

Рекомендована д.ф.н., професором В.А.Георгіяну

УДК 615.072:615.11:614.272

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД СИСТЕМИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ У РОЗВИНУТИХ КРАЇНАХ СВІТУ

О.А.Євтіфєєва

Національний фармацевтичний університет

Проведено порівняльний аналіз системи забезпечення якості ЕЛЗ і ЛЗ промислового виготовлення та визначені основні характеристики, за якими відрізняються ці групи лікарських препаратів. Проаналізовані та визначені загальні принципи та основні стандарти, на яких базується концепція забезпечення якості ЕЛЗ у розвинутих країнах світу.

На теперішній час виробництво і реалізація лікарських засобів (ЛЗ) носять інтернаціональний характер. Кожен виробник фармацевтичного ринку прагне зайняти якомога більший його сегмент незалежно від державних кордонів або регіональної приналежності населення. ЛЗ як товар здатні суттєво впливати на здоров'я та життя великої кількості людей без можливості впевнитися в їх ефективності, якості і безпечності. За подібних обставин окремі держави не можуть упоратися з регулюванням ЛЗ, які є в їх розпорядженні. Тому сьогодні регулювання питань, пов'язаних з якістю ЛЗ, – це процес значною мірою міжнародний, а окремі частини цього процесу стали визнаними стандартами в усьому світі.

1. Сучасна міжнародна концепція забезпечення якості ЛЗ

«Якість» – це сукупність характеристик продукту, які надають йому здатність задовольняти встановлені і припустимі потреби [67]. У рекомендаціях ВООЗ, які присвячені розробці та впровадженню національної лікарської політики в розвинутих державах, наведені такі критерії якості ЛЗ [51]:

- ефективність;
- безпечність застосування;
- відповідність препаратів вимогам специфікацій якості, які встановлюють ретельно відібрані норми, методи випробувань та інше, тобто специфічним стандартам.

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» головним пріоритетом державного регулювання є створення системи забезпечення якості і доступності ЛЗ.

Забезпечення якості – це всеосяжна концепція, яка охоплює гарантування якості ЛЗ, починаючи з етапу їх розробки і дослідження через виробництво, контроль якості, зберігання, розповсюдження і закінчуючи наданням інформації лікарю і пацієнту. Таке визначення терміну «забезпечення якості» на-

ведено у документі «Quality Assurance of Medicines» Міжнародної федерації асоціації виробників фармацевтичної продукції (IFPMA) [68].

З метою забезпечення якості ЛЗ держава у вигляді законодавчих актів визначає порядок і правила за всіма ключовими позиціями в галузі досліджень, розробки, виробництва, розповсюдження та реалізації ліків таким чином, щоб на всьому життєвому циклі препаратів було забезпечено систематичний контроль. Під систематичним контролем розуміють обов'язковість ведення реєстрації ЛЗ, які виводяться на ринок, умови і технології їх розробки і досліджень, виробництва, імпорту і розповсюдження, включаючи зберігання на кожному етапі. Такі заходи повинні виключити виведення на ринок ЛЗ невідомого виробника, неперевіраних, вироблених у невідомих і неконтрольованих умовах технологічних процесів і розповсюджених незаконним шляхом.

Єдиною загальноприйнятою у світі системою забезпечення якості ЛЗ є так звана система GXP, тобто система належних практик або «правил належної ... практики», додержання яких обов'язкове на усіх етапах життєвого циклу ЛЗ (етапах розробки препарату, його доклінічного вивчення, клінічних досліджень, виробництва, дистрибуції і роздрібною реалізації) [5]. Такий ланцюжок належних практик наведено на рисунку. Усі елементи забезпечення якості значимі та є критичними для всієї системи забезпечення якості в цілому. В кожному з елементів GXP наведено характеристику виду діяльності; описані методи і вимоги, необхідні для здійснення даних видів діяльності, обладнання і приміщення для здійснення цієї діяльності, необхідна кваліфікація спеціалістів, а також методи її оцінки.

Кожна з належних практик, як ланка одного ланцюга, займає свій сегмент життєвого циклу лікарських препаратів. Наприклад, продукція, яку виготовлено відповідно до правил GMP, може зіпсуватися в період дистрибуції, якщо не будуть дотримуватися відповідні вимоги (стандарти GDP). Те саме відбудеться при недотриманні будь-якої з належних практик – увесь ланцюг перерветься, а якість ЛЗ фактично стане сумнівною, оскільки ніхто не зможе її гарантувати і забезпечити [57, 82].

Основоположним елементом забезпечення якості є належна виробнича практика лікарських засобів (GMP). Уперше вимоги GMP набули статусу закону в США в 1963 р. Згодом правила були доповнені в

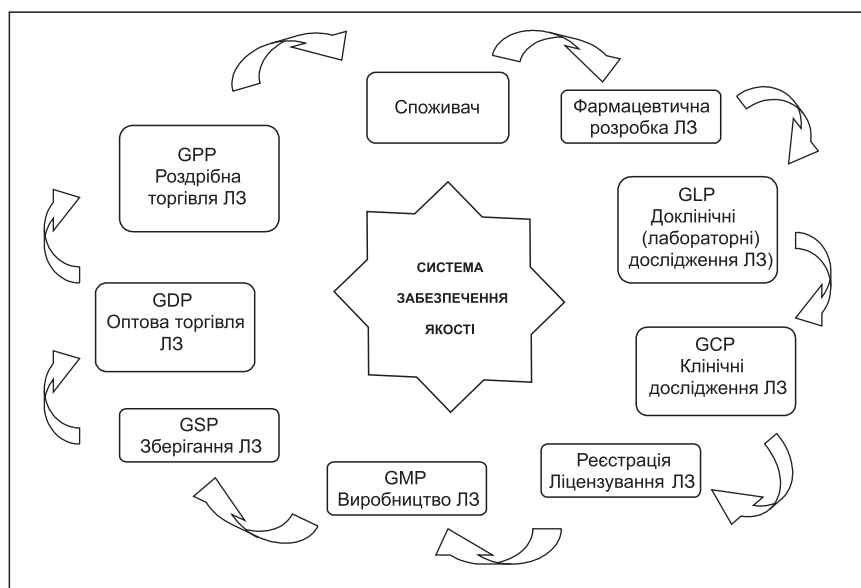


Рис. Система забезпечення якості на усіх етапах життєвого циклу ЛЗ [6].

