УПРАВЛІННЯ, ЕКОНОМІКА ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ В ФАРМАЦІЇ

№ 3 (23) 2012

Науковий журнал

Виходить 6 разів на рік

Заснований у лютому 2008 р.

Якість, стандартизація і сертифікація в фармації

Управління й економіка в фармації

Маркетинг, логістика та фармакоекономічні дослідження

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

УПРАВЛІННЯ, ЕКОНОМІКА ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ В ФАРМАЦІЇ

УПРАВЛЕНИЕ, ЭКОНОМИКА И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА В ФАРМАЦИИ

MANAGEMENT, ECONOMY AND QUALITY ASSURANCE IN PHARMACY

Науковий журнал

№ 3(23) 2012

Виходить 6 разів на рік

Заснований у лютому 2008 р.

Харків • НТМТ • 2012

УДК 615.07:338.24:339.138

УПРАВЛІННЯ, ЕКОНОМІКА ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ В ФАРМАЦІЇ

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВНИКИ:
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ВИДАВЕЦЬ:
ТОВ фірма «НТМТ»

Схвалено вченою радою НФаУ
(протокол № 11 від 25.05.2012)

Головний редактор
С.М. Коваленко, д.х.н., професор

Редакційна колегія:
В.П.Черних, член-кор. НАН України, д.фарм.н., професор (*головний науковий консультант*); І.С.Гриценко, д.х.н., професор (*науковий консультант*); О.В.Посилкіна, д.фарм.н., професор (*заступник головного редактора*); О.М.Проскурня, к.т.н., доцент (*відповідальний секретар*); В.А.Георгіянц, д.фарм.н., професор; О.І.Гризодуб, д.х.н., професор; Б.П.Громовик, д. фарм.н., професор; Д.І.Дмитрієвський, д.фарм.н., професор; І.А. Зупанець, д.мед.н., професор; З.М. Мнушко, д.фарм.н., професор; А.С.Немченко, д.фарм.н., професор; С.О.Тихонова, д.фарм.н., професор; І.М.Перцев, д.фарм.н., професор; Ю.В.Підпружников, д.фарм.н., професор; С.В.Сур, д.фарм.н., професор; В.М.Толочко, д.фарм.н., професор; В.І.Чуєшов, д.фарм.н., професор; Л.В.Яковлєва, д.фарм.н., професор; Л.В.Галій, к.фарм.н., доцент; В.Є.Доброва, к.т.н., доцент; А.А.Котвіцька, д.фарм.н., професор; В.О.Лебединець, к.фарм.н., доцент; А.М.Мурашко, к.фарм.н.; І.В.Пестун, к.фарм.н., доцент

Редакційна рада:
Т.М.Будникова (м. Київ), П.А.Воробйов (м. Москва), Т.А.Грошовий (м.Тернопіль), О.П.Гудзенко (м. Луганськ), Т.Г.Калинюк (м. Львів), М.О.Ляпунов (м. Харків), А.П.Мешковський (м. Москва), М.Ф.Пасічник (м. Київ), В.В.Трохимчук (м. Одеса), О.А.Яремчук (м. Мінськ)

Реєстрація у ВАК України
(протокол № 1-05/01 від 10.02.2010)

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ №13905-2878Р від 14.04.2008
Наклад 1500 пр. Зам. 160

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ ТА ВИДАВЦЯ:
61166, м. Харків, пр. Леніна 58, к. 106
Тел./факс. (057)763-03-80

Віддруковано ТОВ «НТМТ»
АДРЕСА:
61072, м. Харків, пр. Леніна 58
Свідоцтво суб'єкта друкарської справи
ДК №1748 від 15.04.04 р.

© НФаУ, ТОВ фірма «НТМТ», 2012
© «Управління, економіка та забезпечення якості в фармації», 2012
© «НТМТ», 2012

Якість, стандартизація і сертифікація в фармації

Рецензенти рубрики:

Цуркан О. О.,
д. фарм. н., професор

Коваленко С. М.,
д. хім.н., професор

Безуглий П. О.,
д. фарм. н., професор

УДК 543.062:615.11:615.322

С.А.Шкляєв*, Ю.В.Підпружников

**Товариство з обмеженою відповідальністю «АСТРАФАРМ»*
Національний фармацевтичний університет

ВЕРИФІКАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ГІНКГОФЛАВОНОГЛІКОЗИДІВ В ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТ ГІНКГО БІЛОБА

Проведена верифікація методики кількісного визначення гінкгофлавоноглікозидів в лікарському засобі, що містить екстракт Гінкго Білоба. Вивчені валідаційні характеристики вказаної методики у відповідності до вимог Державної фармакопеї України та доказана придатність її до визначення гінкгофлавоноглікозидів як в готовому лікарському засобі, так і в проміжних продуктах в процесі виробництва. Досліджена методика придатна для аналітичного супроводу валідації технологічного процесу виробництва готових лікарських засобів.

Ключові слова: високоефективна рідинна хроматографія, гінкгофлавоноглікозиди, верифікація, валідація.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Згідно з вимогами GMP, виробники повинні визначити, яка робота з валідації необхідна для підтвердження контролю критичних аспектів конкретних операцій, що проводяться ними. Значні зміни, що вносяться в технічні засоби, обладнання та процеси, які можуть вплинути на якість продукції, мають пройти валідацію [1]. Контроль проміжних продуктів повинен здійснюватися з використанням валідованих аналітичних методик, які забезпечують отримання правильних результатів з необхідною точністю.

Впевненість в результатах визначення становить актуальність та визначає необхідність в проведенні валідаційних досліджень.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Листя Гінкго описані в ДФУ, Британській та Європейській фармакопеях [2-4]. Екстракт Гінкго Білоба [5] входить до складу лікарського засобу «ГІНКГО БІЛОБА – АСТРАФАРМ, капсули по 40 мг» [6]. Основними діючими речовинами, що мають фармакологічну дію та визначаються нормативною документацією, є гінкгофлавоноглікозиди. Метод визначення вказаних речовин – високоефективна рідинна хроматографія з використанням маркерів: кверцетину, кемпферолу та ізорамнетину. Слід зауважити, що два останні маркери ідентифікуються на хроматограмі за відносними часами утримування, що підвищує вимоги до відтворюваності умов, які наведені у нормативній документації.

Методика кількісного визначення гінкгофлавоноглікозидів, яка введена до аналітичної нормативної документації [6] на готовий лікарський засіб (ГЛЗ), відповідає умовам фармакопей [2-5].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи була верифікація методики кількісного визначення за вимогами ДФУ [7] з метою використання її для валідації технологічного процесу виробництва ГЛЗ «ГІНКГО БІЛОБА – АСТРАФАРМ, капсули по 40 мг». У зв'язку з тим, що склад ГЛЗ відрізняється від того, що описаний в фармакопеях, обсяг робіт з верифікації має дорівнювати обсягу валідаційних робіт.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження був лікарський засіб: «ГІНКГО БІЛОБА – АСТРАФАРМ, капсули по 40 мг» серії 040509, який містить вказану кількість екстракту сухого Гінкго Білоба із вмістом гінкгофлавоноглікозидів не менше 8,64 мг та допоміжні речовини: лактози моногідрат і магнію стеарат. В якості стандартного зразка вико-

© *С.А.Шкляєв, Ю.В.Підпружников, 2012*

ристовувався кверцетин ф. Sigma (P≥97%; Pcode 100962132; CAS 482-36-0).

Аналітичні дослідження проводили, згідно нормативної документації на ГЛЗ [6], методом високоефективної рідинної хроматографії на рідинному хроматографі Bischoff виробництва Німеччини в наступних умовах (в дужках наведені умови фармакопей [2-5] на листя та екстракт Гінкго): колонка ZORBAX Eclipse Plus C18, розміром 150×2,1 мм (125×4 мм) з передколонкою 12,5×2,1 мм, розмір часток сорбенту 5 мкм; рухома фаза А: 0,3 г/л розчин орто-фосфорної кислоти та рухома фаза Б: метанол; градієнт рухомої фази наведений в табл. 1; швидкість рухомої фази 0,5 мл/хв. (1 мл/хв.); довжина хвилі детектування 254 нм (370 нм); температура колонки 35°С (25°С).

Таблиця 1

ГРАДІЄНТ РУХОМОЇ ФАЗИ

Час, хв.	Рухома фаза А, %	Рухома фаза Б, %
0-1	60	40
1-20	60→35 (45)	40→65 (55)
20-30 (20-21)	35 (45→0)	65 (55→100)
30-40 (21-25)	10 (0)	90 (100)

Верифікація аналітичної методики

Нормативною документацією визначені вимоги до тесту «Придатність хроматографічної системи»: коефіцієнт розділення для піків кемпферолу та ізорамнетину (відносні часи утримування за кверцетином становлять близько 1,4 та близько 1,5, відповідно) повинен бути не менше 1,5. Хроматограма випробуваного розчину наве-

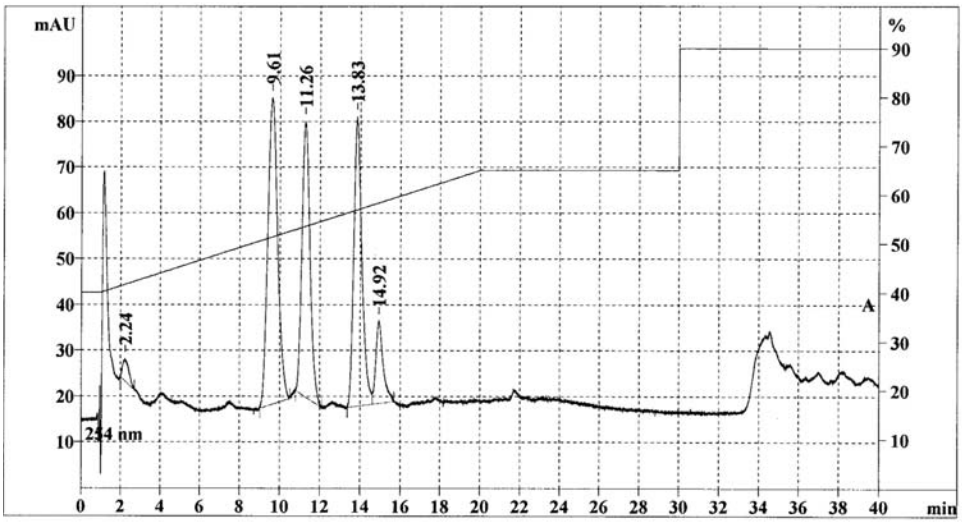


Рис. 1. *Типова хроматограма випробуваного розчину.*
Піки: кверцетин – 9,61 хв., кемпферол – 13,83 хв., ізорамнетин – 14,92 хв.

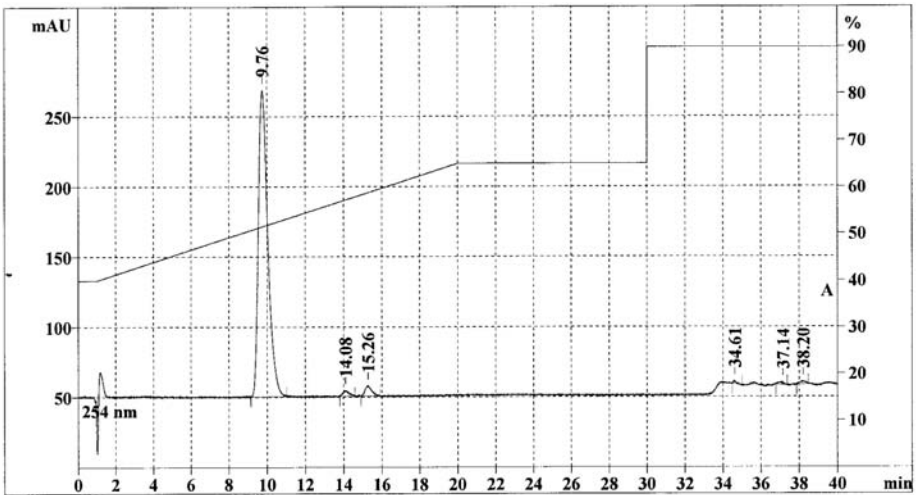


Рис. 2. *Типова хроматограма стандартного розчину.*
Пік кверцетину – 9,76 хв.

дена на рис. 1. Валідаційні характеристики методики досліджували на стандартному розчині кверцетину та його модельних розчинах. Хроматограма стандартного розчину кверцетину наведена на рис. 2.

На підставі отриманих хроматограм можна зробити висновок про відтворюваність умов хроматографування до вимог фармакопей: відносні часи утримування за кверцетином становлять для кемпферолу 1,43 (близько 1,4) та ізорамнетину 1,55 (близько 1,5); коефіцієнт розділення для піків кемпферолу та ізорамнетину – 1,7>1,5.

Валідація аналітичної методики. Були досліджені наступні валідаційні критерії [7]: повна прогнозована невизначеність методики, специфічність, лінійність, збіжність, правильність, стабільність, внутрішньолабораторна точність. Методологія проведення валідації докладно викладена у [8, 9].

Для проведення валідації готували модельні розчині з концентрацією кверцетину в діапазоні 60 – 140 % від концентрації стандартного розчину (0,15 мг/мл в 96 % спирті).

Повна прогнозована невизначеність методики.

Виходячи з методики приготування розчинів для проведення тесту «Кількісне визначення» [6], повна прогнозована невизначеність методики становить 1,33<1,6, що відповідає вимогам ± 5 % для кількісного вмісту діючої речовини (речовин).

Специфічність, правильність, збіжність. Специфічність підтверджується виконанням вимог до верифікації методики, піки речовин, що використовуються для розрахунків, відокремлені один від одного. В табл. 2 наведено результати визначення валідаційних критеріїв, правильність та збіжність.

З табл. 2 можна бачити виконання критеріїв правильність та збіжність відповідно до вимог ДФУ.

Лінійність. На підставі даних табл. 2 була побудована калібрувальна пряма, яка відображена на рис. 3.

