**ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**1 Структура и функции контрольно-разрешительной системы (КРС)**

В СССР существовала система Государственного контроля качества ЛС, возглавляемая МЗ СССР. Она была призвана оценивать эффективность, безвредность и качество ЛС, их соответствие требованиям ГФ и другой НД. Эта система включала два основных направления. Одно из них связано с контролем вновь создаваемых ЛС, а другое — с контролем качества ЛС, выпускаемых предприятиями медицинской промышленности или изготавливаемых в аптеках.

Начало создания контрольно-разрешительной системы Российской Федерации относится к 1993 г. Ее основой стала имевшаяся в структуре МЗ РФ Инспекция (затем — Управление) государственного контроля лекарственных средств и медицинской техники. Система включает экспертизу, стандартизацию, сертификацию и контроль качества лекарственных, профилактических, диагностических средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения на всех этапах обращения ЛС.

Контрольно-разрешительная система охватывает практически все этапы обращения и контроля качества ЛС от создания до реализации, включая стадии разработки, доклинических и клинических исследований ЛС, производства и экстем- порального изготовления, разработку НД, предусматривающую упаковку, маркировку и хранение, транспортировку, а также сертификацию, реализацию и импорт ЛС.

В современных условиях рынка ЛС роль контрольно-разрешительной системы непрерывно возрастает. В связи с необходимостью усиления контрольных и разрешительных функций Минздравом РФ были произведены структурные изменения в ее административных подразделениях.

Существовавшее Управление было в 1999 г. преобразовано в Департамент государственного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и медицинской техники (далее — Департамент). Расширен его состав, в который входят отделы экспертизы и стандартизации ЛС; государственного контроля, сертификации и инспектирования производства ЛС; организации испытаний новой медицинской техники; стандартизации и государственного контроля медицинской техники; стандартизации и контроля фармацевтической деятельности.

На региональном уровне контрольно-разрешительная система представлена контрольно-аналитическими лабораториями (КАнЛ) и центрами по контролю качества лекарств (ЦККЛ).

Главное направление деятельности Департамента — регистрация, стандартизация и государственный контроль ЛС. В его функции входят: разрешение медицинского применения и регистрация ЛС; утверждение государственных стандартов на Л С; сертификация и государственный контроль за качеством медицинской продукции; выдача лицензий на производство и реализацию ЛС и медицинской техники. Кроме того, Департамент разрабатывает проекты нормативных актов, информационно-методические материалы и информационные письма по вопросам лекарственного обеспечения, экспертизы, регистрации и государственного контроля качества ЛС и изделий медицинского назначения.

Реализацию этих функций Департамент осуществляет с помощью созданного в феврале 1999 г. Государственного научного центра экспертизы и контроля лекарственных средств (ГНЦЭКЛС). В его составе функционируют: Институт контроля качества лекарственных средств (с отделами химико-фармацевтического, биологического контроля), Институт стандартизации ЛС, Институт доклинической экспертизы ЛС, Институт клинической экспертизы ЛС, Институт клинической фармакологии, отдел инспектирования предприятий и организаций, производящих, хранящих и реализующих ЛС. Эти подразделения обеспечивают научное и методическое руководство системой организации контроля ЛС и ее инспектирование.

Основными направлениями деятельности ГНЦЭКЛС являются: организация экспертизы нормативной документации на новые препараты; подготовка экспертных заключений; научная экспертиза ЛС, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших; исследования побочных действий Л С; разработка и внедрение отраслевых стандартов на информацию о ЛС; совершенствование организационных форм системы государственного контроля ЛС.

Составной частью контрольно-разрешительной системы являются находящиеся в ведении Департамента Фармакологический государственный комитет (ФГК) и Фармакопейный государственный комитет (ФПК). Они координируют свою деятельность с ГНЦЭКЛС.

Оба комитета являются экспертными органами Минздрава РФ. В их состав входят наиболее известные и компетентные ученые, ведущие специалисты различных областей медицины и фармации. Каждый из комитетов возглавляется председателем и имеет в своем составе президиум (ФГК имеет также Бюро), специализированные экспертные комиссии. Эти комиссии осуществляют первичную проработку и экспертизу представляемых документов и готовят их для утверждения на лрезидиуме комитета.

Фармакологический государственный комитет является основным экспертным органом Минздрава РФ по вопросам разрешения клинических испытаний. На этот комитет возлагаются следующие функции: экспертная оценка специфической активности, токсичности и безопасности ЛС; разрешение клинических испытаний или изучения ЛС с целью их рекомендации к регистрации и медицинскому применению; изменение показаний к применению разрешенных ранее ЛВ; экспертиза и одобрение инструкций по медицинскому применению ЛС и листков-вкладышей; пересмотр номенклатуры с целью исключения из Государственного реестра устаревших, малоэффективных и небезопасных ЛС; подготовка и участие в издании информационных материалов. При ФГК имеются специализированные экспертные комиссии по: акушерству и гинекологии, антибактериальным и противовирусным ЛС, гастроэнтерологии, дерматологии и венерологии, иммунологии, кардиологии, онкологии, педиатрии, инструкциям и номенклатуре, препаратам растительного и животного происхождения и гомеопатическим средствам, урологии, токсикологии и др. В функции комиссий входит рассмотрение материалов на новые оригинальные ЛС, новые комбинации ЛС, новые показания и новые (повышенные) дозировки ЛС. В функции Бюро ФГК входит оперативное решение вопросов по регистрации воспроизведенных, лицензированных ЛС, витаминов, препаратов растительного, животного происхождения и гомеопатических средств. Президиум ФГК определяет стратегию совершенствования системы экспертизы, клинических испытаний и регистрации ЛС, а также решает наиболее важные вопросы экспертной оценки эффективности и безопасности ЛС.

Фармакопейный государственный комитет, который осуществляет экспертизу нормативной документации на ЛС, возглавляет президиум, в состав которого входят председатель, два заместителя председателя, главный Ученый секретарь, председатели специализированных комиссий: химической, фармацевтической, фармакологической, микробиологической, фитопрепаратов, антибиотиков, гормональных и ферментных препаратов, препаратов крови и кровезаменителей, радиофармацевтических препаратов, гомеопатических средств, препаратов, получаемых генноинженерными методами, а также комиссии по экспертизе документации на отечественные ЛС (создана в связи с подготовкой нового издания Фармакопеи России). Комиссии производят экспертную оценку представляемой в ФПК нормативной документации для обеспечения ее соответствия современным требованиям к качеству ЛС (согласно ОСТ) и готовят рекомендации для рассмотрения на президиуме ФПК. В функции ФПК входят: разработка общих положений и требований по совершенствованию ГФ и подготовка очередных ее изданий; экспертиза ОФС, ФС и ФСП на новые ЛС и лекарственное растительное сырье, рекомендованное ФГК для медицинского применения; экспертиза проектов изменений и дополнений к ФС и ФСП; составление и подготовка к изданию списков сроков годности на отечественные и зарубежные ЛС, разрешенные к применению в РФ; экспертиза документации на зарубежные ЛС.

Таким образом, скоординированная деятельность Департамента, Государственного научного центра экспертизы и контроля ЛС совместно с Фармакологическим и Фармакопейным государственными комитетами обеспечивает единство в проведении всех этапов контроля качества на федеральном уровне: от создания ЛС, его экспертизы и регистрации до выпуска серийной продукции и ее применения. Важную роль в контрольно-разрешительной системе играют территориальные органы контроля качества: КАнЛ и ЦККЛ. Их деятельность позволила создать двухуровневую систему, разграничив функции федеральных и региональных органов. При этом была обеспечена вертикальная подчиненность подразделений, расположенных в субъектах Федерации, органам государственной власти, т.е. единство всей системы контроля качества ЛС.

2 Проведение доклинических и клинических исследований

Правовые нормы, которые необходимо соблюдать при проведении этих исследований, были узаконены в Федеральном законе «О лекарственных средствах». Сущность проведения комплекса доклинических испытаний состоит в выполнении фармакологических исследований на основе химических и физических свойств полученных БАВ. Затем проводится отбор на основе скрининга фармакологической активности или путем конструирования наиболее перспективных соединений, изучение их общей и специфической фармакологической активности и безопасности. На данном этапе основным фактором, определяющим качество ЛС, является уровень научных исследований. Он зависит от наличия необходимых приборов и оборудования, подопытных животных, биологических моделей, современных методик, квалифицированных специалистов. Для гарантии безопасности исследуемых БАВ чрезвычайно важно обеспечить достоверность результатов доклинических исследований. Этого можно достичь только путем внедрения и строгого соблюдения соответствующих национальных правил доклинической оценки безопасности БАВ.

Переход к проведению клинических испытаний разрешается только после проведения Департаментом (на основе заключения его подразделений) экспертизы результатов доклинических исследований. Основной целью клинических испытаний является установление эффективности и безопасности нового ЛС, выявления побочных эффектов и взаимодействия с другими ЛС, изучение процессов всасывания, распределения, биотрансформации и экскреции, установления диапазона терапевтических доз при применении ЛС.

Клинические испытания проводятся в четыре фазы. На первой фазе получают предварительные данные о безопасности ЛС для здорового добровольца (реже — пациента) и устанавливают диапазон переносимых доз и концентраций в крови. На второй фазе исследуют эффективность и безопасность ЛС при кратковременном приеме больными, страдающими заболеванием, при котором предполагается терапевтическое применение ЛС. Этот этап испытаний позволяет установить зависимость клинической эффективности и безопасности от дозы и служит основой для проведения дальнейших более широких клинических испытаний. Цель третьей фазы — установление соотношения безопасности и эффективности ЛС при продолжительном применении, оценка его терапевтической ценности по сравнению с плацебо или с общепринятым ЛС, применяемым по аналогичным показаниям. На этой фазе могут быть выявлены побочные эффекты, особенности индивидуальной реакции на испытуемое ЛС, различие эффективности в зависимости от течения заболевания, взаимодействие с другими ЛС. Четвертую фазу испытаний проводят после регистрации ЛС. При этом всесторонне отрабатывается методика его применения и дозирования в зависимости от различных клинических вариантов патологического процесса, для больных различного возраста и т.д.

Таким образом, оценка качества ЛС на этапе клинических испытаний определяется, прежде всего, уровнем и условиями их проведения. Эти испытания проводятся в различных клиниках с использованием многочисленных медицинских процедур, с участием большого контингента (до нескольких тысяч) пациентов или добровольцев с привлечением десятков самых разнообразных специалистов. Поэтому оценка качества ЛС на данном этапе во многом зависит от степени унификации требований, предъявляемых к испытаниям.

3 Порядок регистрации и экспертизы отечественных и зарубежных ЛС

В Российской Федерации регистрации подлежат все ЛС как отечественного, так и зарубежного производства. Затем на них оформляется сертификат о регистрации. Пока еще в России существуют различные требования к экспертизе и клиническим требованиям для отечественных и зарубежных ЛС. Основные различия имеются на начальном и конечном этапах процедуры регистрации. Для отечественных ЛС во всех случаях является обязательным проведение фармацевтической экспертизы образцов. Только при положительном решении по результатам такой экспертизы ЛС может быть допущено для рассмотрения на ФГК. Для зарубежных ЛС фармацевтическая экспертиза является обязательной только при решении ФГК о проведении клинических исследований или оценки биоэквивалентности, В отдельных случаях ФГК назначает выборочный контроль образцов ЛП.

Второе различие имеется на заключительном этапе регистрации. Только по отечественным, в отличие от зарубежных ЛС, готовится приказ Минздрава РФ о разрешении медицинского применения данного ЛП. В приказе приводится краткая аннотация на ЛС.

За последнее время система регистрации существенно изменена, она приближена к международным стандартам. Правила ССР распространены на клинические испытания как отечественных, так и зарубежных ЛС. Разработаны принципы оценки биоэквивалентности ЛС. Это особенно важно, т.к. значительная часть регистрируемых ЛС представляют дженери- ки (воспроизводимые ЛС). Дополнены и переработаны требования к инструкциям по применению ЛС.

