НАЛЕЖНІ ПРАКТИКИ ТА УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ У ФАРМАЦІЇ

ЕЛЕКТРОННІ МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І.І. МЕЧНИКОВА

1865

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА
ФАКУЛЬТЕТ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ

НАЛЕЖНІ ПРАКТИКИ ТА УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ У ФАРМАЦІЇ

ЕЛЕКТРОННІ МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ

до практичних занять з курсу
«Якість, стандартизація та сертифікація лікарських засобів»
для студентів факультету хімії та фармації

ОДЕСА
ОНУ
2023

УДК 543.061
Н232

Укладачі:

Д. В. Снігур, кандидат хімічних наук, доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії;
О. М. Гузенко, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії;
О. М. Рахлицька, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії.

Рецензенти:

Т. О. Кіосе, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти Одеського національного університету імені І. І. Мечникова;
Т. М. Щербакова, кандидат хімічних наук, доцент, завідувач кафедри аналітичної та токсикологічної хімії Одеського національного університету імені І. І. Мечникова.

Рекомендовано вченою радою факультету
хімії та фармації ОНУ імені І. І. Мечникова.
Протокол № 8 від 12 травня 2023 р.

Н232 **Належні** практики та управління якістю у фармації [Електронний ресурс] : електрон. метод. вказівки до практ. занять з курсу «Якість, стандартизація та сертифікація лікарських засобів» для студентів ф-ту хімії та фармації / автори: Д. В. Снігур, О. М. Гузенко, О. М. Рахлицька. – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. – 45 с. – 0,8 МБ.

Методичні вказівки складено відповідно до програми курсу «Якість, стандартизація та сертифікація лікарських засобів».

Вони стануть у нагоді студентам при підготовці до занять з курсів: «Фармакопейні методи аналізу», «Стандартизація лікарських препаратів» та «Сучасні аналітичні лабораторні практики» тощо.

УДК 543.061

© Одеський національний університет
імені І. І. Мечникова, 2023

ЗМІСТ

ВСТУП …… **4**

1. Деякі загальні положення концепції належних практик …….. **5**
2. Концепція і принципи належної лабораторної практики GLP…….. **14**
3. GLP в Україні ……. **20**
4. Державний контроль якості лікарських засобів …… **22**
5. Виробництво і контроль якості лікарських засобів за стандартами якості …… **24**
6. Принципи управління якістю …….. **25**

Перелік питань для підсумкового контролю …… **41**

Рекомендована література …….. **42**

ВСТУП

Одним з аспектів, пов’язаних з обігом лікарських засобів, є забезпечення та контроль їх якості. Відповідно до статті 1 Закону України «Про лікарські засоби» якість лікарського засобу – це сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і які відповідають вимогам, встановленим законодавством. З іншого боку відповідність міжнародним стандартам у фармацевтичній галузі є вимогою сьогодення. Правила належних практик були розроблені спеціально для уніфікації наукового пошуку, клінічних досліджень, фармацевтичного виробництва, дистрибуції та зберігання лікарських засобів (ЛЗ). Правила належних практик є обов'язковими в більшості країн світу і регламентують всі сторони діяльності організацій та підприємств, що можуть вплинути на якість ЛЗ.

Метою даних методичних вказівок є ознайомлення студентів з правилами належних практик: GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, які спрямовані на забезпечення якості ЛЗ. Методичні вказівки розроблені у відповідності до програми курсу «Якість, стандартизація та сертифікація лікарських засобів» для студентів факультету хімії та фармації ОНУ імені І.І. Мечникова, які навчаються за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація» та 102 «Хімія» (ОПП Фармацевтична хімія). Дані методичні вказівки також стануть у нагоді студентам при опануванні дисципліни «Фармакопейні методи аналізу», «Стандартизація лікарських препаратів» та «Сучасні аналітичні лабораторні практики».

1. Деякі загальні положення концепції належних практик

У більшості країн світу стандарти належних практик – це вимоги, що пред'являються організаціями охорони здоров'я на етапі розробки, досліджень, виробництва і реалізації лікарських засобів (ЛЗ). Керівництво по належним практикам встановлює стандарти якості на різних етапах «життя» ЛЗ.

В процесі розробки нового ЛЗ проводять дослідження на тваринах і людині. Керівництво з належної лабораторної практики (GLP) і належної клінічної практики (GCP) встановлює вимоги щодо проведення цих досліджень. Після цього фармацевтична компанія звертається за дозволом на виробництво і реалізацію препарату, з отриманням якого для ЛЗ починається наступний етап – виробництво і розподіл (реалізація). У цій області стандарти якості встановлюються керівництвами з належної виробничої практики (GMP) і належної виробничої практики дистрибуції (GDP).

Крім того Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розробила ще один документ – Керівництво з належної виробничої практики зберігання (GSP), що містить вимоги до приміщень виробника та постачальника (дистриб'ютора), де зберігаються сировина та ЛЗ. Також розроблено комплект стандартів по GSP для останнього етапу, а саме – реалізації ЛЗ в аптечних установах, який дозволяє фармацевтам в повній мірі забезпечити якість послуг, що надаються кожному хворому.

Для позначення різних «практик» вже відчувається брак скорочень. Так, абревіатуру GPP вживають для позначення правил

належної закупівлі (Good Procurement Practice), правил належної фармацевтичної практики (Good Pharmaceutical Practice), правил практики публікації (Good Publication Practice), що може призвести до плутанини. З метою скорочення сукупність різних «практик» позначають абревіатурою GXP, де X може замінювати C, D, L, M, P тощо.

Концепція GXP дає можливість глибше зрозуміти, усвідомити і виконувати зобов'язання, покладені на всіх практикуючих фармацевтів.

Фармацевтична продукція, як і будь-яка інша продукція, проходить різні етапи життєвого циклу (петлі якості). Якість продукції планується і формується у виробничій сфері і підлягає змінам в споживчій сфері.

Розглядаючи етапи життєвого циклу фармацевтичної продукції, ми бачимо, що вимоги кожного етапу петлі якості відображені у відповідних посібниках з належних практик. Належна лабораторна практика (GCP), належна клінічна практика (GCP), належна виробнича практика (GMP), належна практика зберігання (GSP), належна практика дистрибуції (GDP), належна аптечна практика (GPP) – ланки одного ланцюга, оскільки кожна займає свій сегмент життєвого циклу продукції. Наприклад, продукція, виготовлена відповідно до правил GMP, може зіпсуватися протягом дистрибуції, якщо не будуть дотримані відповідні вимоги, стандарти GDP.

Сертифікація ЛЗ – це гарантія їх якості, яка в більшості країн закріплена законодавчо. Отже, неякісні ЛЗ становлять небезпеку не

тільки для здоров'я людей, але також приносять матеріальний збиток для держави і споживачів.