1965, 1971, 1978, 1987, 1992 рр. У 1968 р. з'явилися правила GMP ВООЗ, які були рекомендовані до застосування в 1969 р. і доповнені в 1992 р. В Європейському Союзі (ЄС) правила GMP були введені в 1991 р. у вигляді Загальноєвропейської директиви 356/91. Сьогодні за законодавчому рівні правила GMP діють в ЄС у вигляді директиви, затвердженої в 2003 р. [5].

Існують керівництва (настанови) з GMP ВООЗ [82], ЄС [57], PIC–PIC/S [47], FDA США [65] та ін. Незважаючи на загальні принципи і правила, які закладені в різних керівництвах із GMP, вони мають свої особливості і кожне з них є обов'язковим для певного ринку. Наприклад, сьогодні керівництва з GMP ЄС і PIC – PIC/S є практично ідентичними [47, 57]. Керівництва з GMP ЄС і GMP ВООЗ відрізняються за структурою та систематизацією правил [57, 82].

Глобалізація у сфері обігу ЛЗ викликала необхідність міжнародної гармонізації вимог до якості ЛЗ. Механізмами гармонізації при зближенні стандартів різних країн є міжнародні організації у сфері обігу ЛЗ: Всесвітня організація охорони здоров'я – World Health Organization (ВООЗ/WHO), Міжнародна фармацевтична федерація (International Pharmaceutical Federation) (МФФ/IFP), Конвенція фармацевтичних інспекцій (PIC) – Програма співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S), Міжнародна конференція з гармонізації (ICH) [47, 62, 63, 65].

У документах ВООЗ, нормативно-правових актах і стандартах ЄС, у документах PIC–PIC/S вироблені і відображені механізми та правила, додержання яких гарантує ефективність забезпечення і засвідчення якості ЛЗ [47, 57, 82].

Досвід і стандарти цих організацій базуються на надійному функціонуванні ефективних систем національного інспектування і випробування фармацевтичних препаратів, обміні інформацією про контроль і взаємному визнанні інспекцій на основі єдиних стандартів, спільного навчання і тісного співробітництва

з метою сприяння усуненню перешкод у міжнародній торгівлі ліками.

Однією з найважливіших складових, яка забезпечує роботу цієї концепції забезпечення якості, є встановлення старанно відібраних норм, методів випробувань тощо, відповідно до яких розробляються методики контролю якості (МКЯ) на ЛЗ.

У розвинених країнах МКЯ для ГЛЗ розрізняють на три типи [2, 5, 7]:

- монографії Державної фармакопеї, які встановлюють вимоги до реєстраційних МКЯ виробника;
- реєстраційні МКЯ виробника, які встановлюють вимоги до якості реєстрованого ЛЗ і є юридичним документом при висуванні претензій до його якості;
- заводські МКЯ, мета яких – забезпечити обов'язкове виконання вимог реєстраційних МКЯ виробника.

У кожній країні Державна фармакопея встановлює державний стандарт якості ЛЗ і регламентує мінімальний рівень національних вимог специфікацій на субстанції і ГЛЗ [3]. Реєстраційні МКЯ виробника характеризують рівень вимог до якості специфікацій на субстанцію і ГЛЗ, а також рівень розробки, виробництва і контролю якості ЛЗ за умови не нижче регламентованого Державною фармакопеєю. Рівень вимог реєстраційних МКЯ характеризує різницю в якості між різними виробниками одного й того ж ЛЗ [8].

Заводські МКЯ є внутрішніми МКЯ виробника, які застосовуються при виробництві субстанції чи ГЛЗ і використовуються при внутрішньому рутинному аналізі з метою забезпечення відповідності окремого зразка препарату вимогам власної специфікації, яка є часткою реєстраційного досьє.

Таким чином, фармакопея є основою національної системи якості.

Будь-яка фармакопея є замкненою самодостатньою системою, якщо в її межах виконуються всі умови,

то вона «працює», в іншому випадку – ні [4]. Наприклад, припустимий вміст домішки саліцилової кислоти в непокритих таблетках ацетилсаліцилової кислоти в Британській фармакопеї (БФ/ВР) у 10 разів вище, ніж в Американській фармакопеї (АФ/USP). Однак це не значить, що одні таблетки гірші за інші. Просто загальні статті двох провідних фармакопей світу Європейської фармакопеї (ЄФ) і АФ часто значно відрізняються за своєю суттю, оскільки спираються на різні концепції якості.

Наприклад, ЄФ регламентує загальні вимоги до ЛЗ для 17 країн, тому вона практично не містить монографій на ГЛЗ. Поряд з нею в кожній з об'єднаних країн існує Національна фармакопея, яка містить власні монографії, що не суперечать ЄФ, а доповнюють її з урахуванням особливостей економічної системи країни, її розуміння якості, розуміння особливостей оснащення фармацевтичних підприємств [29, 30]. АФ, навпаки, містить широку базу монографій на ГЛЗ [77].

При створенні ДФУ також були використані й адаптовані з урахуванням особливостей України європейські критерії. Наприклад, відповідні статті були доповнені вимогами, які враховують сучасний стан вітчизняного фармацевтичного виробництва. Загальні й окремі статті (монографії) наведені у двох взаємопов'язаних частинах. Перша відповідає статті ЄФ, друга (національна) містить додаткові вимоги до ЛЗ. Подібна система побудови прийнята й у Великій Британії [3, 4]. Це дозволяє зробити перехід на міжнародний ринок більш плавним для виробників.

2. Екстемпоральні лікарські засоби: визначення, особливості

Під ЕЛЗ в Україні, як і у світі, розуміють ЛЗ, виготовлені в аптечних умовах за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням лікувально-профілактичних закладів (ЛПЗ), та внутрішньо-аптечні заготовки. До ЕЛЗ належать також ЛЗ, виготовлені про запас за часто повторюваними прописами.

Правовий статус відрізняє ЕЛЗ від препаратів промислового виробництва:

- директива ЄС 65/65 та стаття 5 директиви ЄС 2001/83 виключає з Належних принципів ЛЗ, які постачаються на замовлення від уповноваженого професійного закладу охорони здоров'я для використання індивідуальними пацієнтами під пряму особисту відповідальність;
- ЕЛЗ не підлягають реєстрації;
- можуть реалізуватися тільки через аптеку, яка їх виготовила, або її аптечну мережу;
- ЕЛЗ не мають дозволу на рекламу;
- право на виготовлення ЕЛЗ забезпечує ліцензія на цей вид діяльності, яка видається аптечному закладу національним уповноваженим органом.

З іншого боку, правила, які регулюють обіг ліків в ЄС [74], та стандарти PIC/S [46] висувають єдині вимоги до якості, безпечності та ефективності ЛЗ. Компоненти усіх ЛЗ повинні бути описані в монографіях фармакопеї [28], тобто бути придатними для фармацевтичного використання.