Регистрации ЛС предшествует проведение экспертизы, которую осуществляет Государственный научный центр экспертизы и контроля ЛС по результатам доклинических и трех фаз клинических испытаний. При этом оценка качества ЛС зависит от уровня экспертизы представленных материалов, квалификации и объективности эксперта, оснащенности центров экспертизы. Однако, на каком бы уровне не производилась разработка и экспертиза ЛС, решающим фактором является организация и соблюдение технологии его производства. Несоблюдение этих условий может привести к появлению недоброкачественных или опасных для здоровья человека ЛС. Важным этапом экспертизы Л С является изучение физических или химических процессов, происходящих при хранении и транспортировке ЛС. Факторы внешней среды (температура, влажность, освещение, контакт с другими веществами и т.п.) способны изменить физико-химические свойства ЛС, повлиять на их эффективность и безопасность.

Таким образом, на всех этапах создания, испытания, производства и реализации ЛС необходима действенная оценка качества. Конечным ее этапом является экспертиза, предшествующая регистрации Л С. Контроль качества ЛС должен иметь предупредительный характер и не допускать появления на фармацевтическом рынке неэффективных и небезопасных ЛС, которые представляют серьезную угрозу здоровью и жизни человека. Одной из таких угроз является фальсификация ЛС,

С проблемой фальсификации ЛС Россия столкнулась начиная с 1998 г. В 2001 г. в РФ было выявлено 74 серии 40 наименований фальсифицированных ЛС. Из них 67% приходится на отечественные ЛП, 31% — на зарубежные, 2% — на производимые в странах СНГ. Как правило, фальсифицированные ЛС маскируются под номенклатуру повышенного спроса. Угроза последствий фальсификации ЛС приобретает общегосударственный характер, т.к. эти подделки коварным образом влияют на лечение больного. Проблема фальсификации явилась предметом обсуждения в таких инстанциях, как коллегия МЗ РФ, а также межведомственная комиссия Совета безопасности РФ по охране здоровья граждан. В структуре МЗ РФ создана Государственная инспекция по надзору за фармацевтической деятельностью. Одной из ее функций является выявление и устранение случаев фальсификации ЛС.

Помимо введения административной и уголовной ответственности, одной из первоочередных мер предотвращения производства и реализации фальсифицированных ЛС является совершенствование государственной системы контроля качества ЛС. В частности, переход к сплошным, многократным, посерийным проверкам всех (100%) выпускаемых в России и ввозимых на территорию РФ импортных ЛС с последующим инспекционным и выборочным контролем на каждом этапе оборота ЛС. В этой связи огромная ответственность возлагается на органы сертификации и КАнЛ (ЦККЛ) в субъектах Российской Федерации. Возникла необходимость разработки новых экспрессных методов, без которых невозможен огромный объем работы по контролю качества ЛС.

4 Роль аналитических методов в процессе создания и исследования новых ЛВ

Анализ играет важную роль на всех этапах создания новых ЛВ. На этапе получения потенциальных Л В необходимо выполнение элементного анализа нового соединения, проведение химического и физико-химического анализа для определения функциональных групп. Результаты аналитических исследований используют для установления химической структуры вещества.

На стадии отработки технологического режима синтеза нового ЛВ в условиях лаборатории задача аналитика заключается в разработке способов анализа исходного сырья и промежуточных продуктов синтеза, если на них отсутствуют технические условия или другая НД. Эти исследования служат основой для разработки регламента производства и контроля технологического процесса как на стадии экспериментального, так и серийного производства ЛВ.

Промышленное получение ЛВ — как правило, процесс многостадийный. Он включает подготовку сырья, синтез, выделение, очистку, контроль качества полученного ЛВ. Процесс синтеза имеет ряд особенностей. Исходное сырье, побочные продукты синтеза, полупродукты отдельных стадий могут загрязнять синтезируемое ЛВ. Полупродукты и их примеси сходны по химическому строению между собой и с конечным продуктом. Содержание синтезируемого ЛВ в полупродуктах на разных стадиях синтеза колеблется в очень широких пределах, и во всех случаях анализу подвергаются смеси сложного состава. Указанные особенности предъявляют высокие требования к межстадийному аналитическому контролю, Поскольку основная его цель — определение содержания действующего вещества, главным критерием является селективность к нему используемого метода анализа. Важными критериями являются продолжительность анализа, необходимая для выполнения процесса контроля во времени, критерий полноты анализа, учитывающий влияние примесей на его результат. Не менее важны также точность и чувствительность, соответствующие требованиям условий соблюдения технологии проведения процесса, а также критерий, учитывающий миграцию примесей и продуктов их превращения, которые могут повлиять на качество конечного продукта.

Помимо органического синтеза, для получения ЛВ широко используют растительное сырье, органы и ткани убойного скота, микробиологический синтез. С каждым годом увеличивается число ЛВ, получаемых с использованием методов генной инженерии.

Генпоинженерный путь получения ЛВ является главным стратегическим направлением для фармации будущего. Например, рДНК-технология имеет огромные потенциальные возможности получения в промышленных условиях нового поколения белковых, гормональных, ферментных препаратов, антибиотиков, вакцин и др. В условиях генноинжснерной технологии необходимо строго соблюдать меры предосторожности и техники безопасности. В случае их нарушения или искажения технологии могут образовываться опасные для организма токсины и другие нежелательные продукты. Вот почему обязательными условиями для ЛВ, получаемых методами генной инженерии, являются более строгие требования к контролю их качества по сравнению с изготавливаемыми обычными методами. При этом необходимо использование современных методов физико-химического анализа. В частности, для контроля чистоты и подлинности используются ВЭЖХ, электрофорез в полиакриламидном геле, изоэлектрическая фокусировка белка. Обязателен строгий контроль пи- рогенности и токсичности ЛВ с использованием нескольких методов, а также биологический и иммунологический контроль с использованием как природных, так и полученных методами генной инженерии стандартных образцов.

Следующим очень важным этапом аналитических исследований является разработка НД на Л В. Здесь также тесно переплетаются синтез и анализ. Установление критериев оценки подлинности, чистоты, определение количественного содержания ЛВ осуществляется на основе использования физических, химических и физико-химических методов. При выполнении этой работы необходимо, чтобы оценка качества осуществлялась по фармакологически активной части молекулы ЛВ. Очень важно также предусмотреть в НД определение допустимых пределов примесей, которые могут оказать воздействие на фармакологическую активность ЛВ.

Широкие аналитические исследования проводятся на этапе создания готовой лекарственной формы, качество которой зависит от многих параметров. Наряду с отработкой всех технологических операций получения ЛФ готовится ФС или ФСП, которые должны содержать все критерии, необходимые для оценки качества нового ЛС. Работа продолжается на стадии клинической проверки и освоения серийного промышленного производства ЛФ. В процессе этой работы аналитик получает дополнительную информацию, которую учитывают при окончательной отработке НД,

На основе использования аналитических методик устанавливают оптимальный состав ингредиентов, стабильность Л Ф, оптимальные сроки ее хранения. Биофармацевтическая оценка Л Ф также осуществляется на основе применения различных химических и физико-химических методов анализа.

Фармакокинетические исследования могут быть проведены только после разработки методик анализа ЛВ в биологических жидкостях (крови, моче). Вот почему все более широкое развитие приобретает биофармацевтический анализ при проведении исследований новых ЛС.

Различные этапы исследования потенциальных ЛС в соответствии с современными Правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств (СМР) требуют привлечения определенного набора физических, химических и физико-химических методов. На этапе синтеза новых соединений и изучения их фармакологической активности с помощью физических и химических методов устанавливают физико-химические константы и степень чистоты. При переходе к доклиническим и клиническим испытаниям происходит формирование НД. На этом этапе для испытаний подлинности используют качественный функциональный анализ, определение температуры плавления, а также методы УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии, Для контроля степени чистоты применяют хроматографические (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ) и химические методы. Для количественног о определения биологически активного вещества используют титриме- трические методы, УФ-спектрофотометрию, ГЖХ, ВЭЖХ и другие методы, Биофармацевтические и фармакокинетические исследования требуют применения высокочувствительных методов (УФ-спектрофотометрия, флуориметрия, масс- спектрометрия, радиохимические методы). Этап перехода к промышленному производству сопровождается адаптацией разработанных методик оценки доброкачественности к условиям фармацевтического предприятия и проверки стабильности основных показателей качества на опытно-промышленных сериях ЛС.

Таким образом, аналитические методы широко применяются на всех стадиях разработки новых Л С, включая синтетические, технологические, биофармацевтические, фармакокинетические исследования. Разработка НД на Л В и ЛФ — это итог аналитических исследований, связанных с созданием ЛС. Руководствуясь НД, провизор-аналитик осуществляет затем систематический контроль за качеством ЛС как в процессе их производства, так и при поступлении на аптечные базы (склады) и в аптеки.

5 Аналитическое обеспечение качества ЛС в соответствии с требованиями международных стандартов

11редпосылками для появления на отечественном рынке ЛС, качество которых соответствует мировым стандартам, стала разработка в Российской Федерации специального законодательства. Оно является унифицированным и отвечает имеющимся во всем мире нормативным правилам клинической оценки (GCP), доклинических испытаний (GLP), фармацевтических исследований, организации производства и последующего контроля качества ЛС. (GMP). Именно на этих документах основывается нормативная база оценки эффективности, безопасности и обеспечения контроля качества ЛС в таких высокоразвитых странах, как США, Канада, Япония, страны ЕС. В указанных нормативных актах учтены также рекомендации международных организаций, в частности Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Конвенции по взаимному признанию фармацевтической инспекции и др.

Только такой подход позволяет интегрировать отечественную фармацевтическую промышленность в мировую экономику и выйти не только на внутренний, но и на внешний рынок Л С.

Гарантией качества при проведении доклинических испытаний является соблюдение правил GLP (Рекомендации по организации и проведению лабораторных исследований). Они включают строго регламентированные правила к состоянию и содержанию животных, стандартизации всей документации, а также набору стандартных методов оценки токсических свойств. Качество и воспроизводимость доклинических испытаний потенциальных ЛС в большой степени зависят от биомоделей лабораторных животных — основных объектов исследований. Стандартизация последних в возможных пределах может быть достигнута в эксперименте с помощью жесткой регламентации содержания животных в экспериментально-биологических клиниках. Требования ктаким клиникам и их персоналу, к лабораторным животным и их содержанию, помещениям и оборудованию, санитарно-гигиеническим мероприятиям изложены в виде специальных «Правил содержания животных в токсикологическом эксперименте». Их основу составляют отечественные и зарубежные законодательные акты и правила GLP.

Ведущие страны Европы и Америки при проведении клинических испытаний руководствуются едиными международными стандартами «Добротной клинической практики» (Good Clinical Practice — GCP). Они представляют собой свод требований, которые позволяют получить достоверные унифицированные формализованные данные, удовлетворяющие международным требованиям GCP, создают возможность для научно обоснованного суждения о внедрении в производство и использовании в медицине нового ЛС. Единая методология испытаний и статистическая обработка данных гарантируют качество проводимых исследований и сопоставимость их с результатами аналогичных испытаний, проводимых в других странах. Вместе с тем GCP предусматривают защиту интересов пациента, участвующего в испытаниях, с точки зрения защиты прав человека, провозглашенных Хельсинкской декларацией. Предусмотрена также юридическая ответственность лиц, проводящих испытания.

На основе рекомендаций GCP и GLP разрабатываются руководства по проведению доклинических и клинических испытаний новых ЛС в Российской Федерации. Ряд положений, содержащихся в GCP, уже нашли свое воплощение в работе Фармакологического комитета и других органов, осуществляющих руководство проведением испытаний новых фармакологических средств.