Тому згідно з сучасними уявленнями необхідні споживчі властивості ЛЗ (якість, ефективність, безпека) закладаються в ході їх розробки і випробувань, з дотриманням правил GLP і GCP і фіксуються актом їх реєстрації, яка здійснюється відповідно до певних правил. В процесі серійного виробництва ці властивості формуються за допомогою дотримання правил GMP, а також державного інспектування та зберігаються в мережі розподілу завдяки дотримання правил GDP і GPP.

На кожному етапі створення, виготовлення і розподілу ЛЗ приймають специфічні для цього етапу заходи щодо недопущення помилок і відхилень в роботі, які можуть негативно вплинути на якість. Крім того максимально враховують фактори, що впливають на якість фармацевтичної продукції, а саме: будівлі та приміщення, персонал, обладнання, організація і ведення технологічного процесу, документація, контроль процесу виробництва, контроль якості готового продукту тощо. Таким чином, можна говорити про ланцюжок забезпечення якості, яка охоплює всі стадії життєвого циклу ЛЗ, суттю якого є послідовність і безперервність.

Так, правила GMP потребують, щоб нові препарати, що передаються в серійне виробництво, були розроблені і випробувані відповідно до правил GLP і GCP. У свою чергу передбачено, що біохімічні та інші лабораторії, які беруть участь у доклінічних дослідженнях препаратів, повинні відповідати вимогам GLP.

Аналогічні вимоги все більше розповсюджуються і на аналітичні лабораторії, зайняті контролем якості ЛЗ.

Відображаючи різні аспекти єдиної концепції забезпечення якості, ефективності і безпеки ЛЗ, правила GMP, GCP і GLP тісно пов'язані між собою внутрішньою логікою та підходами. Ці три зводи правил засновані на комплексному обліку та недопущенні всіх факторів, здатних негативно вплинути на якість лікарських засобів.

Крім цього слід зазначити, що всі науково-дослідні роботи повинні бути виконані з урахуванням вимог GLP. Лише в цьому випадку можна організувати серійне виробництво відповідно до правил GMP. Разом з тим між цими зводами правил є відмінності, перш за все, щодо сфери застосування.

Відносно новим є термін GRP (Good Regulation Practice) – належна регуляторна практика. GRP полягає в системі ліцензування, сертифікації, акредитації, атестації, державної реєстрації на відповідних етапах державного регулювання ЛЗ. Всі ці процеси базуються на інспектуванні суб'єктів господарювання державним регуляторним органом.

Іншим, пов'язаним з інспекцією, аспектом державного регулювання і контролю є лабораторний контроль якості ЛЗ в мережі державних лабораторій. При цьому як для інспектування, так і для лабораторного контролю (ці ланки нерозривно пов'язані одна з одною) існують власні системи якості. Для інспекторатів по GMP рекомендації з побудови та функціонування системи якості викладені в керівництві Міжнародної системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S); для національних лабораторій – в керівництві ВООЗ «Належна

практика для національних лабораторій з контролю якості лікарських засобів» (Good Practice for National Pharmaceutical Control Laboratories – GPCL) (WHO TRS 902, 2002). Однак його не слід плутати з керівництвом GLP (Good Laboratory Practice in the testing of Chemicals, OECD, 1982).

Особливості ЛЗ як продукту споживання

Розуміння принципів, закладених в поняття «якість ЛЗ», філософії GMP, питань розробки і впровадження продукції у виробництво необхідно для встановлення причин, які сьогодні можуть завадити переходу на GMP або імплементувати ідеологію GMP в систему контролю кожного суб'єкта фармацевтичного ринку.

В середині 60-х років XX ст. світова індустрія ліків почала перероджуватися з галузі хімічної промисловості в самостійну фармацевтичну. Цьому сприяло декілька об'єктивних чинників.

Зі збільшенням обсягів знань в області фармації, фармакології, хімії і медицини стало очевидним, що ЛЗ слід вважати не молекулу (субстанцію), а готові дозовані форми (таблетки, капсули, ін'єкційні препарати тощо) із заданими певними фізико-хімічними властивостями, що визначають динаміку взаємодії молекули діючої речовини з клітинами-мішенями.

З урахуванням цього під якістю ЛЗ слід розуміти не лише відповідність фармакопейним вимогам, тобто специфікаціям, але і передусім – придатність препаратів до застосування в медичній практиці.

Особливого значення набуло забезпечення якості, ґрунтоване на комплексному профілактичному підході в плані недопущення в процесі виробництва навіть неусвідомлених або випадкових чинників, потенційно здатних змінити терапевтичні або токсикологічні властивості ЛЗ, що повинен гарантувати відповідний рівень розробки і випробування ЛЗ. Правила розробки і випробування зводяться до простої формули: щоб визначити, чи можна застосовувати препарат в клініках, уповноважений орган повинен отримати відповіді на питання: де, коли, ким, як і чому проведено створення і випробування препарату. На підставі цих даних приймають рішення про можливість реєстрації і застосування ЛЗ.

Таким чином, змінилася наукова база і підходи, переосмислені багато ключових для галузі понять і сформульовані вимоги до звернення ЛЗ – від створення, випробування, виробництва до застосування, відомі як GLP, GCP, GMP тощо.

Існує думка, що теорію Ейнштейна давно б вже переглянули, якби вона зачепила чиїсь економічні інтереси. На фармацевтичному ринку представників цих інтересів умовно можна розділити на три основні сили: відомі фармацевтичні компанії, яким докучають численні конкуренти; нові фірми, що бажають ефективно вкласти капітал і зайняти свою нішу; і, нарешті, страхові компанії, які хочуть мати чіткі уявлення, наскільки обґрунтовано застосування ЛЗ в медичній практиці і яка вартість лікування пацієнтів.

Виходячи з тези відомих класиків, що практика рухає прогрес сильніше, ніж сотня університетів, ймовірно, завдяки цим трьом силам у більшості розвинених держав офіційно визнано, що фармацевтична

продукція як товар принципово відрізняється від звичайної продукції масового споживання.

