друку фармакопей цих країн - «Pharmeuropa» в Європі, «Pharmacopeial Forum» в США і «Japanese Pharmacopeial Forum» в Японії.

17-18 листопада 2011 р. в Пекіні (КНР), відбувся Перший глобальний саміт фармакопей. Організаторами заходу виступили Фармакопея КНР і Фармакопея США (USP).

Роль даної події важко переоцінити. Саміт, зібравши за круглим столом представників багатьох фармакопей, дав можливість цілеспрямовано обговорити проблеми гармонізації вимог до якості лікарських засобів і задекларував необхідність об'єднання зусиль для її досягнення. Розробка фармакопеї вимагає величезних фінансових і людських ресурсів і стає не під силу навіть розвиненим країнам. На саміті вперше була озвучена пропозиція створити всесвітній банк вимог фармакопей - щоб кожна конкретна фармакопея могла використовувати досягнення інших фармакопей. Незважаючи на очевидні проблеми з авторськими правами, виграш в глобальному масштабі очевидний, оскільки істотно спрощує уніфікацію вимог фармакопей. А це і дуже великі економічні вигоди, і, найголовніше, підвищення якості лікарських засобів.

Це було перша нарада світових фармакопей такого високого рівня, на якому на рівних була присутня і підписала підсумковий документ Україна в особі Державного підприємства «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». На саміті були присутні представники національних фармакопей та компетентних уповноважених органів Аргентини, Бразилії,



Великобританії, В'єтнаму, Німеччини, Індії, Індонезії, Казахстану, КНР, Мексики, Саудівської Аравії, США, Таїланду, України, Японії, а також представники міждержавних фармакопей - Європейської Фармакопеї і Фармакопеї ВООЗ.

На саміті були розглянуті загальні питання ролі фармакопеї в стандартизації, контролі та забезпеченні якості препаратів. Під час дискусій був визначений список найбільш «гарячих» проблем світового фармакопейного процесу, зокрема:

- фармакопейні аспекти та критерії препаратів традиційної китайської медицини (ТКМ);
- необхідність створення екологічно чистих стандартів якості («Green standards»);
- необхідність розробки загальних принципів належних фармакопейних практик (Good Pharmacopoeial Practices);
- майбутнє Міжнародної Фармакопеї і її взаємозв'язок з іншими Фармакопеями;
- взаємозв'язок фармакопейних тестів з фармакологічною ефективністю препаратів-генериків, проблема біоподобні препаратів (Biosimilars) (дане питання дуже актуальне для України, передові підприємства якої в даний час освоюють виробництво біопрепаратів);
- монографії на готові лікарські засоби - за і проти;
- необхідність обговорення існуючих монографій перед їх оновленням;
- гармонізація загальних статей різних фармакопей, яка повинна передувати гармонізації приватних статей;
- гармонізація номенклатури дозованих форм;
- наскільки реальна взаємозамінність різних інструментальних аналітичних методів, наприклад, спектрофотометрії і хроматографії;
- чи можлива гармонізація профілю домішок одного і того ж діючої речовини в різних фармакопеях (дана проблема дуже актуальна, оскільки нерідко різні фармакопеї контролюють різні профілі домішок);

- фармакопейна стандартизація та гармонізація вимог до препаратів рослинного та тваринного походження;
- фармакопейні вимоги до екстемпоральних препаратів;
- застосовність фармакопейних вимог до гомеопатичних препаратів і т.д.

Однією з головних тем для обговорення стала пропозиція ініціювати процес створення Єдиного Фармацевтичного Індексу, в якому будуть представлені дані про наявність монографії на субстанції, допоміжні речовини і готові лікарські засоби в існуючих фармакопеях і наведені основні показники якості.

За підсумками саміту учасники підписали Спільну заяву світових фармакопей:

«Лікарські засоби, що знаходяться на ринку, характеризуються певною якістю, безпекою та ефективністю. Для того щоб гарантувати практикуючим фахівцям і пацієнтам збереження цих характеристик в часі, вкрай важливі офіційні стандарти, які підтверджують професійну спроможність, що підтримують оптимальні виробничі процеси і дозволяють контролювати кінцевий продукт.

Статті фармакопеї надають загальну інформацію, випробування, методики разом із відповідними стандартними зразками і критеріями прийнятності для того, щоб всі беруть участь сторони могли перевірити якість лікарського засобу і його інгредієнтів.