Проблема качества продукции приобретает все большее значение во многих странах мира. С этой целыо в последние десятилетия используются «Правила правильного производства» (Good Manufacturing Practices), сокращенно GMP, Неотъемлемой их частью является валидация, т.е. документированная оценка и подтверждение соответствия производственного процесса, качества полупродуктов и готового продукта установленным требованиям. Процесс валидации включает такие обязательные этапы, как составление письменной схемы контроля производства с учетом его особенностей и показателей качества конечного продукта, осуществление контроля производства с фиксированием методик оценки процесса в контрольных точках, описание приборов и достоверности использованных методик, составление, обсуждение и утверждение протоколов.

Валидация процесса получения и контроля качества ЛС должна начинаться уже на этапе наработки партий для клинической проверки, а затем осуществляться периодически на действующих производствах. Если валидацию невозможно организовать на всех производствах, то предпочтительными должны быть производства стерильных ЛС.

В зависимости от фактора времени различают перспективную валидацию, ретроспективную и ревалидацию. Перспективной называется валидация, осуществляемая предварительно до начала производства нового продукта. Она включает две фазы: квалификацию оборудования и квалификационную характеристику процесса. Первая фаза заключается в подтверждении способности оборудования надежно работать с учетом допустимых пределов отклонений и ошибок. За каждую единицу оборудования устанавливаются ответственные лица, выделяются конкретные контрольные точки процесса. Перспективная валидация обязательно должна включать проверку оборудования и процесса в условиях «наихудшего случая», т.е. проведения процесса в нижнем и верхнем пределах параметров оборудования и процессов, влияющих на качество продукта.

Ретроспективная валидация проводится на существующем производстве, если вначале оно не было подвергнуто валидации. В определенной степени само производство продукта удовлетворительного качества в течение длительного времени является своего рода валидацией процесса.

Ревалидация осуществляется периодически н запланированные сроки, а также в случаях изменения поставщика сырья, введения новых критериев оценки процессов, повышения требований к качеству или выявления инспектирующими организациями недоброкачественности продукции (рекламации).

6 Производство лекарственных средств.

Основное содержание правил GMP

Первые правила GMP были приняты в 1963 г. в США, затем в Канаде, Италии, Англии и 40 других государствах. Правила GMP являются общим руководством, устанавливающим порядок организации производственного процесса и проведения контроля, а также содержащим минимальные практические указания по современному правильному ведению производства. На основе правил GMP в каждой стране создаются стандарты и документы, регламентирующие ведение производства отдельных видов фармацевтической продукции.

В России правила GMP («Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» — РД 64-125-91) впервые были разработаны в 1991 г. с учетом опыта действующих Правил других стран. В последующие годы появились новые правила GMP и международные стандарты. В них включены впервые или развиты новые положения, такие какуправление качеством, валидация. Это потребовало переработки отечественных правил GMP. В результате с учетом законодательной базы России был создан новый стандарт отрасли ОСТ 42-510-98. Он разработан в соответствии с Федеральным законом «О лекарственных средствах».

Приказом Минздрава и Минэкономики РФ ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP)» был введен в действие поэтапно, начиная с 1 июля 2000 г., и является обязательным для всех организаций, производящих ЛС и ЛВ (субстанции). Поэтапное внедрение ОСТа 42-510-98будет осуществлено в полном объеме до 31 марта 2005 г., а для предприятий, производящих субстанции, — до 31 декабря 2008 г.

Новый стандарт представляет собой свод правил по организации производства и качества ЛС, в т.ч. субстанций, предназначенных для изготовления ГЛС. По уровню требований он не уступает аналогичным документам ВОЗ, Европейского Союза, США. Его внедрение позволит России обеспечить производство ЛС. на современном уровне, гарантировать их высокое качество.

В основе концепции GMP лежит понимание ограниченных возможностей контроля качества ЛС после его получения в условиях проведения лабораторных испытаний. Существенным недостатком оценки качества конечного продукта является условность перенесения оценки испытуемых образцов на всю контролируемую серию.

Правила GMP носят системный и профилактический характер. Они направлены на предотвращение ошибок и отклонений путем учета всех факторов, способных повлиять на качество готовой продукции с самого начала и до окончания производственного цикла. Внедрение этих правил невозможно без должного внимания к санитарии и личной гигиене на производстве, к технологической и контрольной документации, без современного оборудования.

В соответствии с системой GMP весь процесс производства должен быть проверен, «валидирован», оборудование «квалифицировано», контрольно-измерительная аппаратура «откалибрована». Причем все эти операции должны быть «задокументированы». Правила GMP, содействуя выработке продукции, однородной внутри серий и между сериями, существенно повышают значимость выборочного анализа готовой продукции при всех видах контроля, как на предприятии-изготовителе — выходного, так и потребительского — государственного.

Таким образом, правила GMP нацелены на снижение риска, присущего фармацевтическому производству, который нельзя устранить только путем контроля качества конечного продукта.

7 Управление качеством производства ЛС

Под управлением качеством в фармацевтической промышленности понимают обеспечение надлежащего производства и контроля качества на всех этапах процесса производства ГЛС. Взаимосвязанными частями управления качеством являются: «Обеспечение качества», «Правила правильного производства (GMP)», «Контроль качества».

Обеспечение качества. Это широко распространенная концепция, включающая комплекс мероприятий, оказывающих влияние на качество готового продукта и гарантирующих соответствие его требованиям НД. Система обеспечения качества предназначена для того, чтобы фармацевтическое предприятие могло гарантировать, что разработка, испытания и изготовление ЛП проведены с учетом требований GLP, GCP и GMP. Производство должно быть обеспечено утвержденными технологическими регламентами, методиками и инструкциями, а также должностными инструкциями, в которых четко определена ответственность руководящего персонала за качество готового продукта. Контроль качества исходного сырья, вспомогательных, упаковочных материалов должен быть проведен на стадиях их изготовления или перед применением в производстве. Обязательным является проведение регистрации всех контрольных испытаний сырья, вспомогательных и других материалов, полупродуктов, готовых продуктов, постадийного контроля производства, калибровки приборов и валидация. Предприятие гарантирует, что готовый продукт произведен в соответствии с утвержденными техническими регламентами, а реализация готового продукта осуществлена только после разрешения начальника ОТК (ОКК).

На предприятии должна быть в наличии документация, позволяющая контролировать условия хранения продукта в течение срока годности у производителя, а также при транспортировке и до реализации. Фармацевтическое предприятие должно нести ответственность за качество выпускаемых им ЛС и гарантировать соответствие их требованиям НД.

Правила GMP являются составной частью системы обеспечения качества. Они гарантируют, что производство и контроль осуществляются на предприятии согласно требованиям соответствующей документации. Правила позволяют свести к минимуму риск производственных ошибок, которые нельзя предотвратить или устранить только путем контроля качества готового продукта. Наиболее часто встречаются два типа ошибок: перекрестная контаминация и смешивание и перепутывай ие готовых продуктов.

Правила правильного пользования (GMP) предусматривают:

* четкую регламентацию всех процессов производства и контроля качества пригодных для выпуска ГЛС требуемого

качества:

* проведение валидации всех стадий производства, которые могут оказать влияние на качество продуктов;
* обеспеченность производства обученным и квалифицированным персоналом, необходимыми помещениями, обоснованием и обслуживанием, сырьем, вспомогательными и иными материалами необходимого качества, соответствующими условиями для хранения и транспортировки сырья и материалов;
* наличие однозначных и четко изложенных технологических регламентов и инструкций для каждого конкретного производства;
* регистрацию всех этапов производства, подтверждающую выполнение всех требуемых по регламенту операций и соответствие полученных продуктов установленным требованиям по количеству и по качеству;
* хранение текущей производственной документации (в т.ч. по реализации готового продукта), что позволяет проследить прохождение каждой серии ЛС;
* обеспечение хранения и реализации готового продукта в условиях, позволяющих свести к минимуму риск снижения его качества;
* порядок возврата любой серии ГЛС с анализом причин нарушения его качества и предупреждения повторения выявленных недостатков.

Контроль качества — это часть «Правил GMP», включающая отбор проб, проведение испытаний и выдачу соответствующих документов, гарантирующих, что все необходимые испытания действительно проведены, процесс производства соответствовал требованиям регламентов, а готовый продукт был реализован только в том случае, если его качество отвечало требованиям НД.

Система контроля качества (объекты контроля, операции, техническое оснащение, методы и др.) является неотъемлемой частью производственного процесса.

В структуре каждого фармацевтического предприятия должен быть отдел контроля качества (ОКК). Пока еще многие предприятия сохранили отделы технического контроля (ОТК). Это самостоятельное и независимое структурное подразделение, которое возглавляется квалифицированным специалистом и руководствуется в своей работе государственными и отраслевыми документами, регламентирующими его деятельность.

8 Процесс производства

Основной целью фармацевтического производства является изготовление Л В и ГЛС. При этом используется исходное сырье, вспомогательные, упаковочные и маркировочные материалы. Важнейшей частью системы обеспечения качества готовых продуктов является составленная должным образом документация. Она должна быть связана со всеми разделами правил GMP и отражать их основные требования. Процесс производства должен осуществляться в строгом соответствии с технологическим регламентом, в котором отражены требования правил GMP, что обеспечивает должное качество готовой продукции.

Важное значение придается качеству исходного сырья. Фармацевтические предприятия должны иметь утвержденную НД на исходное сырье, а также стандарт предприятия на него. Последний включает: описание сырья, ссылку на НД, указание возможных поставщиков, объемы и сроки поставки, инструкции по отбору проб и проведению входного контроля, требования к качеству, надлежащие условия хранения и меры предосторожности, срок годности или дату дополнительной проверки качества. Все указанные требования строго соблюдаются и контролируются.

Полученное сырье подвергают входному контролю по НД, для чего от каждой серии отбирают средние пробы. В производство выдается только сырье, соответствующее НД, по разрешению ОКК. От каждой серии сырья оставляют образцы на случай проведения повторных аналитических проверок. Большое внимание уделяется недопущению вторичной контаминации при доставке сырья. Все компоненты, входящие в состав нестерильных Л С, подвергаются проверке на микробную контаминацию, а входящие в состав стерильных Л С — также проверке на стерильность, при необходимости — на пи- рогенность и отсутствие механических включений.

Процесс производства должен строго соответствовать технологическому регламенту и гарантировать выпуск Л В или ГЛС, качество которых отвечает требованиям НД. Условия проведения технологического процесса должны обеспечивать его поточность, согласованность, безопасность и безаварийность работы технологического оборудования, оптимальную загрузку. Необходимо исключить или свести к минимуму контакты персонала с сырьем, упаковочным материалом, готовым продуктом в процессе его получения. Обеспечивается строгое документирование всех стадий технологического процесса, Производится переработка образующихся отходов. Необходимо обеспечить максимальную автоматизацию и ком- льютеризацию технологических процессов, механизацию погрузочно-разгрузочных работ. Особое внимание уделяется процессу производства стерильных ЛС, требующему специального комплекса мероприятий.

В процессе производства осуществляется постадийный контроль. Его проводят сотрудники цеховой лаборатории ■ регулярно) и ОКК (периодически). Цель постадийного контроля — не допустить выпуск готового продукта, не соответствующего требованиям НД. Контроль проводится с периодичностью проверок применительно к данному продукту и условиям производства в строгом соответствии с действующими отраслевыми документами, технологическими регламента-

и письменными инструкциями.

В ходе постадийного контроля проверяются: соответствие требованиям НД используемого сырья, полупродуктов, номогательных, упаковочных и других материалов; санитарное состояние цехов, рабочих мест и оборудования; выполнение технологических операций и соблюдение технологических режимов работы. Результаты постадийного контроля отражаются в соответствующих журналах. В случае обнаружения отклонений от режимов и норм технологического процесса необходимо выявить причины и принять меры по их ликвидации, которые также документируются и вносятся в досье.