Найважливішими з цих відмінностей є:

1. Споживач не сам приймає рішення про купівлю ЛЗ (принаймні, відносно найбільш важливих в терапевтичному або профілактичному відношенні рецептурних препаратів).
2. Ні лікар, який приймає рішення про купівлю ЛЗ, ні сам споживач не можуть оцінити якість в широкому значенні слова, тобто споживчі властивості пропонованих до реалізації ліків. В той же час дефекти якості можуть різко знизити терапевтичну (профілактичну) цінність препаратів і навіть загрожувати здоров'ю і самому життю споживача.
3. Лікар, який приймає рішення про купівлю ЛЗ, не оплачує його.
4. При підвищенні цін на лікарському ринку попит знижується несуттєво.
5. Як відомо, всебічну оцінку терапевтичної або профілактичної цінності ЛЗ, тобто їх ефективності і відносній безпеці (нешкідливості), проводять відносно нових препаратів до початку їх повномасштабного комерційного виробництва (по міжгалузевій термінології – на головних зразках або прототипах). Прийнятність ж серійної продукції перевіряють за показниками якості, тобто по непрямим, технічним (товарознавчим) характеристикам, викладеним в аналітичній нормативній документації (АНД) або інших офіційних стандартах. Щодо інших споживчих товарів, перевірка прийнятності серійної продукції пов'язана, хоча б частково, з прямим визначенням споживчих властивостей.

Наприклад, купуючи автомобіль, споживач на місці перевіряє його роботу, і нікому в голову не приходить перераховувати, чи всі гайки або інші деталі поставив виробник (контроль за специфікацією). Якщо автомобіль працює не так, як хочеться споживачеві, виникає адекватна реакція і нікого не цікавить, що його виробництво сертифіковане і має систему гарантії якості.

6. Купуючи ЛЗ, споживач найчастіше не може захистити себе від потенційно небезпечного для здоров'я і життя товару, якщо такий йому буде запропонований. Він практично позбавлений можливості вибирати з наявних в реалізації аналогічних товарів оптимальний для себе варіант по співвідношенню якість/ціна. У багатьох випадках він також не може і утриматися від покупки, якщо не знаходить відповідний за цим показником товар.
7. Як правило, стосовно ЛЗ неспроможні сучасні способи вирішення конфліктів, що виникають в результаті вироблення і реалізації дефектної продукції, наприклад, гарантійне обслуговування. Виявивши в процесі споживання в купленому ЛЗ дефект, споживач не може «відремонтувати» його або (за рідкісними винятками) поміняти на інший, бездефектний. Також виключена можливість офіційної реалізації за «зниженими цінами» субстандартних ЛЗ, препаратів із закінченим або у яких закінчується термін придатності.
8. Купивши ЛЗ і переконавшись, що він йому не підходить, пацієнт не може повернути ні препарат, ні гроші, ні здоров'я, тобто фармацевтичний бізнес залишається без програшу в будь-якій ситуації.

9. Оскільки основний вид контролю якості ЛЗ – руйнівний, вкрай рідко використовується сортування на основі 100 % перевірки сумнівних за якістю серій (партій) з видаленням бракованих одиниць продукції. З цієї причини не тільки споживач, але і виробник зацікавлені в тому, щоб виключити або хоча б звести до мінімуму ймовірність виготовлення неякісних ЛЗ.
10. У загальнодержавному масштабі застосування малоефективних або надмірно дорогих ЛЗ веде до невиправданих витрат органів охорони здоров'я і окремих споживачів, знижує результати терапії або профілактичних заходів, підриває довіру суспільства до виробників, працівників аптечної мережі та в цілому до системи охорони здоров'я.

Таким чином, пацієнт змушений довіряти всім: розробнику, досліднику, виробнику, лікарю, кваліфікована допомога якого може вчасно скоригувати призначення тощо.

Така особливість ЛЗ як товару змусила встановити вимоги до основних етапів його «життя», тобто розробки, випробування, реєстрації, виробництва, реалізації і т. д.

2. Концепція і принципи належної лабораторної практики GLP

Для раціонального застосування нових ЛЗ, досягнення їх максимальної терапевтичної дії і попередження побічних реакцій необхідно на стадії випробувань отримати всебічну характеристику потенційного препарату, дані про всі його лікувальні і можливі негативні властивості.

В Україні і за кордоном перед клінічними випробуваннями нового ЛЗ необхідно провести його доклінічні дослідження на культурах клітин і тканин, експериментальних тваринах. Доклінічні дослідження нових ЛЗ проводять з метою створення ефективних і безпечних препаратів, а також визначення механізмів їх основної і можливої побічної дії.

Перший пункт Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (WMA), що містить рекомендації з проведення біомедичних досліджень за участю людей, говорить: «Біомедичні дослідження на людях повинні проводитися відповідно до загальноприйнятих наукових принципів і ґрунтуватися на адекватній постановці лабораторних експериментів, використанні тварин і вивченні наукової літератури». Таким чином, обов'язковою вимогою, прийнятою практично у всіх країнах світу, є проведення перед клінічними випробуваннями нового ЛЗ доклінічного дослідження in vitro і на тваринах – на моделях in vivo з дотриманням принципів GLP.

Концепція GLP зародилася в США в 1970-і роки, коли співробітники FDA (Адміністрації з харчових і лікарських продуктів Департаменту охорони здоров'я США), не задоволені якістю

виконання і обробки результатів експериментальних досліджень, почали розробку її основних принципів.

Для того щоб доклінічні дослідження були виконані на необхідному науковому рівні, а їх результати можна було б використати для вирішення поставлених завдань, їх слід проводити відповідно до певних вимог. У різних країнах ці вимоги розробляють національні МОЗ або відповідні регуляторні органи та структури, аналогічні Державному фармакологічному центру МОЗ України. У зв'язку з розширенням міжнародного ринку ЛЗ стало актуальним питання про уніфікацію вимог, що пред'являються як до клінічних випробувань, так і до експериментальних доклінічних досліджень фармацевтичної продукції. В даний час міжнародне визнання отримують експериментальні дослідження, виконані з дотриманням принципів GLP. Ця система регламентує принципи і підходи до вивчення ЛЗ на етапі доклінічних досліджень і дозволяє розробити препарати, які не тільки проявляють необхідну специфічну активність, але і нешкідливість для організму людини.

Вперше Правила GLP були сформульовані в США в 1976 р. і вступили в дію з 1979 р. Найбільш широке міжнародне визнання отримали правила GLP Організації економічного співробітництва та розвитку (Organization for Economic Cooperation and Development - OECD). Вона об'єднує 29 індустріальних країн Північної Америки, Західної Європи і басейну Тихого океану. Правила GLP/OECD були видані в 1981 р.

Правила належної лабораторної практики (GLP) включають 2 розділи, 27 пунктів і 19 підпунктів, в яких викладені основні вимоги GLP до доклінічного дослідження потенційних лікарських засобів.

Існують національні вимоги в США, Франції, Великобританії, Швейцарії та інших країнах. Юридичний статус вимог GLP різний і в державах ЄС. У США FDA безпосередньо відповідає за перевірку дотримання правил GLP і оцінку представлених результатів доклінічних досліджень. У багатьох європейських країнах перевірку дотримання правила GLP здійснюють організації, які не відповідають за дозвіл ЛЗ до застосування.