2.1. Аналіз стану ЕЛЗ в інших країнах світу

Питання майбутнього виробничої аптеки, особливо міжлікарняної, заслуговує на увагу з боку спеціалістів фармації усіх країн світу. Європейські країни – Директорат з якості ЛЗ та охорони здоров'я (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare: EDQM) під патронатом ЄФ 15-16 червня 2007 року в Страсбурзі (Франція) провели перший симпозиум з метою визначитися з таких питань: які стандарти якості повинні застосовуватись для ЕЛЗ; на яких монографіях ЄФ повинні базуватись загальні правила при формуванні вимог до якості ЕЛЗ; який зв'язок між монографіями ЄФ та вимогами GMP; чи є необхідність створення єдиного європейського підходу та гармонізації стандартів і формулярів лікарняної фармації [27, 35]. У процесі роботи симпозиуму було вивчено досвід діяльності виробничих аптек при стаціонарі різних європейських держав та створено робочу групу з розробки загальних стандартів якості лікарняної фармації (European associations hospital pharmacists : EАНP) [73].

Для визначення з цього питання Міжнародною фармацевтичною федерацією (FIP) були проведені глобальні дослідження стану та ролі лікарняної аптечної практики в кожній зі 192 країн світу [25, 56]. У 13% держав лікарняна фармація відсутня. Докладні відповіді на запит FIP були отримані з 98 країн, які складають 86% населення земного шару. Ці дані були використані як основа для якісної оцінки перспектив подальшого розвитку професійної діяльності виробничої аптеки [83]. У 2008 р. у Базелі FIP було проведено перший у світі конгрес, присвячений Всесвітній лікарняній фармації [41].

У кожній країні номенклатура ЕЛЗ відображає економічний рівень розвитку фармацевтичного ринку, національні традиції населення, має свої характерні ознаки, готується за традиційними прописами, тому ЕЛЗ носять національний характер.

У деяких європейських країнах вимоги до ЕЛЗ зазвичай виділяють в окремі формуляри [15, 22, 23, 26, 34, 40, 53, 54, 59]. Зазначимо, що ці формуляри базуються на обов'язковому додержанні вимог Національної фармакопеї та ЄФ.

Наприклад, **в Італії** в 1988 р. видано Galenic Formulary, який містить більше 300 монографій на ЛЗ аптечного виготовлення, сформульованих на основі рукописів Ricettario Fiorentino (1498-1789), Codice Farmaceutico (Венеція, 1790), Codice Farmaceutico (Pim, 1868), Italian Pharmacopoeia 1th ed. 1892 [10]. Поряд з ним в Італії постійно видається Італійська фармакопея (Italian Pharmacopoeia) [33, 52].

У Франції перший випуск французького національного формуляра (French National Formulary: FNA), який базується на традиційній рецептурі, було видано в 1974 р. [39]. У ньому були описані різні лікарські форми (ЛФ): оральні (капсули, таблетки, порошки, сиропи), ректальні (супозиторії, клізми), місцеві (лініменти, мазі), парентеральні (ін'єкційні та інфузійні розчини) [21]. У 1977 р. під керівництвом Французької агенції безпеки предметів догляду за хво-

рими (French Health Product Safety Agency: AFSSAPS) до нього було внесено доповнення у вигляді 120 монографій на ЕЛЗ, вимоги до яких гармонізовані з Французькою фармакопеєю (French Pharmacopoeia) (PF: PF ed. VIII 1965, PF ed. IX 1976, PF ed. X 1996) [72, 64].

У Бельгії з 1997 р. якість ЕЛЗ регулює Королівський декрет від 19.12.1997 р., який висуває вимоги до сировини, що використовується при їх виготовленні: наявність дозволу на сировину, передбачена можливість використання невідповідної сировини, специфікації виробника та постачальника, перевірка відповідності перед використанням. Пізніше для підвищення якості ЕЛЗ в 1998 р. було розроблено та опубліковано для обговорення Терапевтичний магістральний формуляр (Therapeutic Magisterial Formulary: TMF) – офіційний стандарт, який встановлює всі терапевтичні, економічні, аналітичні і фармацевтичні аспекти кожної підготовки. В 2003 р. законність TMF було ухвалено Королівським декретом [20].

TMF наводить загальні принципи магістральних приготувань: аналітичні норми, правила відважування, правила компенсації, правила маркування та загальні принципи для дерматологічної рецептури. Друга частина TMF від 2008 р. містить прописи ЛП: серцево-судинні, дихальні, шлунково-кишкові, гормональні та для нервової системи. Сьогодні якість ЕЛЗ нормує TMF видання 2003 р. та 2008 р., Федеральна агенція ліків і предметів догляду за хворими (Federal Agency for Medicines and Health Products: FAMHP) [27]. Для ЕЛЗ, виготовлених про запас, та всіляких заготовок вимагається обов'язкове проведення аналітичної валідації:

- розвиток методів випробувань та перевірка на відповідність вимогам фармакопеї (ЄФ або іншої офіційної фармакопеї);
- після опублікування та опрацювання нових лікарських прописів підготовлені документи подаються для обговорення до Комісії Бельгійської фармакопеї (Commission Belgian Pharmacopoeia) з подальшим оформленням специфікації до TMF;
- для всіх ЕЛФ встановлені критерії прийнятності 90-110% (допуски вмісту діючих речовин незалежно від характеру ЛФ).

З 2007 р. у Бельгії виготовлення ЕЛЗ проводиться відповідно до вимог «Guide of good pharmaceutical practices», які введено в дію додатком до Бельгійської фармакопеї, що містить перелік обладнання та вимог до нього (Equipment: list elaborated by the Belgian Pharmacopoeia Commission) [27].