Дивлячись в майбутнє, ми уявляємо собі той день, коли всі лікарські засоби, які знаходяться на національному та міжнародному ринках, матимуть оптимальні офіційні стандарти, включаючи фармакопейні. Коли ця мета здійсниться, добросовісні виробники будуть захищені від фальсифікаторів, регуляторні органи будуть впевнені, що прийняття їх рішень підтримується і - найголовніше - практикуючі фахівці та пацієнти будуть більшою мірою впевнені, що вони виписують, відпускають і отримують лікарські засоби хорошої якості, щоб підтримати здоров'я і лікувати захворювання.

Як сторони, що підписують цей документ, ми обіцяємо працювати для досягнення цієї мети, працюючи на науково обґрунтованій, прозорій і спільній основі, використовуючи інформацію

**Тестові завдання:**

1. Роком започаткування ЕФ вважається:

- а) 1964;\*
- б) 1956;
- в) 1976;
- г) 1984;
- д) 1946

2. Сесії фармакопейної комісії відбуваються:

- а) три рази на рік;\*
- б) раз в 6 місяців
- в) раз на рік
- г) раз в 2 роки;
- д) раз в 3 роки

3. Сесії фармакопейної комісії відбуваються в

- а) Стразбурзі;\*
- б) Лондоні;
- в) Парижі;
- г) Амстердамі;
- д) Берліні

4.Період перевидання фармакопей:

- а) 5 років;\*
- б) 3 роки;
- в) 7 років;
- г) 10 років;
- д) 15 років

5.Європейський департамент якості лікарських препаратів (EDQM) вирішує наступні завдання:

- а) видання ЄФ;
- б) видання журналу «Pharmeuropa»;
- в) біологічна стандартизація лікарських засобів;
- г) створення мережі європейських офіційних лабораторій з контролю якості лікарських засобів;
- д) всі відповіді вірні\*

6.Доповнення до ЕФ видаються:

- а) три рази на рік;\*
- б) раз на 6 місяців;
- в) раз на рік;
- г) раз в 2 роки;
- д) раз в 3 роки

7.Рік створення Американської фармакопеї:

- а) 1820;\*
- б) 1920;
- в) 1956;
- г) 1964;
- д) 1976

8.З'їзд Американської фармакопейної конвенції відбувається:

- а) один раз на 5 років;\*
- б) один раз на 3 роки;
- в) один раз на рік;
- г) один раз на 7 років;
- д) два рази на рік

9.Який розділ відсутній в структурі Європейської фармакопеї, но є в структурі USP:

- а) приватні статті на лікарські субстанції;
- б) загальні статті по методам аналізу;
- в) загальні статті на лікарські форми;\*
- г) реактиви і титровані розчини;

д) загальні тексти

10. Якій розділ відсутній в структурі USP:

а) методи контролю лікарської рослинної сировини;\*

б) препарати для ветеринарії;

в) приватні статті на лікарські препарати;

г) реактиви і титровані розчини;

д) вакцини та ін

## **РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА**

### **Нормативно-законодавчі документи:**

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. – Режим доступу: [http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP\\_42-4.0\\_2016.pdf](http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf)

2. Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі : Наказ МОЗ України від 29 вересня 2014 року № 677. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>

3. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках : Наказ МОЗ України від 17 жовтня 2012 року № 812. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

4. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр>

5. Про ліцензування видів господарської діяльності : Закон України від 02.03.2015 № 222-VIII – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/222-19>

### **Основна:**

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

4. Нормативно-правове регулювання діяльності біотехнологічних і фармацевтичних підприємств: підручник [для вищ. навч. закл.] / М. В. Стасевич [та ін.] ; за ред.. Б. П. Громовика. – Львів : «Тріада Плюс», 2010. – 288 с.

5. Фармацевтична хімія : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, І. С. Гриценко, І. В. Українець [та ін.]; за заг. ред. П. О. Безуглого. – Вид. 2-ге, випр., доопрац. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 560 с.

6. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, І. С. Гриценко [та ін.] ; за заг. ред. В. А. Георгіянц. – Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013. – 552 с.

**Додаткова:**

1. Левашова И. Г. Надлежащие практики в фармации : учебник / И. Г. Левашова, А. Н. Мурашко, Ю. В. Подпужников. – К. : Морион, 2006. – 256 с.

2. Ляпунов Н. А. Внедрение нормативной базы и правил GMP Европейского Союза на Украине // Фармация.– 2003.– №5.– С. 25–28.

3. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів : навч. посіб. / К. І. Сметаніна. – Вінниця : Нова книга, 2010. – 420 с.