Зміст основних пунктів правил GLP / OECD

Розділ I

1. Сфера застосування.
2. Визначення термінів.

Розділ II. Вимоги належної лабораторної практики

1. Організація роботи дослідницької лабораторії і персонал.
2. Програма контролю якості.
3. Приміщення.
4. Апаратура, матеріали і реактиви.
5. Тест-системи.
6. Досліджувані і стандартні речовини.
7. Стандартні робочі інструкції.
8. Виконання досліджень.
9. Звіт про результати дослідження.
10. Накопичення та зберігання документації та матеріалів.

Багато краї-членів OECD вже прийняли законодавство з контролю хімічних речовин. Згідно з цим законодавством виробник повинен проводити лабораторні дослідження і представляти результати цих досліджень урядовому органу для оцінки потенційної небезпеки хімічних речовин для здоров'я людини та навколишнього середовища.

Щоб уникнути застосування різних схем реалізації, які можуть ускладнити міжнародну торгівлю хімічними речовинами, країни-члени OECD прийшли до усвідомлення унікальної можливості міжнародної гармонізації методів тестування і GLP.

Протягом 1979-1980 рр. міжнародна група експертів, створена в рамках Спеціальної програми з контролю хімічних речовин, розробила документ з «Принципів належної лабораторної практики GLP», використовуючи загальноприйняті управлінські та наукові методи і досвід, доступні з різних національних і міжнародних джерел. У 1981 р. принципи GLP отримали міжнародне визнання, коли розвинені індустріальні країни прийняли рішення про взаємне визнання даних експериментальних досліджень хімічних речовин, виконаних на основі принципів GLP.

В СРСР в 1991 р. було розроблено проект вітчизняних правил GLP (РД 64-126-91), в подальшому в зв'язку з розпадом колишнього СРСР робота в цьому напрямку була припинена. В Україні в 1998 р. було розроблено «Вступ до правил GLP».

Належна лабораторна практика (GLP) охоплює організаційні заходи і регламентує умови, при яких експериментальні дослідження

плануються, виконуються, коригуються, реєструються, представляються у вигляді звіту і зберігаються в архіві.

Правила GLP застосовують при проведенні доклінічних досліджень нешкідливості потенційних фармакологічних, агрохімічних, косметичних засобів, харчових добавок, а також медичної апаратури, яка має безпосередній контакт з тканинами організму.

Впровадження правил дозволяє на основі загальноприйнятих стандартних процедур отримувати високоякісні, обґрунтовані, гарантовані дані, які взаємно визнають інші країни, що запобігає дублюванню досліджень, а також полегшує обмін інформацією, сприяє захисту здоров'я людини і навколишнього середовища.

Якщо окремі держави можуть з довірою покластися на результати тестування, отримані в інших країнах, то можна уникнути дублювання досліджень, що сприяє економії коштів і часу для тестування. Застосування цих принципів допомагає усунути технічні бар'єри і сприяє подальшому поліпшенню охорони здоров'я людини та навколишнього середовища.

Україна з її досить розвиненою фармацевтичною промисловістю і великим науковим потенціалом, в тому числі в галузі фармакології, має на меті вихід на міжнародний ринок ЛЗ. Але при відсутності законодавчо затверджених правил GLP ця мета залишається нездійсненною. Впровадження їх в Україні вимагає проведення великої підготовчої роботи.

Об'єктом застосування правил GLP є доклінічні дослідження, пов'язані з визначенням нешкідливості ЛЗ, проведені на тваринах, а також в дослідах in vitro.

Правила GLP слід застосовувати при тестуванні хімічних речовин с метою отримання даних про їх властивості та безпеку щодо здоров'я людини або навколишнього середовища.

Правила GLP поширюються на роботу фармакологічних, токсикологічних та інших лабораторій біологічного профілю, їх мета – забезпечення прийнятності наукових досліджень на етапі доклінічного дослідження нових ЛЗ. Під прийнятністю в даному випадку мають на увазі, з одного боку, надійність і доказовість, з іншого – дотримання принципів гуманного поводження з лабораторними тваринами. У ряді країн аналогічні правила поширюються на вивчення токсичності хімічних сполук, що використовуються у виробництві споживчих (нелікарських) товарів і продукції промислового призначення (наприклад, барвників, клеїв, продуктів агрохімії тощо) та їх потенційної небезпеки для навколишнього середовища.

3. GLP в Україні

Незважаючи на зусилля, що докладаються з боку суб'єктів фармацевтичного ринку та державних структур, в даний час в Україні послідовна система міжнародних стандартів (GLP / GCP / GMP / GSP / GDP / GPP), які гарантують якість, безпеку та ефективність ЛЗ, не введена. Її відсутність є чинником, що стримує експорт вітчизняної фармацевтичної продукції і знижує її конкурентоспроможність на внутрішньому ринку.

Питання про належне забезпечення якості ЛЗ особливо актуальне при здійсненні процедури реєстрації. Важливе не тільки дотримання стандартів при виробництві (правил GMP дотримуються зарубіжні та активно впроваджують вітчизняні підприємства), а й при доклінічних дослідженнях і клінічних випробуваннях.

Стандарти проведення доклінічних досліджень в Україні поки не цілком відповідають міжнародним нормам. Це відмінності в умовах утримання піддослідних тварин, відсутність належного оформлення документації, відсутність незалежних перевірок проведення досліджень і контролю стабільності досліджуваного ЛЗ в ході досліджень.

Ключові напрямки щодо впровадження GLP в Україні

Необхідно виділити деякі основні напрямки впровадження GLP в нашій країні:

1. Контроль за дотриманням «Принципів належної лабораторної практики».

2. Розробка СОП (SOP – standard operating procedure) та інших нормативів.
3. Організація національного органу постійного контролю GLP.
4. Організація національної програми моніторингу відповідності правилам GLP.
5. Організація служби інспекторів, які проводять на місці експертизу умов проведення випробувань з метою оцінки їх відповідності GLP.
6. Вирішення питання будівництва розплідника і кормоцеху з виробництва гранульованих кормів, які відповідають європейським стандартам. Реконструкція існуючих віваріїв відповідно до правил GLP.
7. Організація навчання персоналу всіх рівнів на фірмах, які працюють за правилами GLP.
8. Організація в Україні центрів з безпеки ЛЗ за вимогами GLP в повному обсязі.