У Нідерландах система забезпечення якості ЛП базується на Законі про ліки, який встановлює, що всі ЛЗ (й ті, що виготовлені в аптеці) повинні відповідати вимогам стандартів якості, які регламентують ЄФ та національний формуляр (Formularium der Nederlandse Apothekers: FNA). При аптечному виготовленні ЛЗ на замовлення перевагу віддають, як правило, методам виготовлення за стандартними прописами, які наведені в еталонному прописі з виготовлення партії (CBV). Перша публікація FNA у 1967 р. містила 200 рецептурних прописів. FNA

оновлюється кожні три-п'ять років (FNA: 1979, 1983, 1985, 1089. 1992 pp.) [37, 80]. Сьогодні FNA – це збірник стандартизованих у масштабах всієї країни 150 рецептурних прописів з виготовлення ліків високої якості та 400 внутрішньоаптечних заготовок, які в невеликій кількості можуть бути виготовлені в державних і лікарняних аптеках [16]. ЕЛЗ у Нідерландах відіграють важливу роль в економіці країни і посідають певне місце у фармацевтичному секторі та у сфері охорони здоров'я. Наприклад, аптека Центральної лікарні в Гаазі існує понад 258 років, обслуговує 6000 ліжок, має кількість персоналу 220 службовців, 30 фармацевтів та 100 техніків, товарообіг аптеки складає 30×10^6 ЛП. Досвід Нідерландів показав, що коли 25 терапевтично необхідних промислових ЛП стали нерентабельними для промисловості, 2/3 з цих препаратів було вирішено імпортувати, 1/3 препаратів (виготовлення і постачання) взяли на себе аптеки [81].

Сьогодні лікарняні та державні аптеки Нідерландів доповнюють фармацевтичний ринок країни ЛЗ, які недоцільно чи неможливо виробляти в умовах підприємства [31, 32], наприклад:

- SVP: кофеїн, фізостигмін;
- LVP: етанол, магнію сульфат;
- таблетки/капсули: низька доза (педіатрія, геріатрія);
- рідкі: метадон;
- дерматологічна рецептура та ін.

Для того, щоб загальні принципи GMP були прийнятними для будь-якого виду продукту на будь-якому рівні, наприклад, у межах лікарняної аптеки, в Нідерландах у 1996 р. вперше було розроблено та затверджено Належну практику для аптек (GMP-Hospital Pharmacy) [42, 48, 49, 71].

GMP-HP забезпечує необхідну додаткову інформацію про особливості виробництва ліків в аптеках, особливо лікарняних, які не були враховані у GMP. GMP-HP було розроблено на основі 3 документів – міжнародних керівних принципів:

- «The quality assurance of aseptic preparation services» QCC NHS (Quality Control Committee National Health Service – комітет з перевірки якості при Національній службі охорони здоров'я Великобританії, яка об'єднує три медичні системи Англії, Північної Ірландії, Шотландії) [12];
- «Best Practices for Hospital and Health-System Pharmacy», «Guidelines on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products» ASHP (American Society of Health-System Pharmacists – американське товариство фармацевтів системи охорони здоров'я, професійна організація, яка представляє інтереси фармацевтів, що працюють у лікарнях і системі аптек для державних установ) [13];
- USP Chapter <797> «Pharmaceutical Compounding: Sterile Preparations» [76].

Усі документи, які регламентують повний цикл забезпечення якості ЕЛЗ, узгоджені з вимогами Національної фармакопеї Нідерландів (Netherlands Pharmacopoeia: NP) та ЄФ [42, 48, 49, 71].

В інших європейських країнах статті та матеріали стосовно виготовлення ЛЗ «ex tempore» внесені до національних фармакопей [27, 36].

Наприклад, у *Швейцарії* в 2002 р. було прийнято національний закон про терапевтичні продукти (LThP), відповідно до якого всі ЛП, які надходять на фармацевтичний ринок, повинні відповідати вимогам Швейцарської фармакопеї (Swiss Pharmacopoeia: SP). Вона складається з двох частин. Перша – це ЄФ, яка містить 2500 монографій. Друга – це національна частина Ph. Helv.10 [66, 75], яка містить стандартні процедури для виготовлення про запас, особливості складання та підготовки прописів, процедури підтвердження відтворюваності, вимоги та правила аналітичної валідації випробувань, 130 монографій на ЛП для маломасштабного виробництва в аптеках. Також Ph. Helv.10 містить додаток, який регламентує додаткові вимоги до заготовки в малому об'ємі та оцінку ризиків між якістю, безпечністю, ефективністю та економічністю продукції, тобто це GMP для виробництва в аптеках, яке за основними принципами відповідає загальним стандартам керівництва GMP PIC/S [27].

У *Німеччині* виготовлення ЕЛЗ регулюється Національним формуляром (Neues Rezeptur-Formularium: NRF). NRF – частина «Німецької Arzneimittel» – стародавній рукопис, тобто німецька додаткова фармакопея до офіційної фармакопеї (Deutscher Arzneimittel-Codex: DAC) [24, 69, 84].

NRF або додаткова фармакопея «extra Pharmacopoeia» має наступний склад: I частина містить генеральні статті (стабільність, дозовані лікарські форми, обладнання, пакувальний матеріал); II частина – загальні монографії, методи контролю якості; III частина – індивідуальні монографії стосовно вхідної сировини; IV частина – 293 стандартизовані прописи з детальними інструкціями та коментарями; V частина – 23 монографії на внутрішньоаптечну заготовку [60, 61].

DAC і NRF є в кожній з 21500 німецьких аптек. Доповнення до них видаються щорічно. Сьогодні NRF містить 293 рецептурних прописи, приблизно половина призначена для дерматологічного використання. Більшість монографій унікальна, не має аналогів у промисловому виробництві ГЛЗ. Якщо подібні продукти вже є на ринку, NRF-прописи відрізняються від промислових препаратів особливістю, тобто консервантом, зазначеною (наприклад, педіатричною) дозою або концентрацією [58]. Загальні статті NRF забезпечують додаткову інформацію про певні форми дозування, інструкції і вимоги до використання вхідного матеріалу, загальні інструкції складання, використання відповідних вагів і принципів, дані стабільності для приготування запасу. Монографії чітко структуровані, містять докладну інформацію про якість вхідної сировини, інструкції для складання, обладнання, аналітичні випробування та дані стабільності [38]. Специфікації та процедури випробувань, наведені в NRF, розраховані тільки для внутрішньо-

го використання. Внаслідок низького рівня стандартизації приблизно 20% ЛЗ, виготовлених про запас, виготовляються і використовуються, але не внесені в NRF. Базу зі стандартизації NRF (приблизно 550 документів відносно рецептурних прописів) забезпечує робоча група лабораторії NRF [11, 50]. З інформаційною метою NRF у скороченій формі видано для лікарів [70].