В табл. 3 наведено визначення валідаційного критерію лінійність.

З таблиці 3 можна бачити відповідність критерію лінійність вимогам ДФУ.

Внутрішньолабораторна точність. На підставі визначення гінкгофлавоноглікозидів в зразках в 3 різні дні різними хіміками встановлена відсутність впливу випадкових факторів при відтворюванні методики в лабораторії: отримано значення критерію прийнятності DZ_{intra}=1,23<$maxD_{As}$=1,6.

Стабільність розчинів. Визначали протягом 24 годин. У визначений термін встановлена стабільність випробуваних та стандартних розчинів та їх придатність для проведення хроматографування: отримане значення критерію прийнятності 0,498<maxd=0,512.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Проведено верифікацію методики кількісного визначення гінкгофлавоноглікозидів у лікарському засобі «ГІНКГО БІЛОБА – АСТРАФАРМ, капсули по 40 мг» згідно вимог ДФУ.

2. Досліджені валідаційні характеристики вказаної методики та доведена придатність її для визначення гінкгофлавоноглікозидів у готовому лікарському засобі та проміжних продуктах в процесі виробництва.

3. Досліджена методика придатна для аналітичного супроводу валідації технологічного процесу виробництва готових лікарських засобів.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика.
2. Листя Гінкго // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., Доповнення 2. — Х.: 2008. – С. 408-409.
3. British Pharmacopoeia, – 2008, – P. 994-995.
4. European Pharmacopoeia, Monograph 1828.
5. European Pharmacopoeia, Monograph 1827.
6. Аналітична нормативна документація до Реєстраційного посвідчення № UA/6359/01/01 Наказ МОЗУ № 200 від 20.04.07 на ЛЗ «ГІНКГО БІЛОБА – АСТРАФАРМ, капсули по 40 мг № 10×3, 10×6 в контурній чарунковій упаковці».
7. Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – С. 58-67. – Доповнення 1. – 2004. – С. 2-4.
8. Гризодуб А.И. Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. – 2002. – № 3 – С. 42-50.
9. Гризодуб А.И. Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта / А.И. Гризодуб, Д.А. Леонтьев, Н.В. Денисенко, Ю.В. Подпружников// Фармаком. – 2004. – № 3 – С. 3-17.

Таблиця 2

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ МОДЕЛЬНИХ РОЗЧИНІВ І ЇХ СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА

№ модельного розчину	Концентрація модельного розчину, мг/мл	Концентрація в нормалізованих координатах, X_i, %	Середнє значення площ піків	Середнє значення площ піків в нормалізованих координатах, Yi,%	$Z_i = \frac{Y_i}{X_i} \times 100\%$
Стандартний розчин	0,150		6998,0042		
1	0,090	60,00	4233,7859	60,50	100,83
2	0,105	70,00	4905,5933	70,10	100,14
3	0,120	80,00	5584,3986	79,80	99,75
4	0,135	90,00	6326,1859	90,40	100,44
5	0,150	100,00	6997,9932	100,00	100,00
6	0,165	110,00	7708,7106	110,16	100,14
7	0,180	120,00	8355,0443	119,39	99,49
8	0,195	130,00	9159,8135	130,89	100,69
9	0,210	140,00	9684,6630	138,39	98,85
Середнє Z =			100,04		
Стандартне відхилення SD_Z =			0,62		
Довірчий інтервал = Δ% = $t(95\%, f) \times SD_Z$ =			1,14	<max Δ_{As} = 1,6	
Перевірка незначущості систематичної похибки					
Систематична похибка δ[Z-100]=			0,04	< max δ = 0,512	
				< max Δ_{As} = 1,6	

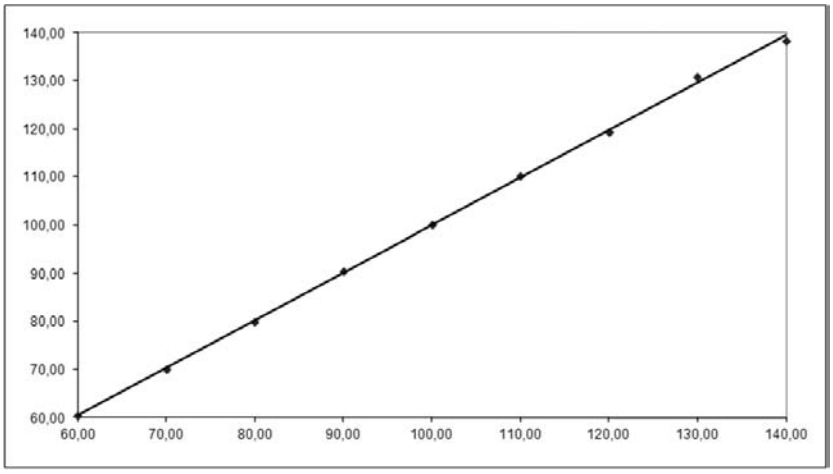


Рис. 3. *Лінійна залежність площ піків від концентрації кверцетину в модельних розчинах в нормалізованих координатах*

Таблиця 3

МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІНІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ

Критичний параметр	Отриманий результат	Максимальне значення
b	0,988	
S_b	0,008	
a	1,1	<1,28
S_a	0,9	
RSD_0	0,62	≤0,85
r(x)	0,999471	>0,999450
Ліміт кількісного визначення	9,37	

УДК 543.062:615.11:615.322

С.А.Шкляев, Ю.В.Подпружников

ВЕРИФИКАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГИНКГОФЛАВОНОГЛИКОЗИДОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ, СОДЕРЖАЩЕМ ЭКСТРАКТ ГИНКГО БИЛОБА

Проведена верификация методики количественного определения гинкгофлавоногликозидов в лекарственном средстве, содержащем экстракт Гинкго Билоба. Изучены валидационные характеристики указанной методики в соответствии с требованиями ГФУ и доказана пригодность ее для определения гинкгофлавоногликозидов как в готовом лекарственном средстве, так и в промежуточных продуктах в процессе производства. Исследованная методика пригодна для аналитического сопровождения валидации технологического процесса производства готовых лекарственных средств.

Ключевые слова: высокоэффективная жидкостная хроматография, гинкгофлавоногликозиды, верификация, валидация.

UDC 543.062:615.11:615.322

S.A.Shkliaiev, U.V.Pidpruzhnikov

VERIFICATION OF THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF GINKGOFLAVONOGLIKOZIDES IN MEDICINES, CONTAINING EXTRACT OF GINKGO BILOBA

Verification of methods of quantifying ginkgoflavonoglikozides in medicines containing an extract of Ginkgo biloba is done. The validation characteristics of this method in accordance with the requirements of the State pharmacopoeia of Ukraine is studied and approved it suitability for the determination ginkgoflavonoglikozides both in the finished product, and in intermediates in the production process. The investigated method is suitable for analytical support of the validation process of finished pharmaceuticals.

Key words: high performance liquid chromatography, ginkgoflavonoglikozides, verification, validation.

Адреса для листування:
08132, Києво-Святошинський район,
м. Вишневе, вул. Київська 6,
Тел./факс: (044)-239-08-99;
E-mail: mail2serg@gmail.com

Надійшла до редакції:
01.03.2012

УДК 615.07:615.281/.282:615.453.6

Л.О. Бобрицька, О.С Назарова*, Ю.М. Вербова*

Національний фармацевтичний університет

** Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»*

РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТАБЛЕТОК З ОРНІДАЗОЛОМ

Розроблена методика кількісного визначення орнідазолу в препараті з використанням методу спектрофотометрії. Проведені валідаційні характеристики з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту + 5,0 % підтверджують специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність, діапазон застосування та внутрішньолабораторну прецизійність запропонованої методики.

Ключові слова: стандартизація, антибактеріальний засіб, орнідазол, таблетки.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

У світі щорічно реєструється близько 170 мільйонів випадків захворювань, що передаються статевим шляхом, спричинених найпростішим одноклітинним паразитом Trichomonas Vaginalis. [8]. Основними засобами терапії трихомонадної інфекції є препарати групи 5-нітроімідазолів (5-НІМЗ), які володіють високим ступенем проникнення в органи і тканини. Серед препаратів цієї групи інтерес викликає препарат нового покоління – орнідазол. Висока ефективність орнідазолу, порівняно з препаратами попереднього покоління групи 5-НІМЗ, визначається швидким бактерицидним ефектом, низькою інгибуючою концентрацією у відношенні до бактерій, фармакокінетичними властивостями, які забезпечують тривалу підтримку його високих концентрацій в тканинах та рідині організму. Проте головними перевагами орнідазолу є гальмування розвитку резистентності у мікроорганізмів завдяки наявності в його молекулі хлорметильної групи та низька частота побічних ефектів, що переважно пов'язано з невеликим ступенем зв'язування з білками плазми [4].

Створення вітчизняного протипрозойного та антибактеріального препарату на основі субстанції орнідазолу робить актуальним розробку методів його контролю якості.

© Л.О. Бобрицька, О.С Назарова, Ю.М. Вербова, 2012

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Субстанція орнідазолу не описана в провідних світових фармакопеях, її якість відповідає вимогам фірми «Aarti Drugs Limited», Індія [7] і контролюється відповідно до аналітичної нормативної документації (АНД) вхідного контролю, яка складена згідно з вимогами фірми-виробника. Структурна формула орнідазолу – 1-(3-хлор-2-гідроксипропіл)-2-метил-5-нітроімідазол – наведена на рис. 1.

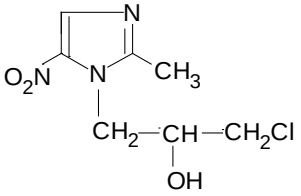


Рис. 1. *Структурна формула орнідазолу*

В літературі описані методи визначення орнідазолу в плазмі крові та інших біологічних рідинах за допомогою методу рідинної хроматографії [6, 9, 10], а також методи визначення орнідазолу в лікарських препаратах за допомогою методу спектрофотометрії та за допомогою використання селективних електродів [11]. Так, для кількісного визначення орнідазолу в in bulk і твердій лікарській формі закордонними авторами [13] розроблено та провалідовано два спектрофотометричних метода, які основані на реакціях орнідазолу з парадиметиламінобензальдегідом

при температурі 37 °С (метод А) та триметоксібензальдегідом при температурі 80 ° С (метод В) за максимумами поглинання при довжині хвилі 505 нм і 385 нм відповідно. Лінійність спостерігається в діапазоні концентрацій 16-40 мкг/мл і 5-50 мкг/ мл для методу А і методу В відповідно. Методи були статистично валідовані відповідно до керівництва ICH і рекомендовані для визначення орнідазолу в in bulk і твердих лікарських формах. Слід зазначити, що в запропонованих методах для приготування розчину порівняння та випробовуваних розчинів наважку орнідазолу або розтертих таблеток розчиняють в дистильованій воді з додаванням 3 г гранул цинку та 10 мл хлористоводневої кислоти при температурі 80 °С протягом 10 хв, отримуючи кінцевий розчин з концентрацією орнідазолу 100 мкг/мл. Подальше проведення реакцій, як зазначено вище, також проводять при підвищених температурах. Необхідність нагрівання вихідних розчинів свідчить про обмежену розчинність орнідазолу в водних розчинах, але і інші автори також проводять визначення з використанням саме водних розчинів [12]. За даними фірми-виробника орнідазол розчинний у *метанолі Р*, *хлороформі Р* і *метиленхлориді Р*. Тому вважаємо за доцільне розглянути можливість проведення визначення орнідазолу в спиртових розчинах.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи є розробка та валідація методики кількісного визначення орнідазолу в таблетках методом спектрофотометрії згідно вимог ДФУ [1-3].

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ

Об'єктом досліджень є субстанція орнідазолу та таблетки «Мерадазол» з вмістом 500 мг орнідазолу в таблетці. За описом таблетки - вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору, круглої форми з двоопуклою поверхнею. Як стандарт використовували стандартний зразок (СЗ) орнідазолу (фірми «Aarti Drugs Limited», Індія або ФСЗ ДФУ).

Аналітичні дослідження проводили методом спектрофотометрії на спектрофотометрі UV-VIS HP 8453 фірми «Hewlett Packard» (США), з використанням ваг лабораторних електронних BA-210S фірми «Sartorius» (Німеччина) та мірного посуду класу А.

На підставі проведених досліджень встановлено, що УФ-спектр поглинання спиртового розчину (96 % спирт) орнідазолу в області від 240 нм до 340 нм характеризується максимумом поглинання при довжині хвилі (312±2) нм. Наявність такого максимуму у випробовуваному розчині свідчить про ідентичність препарату. Для кількісного визначення вмісту орнідазолу у таблетках нами була розроблена методика з використанням саме спектрофотометричного методу шляхом виміру оптичної густини випробовуваного розчину і розчину порівняння в спиртових розчинах (в концентрації 13,2 мкг/мл) при максимумі поглинання при довжині хвилі 312 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин 96 % *спирт Р*. На рис. 2 наведені спектри поглинання випробовуваного розчину, розчину СЗ орнідазолу і розчину «плацебо», які свідчать про збіг максимумів поглинання в випробовуваному розчині та розчині порівняння, а також про відсутність впливу допоміжних речовин на кількісне визначення в таблетках.

На підставі результатів кількісного визначення орнідазолу в препараті, а також вимог ДФУ, введений інтервал вмісту $C_7H_{10}ClN_3O_3$ (орнідазолу): від 0,475 г до 0,525 г (±5,0 % від номінального вмісту), розраховуючи на середню масу таблетки.

Оскільки методика кількісного визначення відповідно до вимог ДФУ [1-3] має бути валідована, нами була проведена валідація методики визначення орнідазолу методом спектрофотометрії для включення до аналітичної документації за основними валідаційними характеристиками: специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність, діапазон застосування, внутрішньолабораторна прецизійність.

Допуски вмісту (В) орнідазолу в готовій лікарській формі під час зберігання складають ± 5 %, тому при проведенні валідації критеріями оцінки цієї методики були параметри для В = 5,0 %, тобто максимальна невизначеність аналізу (Δ_{As}) має бути не більше 1,6 % [3, 5].