4. Державний контроль якості лікарських засобів

Поняття «державний контроль якості та безпеки лікарських засобів» відоме в усіх країнах з розвиненою державною організаційною структурою захисту громадян. Головна ідея контролю якості та безпеки лікарських засобів ґрунтується на факті, що ЛЗ – це засоби, які в значній мірі впливають на здоров'я і життя великої кількості людей. При цьому пацієнти позбавлені об'єктивної можливості самостійно переконатися в ефективності, якості і безпеці ЛП. Споживач отримує від держави гарантію, що його здоров'ю не буде завдано збитків продукцією, яка знаходиться під контролем.

Вперше законодавчо роль держави в контролі за якістю ЛЗ була позначена в 1807 р Сенатом Росії: «Торгівля аптекарів є відмінна від інших родів торгівлі за важливістю речей, що її складають; вона повинна складатися під найближчим наглядом уряду».

Основою державного контролю за якістю та безпекою ЛЗ в розвинених європейських країнах є системи ліцензування та реєстрації, засновані на дотриманні вимог належних практик (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP тощо).

В Україні створена і розвивається система гарантування і посвідчення якості ЛЗ – це інфраструктура державних органів і установ, які здійснюють виконавчу державну владу, державний нагляд та науково-експертні функції при розробці, реєстрації, ліцензуванні, впровадженні у виробництво і серійне виробництво ЛЗ.

Державний контроль якості лікарських засобів – сукупність організаційних та правових заходів, спрямованих на дотримання

суб'єктами господарської діяльності незалежно від форм власності та підпорядкованості вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

Державний контроль якості лікарських засобів здійснюється органами виконавчої державної влади в межах повноважень, визначених законодавством України.

Спеціальним органом державного контролю якості ЛЗ є Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба) МОЗ України, якій безпосередньо підпорядковані областні державні служби з лікарських засобів.

Держлікслужбу очолює Голова Держлікслужби – заступник міністра МОЗ України, якого призначає і звільняє Президент України. Положення про Держлікслужбу затверджується Кабінетом Міністрів України.

5. Виробництво і контроль якості лікарських засобів за стандартами якості

У світовій практиці одним з найважливіших документів, що визначає вимоги до виробництва і контролю якості лікарських засобів для людини і тварин, є «Правила виробництва лікарських засобів» – «Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)».

Вони спрямовані на забезпечення високого рівня якості та безпеки лікарських засобів і гарантування того, що лікарський засіб виготовлено відповідно до своєї формули (складу), не містить сторонніх включень, марковано належним чином, упаковано і зберігає свої властивості протягом усього терміну придатності.

Правила GMP встановлюють вимоги до системи управління якістю, контролю якості, персоналу, приміщень та обладнання, документації, виробництва продукції та проведення аналізів за контрактами, рекламаціями, порядку відкликання продукції і організації самоінспекцій.

6. Принципи управління якістю

Виробник лікарських засобів повинен організувати їх виробництво так, щоб лікарські засоби гарантовано відповідали своєму призначенню і пропонованим до них вимогам і не створювали ризику для споживачів через порушення умов безпеки, якості або ефективності. Відповідальність за виконання цих вимог несуть керівники і всі працівники підприємства-виробника, а також постачальники і дистриб'ютори.

Для досягнення цієї мети на підприємстві на основі Правил GMP повинна бути створена система забезпечення якості, що включає в себе організацію контролю якості.

Слід документально оформити в повному обсязі вимоги до системи забезпечення якості та організувати контроль ефективності її функціонування. Всі ланки цієї системи слід укомплектувати кваліфікованим персоналом, забезпечити необхідними приміщеннями, обладнанням та ін. Відповідальність за функціонування системи покладається, в першу чергу, на керівників та уповноважених осіб.

Основні принципи забезпечення якості, Правил GMP і контролю якості взаємопов'язані і мають першорядне значення в організації виробництва лікарських засобів.

Забезпечення якості є комплексним завданням, вирішення якого вимагає реалізації всіх заходів, спрямованих на досягнення заданих вимог до якості лікарських засобів. Забезпечення якості ґрунтується на виконанні вимог Правил GMP та інших нормативних документів.

Система забезпечення якості (система якості) при виробництві лікарських засобів повинна гарантувати наступне:

I. Лікарські засоби розроблені з урахуванням вимог даного стандарту і вимог до роботи лабораторій.

II. На всі виробничі і контрольні операції розроблена документація відповідно до вимог цього стандарту.

III. Відповідальність і обов'язки всіх працівників чітко визначені.

IV. Передбачені заходи, що забезпечують виробництво, поставку та використання вихідних і пакувальних матеріалів, які відповідають заданим вимогам.

V. Контроль проміжної продукції та технологічного процесу (внутрішньовиробничий контроль), атестація (валідація) процесів і обладнання проводяться в необхідному обсязі.

VI. Виробництво і контроль готової продукції відповідають затвердженим інструкціям (методикам).

VII. Реалізація лікарських засобів до видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск виключена. Уповноважена особа повинна підтвердити, що кожна серія продукції вироблена і перевірена відповідно до встановлених вимог.

VIII. Існуюча система заходів забезпечує рівень якості лікарських засобів при їх зберіганні, відвантаженні і подальшому обігу протягом всього терміну придатності.

IX. Порядок проведення самоінспекції і/або аудиту якості дозволяє регулярно оцінювати ефективність системи забезпечення якості.

Вимоги до виробництва і контролю якості лікарських засобів

I. Усі виробничі процеси повинні бути чітко регламентовані і періодично переглядатися з урахуванням накопиченого досвіду. Слід контролювати стабільність виробництва лікарських засобів із заданою якістю у відповідності зі специфікаціями на них.

II. Слід проводити атестацію (валідацію) критичних стадій процесів виробництва, в тому числі при внесенні суттєвих змін в технологічний процес.

III. Слід забезпечити всі необхідні умови для виконання вимог цього стандарту, в т. ч. включаючи наявність:

− навченого і атестованого персоналу;
− необхідних приміщень і площ;
− відповідного обладнання і системи обслуговування;
− матеріалів, засобів упаковки і маркування, які відповідають заданим вимогам;
− затверджених інструкцій і методик;
− необхідних умов зберігання і транспортування.

IV. Інструкції та методики повинні бути конкретними, викладені ясно і однозначно в письмовій формі.

V. Персонал повинен бути навчений правильному виконанню інструкцій.

VI. В процесі виробництва слід складати протоколи (заповнюються в рукописній формі і/або з використанням технічних засобів), які документально підтверджують фактичне проведення передбачених інструкціями технологічних стадій і отримання продукції необхідної

якості в кількості, що відповідає встановленим нормам. Всі відхилення необхідно розслідувати і протоколювати в повному обсязі.

VII. Протоколи на серію, в т. ч. документацію по реалізації продукції, повинні давати можливість простежувати виготовлення кожної серії продукції і повинні зберігатися в повному обсязі в доступній формі.