Британська фармакопея встановлює доступні стандарти для всіх ЛП і створює фон для використання ліків, які не підлягають реєстрації [17, 27]. Загальні статті БФ регламентують роль та обов'язки виробника і постачальника ліків, стандарти для заготовки і виробника, вимоги до маркування лікарських субстанцій і допоміжних речовин, тести для випробувань. Виготовлення ЕЛЗ проводиться на основі принципів GMP, але не обов'язково всебічно, а з урахуванням специфічних аспектів виробничого процесу. Головні принципи та додаткові вимоги стосовно ЕЛЗ наведені в загальному тексті Manufacture of Formulated Preparations (Виробництво лікарських препаратів в умовах аптеки) [55]. Таким чином, субстанція, заготовка, ГЛЗ про запас або ЛП за індивідуальним замовленням повинні виготовлятися згідно з принципами належної виробничої практики та з відповідними міжнародними угодами і національними правилами, які регламентують якість лікарської продукції [18]. Відносно терміну зберігання аптечну продукцію розрізняють на свіжу і нещодавно виготовлену. До першої категорії продукції відносять ЛП, які повинні відпускатись не пізніше 24 год після їх виготовлення. До другої категорії продукції відносять внутрішньоаптечну заготовку, використання якої при виготовленні препарату повинно бути не пізніше 4 тижнів при зберіганні в температурному режимі від 15°C до 25°C для запобігання погіршення якості [27]. Сьогодні ВР містить 123 монографії ЕЛЗ, розроблена програма для додавання ще 10 монографій щорічно [19].

У *США* з 2008 р. декілька загальних статей Фармакопеї США [78], в яких висвітлений комплекс питань стосовно виготовлення ЛЗ в умовах аптек, наприклад, статті 1075 «Good compounding practices» («Належні правила виготовлення»), 1191 «Stability considerations in dispensing practice» («Стабільність в аптечній практиці»), 795 «Pharmaceutical compounding – nonsterile preparations» («Фармацевтичне виготовлення нестерильних препаратів»), 797 «Pharmaceutical compounding – sterile preparatic» («Фармацевтичне виготовлення стерильних препаратів»), 41 «Weights and balances» («Вага і баланс»), 1176 «Prescription balances and volumetric apparatus» («Аптечні ваги та вимірювальні пристрої») та інші монографії, які належали до Національного формуляра (NF), були перенесені у вперше створену окрему Фармакопею ЕЛЗ [79].

У вступі до статті 1075 «Good compounding practices» («Рекомендовані правила виготовлення») зазначено, що приготування ЛЗ в умовах аптеки відрізняється від виробництва, яке нормується GMP.

У даному випадку вступають у силу правила GPP (Належна аптечна практика). Існують три основні ознаки, які відрізняють приготування ліків в умовах аптек від виробництва. У цій статті наведено розділ «Розрахунки», за допомогою якого фармацевт може визначити кількість або концентрацію лікарських речовин у препараті перед його приготуванням. Тут дуже детально описані способи розрахунків, вказано, що при визначенні кількості та концентрації інгредієнтів потрібно враховувати вологість, природу лікарської субстанції тощо. Практично для всіх способів наведені приклади розрахунків. Окрім цього, надана інформація щодо виготовлення конкретних ЛФ в умовах аптек [78].

Згідно з Фармакопеею США для приготування усіх ЛЗ перевага надається субстанціям, які відповідають вимогам USP або NF [79]. Якщо такої можливості немає, тоді необхідно використовувати інший високоякісний інгредієнт, що має сертифікат Американського хімічного товариства (ACS) або Харчового хімічного кодексу (FCC). Для будь-якої лікарської субстанції, що використовується для приготування ЛЗ і не є офіційною згідно з USP або NF, фармацевт повинен встановити чистоту та безпеку за допомогою такої інформації, як аналіз партії товарів, репутації виробника та надійності джерела. Також як активні інгредієнти Фармакопея США дозволяє використовувати заводські ЛП, які містяться у промаркованих упаковках із зазначенням номера партії та терміну придатності. При цьому фармацевт має враховувати усі інгредієнти, присутні у цьому препараті [9, 14].

Стосовно питання зберігання ЕЛЗ стаття має два розділи: «Стабільність препаратів, виготовлених в умовах аптек» та «Критерії стабільності після закінчення термінів придатності». В першому розділі йде мова про визначення термінів придатності препаратів, виготовлених в умовах аптеки. Наприклад, для правильного встановлення термінів придатності виготовлених ЕЛЗ фармацевти повинні використовувати документацію та літературу щодо стабільності лікарських речовин, розглядати їх природу та умови, що впливають на втрату активності ЛП, пакування, в якому він зберігається, умови зберігання, а також тривалість терапії. Для неводних рідин і твердих форм (коли промисловий ЛП є джерелом активних інгредієнтів) термін придатності становить 6 місяців або не пізніше, ніж за 25% часу, що залишився до кінця терміну придатності промислового препарату. Для лікарських субстанцій, що відповідають вимогам USP або NF, термін придатності становить не більше 6 місяців. Для рідких форм (виготовлених із інгредієнтів у твердій формі) термін придатності становить 14 днів (при зберіганні в прохолодному місці).

Для усіх інших форм термін придатності не перевищує середньої тривалості терапії (30 днів) [1, 79].

3. Основні принципи міжнародної системи забезпечення якості ЕЛЗ

Життєвий цикл ЕЛЗ регулюють національні умови: Закон про Ліки та/або Національна фармакопея.

Стандарти, які регламентують і контролюють якість ЕЛЗ, можна охарактеризувати таким чином:

1. *Пов'язані з продуктом*: Національна фармакопея і/або формуляр;

2. *Пов'язані з процесом виготовлення*: Належна практика виготовлення в аптеці.

Належна аптечна практика – це комплекс стандартів, який регламентує основні принципи виготовлення ЕЛЗ в умовах аптеки. Відомо, що аптечна практика неоднакова в різних країнах-членах ВООЗ залежно від законодавчої бази та інших умов. Гарантією якості ЕЛЗ є дотримання норм технологічного процесу їх виготовлення.

Виробництво ЕЛЗ у лікарняних та міжлікарняних аптеках в ЄС здійснюється згідно зі стандартами належної аптечної практики (Good Practices for the Preparation of medicinal products in healthcare establishments: GPP) [43]. Перша настанова щодо GPP «Стандарти якості аптечних послуг» була розроблена у 1991 р. і прийнята Міжнародною фармацевтичною федерацією (FIP) у 1993 р. [42, 71]. На основі цього документа в 1996 р. Фармацевтичною групою ЄС (ФГЄС) було розроблено документ щодо GPP (Good pharmacy practice in community and hospital pharmacy settings) для Європи, в якому особливу увагу було приділено країнам ЄС [55]. У 1998 р. цей документ було видано під назвою «Належна аптечна практика в комунальних і лікарняних аптеках» [43].