Специфічність методики підтверджується відсутністю впливу фонового поглинання і незначною відносною систематичною похибкою (δ_{noise} (%), яка вноситься допоміжними речовинами і можливими продуктами розкладання (табл. 1).

З даних табл. 1 видно, що не виконується співвідношення δ_{noise} (%)≤δ_{noise} теор (%), але виконується співвідношення $\delta_{placebo}$ (%) ≤ 0,033 · В, тобто фонове поглинання «плацебо» є не значимим і методика характеризується достатньою специфічністю, а модельні розчини можливо готувати без використання «плацебо». УФ-спектри наведені на рис. 2.

Лінійність, збіжність, правильність і діапазон застосування методики визначали на модельних сумішах з відомим вмістом діючої речовини в межах від 80 до 120 % відносно номінального значення. Розчини з відомою концентрацією

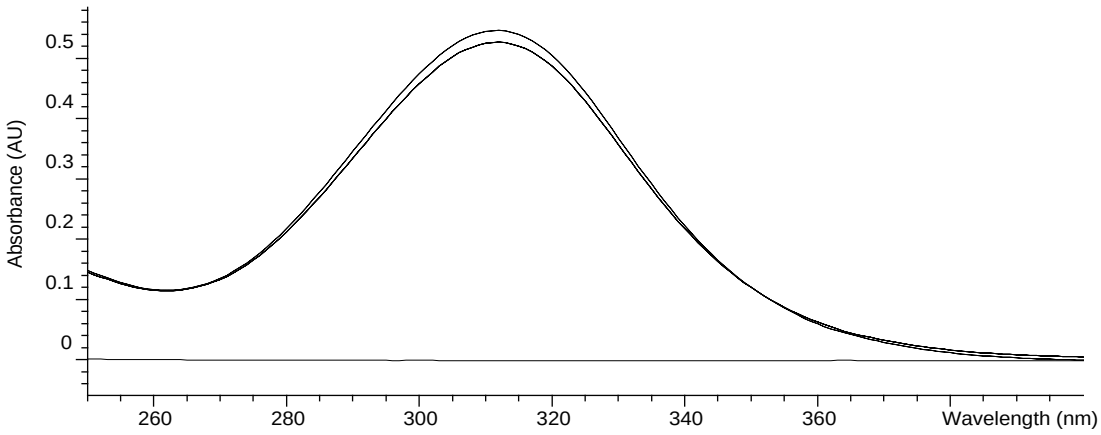


Рис. 2. *УФ-спектри розчину порівняння, випробовуваного розчину і розчину «плацебо» для кількісного визначення орнідазолу в препараті «Мерадазол», таблетки*

Таблиця 1

ДАНІ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОСТІ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ОРНІДАЗОЛУ

Оптична густина			Фактичне $\delta_{placebo}$ (%) $\delta_{placebo}$ (%) = $A_{placebo}/A_{st}\cdot 100\%$	δ_{imp} (%) з специфікації АНД або $\delta_{imp}(\%) = \frac{\sum A_{imp,i}}{A_{st}} \times 100\%$	Фактичне δ_{noise} (%) δ_{noise} (%) = = δ_{imp} (%) + $\delta_{placebo}$(%) ≤	Критерій $\delta_{noise\ теор}$(%)
Розчин плацебо ($A_{placebo}$)	Розчин порівняння (A_{st})	Розчин домішок ($A_{imp.i}$)				
0.000179	0.546004	-				
0.000178	0.545993	-				
0.000178	0.545965	-				
Середнє $A_{placebo}$ = 0,000179	Середнє A_{st} = 0,545987	Середнє $A_{imp.i}$ = -	0,03≤ 0,033 · 5 = = 0,165	з специфікації – 1,0 %	0,03 + 1,0 = 1,03	0,51

отримували шляхом розведення вихідного модельного розчину. Робоча концентрація випробовуваного розчину і розчину порівняння близько 13 мкг/мл. Встановлена лінійність залежності оптичної густини розчинів орнідазолу від концентрації в області приблизно від 10 мкг/мл до 16 мкг/мл (±20%). На рис. 3 наведена лінійна залежність оптичної густини від концентрації орнідазолу в нормалізованих координатах.

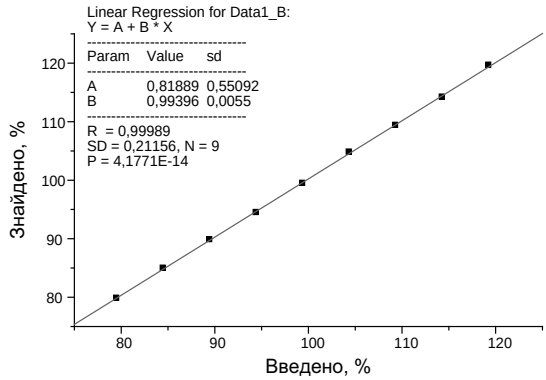


Рис. 3. *Лінійна залежність оптичної густини від концентрації орнідазолу в нормалізованих координатах*

Методом найменших квадратів (за даними табл. 3) проведено розрахунок параметрів лінійної залежності $Y_i = b \times X_i + a$ для орнідазолу (табл. 2).

Як видно з табл. 2, виконуються всі вимоги до параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики визначення орнідазолу підтверджується у всьому діапазоні концентрацій (80-120 %).

Високе значення коефіцієнту кореляції для валацикловіру r = 0,99989, також задовольняє вимогам критерію прийнятності (r = 0,9981) і підтверджує лінійність залежності між «введеною» і «знайденою» кількістю досліджуваної речовини (табл. 2).

З табл. 3 видно, що для орнідазолу методика аналізу характеризується достатньою прецизійністю (збіжністю), так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини Z (0,43) менше критичного значення для збіжності результатів (1,6 %).

Виконується критерій незначущості систематичної похибки методики – систематична похибка методики (0,23) є практично незначущою, тобто методика аналізу характеризується до-

статньою правильністю в усьому діапазоні концентрацій від 80 до 120 % (табл. 3).

Таблиця 2

МЕТРОЛОГІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІНІЙНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ ДЛЯ ОРНІДАЗОЛУ

Величина	Значення	Критерій (для допусків 95 – 105 %), g = 9)	Висновок
b	0,99396	–	–
S_b	0,0055	–	–
a	0,81889	1) $\leq 1{,}895 \cdot S_a = 1{,}04$ 2) якщо не виконується 1), то $\leq$ 2,6	Відповідає
S_a	0,55092	–	–
S_r	0,21156	–	
r	0,99989	$\geq$ 0,9981	Відповідає

Таким чином, підтверджена лінійність, прецизійність (збіжність) і правильність визначення орнідазолу методом спектрофотометрії в діапазоні використання від 80 до 120 %.

Дослідження внутрішньолабораторної прецизійності проводили на 6 пробах однієї серії препарату, різними аналітиками, в різні дні (3 дні), з використанням різного мірного посуду, шляхом оцінки значення відносного довірчого інтервалу, яке має бути менше максимально припустимої невизначеності результатів аналізу: $\Delta_{\overline{Z}} \leq 1{,}6$ (при B = 5 %).

Внутрішньолабораторна прецизійність результатів аналізу підтверджена тим, що величина відносного довірчого інтервалу для п'яти паралельних визначень однієї серії препарату ($\Delta_{\overline{Z}}$ = 0,82 %) задовольняє критерію прийнятності ($\leq$ 1,6 %) (табл. 4).

Прогнозуєма повна невизначеність результатів аналізу не має перевищувати максимально припустиму невизначеність результатів аналізу для допусків вмісту ± 5,0 % – max ΔAs ≤ 1,6 %. Розрахунок Δ_{As},% проводили з урахуванням невизначеності пробопідготовки та невизначеності кінцевої аналітичної операції (вимірювання): $\Delta_{Ao}, \% = \sqrt{1{,}09^2 + 0{,}7^2}\ 1{,}30\ \% \leq \Delta_{Astеор} = 1{,}6\ \%$.

Таким чином, повна прогнозуєма невизначеність результатів для тесту «Кількісне визначен-

Таблиця 3

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ МОДЕЛЬНИХ СУМІШЕЙ І ЇХ СТАТИСТИЧНА ОБРОБКА ДЛЯ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ОРНІДАЗОЛУ

№ модельного розчину	Введено в % до концентрації розчину порівняння ($X_i = C_i/C_{st}$, %)	Середні значення оптичної густини (A_i) (A_{st} = 0,526254)	Знайдено в % до концентрації розчину порівняння ($Y_i = A_i/A_{st}$, %)	Знайдено в % до введеного ($Z_i = Y_i/X_i$, %)
1	79,52	0,420135	79,83	100,39
2	84,49	0,447135	84,96	100,56
3	89,46	0,472699	89,82	100,40
4	94,42	0,497137	94,47	100,05
5	99,39	0,523386	99,45	100,06
6	104,36	0,551522	104,80	100,42
7	109,33	0,575498	109,36	100,03
8	114,30	0,600864	114,18	99,89
9	119,27	0,629609	119,64	100,31
Середнє, $\overline{Z}$, %				100,23
Відносне стандартне відхилення, RSD_z, % $RSD_z(\%) = \sqrt{\frac{\sum_i (Z_i - \overline{Z})^2}{n-1}} \times \frac{100}{\overline{Z}}$				0,23
Відносний довірчий інтервал, $\Delta_Z(\%) = t(95\%, n-1) \times RSD_Z = 1.860 \times RSD_Z$, %				0,43
Критичне значення для збіжності результатів Δ_{As}, % (гранична невизначеність)				1,6
Систематична похибка $\delta = \lvert \overline{Z} - 100 \rvert$				0,23
Критерій незначущості систематичної похибки 1) Статистична незначущості: $\delta\% \leq \frac{\Delta_Z}{\sqrt{n}} = \frac{\Delta_Z}{3}$ = 0,43/3= 0,14 (0,23 ≥ 0,14) якщо не виконується вимога до критерію 1), то: 2) Практична незначущості: δ% ≤ 0,32 × 1,6 = 0,51 % (0,23 ≤ 0,51)				Не виконується Виконується
Загальний висновок про точність методики				Коректна

Таблиця 4

РЕЗУЛЬТАТИ ПЕРЕВІРКИ ВНУТРІШНЬОЛАБОРАТОРНОЇ ПРЕЦИЗІЙНОСТІ

№ розчину	Величина Z_i, %		
	1 дослід	2 дослід	3 дослід
1	106,67	106,13	106,20
2	106,67	105,27	105,87
3	106,53	106,33	105,87
4	107,07	106,33	105,87
5	107,07	106,13	106,20
6	107,20	106,47	106,20
Середнє $\overline{Z}(\%), \overline{Z}(\%) = \frac{1}{6}\sum Z_i$	106,87	106,11	106,03
Об'єднане середнє	103,34		
Відносне стандартне відхилення, RSD_Z (%) $RSD_Z = \sqrt{\frac{\sum(Z_i - \overline{Z})^2}{18}} \times \frac{100}{\overline{Z}}$	1,16		
Відносний довірчий інтервал, $\Delta_{\overline{Z}} = t(95\%,17) \times \frac{RSD_Z}{\sqrt{6}}$	$1{,}74 \times 1{,}16/\sqrt{6} = 0{,}82 \le 1{,}6$		
Критичне значення для збіжності результатів Δ_{As}, %	1,6		

ня» орнідазолу не більше критичного значення $\Delta_{Астеор} = 1{,}6$ %, тобто методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Розроблено методику кількісного визначення орнідазолу в таблетках з використанням методу спектрофотометрії для включення до методів контролю якості на готову лікарську форму таблетки «Мерадазол».

2. Проведено процедуру валідації методики кількісного визначення орнідазолу, з використанням критеріїв прийнятності для допусків вмісту ± 5,0 %, яка підтверджує специфічність, лінійність, прецизійність (збіжність), правильність, діапазон застосування та внутрішньолабораторну прецизійність запропонованої методики.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України Допов. 1 / Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
3. Державна фармакопея України Допов. 2 / Державне підприємство Науково-експертний фармакопейний центр. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2007. – 617 с.
4. Особливості впливу протипротозойного препарату орнідазол на організм експериментальних тварин / М.Я. Кудря, І.А. Палагіна, Н.В. Устенко [та ін.] // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – №10. – С. 247-251.
5. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств /Багирова В.Л., Гризодуб А.И., Чибиляев Т.Х. [и др.]; под ред. Н.В. Юргеля. – М.: фарм. пром., 2007. – 58 с.
6. Determination of Ornidazole in human plasma and red blood cells using high performance liquid chromatography / A. Groppi, P. Papa, M. Montaqna [et al.] // J Chromatogr. – 1986. – № 380(2). – P. 437-442.
7. Drug master file (for ornidazole) / «AARTI DRUGS LIMITED». – INDIA, 2007. – P. 68.
8. Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. Centers for Disease Control and Prevention. – MMWR Recomm Rep., 1998. – № 47. – P. 111.
9. Heizmann P. Determination of Ornidazole and its metabolites in biological fluids / P. Heizmann, R. Geschke, K. Zinapold // J Chromatogr. – 1990. – № 534. – P. 233-240.
10. Measurement of Ornidazole by high performance liquid chromatography / H. Merdjan, C. Bonnat, E. Singlas [et al.] // J Chromatogr. – 1983. – № 273(2). – P. 475-480.
11. Mohammed H. Spectrophotometric quantitation of Ornidazole and its formulations / H. Mohammed // Pharm. analysis. – 1989. – № 22(2). – P. 111-121.
12. Quantitative spectrophotometric determination of ornidazole tablet formulations using ibuprofen sodium as hydrotropic solubilizing agent /R.K. Maheshwari, S.R. Bishnoi, D. Kumar [et al.] // Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures. – 2010. – Vol. 5, № 1. – P. 97-100.
13. Spectrophotometric Method for Determination of Ornidazole / G. Mubeen, V. Prakash, P.L. Somashekar [et al.] // Interna. J. of ChemTech Research. – 2009. – Vol. 1, № 2. – P. 318-321.