Большое значение придается ведению документации в процессе производства. Она должна соответствовать всем требованиям производства, быть тщательно разработана, составлена, проверена и утверждена.

Основные документы, используемые в процессе производства: технологические регламенты, инструкции, производственные регистрационные записи, аналитические методики, спецификации качества и другие стандарты предприятия. Процесс производства каждого ЛС описывается по требованиям специальных инструкций, которые должны содержать следующие данные: название, вид ЛФ и дозировку ЛС; подлинность, количество и качество каждого вида исходного сырья для всех стадий производства; описание операций по производству и хранению полупродуктов и ГЛС; теоретический выход и допустимые пределы фактического выхода готового продукта на разных стадиях; описание способов упаковки и маркировки Л С; описание необходимых контрольных анализов на каждой стадии производства и название подразделений, осуществляющих контроль.

Таким образом, процесс производства ЛС на каждом его этапе сопровождается контролем качества исходного сырья, упаковочных, вспомогательных и других материалов, полупродуктов и конечного продукта.

9 Валидация и внедрение правил GMP

Согласно новым правилам GMP основными элементами проведения валидации являются: оценка монтажа и работоспособности всего технологического оборудования (в т.ч. компьютерных систем); оценка условий и параметров технологического процесса и допустимого предела возможного отклонения в его проведении; оценка методов анализа, составление протоколов и отчета, аттестующих технологический процесс.

Валидация должна проводиться для каждого нового технологического процесса перед его внедрением в производство, а также для действующих процессов производства стерильных Л С (валидация технологического процесса и оборудования).

Повторная валидация (ревалидация) проводится в случаях: изменения НД на ГЛС, сырье, вспомогательные, упаковочные и другие материалы; изменения технологической документации; замены или ремонта оборудования; переоборудования производственных помещений, отопительной, вентиляционной и других вспомогательных систем; выявления нерег- ламентированных отклонений в технологическом процессе; плановой валидации в соответствии с утвержденными графиками.

Внедрение правил GMP — это средство достижения устойчивого высокого качества продукции, мера доказательства надежности системы качества. Концепция в GMP является гибкой и учитывает местные условия, а также особенности конкретного предприятия. Система GMP включает ряд самостоятельных правил: правила и нормы проектирования производства, правила регистрации Л С, правила лицензирования и валидации производства, правила самоинспектирования и государственного инспектирования производства.

Для того чтобы внедрить правила GMP, каждое предприятие должно:

* разработать «Сертификаты производителя» на все выпускаемые им ЛС;
* провести оценку эффективности используемой системы контроля качества ЛС;
* ввести систему компьютерной регистрации состояния качества на всех этапах технологического процесса производства Л С;
* создать и ввести в действие систему постоянного повышения квалификации персонала.

Соблюдение правил GMP — это прежде всего переход от контроля качества готовой продукции к обеспечению качества на всех этапах производства. Именно этому должны быть подчинены вопросы реконструкции производственных помещений и обновление оборудования. Большое значение приобретает валидация применительно не только к технологическим и контрольным процессам, но и к аппаратуре, помещениям, системам, продуктам производства.

10 Система контроля качества ЛС в условиях химико-фармацевтического предприятия

Связь контроля качества с технологическим процессом. Основным документом, нормирующим технологию и контроль качества серийно выпускаемых ЛС в условиях химико- фармацевтических предприятий, является промышленный регламент. Цель разработки и использования в производстве промышленного регламента состоит в создании таких Л С, которые обладают максимальной фармакологической активностью при минимальном побочном действии, требуют малых доз для проявления терапевтического эффекта и сохраняют эти качества в течение максимально возможного промежутка времени.

Промышленные регламенты разрабатываются отраслевыми научно-исследовательскими институтами совместно с промышленными предприятиями, опытными или экспериментальными подразделениями этих предприятий, Требования по контролю качества ЛС, указанные в промышленном регламенте, имеют такой же законодательный характер, как требования ГФ, ФС (ФСП). Контроль за выполнением этих требований возлагается на ОТК (ОКК) предприятия.

Разработка промышленного регламента осуществляется поэтапно в соответствии с отраслевым стандартом ОСТ 42- 505-96 и включает четыре стадии.

* 1. Разработка лабораторного регламента — документа, которым завершаются научные исследования по получению ЛС в лабораторных условиях.
  2. Разработка опытно-промышленного регламента — документа, которым завершается отработка технологии получения и контроля производства ЛС в условиях опытно-промышленного цеха.
  3. Разработка пускового регламента, осуществляемая на основе опытно-промышленного регламента и проектной документации на производство ЛС. Это документ, позволяющий осуществить промышленное производство нового ЛВ или ЛФ.
  4. Оформление пускового регламента в промышленный осуществляется только тогда, когда достигнуты проектные данные по технико-экономическим показателям и по мощности, а качество ЛС соответствует требованиям, установленным ГФ, ФС или ФСП. Серийный выпуск продукции осуществляется только на основе промышленного регламента.

Промышленный регламент включает следующие разделы: характеристика конечного продукта производства; химическая схема производства; технологическая схема производства; промежуточные продукты, сырье и материалы; аппаратурная схема производства и спецификация оборудования; изложение технологического процесса; отходы производства, выбросы в атмосферу, их использование и обезвреживание; контроль производства; техника безопасности, пожарная безопасность, производственная санитария; перечень производственных инструкций; технико-экономические нормативы; информационные материалы.

Технический и аналитический контроль осуществляется на всех стадиях производства ЛС. Это находит отражение в промышленном регламенте в виде так называемых «контрольных точек», обеспечивающих соблюдение установленного технологического режима. Под контрольной точкой понимают место, название определяемого параметра, норматив, техническое средство и метод его определения.

В регламенте должен быть изложен точный порядок проведения контроля, т.е. перечислены объекты и средства контроля, контролируемые параметры, их нормативы, методы и частота контроля.

В разделе промышленного регламента «Контроль производства» приводят описание последовательности выполнения постадийного контроля. Указывают места технологической схемы, в которых осуществляется забор проб для выполнения анализа, дается перечень параметров, которые необходимо проверять, описываются методы анализа. В промышленном регламенте подробно отражается система контроля качества исходных и промежуточных продуктов, сырья и материалов. Качество ЛС обеспечивается до начала его производства тщательным контролем исходного сырья.

Раздел «Характеристика конечного продукта производства» включает название и основное назначение ЛС, информацию о документах, дающих право на его производство и устанавливающих показатели его качества, краткое описание свойств, виды и формы упаковок. В этом же разделе даны фармакологическая характеристика и область применения ЛВ. Здесь же описывают основные результаты исследований, характеризующие изменения свойств, внешнего вида, количественного содержания ЛВ, происходящие под воздействием нагрева, охлаждения, влаги, водной среды с разными значениями рН, кислорода воздуха, света, углекислого газа и других факторов. Эти данные позволяют сделать заключение о том, в какой степени указанные факторы ускоряют процессы разрушения ЛВ, а следовательно, установить условия хранения и срок годности. Последний указывают в данном разделе регламента, причем должна быть оговорена зависимость условий и сроков хранения от вида упаковки. Указанные данные в разделе «Характеристика конечного продукта производства» в сочетании с НД (ФС или ФСП) полностью отражают требования, предъявляемые к качеству выпускаемого ЛС, и дают право на его промышленное производство.

Интенсификация химико-фармацевтических производств находится в прямой зависимости от взаимодействия всех звеньев технологического процесса: технологической схемы, оборудования, контроля и управления. В этой системе особое место занимает аналитический контроль производства, который осуществляется на трех основных уровнях. Первый, локальный, уровень обеспечивает контроль какого-то одного процесса, например одной стадии реакции, упаривания, фильтрования и т.д. Его итогом является получение промежуточного продукта, который тут же передается для очистки, кристаллизации и т.д. На этом уровне необходимы быстродействующие способы анализа, которые, не задерживая технологического процесса, позволяют дать заключение о качестве промежуточного продукта. Для этой цели используют рефрактометрию, колориметрию, рН-метрию, ГЖХ, ВЭЖХ. Нередко этот контроль обеспечивается непрерывно (автоматизированный контроль).

Второй уровень предполагает управление и контроль за целой стадией разнотипных реакционных процессов, а также очистки и выделения. В данном случае суммируются выход и затраты на все стадии, а итогом является выпуск полупродукта для последующих стадий производства. На этом уровне не требуется быстрых методов, так как потребность в полупродукте на последующих этапах может возникнуть через несколько часов и даже суток. Для анализа используются селективные физика -химические методы: все виды хроматографии, спектрофотометрии, полярографии, потенциометрическое титрование. Основная задача этого уровня — контроль соотношения исходных и конечного продуктов (выход) и установление ряда параметров качества с целью коррекции в последующем производстве.

Третий, высший, уровень должен давать возможность установить количество и качество выпускаемого конечного продукта, а также всех произведенных сырьевых, энергетических и других затрат (экономичность производства). Оценка выпускаемого продукта производится по НД(ГФ, ФС, ФСП). В данном случае быстродействие и периодичность анализа существенного значения не имеют. Они влияют только на производительность труда службы аналитического контроля. На первое место выдвигаются селективность и точность используемых методов. Применяются на этом уровне рекомендуемые НД химические и физико-химические методы анализа.

Таким образом, задачи и возможности контроля находятся в тесной взаимосвязи с технологическими процессами. 5.5,2. Роль ОКК (ОТК) в контроле качества ЛС

Отделы контроля качества (ОКК) или ОТК осуществляют аналитический контроль на всех уровнях производства. ОКК (ОТК) должен быть укомплектован высококвалифицированным персоналом, иметь полный набор современного лабораторного оборудования, приборов, реактивов, утвержденной НД, аналитических методик и инструкций по проведению по- стадийного контроля процесса производства. Сотрудники ОКК (ОТК) осуществляют проведение отбора проб исходного сырья, вспомогательных, упаковочных материалов, полупродуктов и готового продукта в соответствии с утвержденными инструкциями. Важным разделом работы является осуществление входного контроля исходного сырья, вспомогательных и других материалов, полупродуктов и готового продукта по соответствующей НД, а также контроля за соответствием их установленным требованиям при передаче из помещений хранения, из цеха в цех или на склад. Крайне важным разделом работы является валидация методов проведения анализа.

ОКК (ОТК) проводит контроль качества готового продукта на соблюдение всех требований ФС и наблюдение за его стабильностью при хранении в течение 1 года после истечения установленного срока годности (но не менее 3 лет). Совместно с работниками других цехов и отделов принимает участие в планировании, организации и проведении постадийного контроля процесса производства. Функцией ОКК (ОТК) является регистрация всех полученных результатов анализов, проведенных в процессе изготовления серии ГЛС, в т.ч. результатов постадийного контроля (любое отклонение тщательно анализируется).

Систематически проверяются правильность хранения исходного сырья, качество тары и упаковки, маркировка, оформление документации. Последняя должна обязательно сопровождать каждую партию или серию выпущенных ЛС. Следовательно, ОКК (ОТК) несет ответственность за качество выпускаемых ЛС и осуществляет всесторонний технический контроль на всех стадиях от приемки сырья до выпуска и отправки готовой продукции.

Одной из основных задач ОТК является контроль за выполнением требований технологического регламента и их соответствием фактическому ведению производства ЛС.

Структура ОТК зависит от объема и характера производства. Обычно она включает несколько лабораторий: аналитическую, биологическую, бактериологическую и др. В крупных цехах ОТК имеет аналитические лаборатории, которые осуществляют текущий контроль производства и проводят выборочные анализы сырья, полуфабрикатов, промежуточных продуктов получения ЛВ. Большое внимание цеховые лаборатории уделяют первичному контролю готовой продукции, например ампулированных растворов на наличие механических примесей, внешней формы таблеток и т.д. Если цех не имеет аналитической лаборатории, то в нем работают контролеры ОТК.