VIII. Порядок реалізації (оптового продажу) продукції повинен зводити до мінімуму будь-який ризик для її якості.

IX. Слід організувати систему відкликання будь-якої серії продукції з продажу або поставки.

X. Рекламації на якість продукції слід ретельно розглядати, а причини погіршення якості розслідувати з прийняттям відповідних заходів щодо їх запобігання.

Контроль якості включає в себе відбір проб, проведення випробувань (аналізів) і оформлення відповідної документації. Інструкції з організації, документування і видачі дозволу на випуск продукції повинні включати в себе проведення всіх необхідних випробувань і забороняти використання вихідної сировини і матеріалів і реалізацію готової продукції до підтвердження відповідності якості встановленим вимогам.

Основні вимоги до контролю якості:

I. Наявність необхідних приміщень і обладнання, навченого персоналу, затверджених методик по відбору проб, перевірці та проведення випробувань вихідних і пакувальних матеріалів, проміжної, не розфасованої та готової продукції, контролю навколишнього середовища в разі потреби.

II. Проведення відбору проб вихідних і пакувальних матеріалів, проміжної, не розфасованої та готової продукції атестованим персоналом відповідно до методик, затверджених відділом контролю якості.

III. Проведення випробувань атестованими (валідованими) методами.

IV. Складання протоколів (заповнюваних рукописним способом і / або із застосуванням технічних засобів), що підтверджують фактичне проведення всіх необхідних відборів проб, перевірок і випробувань, а також реєстрацію будь-яких відхилень і розслідувань в повному обсязі.

V. Підтвердження того, що готова продукція містить активні інгредієнти за якісним і кількісним складом, що відповідають реєстраційному досьє, має необхідну чистоту, правильно упакована і маркована.

VI. Оформлення протоколів перевірки вихідної сировини і матеріалів, проміжної, не розфасованої та готової продукції, їх аналіз і порівняння зі специфікаціями. Оцінка продукції включає в себе вивчення всієї необхідної виробничої документації і аналіз відхилень від встановлених вимог.

VII. Отримання дозволу на продаж або постачання будь-якої серії продукції тільки після підтвердження Уповноваженою особою її відповідності реєстраційному досьє.

VIII. Збереження достатньої кількості зразків вихідних матеріалів і продукції для можливої перевірки в разі потреби. Зразки продукції слід зберігати у своїй остаточній упаковці за винятком великих упаковок.

Значення персоналу

Організація і функціонування виробництва і системи забезпечення якості лікарських засобів залежать від персоналу. Підприємство повинно бути укомплектовано персоналом необхідної чисельності та кваліфікації. Посадові обов'язки кожного співробітника повинні бути оформлені документально і засвоєні кожним співробітником. Всі співробітники також повинні знати вимоги Правил GMP, що належать до сфери їх діяльності, і проходити початкове і повторне навчання в необхідному обсязі, в т. ч. за правилами особистої гігієни.

Персонал, який працює у виробництві лікарських засобів, повинен мати необхідну кваліфікацію та практичний досвід. Посадові обов'язки окремого співробітника не повинні бути занадто об'ємними і сприяти його надмірній завантаженості, що негативно впливає на якість продукції.

На підприємстві повинна бути чітка організаційна структура. Службові обов'язки керівних працівників повинні бути викладені в посадових інструкціях. Керівники повинні мати достатні повноваження для виконання своїх функцій. Їх повноваження можуть бути передані офіційно призначеним заступникам, що мають достатню кваліфікацію. Слід виключити дублювання відповідальності співробітників, пов'язаної з виконанням вимог Правил GMP.

Приміщення та обладнання

Місце розташування, проект, будівництво, монтаж, оснащення та обслуговування приміщень і обладнання повинні відповідати характеру виконуваних робіт. Планування приміщень і конструкція

устаткування повинні мінімізувати ризик помилок, передбачати проведення ефективного прибирання та обслуговування з метою запобігання перехресного забруднення, появи пилу або бруду і, в загальному випадку, усунення будь-якого фактору, що погіршує якість продукції.

Ризик забруднення матеріалів і продукції, що створюється навколишнім середовищем виробничих приміщень (будівель), повинен бути мінімальним за умови дотримання всіх заходів захисту. При експлуатації приміщень слід виконувати запобіжні заходи, при цьому проведення технічного обслуговування і ремонту не повинно мати шкідливого впливу на якість продукції. Прибирання та дезінфекція приміщень повинні виконуватися відповідно до письмових інструкцій. Освітлення, температурний режим, вологість і вентиляція повинні відповідати призначенню приміщення і не чинити прямого або непрямого негативного впливу на роботу обладнання та лікарські засоби під час їх виготовлення та зберігання. При проектуванні і експлуатації приміщень слід передбачити максимальний захист від проникнення в них комах або тварин. У приміщення не допускаються особи, які не мають права доступу в них. Виробничі, складські приміщення та приміщення контролю якості не повинні використовуватися для наскрізного проходу персоналу, який не працює в них.

Як правило, лабораторії контролю якості повинні бути відокремлені від виробничих приміщень. Це особливо важливо для лабораторій контролю біологічних, мікробіологічних препаратів або радіоізотопів, які також повинні бути відокремлені одна від одної.

Проект контрольних лабораторій повинен відповідати вимогам до виконуваних в них операцій. Площа лабораторій повинна бути достатньою для виключення змішування і перехресного забруднення, а також для зберігання зразків і протоколів. Для розміщення чутливих приладів, що потребують захисту від електромагнітних полей, вібрації, підвищеної вологості або інших зовнішніх факторів, можуть бути передбачені окремі приміщення. Особливі вимоги пред'являються до лабораторій, в яких проводяться роботи із зразками специфічних речовин, наприклад біологічними або радіоактивними матеріалами.

Документація

Правильно складена документація є важливою частиною системи забезпечення якості. Чітке оформлення документації дозволяє запобігти помилкам, можливим при усному спілкуванні, і простежити всі етапи виробництва конкретної серії продукції. Специфікації, промислові регламенти, інструкції, методики і протоколи серії продукції повинні бути оформлені належним чином і не повинні містити помилок.

Види документів:

специфікація (specification): документ, що містить вимоги до матеріалів і продуктів, які використовують або одержують при виробництві, що є основою для оцінки якості лікарських засобів;

промисловий регламент, технологічна інструкція та інструкція по упаковці (manufacturing formulae, processing and packaging instructions): документи, що визначають всі використовувані вихідні матеріали і операції з виробництва та пакування продукції; інструкція, методика,

процедура (procedure): документ, що містить вказівки щодо виконання окремих видів операцій (наприклад, з очищення, перевдягання, контролю навколишнього середовища, відбору проб, проведення випробувань, експлуатації обладнання); протокол на серію (record): документ, що відображає хід виробництва кожної серії продукції, в т. ч. дозвіл на її реалізацію, і всі фактори, що впливають на якість готової продукції.