УДК 615.07:615.281/.282:615.453.6

Л.А. Бобрицкая, Е.С Назарова, Ю.М. Вербова

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАБЛЕТОК С ОРНИДАЗОЛОМ

Разработана методика количественного определения орнидазола в препарате с использованием метода спектрофотометрии. Проведенные валидационные характеристики с использованием критериев приемлемости для допусков содержания ± 5,0% подтверждают специфичность, линейность, прецизионность (сходимость), правильность, диапазон применения и внутрилабораторную прецизионность.

Ключевые слова: стандартизация, антибактериальное средство, орнидазол, таблетки.

УДК 615.07:615.281/.282:615.453.6

L.A. Bobritskaya, E.S. Nazarova, J.M. Verbova

WORKING OUT AND VALIDATION THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF TABLETS WITH ORNIDAZOLE

The method of quantitative determination of ornidazole of the preparation by the method spectrophotometric is developed. Spent validation researches, with use of criteria of an acceptability for maintenance admissions ± 5,0 %, confirm specificity, linearity, precision (repeatability), accuracy, a range of application and intermediate precision the offered method.

Key words: standardization, anti-infective preparation, ornidazole, pill.

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4
Тел: (0572) 67-88-52

Надійшла до редакції:
06.03.2012

УДК: 615.072:615.074:577.164.13

В.В. Прокопець, О.А. Здорик, О.А. Євтіфєєва, Л.П Савченко, В.А. Георгіянц

Національний фармацевтичний університет

ХІМІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ, ЩО МІСТЯТЬ ПІРИДОКСИНУ ГІДРОХЛОРИД

Робота присвячена вдосконаленню та валідації методик контролю якості ліків аптечного виготовлення, які містять піридоксину гідрохлорид. За результатами валідації методик ідентифікації та кількісного визначення піридоксину гідрохлориду були визначені оптимальні умови проведення аналізу та доведено коректність внесених змін.

Ключові слова: валідація аналітичних методик, екстемпоральні лікарські засоби, піридоксину гідрохлорид.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

На сьогоднішній день існує реальна потреба в екстемпоральних лікарських засобах (ЕЛЗ), що містять у своєму складі піридоксину гідрохлорид та інші водорозчинні вітаміни, зокрема це стосується педіатрії, геріатрії, лікування хворих із складними супутніми захворюваннями. Фармацевтична промисловість не здатна в повній мірі задовольнити потребу в даних препаратах через ряд об'єктивних причин: неможливість введення до складу агресивних консервантів та стабілізаторів, що відповідно зменшує термін придатності лікарських засобів (ЛЗ), необхідність індивідуального підбору дози препарату, мінімізації побічних ефектів. Вирішити дані проблеми може застосування ЕЛЗ, за умови відповідності якості останніх сучасним вимогам.

Розробка та валідація методик контролю якості (МКЯ) ліків аптечного виготовлення мають велике практичне значення в питаннях підвищення їх якості. Важливо, щоб МКЯ ЛЗ аптечного виготовлення відповідали сучасним вимогам ДФУ, наказам МОЗУ та відтворювалися в умовах аптек та лабораторій з аналізу якості.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

У всіх країнах, де на сьогодні існує екстемпоральне виготовлення ліків, питанню якості ЛЗ аптечного виготовлення приділяють неабияку увагу [11-13]. Виготовлення ліків «ex tempore» в Україні набуває нового значення, – відроджується та удосконалюється аптечна технологія ліків [1, 2]; введені вимоги до контролю якості ЛЗ аптечного виготовлення [3]; розроблені процедури валідації методик ідентифікації та кількісного визначення ЛЗ [4, 5]; спостерігається поступове пристосування виробничих аптек до сучасних умов фармацевтичного ринку [9].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Сучасні вимоги до контролю якості ЛЗ аптечного виготовлення [8] регламентують необхідність валідації методик ідентифікації та кількісного визначення. У науковій літературі зустрічаються роботи, що присвячені стандартизації ЕЛЗ, що містять піридоксину гідрохлорид, розробці методик контролю якості, але в основному вони стосуються стерильних лікарських форм (розчинів для ін'єкцій) [14]. Раніше нами були проведені дослідження з розробки та валідації методики спектрофотометричного визначення піридоксину гідрохлориду в 0.2 % водному розчині, яку можна використовувати для аналізу в умовах лабораторій з контролю якості ЛЗ [10].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є розробка, приведення до вимог ДФУ, вдосконалення та валідація МКЯ піридоксину гідрохлориду в водному 0.2 % розчині та в складному порошку.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження аналітичних методик проводили для двох лікарських форм, що містять піридоксину гідрохлорид:

Склад 1: *Sol. Pyridoxini hydrocloridi 0.2 %;*

© В.В. Прокопець, О.А. Здорик, О.А. Євтіфєєва, Л.П Савченко, В.А. Георгіянц, 2012

Склад 2: *Pyridoxini hydrocloridi 0.005 Sacchari 0.2.*

Для виготовлення модельних зразків використовували субстанцію піридоксину гідрохлориду виробництва Китай, фірма «Shanghai Chengfu Chemicals CO LTD» (номер серії 20060917). У роботі використовували мірний посуд класу А, аналітичні ваги Kern ABJ 220-4M, реактиви та титровані розчини, що відповідають вимогам ДФУ.

Готували серію з 5 модельних зразків для 0.2 % водного розчину піридоксину гідрохлориду та складного порошку у концентраційних діапазонах 80–120 % та 70–130 % відповідно, відносно вмісту піридоксину гідрохлориду у лікарській формі. Модельні зразки 0.2 % водного розчину: наважку піридоксину гідрохлориду (0.1600 г, 0.1800 г, 0.2000 г, 0.2200 г, 0.2400 г) поміщали в мірну колбу 100.00 мл додавали 70 мл води Р, перемішували до повного розчинення, доводили об'єм розчину до 100.00 мл. Модельні зразки складного порошку: точну наважку піридоксину гідрохлориду (0.035 г, 0.043 г, 0.05 г, 0.058 г, 0.065 г) та цукру до 2.5000 г поміщали в ступку та ретельно перемішували.

Виходячи з хімічних та фізико-хімічних властивостей піридоксину гідрохлориду, для його ідентифікації у лікарських формах аптечного виготовлення відбиралися різноманітні хімічні та фізико-хімічні методи, беручи до уваги особливості проведення хімічного контролю лікарських засобів в умовах аптек. Спираючись на дані методичних рекомендацій, що розроблені ще за радянських часів [6, 7], та ДФУ, [3] були відібрані випробування, що ґрунтуються на хімічних реакціях з: розчином заліза (III) хлориду, діазобензолсульфокислотою та розчином цинку хлориду, розчином срібла нітрату, розчином 2,6-дихлорхінонхлоріміду; а також на властивості водних розчинів піридоксину до флуоресценції в УФ світлі. Для ідентифікації піридоксину гідрохлориду у водному розчині та складному порошку достатньо двох-трьох обраних випробувань, але керуючись перспективою використання зазначених вище реакцій ідентифікації піридоксину гідрохлориду у багатокомпонентних лікарських формах, для дослідження та валідації було відібрано п'ять методик.

При валідації методик ідентифікації, згідно зі стандартизованою процедурою [5], було вивчено достовірність ефекту реакції в залежності від коливань вмісту піридоксину гідрохлориду у діапазоні застосування 70–130 % відносно номінального вмісту вітаміну у прописі. Достовірність ефекту реакцій вивчали в умовах трьох різних лабораторій в кількості 20 дослідів для 5 модельних зразків в умовах кожної лабораторії (сумарна кількість спостережень для одного модельного зразку склала N=60). Отримані результати порівнювали з ефектами контрольного та холостого дослідів. Для трьох лабораторій сумарно розрахували наступні величини: $\alpha_{сер}$ – ймовірність невиявлення, $P(C_k)=1-\frac{n_k}{N_k}$ – ймовірність виявлення, достовірність відтворення ефекту випробувань – R. Під час дослідження був визначений діапазон застосування для методик ідентифікації, в якому достовірність відтворення ефекту складає 100% (табл. 1).

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ ВАЛІДАЦІЇ МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ПІРИДОКСИНУ ГІДРОХЛОРИДУ

№ методики	Склад 1				Склад 2			
	C, мг/мл	$\alpha_{сер}$	$P(C_k)_{сер}$	R, %	C, мг	$\alpha_{сер}$	$P(C_k)_{сер}$	R, %
1.	1.6–2.4	0	1	100	0,17–0,31	0	1	100
2.	1.6–2.4	0	1	100	0,17–0,31	0	1	100
3.	3.2–4.8	0	1	100	0,17–0,31	0	1	100
4.	1.6–2.4	0	1	100	0,17–0,31	0	1	100
5.	1.6–2.4	0	1	100	0,34–0,62	0	1	100

З отриманих експериментальних даних видно, що при кількості для аналізу піридоксину гідрохлориду не менше 1.6 мг/мл для 0.2 % розчину та 0.17 мг для порошку випробування характеризується достатньою достовірністю. За результатами проведених досліджень були обрані оптимальні умови виконання реакцій ідентифікації піридоксину гідрохлориду – кількість досліджуваних лікарських форм, концентрація та аліквоти реактивів, а також доведено коректність внесених змін до методик. Методики, що пропонуються до внесення в МКЯ для ЛЗ складу 1 та 2, наведені у таб. 2.

Спираючись на літературні дані, для досліджуваних лікарських форм були обрані два титриметричні методи кількісного визначення піридоксину гідрохлориду – алкаліметричний та аргентометричний методи [6, 7].

Виходячи з алгоритму проведення валідації [4], спочатку проводили розрахунок критеріїв прийнятності валідаційних характеристик, який показав, що для допусків вмісту ± 8 % від номінального $max_{\Delta_{As}}$ = 2.56 %, δ_{max} = 1.72 %, критичне значення RSD0 = 0.83 %, a_{max} = 4.096; для допусків вмісту ± 20% – $max_{\Delta_{As}}$ = 6.4 %, δ_{max} = 4.29 %, критичне значення RSD0 = 2.08 %, a_{max} = 6.8267.

У методичній літературі описані методики аргентометричного визначення піридоксину гідрохлориду методами Мора та Фаянса, але за попередніми експериментальними дослідженнями

Таблиця 2

МЕТОДИКИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ПІРИДОКСИНУ ГІДРОХЛОРИДУ

Склад 1	Склад 2
1. Визначення піридоксину гідрохлориду за кольором флуоресценції в УФ світлі	
1.0 мл 0.2 % розчину піридоксину гідрохлориду поміщають у пробірку та вносять у світло УФ-лампи, спостерігається блакитна флуоресценція.	У пробірку відважують 0.01 г порошку і додають 10.0 мл води Р та вносять у світло УФ-лампи, спостерігається блакитна флуоресценція.
2. Реакція з розчином заліза (III) хлориду Р	
1.0 мл 0.2 % розчину піридоксину гідрохлориду поміщають у пробірку та додають 2–3 кр. розчину заліза (III) хлориду Р2. З'являється темно-червоне забарвлення, яке зникає при додаванні 1.0 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р.	У пробірку відважують 0,01 г порошку, додають 1.0 мл води Р та 2-3 краплі розчину заліза (III) хлориду Р2. Спостерігається поява червоного забарвлення розчину.
3. Реакція з діазореактивом та солями цинку	
До 2.0 мл 0.2 % розчину піридоксину гідрохлориду додають 5–6 кр. діазобензолсульфонової кислоти розчину Р1 і через 3–5 хв. додають 2–3 кр. розчину гідроксиду натрію розведеного Р. Утворюється помаранчеве забарвлення. До розчину додають 3.0 мл 10 % розчину ацетату натрію. Через 1-2 хв додають 5.0 мл етилового спирту 96% і 2-3 краплі 0.1 % розчину цинку хлориду в 0.01 М розчині кислоти хлористоводневої. З'являється інтенсивно червоно-фіолетове забарвлення.	У пробірку відважують 0.01 г порошку, розчиняють в 0.5 мл води Р і додають 1.5 мл розчину натрію ацетату Р, 1.0 мл свіжоприготованого розчину діазореактиву і перемішують. Через 5 хв додають 5.0 мл 96 % спирту та 1.0 мл 0.1% розчину цинку сульфату, перемішують. Спостерігається поява червоно-рожевого забарвлення розчину.
4. Реакція з 2,6-дихлорхінонхлорімідом.	
До 1.0 мл 0.2 % водного розчину піридоксину гідрохлориду додають 2.0 мл аміачного буферного розчину та 1.0 мл 0.04 % бутанольного розчину 2,6-дихлорхінонхлоріміду та струшують. Шар бутилового спирту забарвлюється у синій колір.	У пробірку відважують 0.01 г порошку, розчиняють в 1.0 мл води Р і додають 1.0 мл аміачного буферного розчину та 1.0 мл 0.04 % бутанольного розчину 2,6-дихлорхінонхлоріміду та струшують. Шар бутилового спирту забарвлюється у синій колір.
5. Реакція на хлориди	
До 1.0 мл 0.2% водного розчину додають 0.1 мл кислоти азотної розведеної Р, додають 0.1 мл розчину срібла нітрату Р1, перемішують і відстоюють. Утворюється білий сирнистий осад, що розчиняється при додаванні 1.5 мл розчину аміаку Р.	У пробірку відважують 0.02 г порошку, додають 1.0 мл води Р та 0.1 мл кислоти азотної розведеної Р. Додають 0.1 мл розчину срібла нітрату Р1, перемішують і відстоюють. Утворюється білий сирнистий осад, що розчиняється при додаванні 1.5 мл розчину аміаку Р.

було встановлено, що систематична похибка результатів аналізу за методом Мора складає 4.30 % (рис. 1), що перевищує критерій невизначеності систематичної погрішності 1.72 %, тому валідацію методик аргентометричного визначення піридоксину гідрохлориду проводили тільки для методу Фаянса.