Каждой серии изготавливаемой продукции в цехе (на участке) присваивается номер. Нумерация серий начинается с начала календарного года для каждого наименования продукции. Номер серии образуется из последовательно и слитно записываемых порядкового номера и цифры, обозначающей месяц изготовления продукции и двух последних цифр года.

За одну серию настоек и жидких экстрактов считают продукцию, полученную после загрузки сырья одной серии в один или несколько перколяторов. Объем продукции в серии устанавливается по емкости отстойника. Если используются пер- коляторы малой емкости, то за одну серию считают продукцию массой не более 1 тонны.

Одной серией растворов считают продукцию, полученную из одной емкости при одной загрузке сырья. При изготовлении растворов в небольших емкостях за одну серию принимают продукцию массой не более 100 кг. Аналогичным образом устанавливают одну серию мазей, но в случае их изготовления в небольших емкостях за одну серию принимают массу продукции не более 500 кг.

За одну серию таблеток принимают продукцию таблетированной массы из одного смесителя. При небольшой его емкости за одну серию принимают продукцию не более 200 кг. Одной серией растворов для инъекций считают количество бутылок (ампул), раствор для которых был приготовлен в одной емкости при одной загрузке сырья.

Каждая серия изготавливаемой продукции подвергается контролю в КАнЛ ОТК. Требования к контрольно-аналитическим лабораториям ОТК промышленных предприятий, производящих ЛС, регламентируются ОСТом 42-503-95, утвержденным Минздравмедпромом РФ 10 октября 1995 г. Принципиальное отличие функций таких лабораторий от региональных КАнЛ (центров) состоит в том, что объектами контроля качества являются исходное сырье и конечная продукция собственного производства. В связи с этим в лаборатории должна быть система обозначения образцов, предназначенных для анализа их документирования, приемки, хранения и списания. Во всем остальном и те и другие лаборатории имеют много общего. Это относится к технической компетентности, помещениям и окружающей среде, испытательному оборудованию, средствам измерения, квалификации персонала, наличию лицензии и сертификатов, наличию необходимой документации и регистрации результатов проводимых испытаний.

Контрольная лаборатория ОТК должна располагать документацией, устанавливающей методы анализа и требования к качеству продукции, нормативной документации (ФС, ФСП, ГФ, ТУ); документами по обеспечению поддержания в должном состоянии оборудования и средств измерения; документами, определяющими систему хранения информации и результатов испытаний, а также порядок проведения анализов.

Контрольная лаборатория ОТК должна иметь систему регистрации, в т.ч. образцов ЛС, поступивших на контроль, результатов проверки их качества с расчетами и протоколами анализа, регистрацию лиц, получивших образцы.

11 Контроль качества ЛС в контрольно-аналитической лаборатории **центрах** по контролю качества лекарственных средств)

Документы, нормирующие деятельность КанЛ. Z г-~tr.юность аккредитованной территориальной (региональной) контрольно-аналитической лаборатории (КАнЛ) \*«\_з: -зет организационно-методическую и производственную работу. КАнЛ должна иметь лицензию на виды деятельно- с сотрудники должны быть аккредитованы по профилю работы. Функции КАнЛ определены приказом Минздраве ?0 -Об усилении контроля качества лекарственных средств» от 25.03.94 №53. Этот приказ направлен на усиление эффективности контроля качества Л С, производимых в России и закупаемых за рубежом, на исключение возможности реа- ЛС, не соответствующих требованиям НД.

реализации указанных целей приказом МЗ РФ №53 утверждены: «Инструкция о порядке проведения государ- :• ного контроля качества ЛС, используемых на территории РФ»; «Инструкция о порядке проведения КАнЛ контроля

* отечественных и зарубежных ЛС, поступающих в аптечные и лечебные учреждения»; «Положение о территориальной (региональной) контрольно-аналитической лаборатории (центре контроля качества лекарственных средств)».

12 Порядок проведения государственного контроля качества ЛС

устанавливает, что государственный контроль качества химико-фармацевтических, гормональных, витамин- -: > сегментных препаратов, антибиотиков, ЛС, полученных из животного и растительного сырья, радиофармацевтических -г<;-;гл7св. диагностических наборов осуществляет Департамент МЗ РФ через контрольно-аналитические лаборатории \_ с. n."! ■. НИИКЛС и другие НИИ. Государственному контролю подлежат все ЛС, выпускаемые как отечественными предпри- независимо от форм собственности и подчиненности, так и поступающие по импорту через аптечные базы (склады). Государственный контроль ЛС осуществляется в виде:

* предварительного, т.е. контроля первых 5 серий ЛП, впервые произведенного данным предприятием или переведенного по какой-либо причине на этот вид контроля Департаментом МЗ РФ;
* выборочного (последующего), т.е. контроля любой серии ЛП, изъятого на складе предприятия-изготовителя, с места хранения или из аптеки;
* арбитражного контроля, проводимого при возникновении споров о качестве ЛС между поставщиком и потребителем. Анализ образцов, поступивших на госконтроль, должен быть проведен в течение не более 30 дней. В случае выявления

брака Департамент дает указание об изъятии забракованных ЛС.

Государственный контроль осуществляется также в процессе сертификации Л С и при проведении инспектирования. Инспекционные проверки заключаются в плановом контроле за качеством ЛС на предприятиях и в организациях, которые с/ зэадят, хранят и реализуют ЛС, вне зависимости от их организационно-правового статуса.

2 • Инструкции о порядке проведения государственного контроля качества JIC, используемых на территории РФ» предусма- тся общие особенности и различия в порядке проведения государственного контроля отечественных и зарубежных JIC -: "-.рем его видам: предварительному, последующему выборочному и арбитражному.

13 Отбор средней пробы для проведения государственного контроля

При отборе проб (выборок) лекарственных средств руководствуются требованием ГФ ХГ (вып. 2, с. 15) и требованиями ФС (ФСП).

Пробы (выборки) отбирают из отдельных серий (партий) ЛС после проведения наружного осмотра, только из неповрежденных, укупоренных и упакованных согласно требованиям НД упаковочных единиц. При отборе проб ядовитых и наркотических ЛС необходимо руководствоваться правилами, предусмотренными соответствующими приказами, положениями, инструкциями, утвержденными Минздравом РФ.

Для проведения испытаний ЛС на соответствие требованиям НД проводят многоступенчатый отбор проб (выборок). При этом пробу образуют по ступеням и ЛС в каждой ступени отбирают случайным образом в пропорциональных количествах из единиц, отобранных в предыдущей ступени. Число ступеней определяется видом упаковки:

* 1. я ступень: отбор единиц упаковочной тары (ящиков, мешков, коробок и др.);
  2. я ступень: отбор упаковочных единиц, находящихся в упаковочной таре (коробок, флаконов, банок и др.);
  3. я ступень: отбор продукции в первичной упаковке (ампул, флаконов, туб и др.).

Из отобранных на последней ступени упаковочных единиц после контроля по внешнему виду беруг пробу для контроля качества Л С на соответствие требованиям НД. Количество Л С должно быть достаточным для проведения 4 полных анализов по всем разделам ФС (ФСП). Порядок отбора проб для контроля ЛС на стерильность, пирогенность, токсичность и другие специальные виды контроля указан в ОФС (ГФ XI, в. 2) или ФС (ФСП).

Отбор средней пробы завершается составлением «Акта отбора средней пробы», в котором указывается наименование ЛС, номер серии, общее количество Л С, количество отобранного ЛС. Акт составляется и подписывается комиссией, в состав которой входят начальник ОТК, представитель КАнЛ (или заказчика).

14 Порядок проведения КАнЛ контроля качества ЛС, поступающих в аптечные учреждения

Утвержденная приказом МЗ РФ от 25.03.94 №53 Инструкция устанавливает единый порядок контроля качества отечественных и зарубежных ЛС, поступающих в аптечные учреждения из аптечных баз (складов), предприятий. Перед реализацией все лекарственные средства (за исключением бактерийных и вирусных) подлежат обязательному контролю на аптечных базах (складах) или в территориальных КАнЛ (ЦККЛ). Затем в установленном порядке на основании протоколов анализа ЛС сертифицируются органами сертификации.

Обязательному посерийному контролю на соответствие требованиям НД по всем показателям подлежат: ЛС, изготовленные предприятиями негосударственных форм собственности и закупленные нецентрализованно; ЛС, используемые для приготовления глазных капель и инъекционных растворов в условиях аптеки; наркотические ЛС (включая ЛФ); ЛС для наркоза (исключая кислород и закись азота); ЛС, используемые в детской практике; рентгеноконтрастные ЛС; препараты инсулина; ЛС, вызывающие сомнение в их качестве.

Качество остальных ЛС, закупленных централизованно или изготовленных предприятиями государственных форм собственности, оценивается выборочно от каждой серии (партии) по показателям НД: «Описание», «Подлинность», «Упаковка», «Маркировка». После оценки качества все перечисленные ЛС проходят сертификацию на основании протоколов анализа. ЛС для инъекций и глазные капли подвергаются обязательному посерийному контролю на соответствие НД по показателям «рН» и «Механические примеси».

Образцы всех поступивших по импорту серий гормональных, ферментных и других Л П из животного сырья и антибиотиков направляются в НИИКЛС, а препаратов крови, консервантов и кровезаменителей — в гематологический научный центр РАМН. Образцы ЛП, требующих проверки на стерильность и пирогенность, направляются по указаниям Департамента МЗ РФ в соответствующие НИИ для выполнения испытаний по этим показателям.

Каждая партия лекарственного растительного сырья (ЛРС) должна проверяться на соответствие требованиям ГФ XI или НД по показателям: «Подлинность», «Измельченность», «Степень зараженности амбарными вредителями», а также на отсутствие радиоактивности.

Все направляемые на контроль отечественные препараты должны сопровождаться паспортом ОТК предприятия, а зарубежные — сертификатом качества фирмы-производителя.

В случае выявления несоответствия ЛС требованиям НД или обнаружения скрытого брака в процессе хранения до истечения срока годности предъявляется рекламация предприятию или фирме-изготовителю Л С. Если последний отказывается от удовлетворения претензий, образцы этих Л С направляются на арбитражный контроль в соответствующий НИИ.

15 Положение о территориальной контрольно-аналитической лаборатории

Предусмотренный утвержденными приказом №53 Инструкциями порядок проведения контроля качества Л С осуществляется в КАнЛ (ЦККЛ). На региональном уровне контрольно-разрешительная система и система сертификации, осуществляющие в РФ контроль качества ЛС, представлены органами по сертификации ЛС (ОС) и контрольно-аналитическими лабораториями (центрами контроля качества лекарств). Таким образом, аккредитованная КАнЛ является частью контрольно- разрешительной системы обеспечения качества ЛС и вместе с тем частью системы по сертификации Л С. Ряд функций ОС и КАнЛ (ЦККЛ) осуществляют в результате совместной деятельности. Вместе с тем каждая из них имеет свои конкретные задачи.

С:гласно «Правилам по проведению сертификации ЛС» КАнЛ и ЦККЛ осуществляют свою деятельность в соответ- с -Положением о контрольно-аналитической лаборатории». КАнЛ (ЦККЛ) подотчетна Департаменту МЗ РФ по "г ственной деятельности как часть системы сертификации. Она осуществляет контроль качества ЛС в строгом со- с требованиями НД.

.должна быть полностью независимой от коммерческого, финансового или иного давления, которое может по- - объективность заключения о качестве ЛС. Являясь государственным учреждением, КАнЛ по финансовым во- -г>:«сач подчинена органам государственной власти.