У 2002 р. представники 14 європейських країн (у рамках роботи Конвенції з фармацевтичних інспекцій (PIC) відповідно до Системи співробітництва щодо фармацевтичних інспекцій (PIC/S)) розглянули документи, які стосуються виготовлення ЛП в умовах аптек. Ці документи були підготовлені експертами з Нідерландів, Бельгії та Швейцарії. На протязі 2002-2005 рр. було проведено перевірку запропонованих принципів і правил належної аптечної практики та на зустрічі членів PIC/S у Бухаресті у вересні 2005 р. Комітет PIC/S схвалює «PIC/S Guide to Good Practices for Preparation of medicinal products in pharmacies» PE 010-1 (проект 1) [6]. У серпні 2006 р. у Лісабоні після адаптації головної частини (додаток 1 і додаток 2) відповідно до коментарів серед агентств PIC/S було прийнято версію «PIC/S Guide to Good Practices for Preparation of medicinal products in pharmacies» PE 010-1 (проект 2) [44]. У 2008 р. уведено в дію наступну версію цього стандарту «Керівні принципи PIC/S з належної практики стосовно виготовлення лікарських препаратів у закладах охорони здоров'я» (PE 010-2) [45].

Вимоги, викладені в першому документі «Виробництво лікарських засобів в аптеках», стосуються всіх ЛП: стерильних і нестерильних, виготовлених «ex tempore» чи про запас, які не мають офіційної реєстрації для обігу на ринку. Відповідно до структури настанов з належної виробничої практики (GMP) для промисловості, прийнятих PIC/S та ЄС, документ поділено на 9 частин: Управління якістю, Персонал, Приміщення та обладнання, Документація, Виробництво, Контроль якості, Виробничі контракти, Скарги, Самоінспекція [44].

Установлення і підтримання функціонування системи забезпечення якості, а також правильне виготовлення ЛЗ покладено на персонал аптеки. Індивідуальна відповідальність за окремі види діяльності повинна бути чітко сформульована та документально закріплена за обраними спеціалістами. Контроль якості є частиною належної практики стосовно виготовлення, яка пов'язана з відбором зразків, технічними вимогами, аналітичними випробуваннями, процедурами організації, документації та відпуску як готових ЛЗ, так і внутрішньоаптечної заготовки за умови їх відповідності вимогам [44, 45].

Документ від 2006 р. містить додатки 1 та 2. Додаток 1 наводить керівні принципи вимог до процесів виготовлення ЛЗ в асептичних умовах з використанням закритих методів. Описані особливі вимоги до приміщень (включаючи класи їх чистоти), систем забору повітря (включаючи контроль кількості частинок), одягу персоналу, роботи зі специфічним обладнанням. Додаток 2 містить керівні принципи, рівень вимог до процесів виготовлення нестерильних розчинів, кремів і мазей. Визначення загальних правил до цих видів продукції містить важливі пункти з основної частини, а також зазначає більш специфічні принципи з урахуванням особливостей, характерних для окремого виду продукції [44].

В останній редакції настанови виключено поняття «продукти для короткотермінового використання» («Products for Short Term Use») і «продукти для більш тривалого терміну використання» («Products for Longer Term Use»), які відрізнялися терміном використання до або після 24 годин. ЛП, виготовлені в умовах аптек, розрізняють тільки як «препарати для негайного використання» («Extemporaneous preparation») і «препарати для зберігання» («Stock preparation») [45].

Головним стандартом якості ЛЗ для всіх європейських країн є ЄФ [28, 29]. В ЄФ не існує моногра-

фій на ГЛЗ [30]. Загальні статті ЄФ встановлюють рівень вимог якості субстанцій для фармацевтичного використання. Дозування і вид лікарської форми формують вимоги до них, наведені в загальних монографіях. Національні фармакопеї країн при розробці стандартів до якості ЕЛЗ спираються на такі загальні монографії ЄФ, як контроль домішок (5.10), мікробіологічна чистота, якість (5.1.4), вірусна безпечність (5.1.7), стерильність (5.1), залишкові розчинники (5.4), а також на дані, які наводяться на складові пропису в монографіях ЄФ або національної фармакопеї.

При розробці національних систем забезпечення якості ЕЛЗ європейські країни керуються принципами, які регламентують загальні (пов'язані) види діяльності як в ЄФ, так і керівництві з GMP:

- валідація аналітичних методів у лабораторії аптеки (pharmacy laboratory);
- дослідження, випробування і валідація процесу виробництва;
- параметричний випуск продукції (пробна партія);
- випробування та визначення параметрів альтернативних методів;
- випробування «перевірка набору другої ідентифікації»;
- система якості.

Одним з найважливіших аспектів при стандартизації як процесу виготовлення, так і контролю якості ЕЛЗ є процедура валідації. Валідація будь-якого процесу є гарантом якості отриманих результатів на будь-якому етапі виготовлення ЕЛЗ.

ВИСНОВКИ

Проведено порівняльний аналіз системи забезпечення якості ЕЛЗ і ЛЗ промислового виготовлення та визначені основні характеристики, за якими відрізняються ці групи лікарських препаратів.

Проаналізовані та визначені загальні принципи та основні стандарти, на яких базується концепція забезпечення якості ЕЛЗ у розвинутих країнах світу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Виробництво лікарських засобів в аптеках. Проекти документів PIC/S // Еженедельник Аптека. – 2003. – №11 (382). – С. 81-84.*
2. *Гризодуб А.И., Сур С.В., Георгиевский В.П. // Фармаком. – 2007. – №2. – С. 6-15.*
3. *Гризодуб А.И. // Еженедельник Аптека. – 2009. – №29 (700). – С. 9.*
4. *Гризодуб А.И. // Еженедельник Аптека. – 2008. – №7 (628). – С. 11.*
5. *Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загоря, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. – К.: МОРИОН, 1999. – 896 с.*
6. *Надлежащая аптечная практика в новых независимых государствах // Еженедельник Аптека. – 2002. – №30 (351). – С. 80-85; №31 (352). – С. 78-83.*
7. *Подпружников Ю.В. // Еженедельник Аптека. – 2008. – №5 (626). – С. 8-10.*
8. *Подпружников Ю.В. // Еженедельник Аптека. – 2008. – №6 (627). – С. 1-5.*
9. *Ярних Т.Г., Горювая О.А., Романенко Н.В. // Провизор. – 2008. – №11. – С. 52-56.*
10. *Addis A. // EJHP Practice. – 2007. – Vol. 13, №1. – P. 46-47.*
11. *Barnscheid L. Kindgerechte Arzneizubereitungen mit diuretischen Wirkstoffen: Diss., 2008 [Електронний ресурс] / L.Barnscheid / Heinrich Heine – University. – Düsseldorf, 2008. – Режим доступу: <http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-6929/Barnscheid-Diss.pdf>.*