Під час модифікації та вдосконалення методик враховували прогноз повної невизначеності аналізу ($\Delta_{As,r}$) алкаліметричного та аргентометричного визначення піридоксину гідрохлориду, повна невизначеність для 0.2 % водного розчину склала 1.3 та 1.33 % відповідно; для визначення в складному порошку – 1.00 та 2.43 % відповідно, таким чином було теоретично доведено доцільність обраних співвідношень.

Проведено порівняльний аналіз валідаційних характеристик для кожної з опрацьованих методик. Статистично оброблені результати визначення таких параметрів, як лінійність, правильність та прецизійність для випробуваних лікарських форм (табл. 2) показують, що сумарна погрішність проведення аналізу в умовах двох лабораторій не перевищує максимально припустимої невизначеності аналізу $\max\Delta_{As}$ = 2.56 та 6.4 % відповідно [3, 4]. Практично для усіх методик не виконуються вимоги до критичної статистичної невизначеності кутового коефіцієнту лінійної залежності *b*, однак, ці вимоги є необов'язковими, якщо виконуються вимоги до критерію практичної невизначеності систематичної похибки (δ_{RL}).

Отже, отримані результати задовольняють вимогам щодо лінійної залежності, прецизійності і правильності, що дозволяє нам зробити висновок про можливість використання випробуваних методик в умовах аптечних закладів. Беручи до уваги отримані результати аналізу та прогноз невизначеності досліджуваних методик, для кількісного визначення піридоксину гідрохлориду у 0.2 % водному розчині більш точним є метод аргентометрії. Що стосується складного порошку, то, враховуючи значення невизначеності аналізу аргентометричного методу (2.43 %)

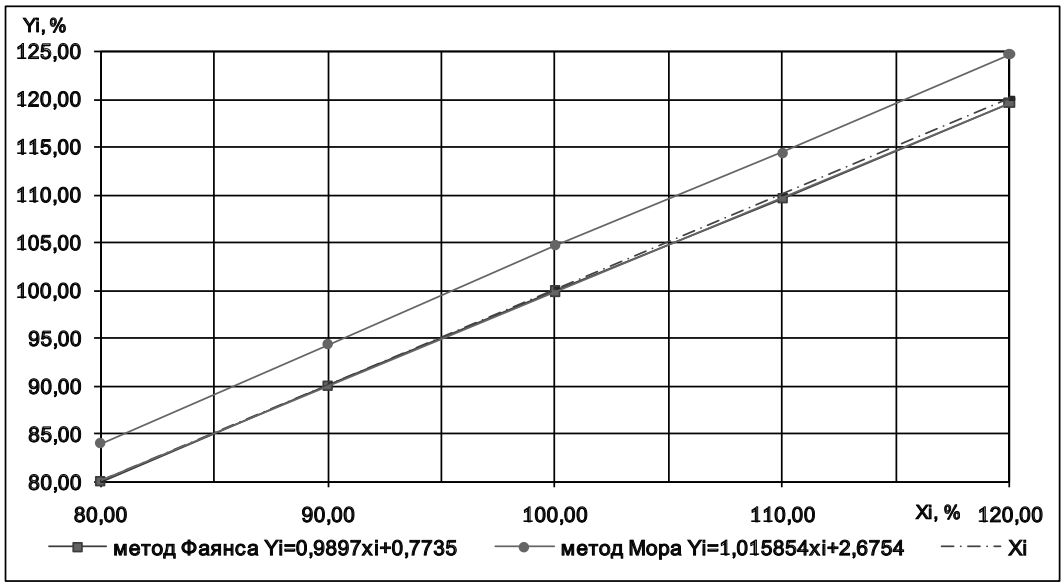


Рис. 1. *Лінійна залежність об'єму 0,01 М розчину срібла нітрату від вмісту піридоксину гідрохлориду в 0,2 % водному розчині для методу Мора та методу Фаянса.*

Таблиця 3

ВАЛІДАЦІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ МЕТОДИК КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ

Валідаційні параметри	Склад 1				Склад 2			
	алкаліметрія		аргентометрія		алкаліметрія		аргентометрія	
	Лаб.1	*Лаб.2*	*Лаб.1*	*Лаб.2*	*Лаб.1*	*Лаб.2*	*Лаб.1*	*Лаб.2*
$B_L - B_H$, %	92 – 108				80 – 120			
Прогноз повної невизначеності аналізу								
$\Delta_{As,r}$, %	1.29		1.34		1.00		2.43	
$\max\Delta_{As}$, %	2.56				6.4			
Вивчення лінійності								
b	1.0197	0.9814	0.9897	1.0023	0.9807	0.9902	0.9936	1.0035
S_b	0.0098	0.0083	0.0089	0.0079	0.0093	0.0085	0.0046	0.0056
/b-1/	0.0197	0.0186	0.0103	-0.0023	0.0193	0.0098	0.0064	0.0396
критерій статистичної невизначеності b ($/b\text{-}1/ \leq 1.02 \times S_b$)								
	≤0.0099	≤0.0084	≤0.0091	≤0.0080	≤0.0095	≤0.0087	≤0.0047	≤0.0057
a	-1.3099	2.6898	0.7735	0.0020	2.6821	1.0009	1.1319	0.1804
S_a	0.9924	0.8373	0.8995	0.7962	0.9528	0.8721	0.4759	0.5761
критерій статистичної невизначеності a ($/a/ \leq 1.02 \times S_a$)								
	≤1.0123	≤0.8540	≤0.9175	≤0.8121	≤0.9718	≤0.8896	≤0.4854	≤0.5877
S_o	0.5414	0.4568	0.4869	0.4309	0.7643	0.7004	0.3794	0.4593
RSD_0, %	1.56				2.08			
r	0.9994	0.9995	0.9995	0.9996	0.9994	0.9995	0.9998	0.9997
Критерій δ_{RL}	$\delta_{RL\,80,120} = 1.72$ %				$\delta_{RL\,80,120} = 4.29$ %			
$\delta_{RL\,low}$, %	0.33	1.50	-0.06	-0.69	1.90	0.45	0.96	0.60
$\delta_{RL\,high}$, %	0.88	0.38	-0.39	-0.48	0.13	-0.21	0.23	0.48
	викон.	викон.	викон	викон.	викон	викон.	викон	викон.
Вивчення прецизійності та відтворюваності								
Z_{intra}, %	100.76		100.00		100.47		100.53	
SD_z, %	0.6045		0.5132		0.8285		0.4877	
Δ_{intra}, %	0.3755		0.3188		0.5146		0.8287	

та необхідності для аналізу брати цілий порошок (0.25 г), – більш прийнятним є метод алкаліметрії. Таким чином для внесення в МКЯ для ЛЗ складу 1 та 2 запропоновані наступні валідовані методики:

Склад 1. Методика алкаліметричного титрування: в колбу для титрування поміщають 5.00 мл розчину 0.2 % піридоксину додають 1-2 краплі розчину бромтимолового синього Р та титрують з бюретки 0.01 М розчином натрію гідроксиду до появи блакитного забарвлення. 1.00 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0.002056 г піридоксину гідрохлориду.

Методика аргентометричного титрування: в колбу для титрування поміщають 5.00 мл розчину 0.2 % піридоксину гідрохлориду додають 2 краплі бромфенолового синього та титрують з бюретки 0.01 М розчином срібла нітрату до появи блакитного забарвлення. 1.00 мл 0.01 М розчину срібла нітрату відповідає 0,002056 г піридоксину гідрохлориду.

Склад 2. Методика алкаліметричного титрування: в колбу для титрування поміщають 0.15 г (т.н.) порошку та 5.00 мл води Р. Після повного розчинення додають 1-2 краплі розчину бромтимолового синього Р та титрують з бюретки 0.01 М розчином натрію гідроксиду до появи блакитного забарвлення. 1.00 мл 0.01 М розчину натрію гідроксиду відповідає 0.002056 г піридоксину гідрохлориду.

Методика аргентометричного титрування: 0.25 г порошку розчиняють в 5.0 мл води, додають 2 краплі бромфенолового синього та титрують 0.01 М розчином срібла нітрату до появи блакитного забарвлення. 1.00 мл 0.01 М розчину срібла нітрату відповідає 0,002056 г піридоксину гідрохлориду.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Запропоновані модифіковані методики контролю якості піридоксину гідрохлориду у 0.2 % водному розчині та складному порошку аптечного виготовлення і проведено їх валідацію у відповідності з вимогами ДФУ.

2. За результатами валідації методик ідентифікації піридоксину гідрохлориду у діапазоні застосування 70-130% було встановлено, що достовірність ефекту реакцій та випробувань складає 100%.

3. Результати оцінки експериментально отриманих валідаційних характеристик методик кількісного визначення піридоксину гідрохлориду, в припустимих межах вмісту, вказують на те, що випробувані аналітичні методики дозволяють контролювати якість виготовлення лікарських препаратів відповідно до сучасних вимог.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації (затверджено наказом МОЗ України від 3 серпня 2005р. № 391). – 2-е вид. – Київ: МОЗ України, 2005. – 98 с.
2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації (затверджено наказом МОЗ України від 3 серпня 2005р. № 391). – 2-е вид. – Київ: МОЗ України, 2005. – 80 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с. Доповнення 1. – Х.: РІРЕГ. – 2004. – 520 с. Доповнення 2. – Харків: РІРЕГ. – 2008. – 608 с.
4. Евтифеева О. А. Титриметрический метод анализа в условиях аптек и лабораторий по контролю качества лекарственных средств: проблемы и подходы / О. А. Евтифеева, В. А. Георгиянц // Фармаком. – 2008. – № 2. – С.65 -77.
5. Євтіфєєва О. А. Стандартизація підходів до оцінки хімічних методів ідентифікації речовин, які входять до складу екстемпоральних лікарських препаратів / О. А. Євтіфєєва // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – №1. – С. 19-24.
6. Кулешова М. И. Анализ лекарственных форм, изготовляемых в аптеках / М. И. Кулешова, Л. Н. Гусева, О. К. Сивицкая – М. : Медицина, 1989. – 228 с.– ISBN 5–225–01520–4.
7. Методы анализа / Н. П. Максютина, Ф. Е. Каган, Л. А. Кириченко, Ф. А. Митченко. – К. : Здоров'я, 1984. – 224 с.
8. Наказ МОЗ України №626 від 15.12.2004 р. (із змінами та доповненнями). «Про затвердження правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки» // Юридичні аспекти фармації. - Х., 2006. – Т. 3. – С. 49-59.
9. Кривов'яз О. В. «Персональні ліки» як раціональний шлях відродження екстемпоральної рецептури в Україні / О.В. Кривов'яз, А.С. Голод// Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – С. 81 -83.
10. Спектрофотометричне визначення піридоксину гідрохлориду в 0,2% розчині аптечного виготовлення / О. А. Євтіфєєва, О. А. Здорик, В. А. Георгіянц // Медична хімія. – 2009. – Т. 11, №2. – С.86-91.
11. 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.

12. Compounding Around the World / J. Vail, A. M. Naddeo, R. Kinget, L. Solorzano, J. D. Berrio [et al.]// International Journal of Pharmaceutical Compounding. – 2008. – № 2. – P. 102–115.
13. Good Pharmacy Practice (GPP) in developing countries. Supplementary guidelines for stepwise implementation / International Pharmaceutical Federation FIP. – The Hague : FIP: Section Community Pharmacy, 1999. – 16 p.
14. Gupta Vishnu D. Chemical Stability of Pyridoxine Hydrochloride 100-mg/mL Injection, Preservative Free / International Journal of Pharmaceutical Compounding. – 2006. – № 4. – P. 318–319.

УДК: 615.072:615.074:577.164.13

В.В. Прокопец, А.А. Здорик, О.А. Евтифеева, Л.П. Савченко, В.А. Георгиянц

ХИМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АПТЕЧНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД

Работа посвящена усовершенствованию и валидации методик контроля качества лекарственных средств аптечного приготовления, которые содержат пиридоксина гидрохлорид. По результатам валидации методик идентификации и количественного определения пиридоксина гидрохлорида были определены оптимальные условия проведения анализа и доказана корректность внесенных изменений.

Ключевые слова: валидация аналитических методик, экстемпоральные лекарственные средства, пиридоксина гидрохлорид.

UDC: 615.072:615.074:577.164.13

V.V. Prokopec, O.A. Zdoryk, O.A. Yevtifeyeva, L.P. Savchenko, V. A. Georgiyants

CHEMICAL CONTROL OF MEDICINES PHARMACY PREPARATION CONTAINING PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE

The work is dedicated to the improvement and validation of quality assurance methods pharmaceutical preparation that contain pyridoxine hydrochloride. According to the results of validation of the identification and quantitative determination of pyridoxine hydrochloride optimal conditions of analysis were identified and correctness of the changes was proved.

Keywords: validation of analytical methods, extemporaneous medicines, pyridoxine hydrochloride.

Адреса для листування:
61001 м. Харків, пл. Повстання, 17,
тел.: (057) 731-92-76;
моб. тел. 0962453507
E-mail: Wolf_Prokopetz@ukr.net

Надійшла до редакції:
02.03.2012

УДК 543.544.743:615.11:615.07

С.В. Сур, О.І. Гризодуб, С.М. Губарь, Д.А. Леонтьєв, Н.М. Зволінська, Н.В. Денисенко, С.О. Чикалова

Національний фармацевтичний університет
ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
ДП «Державний експертний центр»

РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ДОМІШОК У ТЕСТОВОМУ ЗРАЗКУ МАЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ МЕТОДОМ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ УЧАСНИКАМИ 7-ГО РАУНДУ ПРОГРАМИ ПРОФЕСІЙНОГО ТЕСТУВАННЯ ЛАБОРАТОРІЙ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

При проведенні 7-го раунду програми професійного тестування лабораторій з контролю якості лікарських засобів (ППТ-7) в Україні був оцінений рівень компетенції як окремих лабораторій, так і всієї системи лабораторій в цілому, при визначенні супровідних домішок фумарової кислоти та неідентифікованої домішки в тестовому зразку малеїнової кислоти методом тонкошарової хроматографії.