Основные задачи, предусмотренные «Положением о территориальной КАнЛ (ЦККЛ)» и «Правилами по проведению сертификации ЛС в РФ»:

1. Контроль за качественным обеспечением лекарственной помощи населению, предотвращение случаев отпуска недоброкачественных ЛС.
2. Проведение Государственного контроля качества ЛС, поступающих на оптовые предприятия (независимо от форм их собственности) от всех отечественных производителей ЛС и от зарубежных фирм; ЛС, поступающих в предприятия, занятые их реализацией и закупкой.
3. Проведение контроля качества ЛС, изготавливаемых аптеками всех типов, мелкорозничными аптечными учреждениями, фармацевтическими предприятиями, акционерными обществами и другими предприятиями территориального подчинения (независимо от организационно-правового статуса).
4. Осуществление Государственного надзора за производственной деятельностью аптечных учреждений и предприятий территориального подчинения.

КАнЛ выполняет следующие основные функции:

* 1. Проводит выборочный контроль качества ЛС.
  2. Осуществляет контроль за качеством воды очищенной, за скоропортящимися и нестойкими ЛП в аптеках.
  3. Биологический контроль качества ЛС и ЛРС, содержащих сердечные гликозиды.
  4. Проводит (при наличии микробиологической службы в КАнЛ) микробиологический контроль изготовленных в аптеках стерильных ЛС, воды очищенной, смывов с флаконов, упаковочных и других материалов.
  5. Контролирует выполнение аналитическими кабинетами (столами) аптек требований «Инструкции по контролю качества Л С, приготавливаемых в аптеках».
  6. Осуществляет государственный надзор за соблюдением технологических и санитарных норм при изготовлении ЛС, за соответствием прав изготовителя выданным лицензиям на те или иные лекарственные формы, за соблюдением порядка учета и правил хранения ЛС.
  7. Анализирует условия производственной деятельности аптечных учреждений и на этой основе делает заключение о возможности соблюдения технологии производства Л С, фармацевтического порядка и санитарного состояния.
  8. Делает соответствующие предписания на основе полученного при фармобследовании заключения по улучшению производственной деятельности аптек и контролирует их выполнение.
  9. В случае выявления недоброкачественных ЛС приостанавливает их реализацию и направляет заключение в Департамент МЗ РФ и территориальные органы управления здравоохранения или аптечной службы.

Для проведения в КАнЛ контроля качества изготовленных ЛС производится изъятие из аптек лекарственных форм в соответствии со следующими нормами. Из хозрасчетных аптек и аптечных пунктов первой категории изымается не менее 0,1% приготовленных ЛС (при наличии провизора-аналитика в аптеке) и 0,3% (при его отсутствии). Из аптек лечеб- но-профилактических учреждений ежемесячно изымается не менее: 20 ЛФ — из аптек 1 группы; 15 — 2 группы; 10 — 3 группы; 5 — 4-5 группы; 3 — 6-8 группы.

Из числа изымаемых на анализ ЛС 40% должны составлять ЛФ с одним ингредиентом, 40% — с двумя, 10% — с тремя и 10% — с четырьмя и более ингредиентами.

В КАнЛ изымаемые из аптек ЛФ анализируются по всем входящим в их состав ингредиентам. Рефрактометрическим методом допускается осуществлять контроль не более 10% ЛС.

Согласно указанным нормам КАнЛ имеет право беспрепятственно изымать ЛС и проводить отбор проб в необходимых количествах из аптечных учреждений, получать от них все необходимые документы по результатам контроля качества ЛС.

Для нормальной деятельности КАнЛ необходимо иметь соответствующую материальную базу. Она должна располагаться в нескольких помещениях, в которых размещаются аналитическая, весовая, физико-химическая, хроматографиче- ская лаборатории, лаборантская и др. Между ними должны быть обеспечены рациональная взаимосвязь, благоприятные условия для выполнения контроля качества ЛС, удобное размещение необходимого оборудования, приборов и аппаратов, применение безопасных методов труда (соблюдение техники безопасности). КАнЛ должна иметь правовые документы (Положение о КАнЛ, копия устава, договор об аренде помещения), нормативные документы (ГФ, зарубежные фармакопеи, ОСТы, инструкции, приказы МЗ РФ, ФС, НД фирм-изготовителей и др.).

Для проведения биологического и микробиологического контроля должны быть оборудованы помещения, отвечающие требованиям этих видов контроля (посевная с боксом, термостатная, диагностическая, стерилизационная, моеч- но-дистилляционная, кладовая, биопункт). Поддержание необходимых условий в помещениях баклаборатории должно отражаться в журнале контроля и в эксплуатационной документации.

КАнЛ должна быть оснащена приборами, оборудованием, реактивами, стандартными образцами, эталонами, растворителями, справочной литературой, а также копировальными аппаратами и компьютерной техникой. Очень важно иметь модемную связь с органами сертификации, оборудование и средства измерений должны отвечать требованиям стандартов и НД на используемые методы анализа.

В КАнЛ должны быть документы на все испытательное и измерительное оборудование: регистрационные документы (журналы, карты, листы), данные об аттестации оборудования, о неисправностях, ремонтах, документы по эксплуатации и техническому обслуживанию (паспорта, акты проверок и др.). Окружающая среда, в условиях которой проводятся анализы, не должна влиять на их результаты и являться причиной погрешности измерений.

В КАнЛ должен быть установлен порядок регистрации и хранения документов. Обязательной регистрации подлежат все поступающие на контроль образцы ЛС, результаты проверки их качества, протоколы анализов и др.

К числу документов на контролируемые образцы ЛС относятся: журнал регистрации ЛС, поступивших на контроль; аналитический паспорт (на отечественные ЛС); оригинал или заверенная копия сертификата (на зарубежные Л С); акт отбора средней пробы.

Документация на порядок проведения анализов и регистрации полученных данных: рабочие журналы с расчетными данными оценки качества ЛС; протоколы анализов; журнал регистрации протоколов анализа.

Срок хранения документов с результатами проверки качества ЛС должен соответствовать сроку годности ЛС.

В КАнЛ должны быть инструкции о порядке обеспечения сохранности изъятых на контроль образцов ЛС и о порядке возврата заказчику образцов, оставшихся от проведения контроля.

КАнЛ принимает участие в работе или вносит предложения лицензионным, аттестационным, аккредитационным комиссиям, втом числе и по вопросам лишения лицензий. Оказывает организационно-методическую помощь аптечным учреждениям по вопросам улучшения контроля качества ЛС. Организует и проводит на рабочих местах стажировку сотрудников, назначенных на должность провизора-аналитика. Выполняет роль учебно-методической базы для студентов фармацевтических учебных заведений.

Коллектив КАнЛ несет ответственность за своевременность выполнения своих функций, за достоверность результатов контроля ЛС, объективность итогов надзора за фармацевтической деятельностью, за правильность отражения в документах результатов проверок и ведения учета показателей производственной деятельности, достоверность содержания отчета, качество приготовленных реактивов и титрованных растворов, объективность отражения результатов оценки качества ЛС в аналитических паспортах. Полную ответственность за качество и своевременность выполняемых КанЛ функций несет ее заведующий. О результатах производственной деятельности он ежегодно отчитывается перед Департаментом.

16 Контроль качества лекарств, изготавливаемых в аптеках

Общие положения о внутриаптечном контроле. Вся производственная деятельность аптеки направлена на обеспечение высококачественного изготовления Л С для населения и лечебно-профилактических учреждений. Достигается это за счет строгого выполнения технологии изготовления ЛФ, соблюдения фармацевтического порядка и санитарного режима, правильно и четко организованного внутриап- течного контроля, правил и сроков хранения и отпуска ЛС.

Внутриаптечный контроль осуществляется в соответствии с Приказом МЗ РФ от 16 июля 1997 г. №214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках». Приказом утверждены три документа (приложения к приказу 1, 2, 3):

* + 1. «Инструкция по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках», содержащая 8 приложений.
    2. «Типовые профессионально-должностные требования к провизору, занятому контролем качества ЛС, изготавливаемых в аптеках (провизору-аналитику)».
    3. «Сроки годности, условия хранения и режим стерилизации ЛС, изготовленных в аптеках».

В соответствии с Приказом МЗ РФ №214 в аптеках должны быть созданы условия, необходимые для выполнения всех утвержденных требований, инструкций, нормативов, положений. Контроль качества Л С, изготавливаемых в аптеках, должен осуществляться провизором-аналитиком высокой квалификации, владеющим теоретическими знаниями и практическими навыками в соответствии с «Типовыми требованиями» (приложение 2 к приказу). Провизоры-аналитики должны быть аккредитованы на этот вид фармацевтической деятельности и обязаны владеть всеми видами внутриаптечного контроля. Выполнение отдельных видов внутриаптечного контроля осуществляет провизор-технолог.

Внутриаптечный контроль — это комплекс мероприятий, направленных на своевременное предупреждение и выявление ошибок, неточностей, возникающих при изготовлении, оформлении и отпуске лекарств.

Контроль осуществляется в строгом соответствии с «Инструкцией по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках», угвержденной Приказом МЗ РФ №214 (приложение 1). В ней предусмотрены все необходимые мероприятия, обеспечивающие изготовление в аптеках ЛС, качество которых соответствует требованиям, регламентированным ГФ, действующими НД (ОФС, ФС, ФСП), приказами и инструкциями Минздрава РФ. Действие Приказа МЗ РФ №214 распространяется на все аптеки (в т.ч. гомеопатические), находящиеся на территории России независимо от форм собственности и ведомственной принадлежности.

Система внутриаптечного контроля включает проведение предупредительных мероприятий и различных видов контроля, таких как приемочный, органолептический, письменный, опросный, физический, химический, контроль при отпуске. Руководитель аптеки обязан обеспечить условия для проведения всех указанных видов контроля. Для выполнения контроля в аптеках должны быть оборудованы аналитические кабинеты (столы), оснащенные всем необходи- 2- - с:гласно «Инструкции» (приложение 1).

Независимо от источника поступления все ЛСи JIB, поступающие в аптеку, подвергаются приемочному контролю. Все ~ I : - зленные в аптеке по индивидуальным рецептам и требованиям лечебных учреждений (в т.ч. гомеопатические), триаптечная заготовка, фасовка, концентраты и полуфабрикаты подвергаются письменному, органолептичес-

Контролю при отпуске обязательно, опросному и физическому — выборочно, химическому — в соответ- . с разделом 8 Инструкции — «Химический контроль» — обязательно или выборочно (в зависимости от вида Л Ф).

17 Предупредительные мероприятия

Большое значение в обеспечении фармацевтического порядка и качества изготовления ЛС имеет организация и проведение предупредительных мероприятий. К ним относится соблюдение санитарных норм и правил противоэпидемического режима, правил асептики при изготовлении ЛС в соответствии с действующими нормативными документами, инструкциями и приказами. Все это способствует изготовлению высококачественных ЛС.

Соблюдение требований и правил получения, сбора, хранения и изъятия для испытаний на стерильность воды очищенной, воды для инъекций, стерильных растворов, требований к приготовлению и контролю качества растворов для новорожденных, а также правил приготовления ЛС в асептических условиях, изготовления нестерильных ЛС определены «Инструкцией по санитарному режиму аптечных учреждений (аптек)», утвержденной Приказом МЗ РФ №309 от 21 октября 1997 г. Чем строже соблюдается санитарный режим, тем меньше микробная загрязненность ЛС.

Предупредительные мероприятия включают обеспечение исправности и точности приборов, аппаратов и весового хозяйства, систематической их проверки. Важное значение имеет контроль за правильностью выписываемых рецептов и требований лечебных учреждений, за соблюдением технологии ЛС, ее соответствием требованиям ГФ, НД и методических указаний, действующих приказов и инструкций. Любые отклонения и нарушения норм метрологии и технологии влияют на качество изготавливаемых ЛС. Приготовление ЛС по индивидуальным прописям, а также внутриаптечной заготовки, концентратов и полуфабрикатов считается законченным только после оценки их качества и правильности оформления. В аптеке должны быть созданы необходимые условия для хранения ЛС в соответствии с их физико-химическими свойствами и требованиями ГФ, чтобы они выдерживали установленные НД сроки годности.