Виробництво

Для отримання продукції необхідної якості технологічні операції слід виконувати згідно з промисловим регламентом і відповідними інструкціями, вимогами правил GMP, нормативних документів і реєстраційного досьє.

Контроль якості

Контроль якості пов'язаний з відбором проб, проведенням випробувань і перевірок на відповідність вимогам специфікацій, інструкцій та інших документів, з організацією роботи, документуванням і процедурами видачі дозволів на реалізацію. Мета контролю якості – не допустити до використання або реалізації матеріали або продукцію, що не відповідають вимогам якості. Служба контролю якості виконує дослідження, перевірки і бере участь в ухваленні будь-яких рішень, що стосуються якості продукції.

Основоположним принципом забезпечення контролю якості є незалежність відділу контролю якості (розділ 1).

На кожному підприємстві, що випускає лікарські засоби, повинен бути відділ контролю якості, незалежний від інших підрозділів. Керівник цього відділу повинен мати необхідний досвід і кваліфікацію. До відділу контролю якості відносяться одна або декілька контрольних лабораторій. Для виконання своїх функцій відділ повинен бути забезпечений усіма необхідними ресурсами.

На відділ покладаються також обов'язки по розробці, атестації (валідації), впровадження всіх інструкцій (методик) з контролю якості; зберігання контрольних зразків матеріалів і продукції; контролю правильності маркування упаковок з матеріалами і продукцією; забезпечення контролю стабільності продукції; участі в розслідуванні рекламацій, пов'язаних з якістю продукції тощо. Ці функції повинні виконуватися відповідно до затверджених інструкцій з оформленням протоколів (за необхідності).

При оцінці якості готової продукції слід розглядати всі супутні фактори, в т. ч. умови виробництва, результати внутрішньо-виробничого контролю, аналіз виробничої документації (в т. ч. документації на упаковку), відповідність специфікаціям на готову продукцію і стан остаточної упаковки готової продукції.

Співробітники відділу контролю якості повинні мати доступ у виробничі зони для відбору проб і проведення аналізу.

Приміщення та обладнання контрольних лабораторій повинні відповідати загальним і спеціальним вимогам, що пред'являються до зон контролю якості.

Персонал, приміщення й обладнання лабораторій повинні відповідати виду та обсягу виробництва.

До документації з контролю якості відносяться:

- специфікації;
- методики відбору проб;
- методики і протоколи проведення випробувань (у т. ч. аналітичні);
- операційні листи і / або лабораторні журнали); – аналітичні звіти і / або паспорта;
- результати контролю навколишнього середовища у виробничих приміщеннях;
- протоколи атестації (валідації) аналітичних методів;
- методики і протоколи калібрування (повірки) приладів і обслуговування апаратури.

Ця інформація завжди повинна бути готова до подання до відділу контролю якості. Документація з контролю якості, що відноситься до протоколів серій продукції, повинна зберігатися протягом одного року після закінчення терміну придатності серії. Для деяких даних (наприклад, результатів аналітичних випробувань, виходів готової продукції, параметрів навколишнього середовища і т. п.) доцільно зберігати протоколи у вигляді, що дозволяє оцінювати тенденції зміни параметрів. На додаток до протоколів серій продукції слід зберігати в доступному вигляді і іншу первинну інформацію (наприклад, лабораторні журнали і / або протоколи).

***Відбір проб повинен проводитися відповідно до затверджених інструкцій, що включають в себе*:**

- методику відбору проб;
- перелік обладнання;
- кількість відібраних проб;

- інструкції з розділення відібраної проби на частини (за необхідності);
- тип і характеристики тари для відбору проб;
- нанесення маркування на тару з відібраними пробами;
- спеціальні запобіжні заходи, особливо щодо стерильних і небезпечних речовин;
- умови зберігання;
- інструкції з очищення і зберігання обладнання для відбору проб.

Відібрані контрольні зразки повинні представляти репрезентативну вибірку серії матеріалів або продукції. Можливий відбір проб, що характеризують критичні стадії технологічного процесу (наприклад, його початок або закінчення).

На маркуванні тари з відібраними пробами повинні бути вказані її вміст, дати відбору проб і упаковки, з яких ці проби були відібрані.

Відібрані проби кожної серії готової продукції повинні зберігатися протягом одного року після закінчення терміну її придатності. Готова продукція повинна, як правило, зберігатися в своїй остаточній упаковці і в рекомендованих умовах. Контрольні зразки вихідної сировини (крім розчинників, газуватих речовин і води) повинні зберігатися не менше 2-х років після видачі дозволу на реалізацію продукції, якщо це допускається їх стабільністю. При меншому періоді стабільності, зазначеному у відповідній специфікації, час зберігання може бути скорочено. Кількість контрольних зразків вихідної сировини, матеріалів та продукції повинна бути достатньою для проведення їх повного повторного контролю.

Для проведення випробувань аналітичні методики повинні бути атестовані (валідовані). Всі випробування, наведені в нормативній документації, повинні бути виконані відповідно до затверджених методик.

Отримані результати випробувань повинні оформлюватися документально з ретельною перевіркою всіх внесених даних. Всі розрахунки повинні ретельно перевірятися.

Проведені випробування слід оформляти документально із зазначенням:

- найменування матеріалу або продукції і дозованої форми;
- номера серії і найменування виробника та/або постачальника;
- посилання на відповідні специфікації і методики випробувань;
- результатів випробувань, в т. ч. спостереження, обчислення та посилання на всі паспорти аналізів;
- дати проведення випробувань;
- прізвищ та ініціалів осіб, які проводили випробування;
- прізвищ та ініціалів осіб, які підтверджували проведення випробувань і результати обчислень;
- однозначного висновку про видачу дозволу або відхилення продукції (або іншого рішення про статус продукції), дати і підпису відповідальної особи.

Всі операції щодо внутрішньовиробничого контролю, в т. ч. операції, що виконуються особами, які безпосередньо працюють у виробничих зонах, повинні проводитися відповідно до методик, затверджених відділом контролю якості, а їх результати оформлюватися документально.

Особливу увагу слід приділяти якості лабораторних реактивів, мірного лабораторного посуду та титрованих розчинів, стандартних зразків і поживних середовищ. Вони повинні готуватися відповідно до письмових інструкцій.

Реактиви, призначені для тривалого використання, повинні мати маркування із зазначенням дати приготування і підписами виконавців. На етикетці має бути вказаний термін придатності нестабільних реактивів, живильних середовищ і специфічні умови їх зберігання. Для розчинів, що титрують, слід вказувати дату останнього встановлення титру і відповідний поправковий коефіцієнт.