В дослідженні взяли участь 46 лабораторій територіальних державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів, уповноважених лабораторій та лабораторій відділів контролю якості фармацевтичних підприємств. Результати 26 лабораторій-учасниць (56,5%) були визнані задовільними, 19 лабораторій (41,3 %) – незадовільними, а результат 1 лабораторії (2,2 %) був визнаний сумнівним.

Визначення основних джерел помилок при візуальній та числовій оцінці вмісту домішок у тестовому зразку малеїнової кислоти методом тонкошарової хроматографії дало можливість провести відповідні корегуючі дії для забезпечення якості робіт, що виконуються лабораторіями, та виконання вимог належної професійної практики.

Ключові слова: контроль якості, лікарські засоби, програми професійного тестування лабораторій, супровідні домішки, тестовий зразок, малеїнова кислота, тонкошарова хроматографія.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

На сьогодні стандартизація роботи лабораторій – це діяльність, що полягає у встановленні загальних положень для вирішення наявних чи можливих завдань з метою досягнення оптимального ступеня впорядкування у сфері контролю якості лікарських засобів. Результатом цієї роботи є підвищення ступеня відповідності фармацевтичних препаратів їх функціональному призначенню, усунення бар'єрів у торгівлі й сприяння науково-технічному співробітництву. Ця діяльність спрямована на розв'язання реально існуючих або потенційних проблем, які можуть виникнути під час роботи лабораторій з контролю якості лікарських засобів (ЛЗ).

Лабораторії з контролю якості ЛЗ несуть велику відповідальність перед уповноваженими державними установами і замовниками за надання правильних і прецизійних результатів досліджень і висновків щодо якості ЛЗ. Така відповідальність не може базуватися тільки на законодавчих документах, тому й потребує постійної демонстрації лабораторіями відповідно до офіційно визнаних механізмів своєї компетентності і достовірності даних, які вони отримують. **Правильність та прецизійність аналітичних результатів залежить від багатьох**

© С.В. Сур, О.І. Гризодуб, С.М. Губарь, Д.А. Леонтьєв, Н.М. Зволінська, Н.В. Денисенко, С.О. Чикалова, 2012

факторів, основним з яких є організація в лабораторії системі забезпечення якості [1, 2].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Демонстрація компетентності лабораторій, як правило, здійснюється двома основними способами – атестацією та участю у програмах професійного тестування (ППТ).

Схема ППТ, як правило, базується на порівнянні результатів, отриманих лабораторією, з певними значеннями, встановленими на підставі даних, отриманих іншою лабораторією, які признаються як «дійсні» або приписні [3]. У якості тестових зразків (ТЗ) використовуються зразки, які аналізуються лабораторіями в повсякденній практиці [3]. У фармацевтичному аналізі – це субстанції, готові лікарські форми або модельні суміші, які їх імітують.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Відповідно до рекомендацій ВОЗ [4], ППТ не повинні обмежуватися порівнянням результатів, отриманих лабораторіями, з приписними значеннями ТЗ. Завданнями ППТ також є:

1. Виявлення недоліків в діяльності лабораторії і надання учасникам консультацій для їх усунення.

2. Збір інформації і інформування професійних і урядових установ про проблеми, що пов'язані з простежуваністю і гармонізацією результатів, і встановлення меж прийнятності результатів.

3. Встановлення характеристик надійності окремих методів, зразків і устаткування, в звичайних умовах і, при необхідності, надання пропозицій щодо корегуючих дій.

4. Отримання інформації, що необхідна для ліцензування або атестації лабораторій.

5. Оцінка і моніторинг корисності проведених тренінгів.

При проведенні попередніх раундів по визначенню візуальної та числової оцінки вмісту супровідних домішок у тестових зразках методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) було встановлено [5, 6], що результати більшості лабораторій-учасниць ставлять під сумнів їх можливість проводити аналіз та розробляти методики з використанням цього методу. У ході ППТ були ідентифіковані проблеми у проведенні випробувань методом ТШХ і представленні їх результатів, що надало можливість запланувати для кожної лабораторії проведення корегуючих дій.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даного дослідження була перевірка компетенції лабораторій-учасниць щодо визначення вмісту домішок у ТЗ малеїнової кислоти методом ТШХ у рамках 7 раунду програм професійного тестування (ППТ-7), забезпечення єдності вимірювань вмісту домішок методом ТШХ та оцінка точності вимірювань вмісту домішок з використанням методу ТШХ.

Функції координатора ППТ-7 виконував відділ Державної Фармакопеї України (ДФУ) ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», до оргкомітету ППТ-7 також входили представники Асоціації фармацевтичних виробників України, ДП «Державного фармакологічного центру» (нині – ДП «Державного експертного центру») та Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України (нині – Державної служби України з лікарських засобів).

В раунді брали участь лабораторії фармацевтичних підприємств, територіальних державних інспекцій з контролю якості лікарських засобів, уповноважені лабораторії та інші організації.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Методика визначення вмісту домішок у ТЗ малеїнової кислоти була розроблена на основі випробування «Фумарова кислота» монографії «Малеїнова кислота» Європейської фармакопеї [7] із трирівневою регламентацією вмісту домішок.

Методика передбачала проведення випробувань та оцінку результатів у відповідності до вимог загальної статті ДФУ 2.2.27 «Тонкошарова хроматографія» [8, 9].

Перед учасниками тестування були поставлені наступні задачі:

1. Визначення загальної кількості домішок у тестовому зразку.

2. Візуальна оцінка вмісту домішки фумарової кислоти та неідентифікованої домішки за результатами порівняння інтенсивностей забарвлення плям.

3. Числова оцінка: розрахунок встановлених (обмежуючих) рівнів вмісту домішок із концентрацій розчинів порівняння та надання результатів візуальної оцінки у числовому вигляді.

За результатами атестації були встановлені наступні приписні значення для вмісту домішок у ТЗ малеїнової кислоти: фумарової кислоти від 1,5 % до 5 %; неідентифікованої домішки – більше 8 %. Допускалася можливість визначення лабораторіями-учасницями більшої кількості домішок, ніж дві – за рахунок присутності у ТЗ домішок на межі виявлення.

Методика передбачала використання розчинів порівняння, що відповідали наступним рівням вмісту домішок:

1. Для вмісту фумарової кислоти:
   – розчин порівняння (h) – 1,5 %;
   – розчин порівняння (g) – 2,5 %;
   – розчин порівняння (f) – 5 %.
2. Для вмісту неідентифікованої домішки:
   – розчин порівняння (d) – 4 %;
   – розчин порівняння (c) – 8 %;
   – розчин порівняння (b) – 11 %.

Результати учасників вважали задовільними, якщо обидві форми представлення результатів (візуальна оцінка та числова оцінка) відповідали приписному інтервалу значень для обох домішок. В протилежному випадку результати вважали незадовільними або сумнівними. Сумнівними вважали результати, для яких візуальна оцінка відповідала приписному інтервалу, рівні вмісту домішок були розраховані правильно, але числова оцінка була надана у некоректній формі і, таким чином, не відповідала приписному значенню.

Одночасно була проведена оцінка якості результатів, одержаних учасниками тестування. Результати, що були одержані із дотриманням вимог ДФУ та параметрів методики, вважали достовірними, а у протилежному випадку – недостовірними.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Організаторами ППТ були отримані звіти з результатами визначення вмісту домішок у ТЗ малеїнової кислоти від 46 лабораторій-учасниць, серед яких: були 24 лабораторії вітчизняних фармацевтичних підприємств, 14 лабораторій територіальних державних інспекцій та 8 уповноважених лабораторій, що здійснюють контроль якості лікарських засобів.

Для дотримання конфіденційності інформації, кожній лабораторії було присвоєно індивідуальний код.

Отримані результати всіх лабораторій-учасниць наведено в табл. 1.

Задовільні результати візуальної та числової оцінки визначення вмісту домішок у ТЗ малеїнової кислоти отримали 26 лабораторій (56,5 %), 19 лабораторій (41,3 %) отримали незадовільні результати, а результат 1 лабораторії (2,2 %) був визнаний сумнівним.

Вісім лабораторій (під кодами 22, 26, 32, 39, 41, 50, 53 та 60) отримали правильний результат при візуальній оцінці, але неправильно розрахували встановлені рівні вмісту домішок.

Чотири лабораторії (під кодами 11, 29, 37 та 46) отримали неправильний результат при візуальній оцінці, але правильно розрахували встановлені рівні вмісту домішок.

Сім лабораторій (під кодами 12, 18, 20, 25, 40, 43 та 59) отримали неправильний результат при візуальній оцінці і неправильно розрахували встановлені рівні вмісту домішок.

Результат однієї лабораторії (під кодом 35) був визнаний сумнівним. Дана лабораторія отримала правильний результат при візуальній оцінці і правильно розрахувала встановлені рівні вмісту домішок, але надала числову оцінку у редакції: «біля 11 %» для неідентифікованої домішки та «біля 2,5 %» для домішки фумарової кислоти. Така редакція була некоректною для граничного тесту, оскільки неможливо зробити висновок: перевищує вміст домішки встановлений рівень чи ні.

Результати 28 лабораторій (60,9 %) були визнані достовірними, а результати 18 лабораторій (39,1 %) – недостовірними.

Достовірні результати лабораторій – це результати, що були одержані із дотриманням вимог ДФУ та параметрів методики, контрольованих під час тестування, а недостовірні результати – результати, що одержані із порушенням вимог ДФУ та параметрів методики. Більша частина недостовірних результатів була одночасно і незадовільними.

Перед учасниками тестування стояло завдання по визначенню вмісту двох домішок, а не однієї, як у першому тестуванні для методу тонкошарової хроматографії у ППТ-6 [6]. Слід зазначити, що деякі учасники, результати яких були визнані незадовільними, мали незадовільні результати визначення лише за однієї із домішок. А саме:

- Лабораторії (під кодами 41 та 32) помилились при розрахунку встановлених рівнів вмісту домішок тільки за однією із домішок, тобто їх помилки належать, скоріш за все, до розряду випадкових.
- Всі лабораторії, що правильно розрахували встановлені рівні вмісту домішок, але одержали неправильний результат при візуальній оцінці, помилились тільки для однієї домішки (коди лабораторій – 11, 29, 37 та 46).
- Лабораторії (під кодами 18, 20, 25 та 43) помилились при візуальній оцінці вмісту тільки однієї домішки, але встановлені рівні вмісту домішок були розраховані неправильно за обома домішками.
- Узагальнені результати ТШХ-визначення, отримані лабораторіями-учасницями ППТ-7, наведено в табл. 2.

При порівнянні результатів, одержаних різними групами учасників, слід відзначити більш високий рівень лабораторій територіальних дер-

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ДОМІШОК У ТЗ МАЛЕЇНОВА КИСЛОТА УЧАСНИКАМИ ТЕСТУВАННЯ
(темно-сірим фоном позначені незадовільні результати, світло-сірим фоном позначені сумнівні результати)

№ п/п	Код лабораторії	Неідентифікована домішка, результат, %		Фумарова кислота, результат, %		Дотримання вимог ДФУ та методики*
		Візуальний	Числовий	Візуальний	Числовий	
1	1	8-11	8-11	2,5-5	2,5-5	Так
2	5	8-11	8,0-11,0	2,5-5	2,5-5,0	Так
3	6	8-11	8,0-11,0	2,5-5	2,5-5,0	Ні (4)
4	9	8-11	8-11	2,5-5	2,5-5,0	Так
5	13	8-11	8-11	2,5-5	2,5-5	Так
6	14	8-11	8-11	2,5-5	2,5-5,0	Так
7	15	8-11	8-11	2,5-5	2,5-5	Так
8	17	8-11	8-11	1,5-2,5	1,5-2,5	Так
9	23	> 11	> 11	2,5-5	2,5-5,0	Так
10	28	8-11	8-11	2,5-5	2,5-5,0	Так
11	30	8-11	8-11	2,5-5	2,5-5	Так
12	33	8-11	8-11	2,5-5	2,5-5,0	Так
13	42	8-11	8-11	2,5-5	2,5-5	Так
14	44	8-11	8,0-11,0	2,5-5	2,5-5,0	Так
15	47	8-11	8-11	2,5-5	2,5-5	Ні (4)
16	48	8-11	8-11	1,5-2,5	1,5-2,5	Так
17	49	8-11	8-11	2,5-5	2,5-5	Так
18	52	8-11	8-11	2,5-5	2,5-5	Так
19	54	8-11	8,0-11,0	1,5-2,5	1,5-2,5	Так
20	55	8-11	8-11 (біля 10)	2,5-5	2,5-5,0	Так
21	56	8-11	8-11	1,5-2,5	1,5-2,5	Так
22	57	8-11	8-11 (біля 10)	2,5-5	2,5-5,0	Так
23	58	> 11	> 11	1,5-2,5	1,5-2,5	Ні (1, 3)
24	61	8-11	8,0-11,0	1,5-2,5	1,5-2,5	Так
25	62	8-11	8,0-11,0	1,5-2,5	1,5-2,5	Так
26	8	8-11	біля 10	1,5-2,5	біля 2	Ні (1)
27	35	> 11	біля 11	1,5-2,5	біля 2,5	Так
28	22	8-11	0,19	2,5-5	0,075	Ні (4)
29	26	8-11	7,91-10,87	1,5-2,5	0,99-2,475	Ні (1)
30	32	8-11	8-11	2,5-5	0,25-0,5	Так
31	39	8-11	0,16	1,5-2,5	0,05	Ні (1)
32	41	> 11	12-16	2,5-5	2,5-5	Ні (1)
33	50	8-11	0,2	1,5-2,5	0,04	Ні (3)
34	53	8-11	0,18	1,5-2,5	0,04	Ні (5)
35	60	8-11	0,20	1,5-2,5	0,05	Так
36	11	4-8	4-8	1,5-2,5	1,5-2,5	Так
37	37	4-8	4-8	1,5-2,5	1,5-2,5	Ні (3)
38	29	4-8	4-8	1,5-2,5	1,5-2,5	Ні (3)
39	46	4-8	4,0-8,0	1,5-2,5	1,5-2,5	Так
40	18	4-8	0,16	2,5-5	0,1	Ні (3)
41	20	4-8	0,08-0,16	1,5-2,5	0,03-0,05	Ні (1, 2)
42	25	< 4	< 2,0	1,5-2,5	0,6-1,0	Так
43	43	4-8	0,16	2,5-5	0,1	Ні (1, 2, 4)
44	12	4-8	0,4	< 1,5	0,1	Ні (1, 5)
45	40	< 4	25	< 1,5	15	Ні (1)
46	59	не виявлена	не виявлена	> 5	не зазначено	Ні (1)

Примітки: * – числа 1-5 відповідають наступним параметрам: 1 – перевірка розділювальної здатності ТШХ-пластинок; 2 – діаметр плями при нанесенні проби; 3 – температура; 4 – час насичення хроматографічної камери; 5 – перевірка придатності хроматографічної системи.