Особые требования предъявляются в аптеке к правильности оформления и заполнения штангласов. В помещениях хранения на всех штангласах с ЛС должны быть указаны: номер серии предприятия-изготовителя, номер анализа КАнЛ (ЦККЛ), срок годности, дата заполнения и подпись заполнившего штанглас. На штангласах, заполненных ЛС, содержащими сердечные гликозиды, должно быть указано количество ЕД/г ЛРС или ЕД/мл ЛС.

В ассистентских комнатах на всех штангласах с ЛВ должны быть указаны: дата заполнения, подпись заполнившего штанглас и проверившего подлинность ЛВ. На штангласах с ЛВ списков А и Б должны быть указаны высшие разовые и суточные дозы, а на штангласах с ЛВ, предназначенными для изготовления стерильных ЛФ, — предупредительная надпись «Для стерильных лекарственных форм».

Штангласы с растворами, настойками, концентратами должны быть обеспечены нормальными каплемерами или пипетками. На штангласе указывается число капель в определенном объеме. Заполнение штангласа или бюретки в бюреточной установке должно производиться только после полного использования ЛС и соответствующей обработки штангласа (бюретки).

Номенклатура концентратов, полуфабрикатов и внутриаптечной заготовки ЛС, изготавливаемых в аптеках региона, должна утверждаться территориальной КАнЛ. В этот перечень могут включаться только те прописи, на которые имеются методики анализа для химического контроля и установлены сроки годности. Исключение составляют некоторые внутри- аптечные заготовки для ЛФ наружного применения и гомеопатические разведения, анализ которых не может быть произведен в условиях аптеки. Их готовят в присутствии провизора-аналитика или провизора-технолога.

18 Приемочный контроль

Цель приемочного контроля — предупреждение поступления в аптеку некачественных ЛС. Он заключается в проверке всех поступающих ЛС на соответствие требованиям ФС по показателям: «Описание», «Упаковка», «Маркировка», а также наличия сертификатов и других документов, подтверждающих качество ЛС в соответствии с действующими приказами и инструкциями. Этот вид контроля осуществляет зав. отделом запасов.

Контроль по показателю «Описание» предусматривает проверку внешнего вида, запаха. В случае сомнения в качестве образцы ЛС направляются в КАнЛ (ЦККЛ). Эти ЛС хранятся в аптеке изолированно от других с обозначением «Забраковано при приемочном контроле».

При проверке по показателю «Упаковка» главное внимание обращается на ее целостность и соответствие упаковки фи- зико-химическим свойствам лекарственных средств.

При контроле по показателю «Маркировка» уделяют внимание правильности оформления этикетки, а также соответствию маркировки на первичной, вторичной и групповой упаковке и наличию листовки-вкладыша (на русском языке). На этикетках должны быть указаны: предприятие-изготовитель, название ЛС, масса или объем, концентрация или состав, номер серии, номер анализа, срок годности, дата фасовки. На ЛС, содержащих сердечные гликозиды, должно быть указано количество ЕД/г ЛРС или ЕД/мл ЛС. Если ЛС предназначены к изготовлению растворов для инъекций и инфузий, то на этикетке должно быть указано «Годен для инъекций». Упаковки с ядовитыми и наркотическими ЛС должны быть оформлены в соответствии с требованиями действующих приказов и инструкций.

Лекарственное растительное сырье, поступающее от населения, проверяется по показателю «Внешние признаки» в соответствии с требованиями ГФ или другой НД, после чего направляется на анализ в территориальную КАнЛ (ЦККЛ).

19 Письменный контроль

Письменный контроль осуществляет провизор-технолог. Суть его состоит в оформлении паспортов письменного контроля при изготовлении Л Ф по рецептам и требованиям лечебных учреждений. В паспорте должны быть указаны: дата изготовления, номер рецепта (номер больницы), наименования взятых ЛВ, их количества, число доз, подписи изготовившего, расфасовавшего и проверившего изготовленную ЛФ.

Все расчеты должны производиться до изготовления ЛФ и записываться на оборотной стороне паспорта. Паспорт заполняется немедленно после изготовления ЛФ, по памяти, на латинском языке, в соответствии с последовательностью технологических операций. В случае использования полуфабрикатов и концентратов в паспорте указываются их состав, концентрация, взятый объем или масса. При изготовлении порошков, суппозиториев, пилюль указываются общая масса, количество и масса отдельных доз. Общая масса пилюль или суппозиториев, концентрация и объем (масса) изотонирую- щих и стабилизирующих веществ, добавленных в глазные капли, растворы для инъекций (инфузий), должны быть указаны не только в паспортах, но и на рецептах.

Ведение паспортов письменного контроля обязательно и в том случае, когда ЛФ изготавливаются и отпускаются одним и тем же лицом. Паспорт при этом заполняется в процессе изготовления ЛФ.

Изготовленные Л Ф, рецепты и паспорта передаются фармацевтом на проверку провизору-технологу, который осуществляет контроль. Суть контроля состоит в установлении соответствия записей в паспорте и в рецепте, а также в проверке правильности расчетов. Если провизором-аналитиком проведен полный химический контроль качества данного Л С, то на паспорте проставляется номер анализа и подпись провизора-аналитика. Паспорт письменного контроля хранится в аптеке в течение двух месяцев.

Опросный контроль. Опросный контроль осуществляется провизором-технологом в течение рабочего дня после изготовления фармацевтом не более пяти ЛФ. Суть опросного контроля состоит в том, что провизор-технолог называет первое входящее в ЛФ лекарственное вещество, а при контроле ЛФ сложного состава указывает также его количество. После этого фармацевт должен назвать все остальные ЛВ, входящие в ЛФ, и их количества. При использовании для приготовления ЛФ полуфабрикатов или концентратов фармацевт называет их состав и концентрацию.

Органолептический контроль. Является обязательным и проводится провизором-технологом или провизором-аналитиком. Органолептический контроль заключается в проверке каждой ЛФ (в т.ч. гомеопатической) по показателям: «Описание», включая внешний вид, запах, однородность, отсутствие механических включений (в жидких ЛФ). На вкус проверяются выборочно ЛФ, предназначенные для детей. Однородность порошков, гомеопатических тритураций, мазей, пилюль, суппозиториев проверяется до разделения массы на дозы в соответствии с требованиями ГФ. Проверка однородности этих ЛФ осуществляется выборочно у каждого фармацевта в течение рабочего дня.

Физический контроль. Выполняется провизором-аналитиком и заключается в проверке общей массы (объема) ЛФ, количества и массы отдельных доз (не менее трех), входящих в данную ЛФ. Физическому контролю подлежат:

* каждая серия фасовки и внутриаптечной заготовки (включая фасовку промышленной продукции и гомеопатических ЛС) — не менее трех упаковок;
* ЛФ, изготавливаемые по индивидуальным рецептам (требованиям), выборочно в течение рабочего дня с учетом всех видов ЛФ, но не менее 3% от количества ЛФ, изготовленных за день;
* каждая серия ЛФ, требующих стерилизации после расфасовки (до стерилизации), в количестве не менее пяти флаконов (бутылок);
* число гомеопатических гранул в определенной массе навески в соответствии с требованиями НД.

Нормы отклонений, допустимых при изготовлении ЛФ, регламентируются «Инструкцией по оценке ЛС, изготавливаемых ваптеке», утвержденной Приказом МЗ РФ №305 от 16.10.97 г.

Химический контроль. Выполняется только провизором-аналитиком и заключается в оценке качества изготовленного ЛС по показателям «Подлинность», «Испытания начистоту и допустимые пределы примесей» (качественный анализ) и «Количественное определение» (количественный анализ) лекарственных веществ, входящих в его состав.

Качественный анализ выполняется обязательно или выборочно в зависимости от объекта исследования, Также обязательным или выборочным может быть полный химический контроль, включающий как качественный, так и количественный анализ.

Обязательно подвергаются качественному анализу: вода очищенная, вода для инъекций ежедневно (из каждого баллона, а при подаче воды по трубопроводу — на каждом рабочем месте) на отсутствие хлоридов, сульфатов и солей кальция. Вола для приготовления инъекционных растворов подвергается дополнительным испытаниям на наличие восстанавливающих з-е ^егтз. солей аммония и диоксида углерода (в соответствии с требованиями ГФХ1). Выборочному качественному анализу подлежат ЛФ, изготовленные по индивидуальным рецептам и требованиям лечебных учреждений, у каждого фармацевта в течение дня, но не менее 10% от общего количества изготовленных ЛФ. Проверке при этом подвергаются различные виды ЛФ, но особое внимание уделяется: ЛФ для детей, ЛФ, применяемым в глазной практике, ЛФ, содержащим наркотические и ядовитые вещества, гомеопатическим ЛФ четвертого десятичного разведения, содержащим ядовитые и сильнодействующие вещества различной химической природы. Результаты качественного анализа регистрируются в журнале.

Обязательному полному химическому контролю (качественному и количественному анализу) подвергаются:

* все растворы для инъекций и инфузий до стерилизации, включая определение рН изотонирующих и стабилизирующих веществ;
* у тех же растворов после стерилизации проверяются значение рН, подлинность и количественное содержание действующих веществ (стабилизаторы после стерилизации проверяются в случаях, предусмотренных инструкциями и НД);
* стерильные растворы для наружного применения (интравагинальные, офтальмологические — для орошений, растворы для лечения ожогов, открытых ран и др.);
* глазные капли и мази, содержащие наркотические и ядовитые вещества (содержание изотонирующих и стабилизирующих веществ в глазных каплях проверяется до стерилизации);
* все лекарственные формы для новорожденных детей;
* растворы атропина сульфата и кислоты хлористоводородной (для внутреннего употребления), растворы ртути дих- лорида и серебра нитрата;
* все концентраты, полуфабрикаты, тритурации, в т.ч. жидкие гомеопатические разведения и их тритурации;
* вся внутриаптечная заготовка ЛС (каждая серия);
* стабилизаторы, применяемые при приготовлении растворов для инъекций, и буферные растворы, используемые при изготовлении глазных капель;
* концентрация спирта этилового при разведении в аптеке, в случае необходимости — при приеме в аптеку со склада, а также в водно-спиртовых гомеопатических растворах и каплях (каждая серия);
* гомеопатические гранулы на распадаемость (каждая серия) в соответствии с требованиями НД.

В порядке исключения сложные по своему составу ЛФ для новорожденных детей и гомеопатические ЛФ, не имеющие методик качественного и количественного анализа, изготавливаются под наблюдением провизора-аналитика или прови- зора-технолога или на них выполняются только качественные реакции.

Выборочному полному химическому контролю подвергаются ЛФ, изготовленные в аптеке по индивидуальным рецептам или требованиям лечебных учреждений — не менее трех при работе в одну смену с учетом всех видов ЛФ. Особое внимание при этом уделяется на: ЛФ для детей, ЛФ, применяемые в глазной практике, ЛФ, содержащие наркотические и ядовитые вещества, растворы для лечебных клизм.

20 Особые требования к контролю качества стерильных растворов

К стерильным растворам аптечного изготовления относятся: растворы для инъекций и инфузий, глазные капли, офтальмологические растворы для орошений, все растворы для новорожденных, некоторые растворы для наружного применения. Контроль их качества осуществляется в соответствии с требованиями ГФ, «Методических указаний по изготовлению стерильных растворов в аптеках» и утвержденной Приказом №214 «Инструкции по контролю качества ЛС, изготовленных в аптеках».

Изготовление стерильных растворов не допускается при отсутствии данных о химической совместимости ингредиентов, входящих в их состав, о технологии изготовления и режиме стерилизации, а также при отсутствии методик для их полного химического контроля. Вода очищенная, вода для инъекций, лекарственные вещества, вспомогательные материалы, используемые для приготовления стерильных растворов, должны соответствовать требованиям ГФ и другой НД. До стерилизации растворы для инъекций и инфузий подвергаются полному химическому контролю. После стерилизации растворы вновь контролируют по внешнему виду, значению рН, подлинности и количественному содержанию каждого ингредиента. Для испытаний от каждой серии растворов для инъекций отбирается один флакон.