При необхідності на тарі слід вказувати дату одержання кожної речовини, що використовується для проведення випробувань (наприклад, реактивів і стандартних зразків), з відповідними інструкціями щодо їх використання та зберігання. У деяких випадках після одержання або перед використанням реактиву може виникнути необхідність проведення його випробування на справжність і / або іншого випробування.

Тварин, які використовуються для контролю компонентів, матеріалів або продукції, слід, при необхідності, поміщати в карантин перед роботою з ними. Догляд і контроль за тваринами повинні бути організовані так, щоб забезпечити їх придатність до використання за призначенням. Тварини повинні бути марковані, історії роботи з ними повинні бути оформлені документально.

Робота за контрактами на виробництво продукції та проведення аналізів

Щоб уникнути різночитань, здатних призвести до погіршення якості продукції або виконання робіт, слід ретельно складати, узгоджувати і контролювати виконання контрактів на виробництво продукції і проведення аналізів. Контракт між замовником і виконавцем має бути складений у письмовій формі із зазначенням чітко визначених обов'язків кожної зі сторін. Контракт повинен встановлювати порядок дій і відповідальність Уповноваженої особи за видачу дозволу на реалізацію кожної серії продукції.

Рекламації та відгук товарів

Всі рекламації і інформація, що стосуються продукції з передбачуваними порушеннями якості, повинні бути ретельно проаналізовані відповідно до інструкцій.

На підприємстві повинна бути створена система швидкого і ефективного відкликання з ринку продукції з явними або передбачуваними порушеннями якості в наступних випадках:

- продукція виявилася небезпечною при звичайних умовах застосування;
- продукція терапевтично неефективна;
- за якісним і кількісним складом продукція не відповідає складу, зазначеному в реєстраційному досьє;
- контроль готового лікарського засобу та/або інгредієнтів, контроль проміжних стадій виробничого процесу не проводився або не

виконувалися вимоги або зобов'язання, пов'язані з умовами видачі дозволу на виробництво лікарських засобів;

- при інших непередбачених обставин.

Самоінспекція

Самоінспекція повинна проводитися з метою перевірки виконання підприємством вимог правил GMP і прийняття необхідних заходів щодо усунення недоліків. Самоінспекція повинна проводитися незалежно і ретельно спеціально призначеною особою (особами) зі штату підприємства. Корисно проводити незалежний аудит експертами сторонніх організацій.

Результати проведення самоінспекцій повинні бути оформлені документально. Протоколи, складені за результатами проведення самоінспекції, повинні включати в себе всю отриману інформацію і необхідні коригувальні дії (за необхідності). Дії, що приймаються за результатами самоінспекції, слід оформляти документально.

Перелік питань до підсумкового контролю

1. Сутність основних належних практик: GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL.
2. Концепція і принципи належної практики дистрибуції (GDP). Сфера застосування.
3. Концепція належної аптечної практики (GPP). Сфера застосування.
4. Концепція належної лабораторної практики GLP та її принципи.
5. Сфера застосування GLP.
6. Основні положення і вимоги GMP до системи управління якістю, контролю якості, персоналу, приміщень і устаткування, документації, виробництва продукції і проведення аналізів за контрактами, рекламаціями, до порядку відгуку продукції і організації самоінспекцій.
7. Елементи системи забезпечення і контролю якості лікарських засобів згідно з GMP.
8. Основні вимоги Правил GMP до системи забезпечення і контролю якості.
9. Валідація фармацевтичного виробництва згідно з GMP.
10. Визначення поняття «стабільність лікарського засобу».
11. Взаємозв'язок всіх видів належних практик в системі забезпечення якості ЛЗ

Рекомендована література

1. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР. Режим доступу: http://zakon3.rada.gov.ua
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
3. Про затвердження Порядку проведення галузевої атестації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів: Наказ МОЗ України від 14.01.2004 № 10. Режим доступу: http://zakon0.rada.gov.ua
4. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики: Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. Режим доступу: http://zakon0.rada.gov.ua
5. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики : Наказ МОЗ України від 27.12.2012 № 1130. Режим доступу : http://zakon0.rada.gov.ua
6. Про затвердження Порядку проведення сертифікації підприємств, які здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 23.08.2005 № 421. Режим доступу: http://zakon0.rada.gov.ua

7. Настанова 42-4.0-2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : офіц. вид. / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. Вид. офіційне. К. : МОЗ України, 2016. 357 с.
8. Настанова 42-4.1:2011. Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці : офіц. вид. Київ : МОЗ України, 2016. 16 с. Режим доступу: http://www.diklz.gov.ua
9. Настанова 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 35 с. Режим доступу : http://www.gmpua.com
10. Настанова 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 30 с. Режим доступу : http://www.gmpua.com
11. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ICH M3(R2)). Вид. офіц. К. : МОЗ України, 2014. 54 с. Режим доступу : http://moz.gov.ua
12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 33 с. Режим доступу : http://www.koleso-to
13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Лікарські засоби. Валідація процесів : офіц. вид. Київ, МОЗ України, 2016. 31 с. Режим доступу : http://www.diklz.gov.ua
14. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Лікарські засоби. Валідація процесів : офіц. вид. Київ, МОЗ України, 2016. 31 с. Режим доступу : http://moz.gov.ua

15. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції : офіц. вид. Київ : МОЗ України, 2014. 41 с. Режим доступу : http://www.moz.gov.ua
16. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. Лікарські засоби. Належна практика зберігання : офіц. вид. Київ : МОЗ України, 2011. 26 с. Режим доступу : http://www.diklz.gov.ua
17. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : офіц. вид. Київ : МОЗ України, 2014. 62 с. Режим доступу : http://moz.gov.ua

Навчальне видання

НАЛЕЖНІ ПРАКТИКИ ТА УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ У ФАРМАЦІЇ

ЕЛЕКТРОННІ МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ

до практичних занять з курсу
«Якість, стандартизація та сертифікація лікарських засобів»
для студентів факультету хімії та фармації

Електронне практичне видання

Укладачі:

Снігур Денис Васильович

Гузенко Олена Михайлівна

Рахлицька Олена Михайлівна

В авторській редакції

Затвердж. авт. 19.12.2023. Шрифт Times New Roman.
Системні вимоги: операційна система сумісна з програмним
забезпеченням для читання файлів формату PDF.
Обсяг 0,8 МБ. Зам. № 2722.

Видавець і виготовлювач
Одеський національний університет імені І. І. Мечникова
Свідоцтво суб’єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.
65082, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12, Україна
Тел.: (048) 723 28 39, e-mail: druk@onu.edu.ua