Таблиця 2

УЗАГАЛЬНЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ ДОМІШОК МЕТОДОМ ТШХ ЛАБОРАТОРІЯМИ-УЧАСНИЦЯМИ ППТ-7

Результати	Кількість лабораторій	Коди лабораторій
Загальна кількість лабораторій, що проводили ТШХ-визначення в рамках ППТ-7	46	1, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 20, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 32, 33, 35, 37, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 46, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60
Лабораторії, які отримали **задовільні** результати:	26 (56,5 %)	1, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 15, 17, 23, 28, 30, 33, 42, 44, 47, 48, 49, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 62
Лабораторії, які отримали **незадовільні** результати:	19 (41,3 %)	11, 12, 18, 20, 22, 25, 26, 29, 32, 37, 39, 40, 41, 43, 46, 50, 53, 59, 60
Лабораторії, які отримали **сумнівні** результати:	1 (< 2,2 %)	35
Лабораторії, результати яких признані **достовірними**	28 (60,9 %)	1, 5, 9, 13, 14, 15, 17, 23, 28, 30, 33, 42, 44, 48, 49, 52, 54, 55, 56, 57, 61, 62, 35, 32, 60, 11, 46, 25
Лабораторії, результати яких признані **недостовірними**	18 (39,1 %)	6, 8, 12, 40, 18, 20, 22, 26, 29, 39, 41, 43, 47, 50, 53, 37, 58, 59
Лабораторії, які отримали **задовільні** результати при **візуальній** оцінці	35 (76,1 %)	1, 5, 6, 8, 9, 13, 14, 15, 17, 22, 23, 26, 28, 30, 32, 33, 35, 39, 41, 42, 44, 47, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 60
Лабораторії, які отримали **незадовільні** результати при **візуальній** оцінці	11 (23,9 %)	11, 12, 18, 20, 25, 29, 37, 40, 43, 46, 59
Лабораторії, які **правильно розрахували встановлені рівні вмісту домішок**	31 (67,4 %)	1, 5, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 23, 28, 29, 46, 30, 33, 35, 37, 42, 44, 47, 48, 49, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 62
Лабораторії, **які неправильно розрахували встановлені рівні вмісту домішок**	15 (32,6 %)	12, 18, 20, 22, 25, 26, 32, 39, 40, 41, 43, 50, 53, 59, 60
Лабораторії, **які надали числовий результат у коректній формі**	33 (71,7 %)	1, 5, 6, 9, 11, 13, 14, 15, 17, 20, 23, 25, 26, 28, 29, 30, 32, 33, 37, 42, 44, 46, 47, 48, 49, 52, 54, 55, 56, 57, 58, 61, 62
Лабораторії, **які надали числовий результат у некоректній формі**	13 (28,3 %)	8, 12, 18, 22, 35, 39, 40, 41, 43, 50, 53, 59, 60

Таблиця 3

ПОРІВНЯЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТШХ-ВИЗНАЧЕННЯ ЛАБОРАТОРІЙ ТЕРИТОРІАЛЬНИХ ДЕРЖАВНИХ ІНСПЕКЦІЙ (ТДІ), ЛАБОРАТОРІЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ ТА УПОВНОВАЖЕНИХ ЛАБОРАТОРІЙ В РАМКАХ ППТ-7

	Лабораторії ТДІ	Лабораторії підприємств	Уповноважені лабораторії
Загалом	14	24	8
Задовільні результати	9 (64,3 %)	9 (37,5 %)	8 (100 %)
Незадовільні результати	5 (35,7 %)	14 (58,3 %)	–
Сумнівні результати	–	1 (4,2 %)	–
Достовірні результати	8 (57,1 %)	13 (54,2 %)	7 (87,5 %)
Недостовірні результати	6 (42,9 %)	11 (45,8 %)	1 (12,5 %)

жінспекцій, уповноважених лабораторій у порівнянні із лабораторіями фармацевтичних підприємств. Що стосується дотримання вимог ДФУ та звичайної аналітичної практики, то більш відповідально до цього ставляться уповноважені та незалежні лабораторії. Дані за результатами, що одержані різними групами учасників, наведено у табл. 3.

Дотримання вимог ДФУ та звичайної аналітичної практики гарантує аналітику отримання задовільних результатів візуальної оцінки хроматограм. Форми звітів для учасників були розроблені таким чином, щоб дослідити коректність виконання учасниками вимог ДФУ [8, 9, 10] та звичайної аналітичної практики при проведенні випробувань методом ТШХ. Вони включали такі параметри, як:

1. Перевірка розділяючої здатності ТШХ-пластинки на відповідність вимогам ДФУ.

2. Діаметр плями при нанесенні проб.

3. Температура, при якій виконується випробування.

4. Параметри методики, що забезпечують одержання коректних результатів: час насичення хроматографічної камери та перевірка придатності хроматографічної системи.

Відсутність даних, що підтверджують вимоги ДФУ до розділяючої здатності ТШХ-пластинки, були підставою вважати результати випробування недостовірними.

Аналіз отриманих звітів показав, що 5 лабораторій (під кодами 8, 12, 40, 39 та 59) не перевіряли розділяючу здатність ТШХ-пластинки на відповідність вимогам ДФУ.

Чотири лабораторії (під кодами 20, 41, 43 та 58) одержали незадовільні результати для цього тесту, що було зафіксовано у звіті учасника під кодом 58, а учасники під кодами 20, 41 та 43 помилково визнали результати тесту задовільними.

Відомості про задовільні результати випробування трьох барвників за відсутності четвертого є недостатніми для висновку щодо належної розділяючої здатності пластинки (такі дані наведено у звіті учасника під кодом 26).

Чотири учасника із десяти, що не одержали задовільні результати тесту на перевірку розділяючої здатності ТШХ-пластинки, мали незадовільні результати візуальної оцінки вмісту домішок.

Діаметр плями, що наноситься на пластинку, відіграє дуже важливу роль і може спричинити невиконання тесту "Придатність хроматографічної системи" та призвести до одержання незадовільних результатів, що докладно обговорювалось при аналізі результатів ППТ-6 [6]. Згідно вимогам Європейської фармакопеї, діаметр плями що наноситься, для звичайної (невисокоефективної) пластинки має становити 2 – 6 мм. Відповідно до останніх рекомендацій Європейської фармакопеї та рекомендацій ДФУ [8, 9, 10] діаметр плями, що наноситься, для звичайної ТШХ пластинки має становити 2 – 5 мм та 1 – 2 мм – для високоефективної пластинки.

У лабораторій (під кодами 20, 43 та 44) діаметр плям, що наносили на пластинку, становив 6 мм, 7 мм та 8 мм відповідно, що не відповідає зазначеним вище рекомендаціям. Результати лабораторій під кодами 20 та 43 були визнані недостовірними, та слід зазначити, що дані лабораторії мали незадовільні результати щодо візуальної оцінки вмісту домішок.

При нанесенні проб на пластинку необхідно пам'ятати про можливі крайові ефекти і дотримуватись вимог ДФУ [8, 9, 10] стосовно розташування плям відносно нижнього краю і сторін пластинки та відстані між центрами плям. Нанесення проб на пластини не має супроводжуватись порушенням сорбенту (це сильно впливає на якість розділення).

Для зменшення розміру плями, яка наноситься, допускається використання потоку холодного або теплого повітря. При нанесенні розчинів у більшості органічних розчинників цілком достатнім може бути використання потоку повітря із температурою навколишнього середовища. При нанесенні розчинів у етиловому спирті або воді може бути доцільним використання теплого потоку повітря. При використанні теплого потоку і за відсутності прямих вказівок у тексті методики, аналітик має оцінити ризик одержання недостовірних результатів внаслідок нестабільності речовин, які наносяться (випробовувана речовина і домішки).

Температура випробування є одним із самих критичних параметрів при проведенні випробувань методом ТШХ. Відповідно рекомендацій ДФУ [8, 9, 10], температура, при якій виконуються хроматографічні випробування (насичення хроматографічної камери, хроматографування пластинки), має становити від 20 до 25 °С, для інших видів випробувань рекомендований інтервал температур становить від 15 до 25 °С.

Лабораторії (під кодами 18 та 58) проводили випробування при температурі 18 °С, а лабораторії (під кодами 29, 37 та 50) даних за температурою не надали. У зв'язку з цим, результати вищезазначених лабораторій були визнані недостовірними.

Методика тестування, що була запропонована учасникам ППТ-7, передбачала хроматографування пластинки у ненасиченій камері. Це було обумовлено можливістю реагування компонентів рухомої фази між собою.

В ДФУ відсутні рекомендації стосовно часу, протягом якого хроматографічну камеру можна вважати ненасиченою. У разі, коли хроматографування проводять у ненасиченій камері, пластинка має бути вміщена у камеру одразу після її заповнення рухомою фазою. Однак, якщо під час експерименту виникає затримка, рекомендується провести порівняння часу хроматографування та часу, протягом якого насичувалась хроматографічна камера. Виходячи із досвіду аналітичної практики, координатор ППТ пропонував застосування наступного критерію прийнятності: хроматографічну камеру можна вважати ненасиченою, якщо час між заповненням хроматографічної камери та початком хроматографування складає не більше, ніж 10 % від часу хроматографування. За результатами атестаційних випробувань час хроматографування складав близько 2 годин, таким чином, максимально припустимий час насичення хроматогра-

фічної камери для методики тестування складав 12 хвилин. Даний параметр не був виконаний лабораторіями (під кодами 6, 22, 47 та 43), які насичували хроматографічну камеру протягом 15, 50, 60 та 73 хвилин відповідно. Результати вищезазначених лабораторій були визнані недостовірними.

Результати хроматографічного випробування підлягають оцінці тільки у разі виконання вимог тесту "Перевірка придатності хроматографічної системи".

Згідно отриманим звітам, придатність хроматографічної системи задовольняла зазначеним в методиці вимогам всіх лабораторій-учасниць, окрім лабораторії під кодом 12. Ця лабораторія не надала жодних відомостей щодо результатів перевірки придатності хроматографічної системи. Можливо, ця лабораторія не проводила хроматографування розчину для перевірки придатності хроматографічної системи.

Лабораторія під кодом 53 отримала на хроматограмі розчину для перевірки придатності хроматографічної системи три плями замість двох, що не відповідало вимогам тесту "Перевірка придатності хроматографічної системи". Одержані результати могли бути обумовлені помилкою при приготуванні або нанесенні даного розчину. Результати лабораторії (під кодом 53) були визнані недостовірними.

Вміння провести розрахунки кількості речовин, що наносять на хроматограму, є показником рівня компетентності співробітників лабораторії, свідченням осмисленості процедури, що виконується, і є особливо важливим для лабораторій, що розробляють методики випробувань методом ТШХ.

При візуальній оцінці результатів хроматографування метод ТШХ є граничним випробуванням, тобто оцінюється вміст домішок більше або менше встановленого рівня, який визначається за кількістю речовини на хроматограмі розчину порівняння. В якості речовини порівняння для оцінки вмісту домішки може бути використана, як сама домішка, так і випробовувана речовина. В якості речовини порівняння для оцінки вмісту фумарової кислоти використовували фумарову кислоту (розчини порівняння (f) – 5%, (g) – 2,5%, (h) – 1,5%), для оцінки вмісту неідентифікованої домішки використовували випробовувану речовину (розчини порівняння (b) – 11%, (c) – 8%, , (d) – 4%).

Виходячи із встановлених рівнів вмісту домішок, були можливі наступні коректні форми надання числового результату.

1. Для вмісту фумарової кислоти:

- «менше 1,5 %» або «< 1,5 %»;
- «більше 1,5% і менше 2,5%» або «1,5% <X< 2,5%»;
- «більше 2,5 % і менше 5 %» або «2,5 % <X< 5 %»;
- «більше 5 %» або «> 5 %».

2. Для вмісту неідентифікованої домішки:

- «менше 4 %» або «< 4 %»;
- «більше 4 % і менше 8 %» або «4 % <X< 8 %»;
- «більше 8 % і менше 11 %» або «8 % <X< 11 %»;
- «більше 11 %» або «> 11 %».

При наданні числової оцінки результатів випробування, необхідно було знати числові значення встановлених рівнів вмісту домішки та коректно порівняти ці значення із результатами візуальної оцінки. Необхідно було також усвідомлювати, що за результатами граничного випробування визначається діапазон, а не одиничне значення для вмісту речовини, що визначається. Із таблиці 2 видно, що 32,6 % учасників некоректно розрахували встановлені рівні вмісту домішок і 28,3 % учасників надали числовий результат у некоректній формі.

У звіті про випробування аналітик має надати одержані результати із такою кількістю значущих цифр, яка відповідає метрологічним характеристикам методу. Для методу ТШХ із візуальною оцінкою не є коректним у розрядах: десяті, соті або тисячні зазначати нуль, оскільки похибка (невизначеність) даного методу більше ніж 10 % (складає близько 30 %).