Микробиологический контроль на стерильность и испытания на пирогенность растворов для инъекций и инфузий проводят согласно ГФХ1, а контроль на механические включения — в соответствии с Инструкцией (приложение 8). В Инструкции по контролю инъекционных и офтальмологических растворов и глазных капель, изготовленных в аптеке, на механические включения рассмотрен порядок проведения контроля (первичного и вторичного).

Первичный контроль (до стерилизации) осуществляется после фильтрования и фасовки растворов. Просматривается каждая бутылка. При обнаружении механических включений повторно фильтруют, вновь просматривают, укупоривают, маркируют, стерилизуют.

Вторичному контролю (после стерилизации) подлежат все 100% флаконов, которые прошли стадию стерилизации, до их оформления и упаковки. Асептически приготовленные растворы просматривают только один раз (после разлива или стерилизующего фильтрования).

Контроль на отсутствие механических включений выполняет провизор-технолог, руководствуясь разделами Инструкции, в которых описаны условия проведения и техника контроля.

При наличии механических включений бутылки (флаконы) укладывают отдельно в специальную тару. Они считаются забракованными, т.к. не удовлетворяют требованиям ГФ, НД, приказов и инструкций МЗ РФ. Одновременно проверяется объем раствора в упаковке и качество укупорки. Хранят стерильные растворы в условиях, соблюдения которых требуют физико-химические свойства входящих в них компонентов, и не более установленного срока годности. По его истечении они подлежат изъятию. Повторная стерилизация не допускается.

21 Сроки годности, условия хранения и режим стерилизации лекарственных средств, изготовленных в аптеках

Указанные сведения изложены в Приказе МЗ РФ №214 от 16 июля 1997 г. «О контроле качества ЛС, изготовленных в аптеках» (приложение 3). Это важнейший нормативный документ, включающий наименование ЛС, состав ЛФ, срок годности (в сутках) при определенных температурных интервалах, условия хранения, режим стерилизации (температура, время). Содержит 246 наименований ЛС (в т.ч. гомеопатических), концентратов и полуфабрикатов, номенклатура которых подразделяется на 9 групп: стерильные растворы во флаконах и бутылках, герметично укупоренные с резиновыми пробками под обкатку (растворы для инъекций и инфузий, другие стерильные растворы, капли глазные, офтальмологические растворы для орошения, концентраты для изготовления глазных капель); ЛС для новорожденных детей, в т.ч. растворы для внутреннего употребления, растворы и масла для наружного применения, глазные капли, порошки, мази; прочие мази; порошки; микстуры и растворы для внутреннего применения; концентрированные растворы для изготовления жидких ЛС; полуфабрикаты для изготовления наружных жидкостей, капель для носа, порошков и мазей; гомеопатические гранулы и водно-спиртовые разведения (потенции). Сроки годности указанных ЛС рассмотрены в главе 8 (раздел 8.5). По истечении указанных сроков годности невостребованные ЛФ изымаются.

22 Контроль при отпуске

Этому виду контроля обязательно подвергаются все изготовленные в аптеке ЛС (в т.ч. гомеопатические) при отпуске. При этом проверяется соответствие: упаковки ЛС физико-химическим свойствам входящих в его состав ингредиентов; указанных в рецепте доз ядовитых, наркотических и сильнодействующих Л В возрасту больного; номера на рецепте и этикетке; фамилии больного на квитанции, этикетке и рецепте (или его копии); содержания копий рецептов и их оригиналов; оформления ЛС действующим требованиям.

Особое внимание при отпуске обращается на оформление предупредительными надписями ЛФ, изготавливаемых в аптеках для лечебных учреждений. Например, на все ЛС, отпускаемые в детские отделения лечебных учреждений, наклеивается предупредительная надпись «Детское», на растворы для дезинфекции — надпись «Для дезинфекции», «Обращаться с осторожностью» и т.д.

На этикетках ЛС, изготовленных в аптеках для лечебных учреждений, должны быть указаны: состав ЛС, номер лечебного учреждения, название отделения (кабинета), номер анализа, срок годности. Гомеопатические ЛС оформляются и отпускаются из аптек в соответствии с требованиями действующих НД и приказов. Работник, отпустивший приготовленное в аптеке ЛС, должен поставить свою подпись на оборотной стороне рецепта (требования).

23 Основные требования, предъявляемые к проведению внутриаптечного контроля и его результатам

Внутриаптечный контроль, являясь частью фармацевтического анализа, отличается экспрессностью, т.е. быстротой проведения испытаний на подлинность и количественного определения, минимальными затратами анализируемого Л С, возможностью проведения анализа без изъятия изготовленного Л С.

Качественные реакции могут быть выполнены на предметном или часовом стеклах, в фарфоровых чашечках, на полосках фильтровальной бумаги, что позволяет работать с 1-5 каплями раствора или 0,001-0,02 г порошков. Некоторые испытания выполняют в пробирках. Используют также реактивные бумажки (фильтровальную бумагу, пропитанную реактивом), реактивные пленки, палочки.

При выполнении количественного определения в большинстве случаев отбирают 1-2 мл жидкой лекарственной формы или 0,05 г порошка и титруют с помощью микробюретки соответствующим титрантом.

Для решения вопроса о доброкачественности анализируемого ЛС следует сопоставить результаты количественного определения (в т.ч. при выполнении количественного химического контроля) с допустимыми нормами отклонений, регламентированными приказом МЗ РФ №305 от 16 октября 1997 г. В утвержденной этим приказом «Инструкции по оценке качества ЛС, изготавливаемых в аптеках» указаны нормы отклонений от прописи по массе или объему (табл. 5.1).

Допустимые отклонения в массе твердых и жидких ЛФ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Порошки и суппозитории | | Жидкие ЛФ | |
| Прописанная масса отдельных ЛВ, г | Отклонения,% | Прописанный общий объем, мл | Отклонения, % |
| До 0,02 | +20 | До 10 | ±10 |
| 0,02-0,05 | + 15 | 10-20 | +8 |
| 0,05-0,2 | + 10 | 20-50 | +4 |
| 0,2-0,3 | +8 | 50-150 | ±3 |
| 0,3-0,5 | ±6 | 150-200 | ±2 |
| 0,5-1,0 | +5 | Свыше 200 | + 1 |
| 1,0-2,0 | ±4 |  |  |
| 2,0-5,0 | ±3 |  |  |
| 5,0-10 | +2 |  |  |
| Свыше 10 | + 1 |  |  |

Кроме отклонений по массе и объему от прописи, Инструкцией предусмотрено, что неудовлетворительность изготовления ЛС, в т.ч. стерильных, устанавливается по таким показателям качества, как: несоответствие по описанию (внешний вид, цвет и запах), по прозрачности и цветности, распадаемости, измельченное™ или смешиванию порошков, мазей, суппозиториев; напичие видимых механических включений; несоответствие по подлинности (ошибочная замена одного ЛВ другим, отсутствие вЛФ прописанного или наличие непрописанного Л В); замена Л В на аналоги по фармакологическому действию без указания на рецепте или требовании (в случае необходимости замена состава ЛФ может производиться только с согласия врача, за исключением случаев, предусмотренных ГФ, приказами и инструкциями МЗ РФ, и должна отмечаться на рецепте); несоответствие по значению рН или величине плотности; несоответствие по стерильности или микробиологической чистоте; нарушение фиксированное™ упаковки (для стерильных ЛФ); нарушение правил оформления ЛС, предназначенных к отпуску.

Все случаи неудовлетворительного изготовления ЛС фиксируются в специальных журналах.

Для оценки качества ЛС, изготовленных в аптеке, согласно той же «Инструкции», утвержденной Приказом МЗ РФ №305, применяются два термина: «удовлетворяет» (годная продукция) и «не удовлетворяет» (брак) требованиям ГФ, НД, действующих приказов и инструкций. Брак устраняется, Л С вновь контролируется, а в случае необходимости готовится заново, проверяется и только после этого отпускается. Обо всех случаях неудовлетворительного изготовления Л С, а также о нарушениях санитарного режима или фармацевтического порядка провизор-аналитик обязан докладывать руководителю аптеки, который разрабатывает и осуществляет мероприятия по их предупреждению и устранению.

24 Нормативное обеспечение и регистрация результатов внутриаптечного контроля

Перечни и нормативы обеспечения аналитическим оборудованием, лабораторной посудой, растворами реактивов, растворителями, а также формы журналов регистрации результатов всех видов внутриаптечного контроля качества ЛС и годового отчета о работе контрольно-аналитического кабинета (стола) приведены в приложениях к «Инструкции по контролю качества ЛС, изготавливаемых в аптеках», утвержденной Приказом МЗ РФ №214 (приложения 1-7).

Средства измерений и испытательное оборудование, применяемое для аналитических работ в аптеках (приложение 1). Перечень оснащения контрольно-аналитического кабинета (стола) включает:

* испытательное оборудование: весы аналитические, ручные, технические, гири, колориметр-нефелометр, микроскоп, термометры, ареометры, денситометры, пикнометры и др.;
* лабораторная посуда, применяемая для аналитических работ в аптеках (бюретки, воронки, капельницы, цилиндры, колбы, пипетки, пробирки, тигли и др.);
* вспомогательные материалы, инструменты, приспособления (штативы, зажимы, трубки, бумага фильтровальная, вата и др.);
* титрованные растворы (йода, йодмонохлорида, бромата калия, хлороводородной кислоты, гидроксида натрия, нитрита натрия, нитрата серебра и др.);
* индикаторы (22 наименования);
* бумага индикаторная (РИФАН, универсальная, лакмусовая красная, нейтральная, синяя и др.);
* реактивы (156 наименований), готовятся только в КАнЛ;
* растворители (ацетон, глицерин, спирт этиловый, хлороформ, эфир и др.).

В приложениях 2-6 указаны формы журналов регистрации результатов органолептического, физического и химического контроля (приложение 2); контроля воды очищенной и воды для инъекций (приложение 3); контроля ЛС на подлинность (приложение 4); контроля отдельных стадий изготовления растворов для инъекций и инфузий (приложение 5); регистрации режима стерилизации (приложение 6). Срок действия всех перечисленных журналов 1 год.

В приложении 7 приведена форма отчета контрольно-аналитического кабинета (стола) аптеки за год. В отчете указываются объекты анализа, количество анализов по видам контроля (физического, качественного, полного химического), общее число анализов по видам контроля и суммарное число анализов, в т.ч. с неудовлетворительным результатом. Отчет подписывают провизор-аналитик и руководитель аптеки.

25 Типовые профессионально-должностные требования к провизору, занятому контролем качества ЛС, изготавливаемых в аптеках

Контролем качества ЛС, изготавливаемых в условиях аптек, занимается провизор-аналитик, прошедший аккредитацию. Профессионально-должностные требования к работающему в аптеке провизору-аналитику изложены в Приказе МЗ РФ от 16 июля 1997 г. №214 «О контроле качества ЛС, изготавливаемых в аптеках» (приложение 2). Они включают два направления. Одно из них содержит требования к тому, что провизор-аналитик должен знать (теоретическая подготовка), а второе — что он должен уметь (практическая подготовка). Оба эти направления связаны между собой, т.к. овладеть практическими умениями невозможно без соответствующих теоретических знаний. В предусмотренных типовыми требованиями знаниях и умениях можно выделить три основных раздела деятельности провизора-аналитика: организаторско-методическая работа, профессиональная деятельность по контролю качества ЛС в аптеках, учет работы и контрольные функции.

Знания и умения провизор-аналитик приобретает в процессе получения высшего фармацевтического образования, постдипломного обучения и практической деятельности.