12. *Beaney A.M. The Quality Assurance of aseptic preparation services / A.M.Beaney. – 4th ed. – London: NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee, 1993. – 168 p.*
13. *Best Practices for Hospital and Health-System Pharmacy: Positions and Guidance Documents of ASHP 2006-2007 // American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), June 2006, Bethesda. – 516 p.*
14. *Best Practices for Hospital and Health-System Pharmacy: Positions and Guidance Documents of ASHP 2009-2010 / American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), 2009, Bethesda. – 684 p.*
15. *Boonme P. // Thai J. Pharm. Sci. – 2008. – Vol. 32, №19. – P. 19-26.*
16. *Bouwman Y. Formularies: the Dutch experience. [Електронний ресурс] / Scientific Institute of the Royal Society of Dutch Pharmacists // European Cooperation and Synergy in quality standards beyond the European Pharmacopoeia, Posters Session, 15-16 June, 2007, Strasbourg. – Режим доступу: http://213.251.150.223/dnb/20070702132831/edqm.eu/site/page_697.php.*
17. *British Pharmacopoeia [Електронний ресурс] / The British Pharmacopoeia Secretariat. – London, 2005. – Vol. 3. – 2177 p. – Режим доступу: <http://www.pharmacopoeia.co.uk>.*
18. *British National Formulary 55 [Електронний ресурс] / British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society. – London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2008. – 733 p. – Режим доступу: <http://www.who.int>.*
19. *British Pharmacopoeia [Електронний ресурс]. The British Pharmacopoeia Secretariat. – London, 2009. – Vol. 1. – P. 10952. – Режим доступу: <http://www.pharmacopoeia.co.uk>.*
20. *Cattell R. // EJHP Practice. – 2008. – Vol. 14, №2. – P. 47.*
21. *Cornette C., Jolivet I. // EJHP Practice. – 2007. – Vol. 13, №2. – P. 64-65.*
22. *Czech pharmacopoeia: Ceskoslovensky Lekopis (Pharmacopoea Bohemoslovenica editio tertia), Avicenum – Zdravotnicke nakladatelstvi, 2002. – 2-nd ed. – Praha: Grada Publishing, 2003. – S. 7108-7155.*
23. *Dede Z. // EJHP Practice. – 2009. – Vol. 15, №6. – P. 56.*
24. *Deutsches Arzneibuch (DAC). – Bonn: Deutsche Arzneibuch-Kommission, Bundesinstitut fur Arzneimittel und Medizinprodukte, 2003. – 1887 S.*
25. *Doloresco F., Vermeulen L.C. // Am. J. Health-Syst. Pharm. – 2009. – Vol. 66, №5(S3). – P. 41-45.*
26. *Engelhardt P. // EJHP Practice. – 2010. – Vol. 16, №3. – P. 44-45.*
27. *European Cooperation and Synergy in quality standards beyond the European Pharmacopoeia: Symposium, 15-16 June 2007, Strasbourg [Електронний ресурс]. – 2007. – 33 p. – Режим доступу: http://213.251.150.223/dnb/20070702132831/edqm.eu/site/page_697.php.*
28. *European Pharmacopoeia. – 4th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, 2002. – 3985 p.*
29. *European Pharmacopoeia – 5th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, 2006. – 4755 p.*
30. *European Pharmacopoeia – 6th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, Council of Europe, 2008. – 3308 p.*
31. *Extra Pharmacopoeia Martindale / J.E.F.Reynolds, A.B.Prasad. – 28th ed. – London: The Pharmaceopeial Press, 1983. – 2025 p.*
32. *Extra Pharmacopoeia Martindale / J.E.F.Reynolds, A.B.Prasad. – 33th ed. – London: The Pharmaceopeial Press, 2002. – 2694 p.*
33. *Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana [Електронний ресурс] – 11th ed. – Roma: Permanent Commission of the Italian Pharmacopoeia, 2005. – Режим доступу: [/http://www.iss.it/farc/index.php?lang=I](http://www.iss.it/farc/index.php?lang=I).*
34. *Feio J. // EJHP Practice. – 2008. – Vol. 14, №3. – P. 37-38.*
35. *Fenton V'Iain // EJHP Practice. – 2007. – Vol. 13, №5 – P. 84-85.*
36. *Fenton V'Iain // EJHP Practice. – 2008. – Vol. 14, №2. – P. 88-91.*
37. *Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA). – Den Haag: Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, 2004. – 1303 p.*
38. *Formularium Hospitale / ADKA Herstellungsvorschriften aus Krankenhausapotheken. – Stuttgart: Deutscher Apothekerverlag, 2000. – №3. – 198 S.*
39. *French National Formulary. – 1st ed. – Saint-Denis: Commission Nationale de la Pharmacopee Francaise, 1974. – 1279 p.*
40. *Gennimata D. // EJHP Practice. – 2009. – Vol. 15, №6. – P. 53-55.*
41. *Global Conference on the Future of Hospital Pharmacy: 68th International Congress of FIP, 30-31 August, 2008, Basel [Електронний ресурс] – Basel, 2008. – Режим доступу: <http://www.ejhp.eu>.*

42. *Good pharmacy practice (GPP) in community and hospital practice settings: Document WHO/PHARM/DAP/96.* – Geneva: World Health Organization, 1996. – 25 p.
43. *Good pharmacy practice in Europe / Pharmaceutical Group of the European Union PGEU.* – London: Community pharmacists, 1998. – 37 p.
44. *Guide to Good Practices for Preparation of medicinal products in pharmacies: PE 010-1 / The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), August 2006, Geneva.* – 52 p.
45. *Guide to Good Practices for the Preparation of medicinal products in healthcare establishments: PE 010-2 / The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S), April 2008, Geneva.* – 46 p.
46. *Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products: PE 009-1 / The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, September 2003, Geneva.* – 147 p.
47. *Guidelines to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products: PIC/S PE 009-8 // The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, 2009.* – 239 p.
48. *Handbook of chemometrics and qualimetrics: part A / D.L.Massart, B.G.M.Vandeginste, L.M.C.Buydens et al. // Data handling in science and technology.* – Amsterdam: Elsevier, 1998. – Vol. 20A. – 867 p.
49. *Handbook of chemometrics and qualimetrics: part B / D.L.Massart, B.G.M.Vandeginste, L.M.C.Buydens et al. // Data handling in science and technology.* – Amsterdam: Elsevier, 1998. – Vol. 20B. – 713 p.
50. Herbig S., Schneemann H. // *Krankenhauspharmazie.* – 2005. – Vol. 29, №9. – P. 348-362.
51. *How to develop and implement a national drug policy / WHO.* – 2nd ed. – Geneva: World Health Organization, 2001. – 83 p.
52. *Italian Pharmacopoeia. 8th ed.* – Roma: Permanent Commission of the Italian Pharmacopoeia, 1972. – 1987 p.
53. Kart T., Teilmann T. // *EJHP Practice.* – 2008. – Vol. 13, №4. – P. 39-40.
54. Koskinen T., Kela M. // *EJHP Practice.* – 2009. – Vol. 15, №3. – P. 54.
55. Lund W. *The Pharmaceutical Codex / W.Lund.* – London: The Pharmaceutical Press, 1994. – 930 p.
56. Martin J. // *EJHP Practice.* – 2008. – Vol. 14, №5. – P. 64-65.
57. *Medicinal Products for Human and Veterinary Use: EU Guidelines to Good Manufacturing Practice. Vol. 4 [Електронний ресурс] – / EC.* – Brussels, 2008. – Режим доступу: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/homev4.htm>.
58. Mueller-Bohn T. *Wirtschaftlichkeit der Eigenherstellung von Arzneimitteln in oeffentlichen Apotheken / T.Mueller-Bohn.* – Stuttgart: Deutscher Apothekerverlag, 2005. – 264 S.
59. Naddeo A.M. // *Asociación Civil de Farmacéuticos Formulas Argentinos.* – 2006. – Режим доступу: <http://office.isphc.com/home/index.php>.
60. *Neues Rezeptur-Formularium (NRF)/ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände Fortsetzungswerk Govi-Verlag Eschborn.* – Stuttgart: Deutscher Apothekerverlag, 2002. – 516 S.
61. *Neues Rezeptur-Formularium (NRF)/ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände Fortsetzungswerk Govi-Verlag Eschborn.* – Stuttgart: Deutscher Apothekerverlag, 2006. – S. 211-448.
62. *Note for guidance on quality of water for pharmaceutical use / European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, May 2002, London.* – 5 p.
63. *Note for Guidance on Pharmaceutical Development: ICH Q8 / European Medicines Agency, December 2004, London.* – 9 p.
64. Parry B., Tenon J.C., Civade C. et al. // *EDQM Symposium, 15-16 June 2007.* – Strasbourg, 2007. – P. 113-115.
65. *Pharmaceutical Quality System: ICH Guideline Q10 / International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, April 2009, Geneva.* – 22 p.
66. *Pharmacopoea Helvetica. –10th ed.* – Berne: Swissmedic, 2006. – 1513 p.
67. *Quality management systems – Fundamentals and vocabulary (ISO 9000:2005, IDT): ДСТУ ISO 9000:2007. – [Чинний від 2008-01-01].* – К.: Держспоживстандарт України 2008. – 29 с. – (Національний стандарт України).
68. *Quality Assurance of Medicines / International Federation Pharmaceutical Manufactures & Associations (IFPMA), Issue Paper.* – Geneva, 1997. – 2 p.
69. *Reiman Holger Formularies: The German Experience – Neues Rezeptur-Formularium [Електронний ресурс] / Holger Reiman // NRF. – / Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA).* – Режим доступу: <http://www.dac-nrf.de>.

70. *Recepteerkunde* / G.K.Bolhuis, Y.Bouwman-Boer, F.Kadin, J.Xuidema. – Den Haag: Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, 2004. – 785 p.
71. *Standard operating procedure: PI 013-3.* / PIC/S Secretariat, September, 2007. – 8 p.
72. Storme T. // *EJHP Practice.* – 2010. – Vol. 16, №2. – P. 55.
73. Sykora J. // *EJHP Practice.* – 2009. – Vol. 15, №3. – P. 74-76.
74. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol. 1.* [Електронний ресурс] – / EC of the European parliament and of the council, November, 2001. – Brussels. – Режим доступу: <http://www.ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol1.htm>
75. *The Swissmedic Pharmacopoeia division – the hub within the organisation of the Swiss pharmacopoeia* / Swiss Agency for Therapeutic Products, 2008, Bern. – 27 p.
76. *The United States Pharmacopoeia.* – 23rd ed. – Rockville: US Pharmacopoeia Convention, Inc., 1995. – 2391 p.
77. *The USP Pharmacists' Pharmacopoeia.* – 24th ed. – Rockville: US Pharmacopoeia Convention, Inc., 2000. – 2569 p.
78. *The United States Pharmacopoeia: 30 – NF25* [Електронний ресурс] // Rockville: The United States Pharmacopoeia, Inc. – 2007. – 3503 p. – Режим доступу: <http://pharmacyebooks.com/2009/03/united-states-pharmacopoeia-usp30-nf25.html>.
79. *USP Pharmacists' Pharmacopoeia: 2nd ed.* / Rockville: The United States Pharmacopoeia, Inc. – 2008. – 1519 p.
80. Van der Hoeven R.T.M. // *EJHP Practice.* – 2008. – Vol. 14, №1. – P. 45-46.
81. Vulto G.A., Visser L.E., Kernkamp H. // *EJHP Practice.* – 2008. – Vol. 14, №1. – P. 46.
82. *WHO TRS 908: 37-th Report / WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations.* – Geneva: World Health Organization, 2003. – 148 p.
83. Wuliji T. // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* – 2009. – Vol. 66, №5 (S3). – P. 56-60.
84. Ziegelmeier M. // *Krankenhauspharmazie.* – 2005. – №26. – S. 41-47.

УДК 615.072:615.11:614.272

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР СИСТЕМЫ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РАЗВИТЫХ СТРАНАХ МИРА

О.А.Евтифеева

Проведен сравнительный анализ системы обеспечения качества ЭЛС и ЛС промышленного изготовления, определены основные характеристики, по которым отличаются эти группы лекарственных препаратов. Проанализированы и обозначены общие принципы и основные стандарты, на которых основывается концепция обеспечения качества ЭЛС в развитых странах мира.

UDC 615.072:615.11:614.272

ANALYTICAL REVIEW OF THE QUALITY ASSURANCE SYSTEM OF EXTEMPORANEOUS MEDICINES IN THE WORLD DEVELOPED COUNTRIES

O.A.Yevtifeeva

The comparative analysis of the quality assurance system of extemporaneous medicines and manufactured medicines has been conducted, the basic characteristics that differ these groups of medicines have been determined. The common principles and main standards, which the concept of providing quality of extemporaneous medicines in the developed countries of the world is based on, have been analyzed and identified.