Під час тестування перед учасниками стояло завдання розрахунку значень коефіцієнту утримування (R_f) для плям на одержаних хроматограмах. Аналіз звітів виявив існування наступних проблем щодо розрахунку та надання значень R_f:

1. Не всі учасники тестування були знайомі із змінами у ДФУ стосовно визначення величини утримування.

Коефіцієнт утримування (R_f) визначають як відношення відстані від точки нанесення проби до центру плями після хроматографування до відстані, пройденої фронтом розчинника від точки нанесення [8].

Лабораторія (під кодом 11), наприклад, розраховувала значення R_f за новими правилами, але в примітках, зазначено, що розрахунок виконаний із відхиленням від існуючих правил.

2. Лабораторія (під кодом 6) надала значення R_f більше 1, що фізично неможливо.

3. При обговоренні результатів 6-го раунду тестування [6] зазначалось, що значення R_f необхідно надавати із точністю до сотих, однак 7 лабораторій (15,2 %) не дотримались даної вимоги. Лабораторії (під кодами 8, 39, 43 та 50) надали значення R_f із точністю до десятих, а лабораторії (під кодами 1, 35 та 58) надали значення R_f із точністю до тисячних.

4. При округленні значення R_f до десятих дві плями, розташовані на відстані 9 мм одна від одної, можуть мати однакові значення R_f (для довжини пробігу фронту, що дорівнює 10 см).

5. Зазначення R_f із точністю до тисячних не є коректним, оскільки це не відповідає розділювальній здатності метода.

Таким чином, важливими елементами забезпечення якості ТШХ-досліджень є:

- Відповідність ТШХ-пластинки вимогам ДФУ щодо розділяючої здатності, гасіння флуоресценції (для пластинок з УФ-індикатором) та відтворюваності значень R_f в межах однієї пластинки.
- Процедури попередньої підготовки пластинок (промивання пластинок, імпрегнування, активація пластинок нагріванням в термостаті).
- Використання реактивів, кваліфікація яких відповідає зазначеному в методиці.
- Забезпечення належного температурного режиму та режиму освітлення.
- Уважне виконання пробопідготовки.
- При нанесенні зразка: діаметр плями; відстань від плями до країв пластинки, відстань між плямами; коректне використання потоку повітря.
- Коректна підготовка хроматографічної камери, відповідність форми та розмірів хроматографічної камери та хроматографічної пластинки.
- Положення хроматографічної пластинки у камері, належний рівень рухомої фази у камері.
- Дотримання вимог відносно довжини пробігу фронту розчинників.
- Належне проведення стадії висушування пластинки.
- Досконала техніка проявлення пластинки.
- Перевірка умов придатності хроматографічної системи.
- Коректна оцінка та оформлення одержаних результатів.

Система якості лабораторії має містити письмові процедури, які враховують вимоги та рекомендації керівних документів, досвід аналітичної практики співробітників лабораторії, та забезпечують таким чином одержання достовірних результатів.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. У визначенні вмісту супровідних домішок у ТЗ малеїнової кислоти методом ТШХ в ППТ-7 взяли участь 46 лабораторій-учасниць, у т.ч. 14 лабораторій територіальних державних інспекцій, 24 лабораторії вітчизняних фармацевтичних підприємств та 8 уповноважених лабораторій.

2. У цілому задовільні результати отримали 26 лабораторій (56,5 % від загальної кількості учасників), результати 19 лабораторій (41,3 %) були незадовільними, а результат 1 лабораторії (2,2 %) був визнаний сумнівним.

3. Достовірні результати отримали 28 лабораторій (60,9 % від загальної кількості учасників). Результати 18 лабораторій (39,1 %) були визнані недостовірними.

4. Результати ТШХ-визначення в ППТ-7 з урахуванням зауважень до лабораторій, які одержали «задовільні» результати, ставлять під сумнів можливість значної кількості лабораторій-учасниць, належним чином проводити аналіз ЛЗ з використанням цього методу.

5. В якості корегуючих дій рекомендується підвищення кваліфікації співробітників лабораторій з контролю якості лікарських засобів щодо виконання вимог ДФУ і звичайної лабораторної практики у проведенні досліджень з використанням методу ТШХ, врахування факторів, що впливають на процес хроматографування; вміння проводити візуальну та числову оцінки вмісту домішок у досліджуваному зразку з урахуванням концентрації відповідних розчинів порівняння при ТШХ-визначеннях.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій (ISO/IEC 17025:2006 IDT):ДСТУ ISO/IEC 17025:2006. – [Чинний від 2007 – 07 – 01]. – К.: Держспоживстандарт України, 2007. – 40 с. – (Національний стандарт України).
2. Good Practices for Pharmaceitical Quality Control Laboratories. WHO TRS 957, 2010, Annex 1. – P.81-129.
3. Сур С.В. Створення системи професійного тестування лабораторій в системі Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів МОЗ України /Сур С.В., Архіпова Н.М., Зволінська Н.М.// Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки і практики: Зб. наук. статей ЗДМУ. – Запоріжжя, 2003. – Вип. X. – С. 102-105. ISBN 966-7495-13-2.
4. Deom A. Requirements and guidance for external quality assessment schemes for health laboratories / Deom A., Aouad R.El., Heuck C.C. // WHO/DIL/LAB/99.2. – 1999. – 65 p.
5. Сур С. В. Оценка воспроизводимости величин R_f в различных лабораториях / С.В. Сур, С.О. Чикалова, Н. Н. Зволинская, А. И. Гризодуб // Фармаком. – 2006. – № 1/2. – С. 58-67.

6. Сур С. В. Результати визначення супровідної домішки 3-амінопропанолу в тестовому зразку декспантенолу методом тонкошарової хроматографії в рамках програм професійного тестування лабораторій із контролю якості лікарських засобів / С.В. Сур, О.І. Гризодуб, С.М. Губарь, Д.А. Леонтьєв, Н.М. Зволінська, Н. В. Денисенко, С. О. Чикалова // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2010. – № 6 (14). – С. 4-11.
7. European Pharmacopoeia 5th edition //Strasbourg: Council of Europe. – 2005. – P. 1966.
8. Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доп. 2. – Х.: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с., ISBN 966-96478-1-9.
9. Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004.– 520 с., ISBN 966-95824-3-1.
10. Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с., ISBN 966-95824-1-5.

УДК 543.544.743:615.11:615.07

С.В. Сур, А.И. Гризодуб, С.Н. Губарь, Д.А. Леонтьев,
Н.Н. Зволинская, Н.В. Денисенко, С.О. Чикалова

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ В ТЕСТОВОМ ОБРАЗЦЕ МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ УЧАСТНИКАМИ 7-ГО РАУНДА ПРОГРАММЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При проведении 7-го раунда программы профессионального тестирования лабораторий по контролю качества лекарственных средств (ППТ-7) в Украине был оценен уровень компетентности как отдельных лабораторий, так и всей системы лабораторий в целом, при определении сопутствующих примесей фумаровой кислоты и неидентифицированной примеси в тестовом образце малеиновой кислоты методом тонкослойной хроматографии.

В исследовании приняли участие 46 лабораторий территориальных государственных инспекций по контролю качества лекарственных средств, уполномоченных лабораторий и лабораторий отделов контроля качества фармацевтических предприятий. Результаты 26 лабораторий-участниц (56,5%) были признаны удовлетворительными, 19 лабораторий (41,3%) – неудовлетворительными, а результат 1 лаборатории (2,2%) был признан сомнительным.

Определение основных источников ошибок при визуальной и числовой оценке содержания примесей в тестовом образце малеиновой кислоты методом тонкослойной хроматографии позволило провести соответствующие корректирующие действия для обеспечения качества работ, выполняемых лабораториями, и требований надлежащей профессиональной практики.

Ключевые слова: контроль качества, лекарственные средства, программы профессионального тестирования лабораторий, сопутствующие примеси, тестовый образец, малеиновая кислота, тонкослойная хроматография.

UDC543.544.743:615.11:615.07

S.V. Sur, A.I. Grizodub, S.M. Gubar', D.A. Leontiev, N.M. Zvolinskya, N.V. Denisenko, S.O. Chikalova

RESULTS OF THE DEFINITION RELATED SUBSTANCES IN THE TEST SAMPLE OF MALEIC ACID BY THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE SEVENTH ROUND OF PROGRAMS OF PROFESSIONAL TESTS DRUG QUALITY CONTROL LABORATORIES

At the realization of the seventh round of professional programm test laboratories for drug quality control (PPT-7) in Ukraine was estimated the level of competence as separate laboratories as the whole system of laboratories at the definition related substances of fumaric acid and unspecified impurity in the test sample of maleic acid by thin-layer chromatography.

The study involved 46 laboratories of territorial state inspections for quality control of medicines, authorized laboratories and laboratory for quality control departments of pharmaceutical companies. The results of 26 laboratories-participants (56.5%) were satisfactory, the results of 19 laboratories-participants (41.3%) were unsatisfactory, and the result of a laboratory (2.2%) was considered uncertain.

The estimation of the main sources of mistakes at a visual and numerical assessment of the content of impurities in the test sample of maleic acid by thin-layer chromatography gave an opportunity to conduct appropriate correcting actions for the ensuring of the quality of conducted by laboratories works and supporting of the requirements of good professional practice.

Key words: a quality control, drugs, the professional programs of tests laboratories, related substances, a test sample, maleic acid, thin-layer chromatography.

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
каф. управління якістю
тел. (057) 68-56-71

Надійшла до редакції:
12.04.2012

Управління й економіка фармації

Рецензенти рубрики:

Слободянюк М. М.,
д. фарм. н., професор

Підпружников Ю. В.,
к. фарм. н., професор

Георгіянц В. О.,
д. фарм. н., професор

Гладух Є. В.,
д. фарм. н., професор

УДК 615.1:378 (091)

А.С. Немченко, А.А. Котвіцька, І.В. Кубарєва, А.В. Волкова

Національний фармацевтичний університет

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ОРГАНІЗАЦІЙНО-ЕКОНОМІЧНОЇ ОСВІТИ І НАУКИ

У статті представлено історичні аспекти становлення організаційно-економічних навчальних дисципліни, що визначають професійну діяльність фармацевтичних працівників. Представлені етапи розвитку ОЕФ як навчальної дисципліни. На підставі проаналізованих літературних джерел вивчена наукова діяльність професора О.П. Нелюбіна, який є видатним вченим у напрямку організації аптечної справи XVIII століття. Результати вивчення і аналізу фармацевтичної науки та освіти стали підґрунтям виділення основних етапів розвитку організаційно-економічних дисциплін. З урахуванням характерних рис кожного етапу становлення систематизовано умови еволюційного розвитку організаційно-економічних дисциплін у фармацевтичній освіті.

Ключові слова: аптечна справа, фармацевтична освіта, історія, фармація.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

У зв'язку із процесами глобалізації, трансформації, інтеграції та реформування вітчизняної фармації сучасні професійно-кваліфікаційні вимоги до економічної підготовки молодших спеціалістів і провізорів змінюються та вимагають упровадження ефективних освітянських технологій як у викладанні методології ринкової економіки, так і у викладанні суто прикладних питань економіки фармації.

Фармація, як соціально орієнтована галузь, у своєму розвитку спирається не лише на ринкові економічні механізми, а й на соціально-економічні процеси, які відбуваються у суспільстві.

Великого значення для економічних дисциплін, які вивчають фахівці фармації, набуває часовий фактор, що характеризується значною динамічністю. Як правило, економічні закономірності діють у довгостроковому і короткостроковому інтервалах часу.

Серед профільних дисциплін у підготовці молодших спеціалістів і провізорів важливе місце посідає дисципліна «Організація та економіка фармації» (ОЕФ), яка саме характеризується динамічністю і розвитком у частині змісту, зміною нормативних документів та відповідною реорганізацією навчального процесу. Оскільки знання і навички з дисципліни ОЕФ в окремих випадках стають застарілими та неадекватними до нових умов розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я та потреб роботодавців, життя вимагає змін у змісті викладання навчальних дисциплін, особливо професійного спрямування.

© А.С. Немченко, А.А. Котвіцька, І.В. Кубарєва, А.В. Волкова, 2012

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Історичний аналіз організації та економіки фармації, як освітянської та наукової дисципліни, свідчить, що, як і інші дисципліни, ОЕФ у своєму розвитку мала декілька етапів.

Необхідно зазначити, що розвитку організаційно-економічної освіти і науки сприяв розвиток фармації як окремого напрямку у медицині. У такому сенсі особливе визнання перед фармацевтичною наукою і освітою дістає діяльність професора Петербурзької Медико-хірургічної академії Олександра Петровича Нелюбіна (1785-1858). Народився він у заможній родині купця та з тринадцяти років вступив учнем до аптеки. У 1804 році Нелюбін склав іспит на звання гезеля, а у 1806 році при Московському університеті успішно склав іспит на звання провізора [10].

Наукова діяльність професора О.П. Нелюбіна охоплювала різні питання медицини, наукової та практичної фармації: аналітичної і фармацевтичної хімії, фармакології і фармакогнозії. Володіючи фармацевтичними знаннями та великим досвідом роботи в аптеці, Нелюбін приділяв багато уваги питанням організації аптечної справи. Він є автором статей «Аптека», «Аптекар», у подальшому в Енциклопедичному лексиконі, автором якого є А. Плюшар (1835), Нелюбіним було запро-

поновано проект взірцевої аптеки з урахуванням вимог фармації того часу з переліком необхідних приміщень: рецептурної зали, матеріальної кімнати, лабораторії, приміщення для сушіння лікарських рослин, підвалу, приміщення для охолодження ЛЗ та кокторія. Питання організації та історії фармації завжди мали місце в курсі лекцій, які читалися професором студентам академії [10].

Коли у структурі Медико-хірургічної академії було організовано фармацевтичне відділення, виникала необхідність дати визначення фармації, окреслити її завдання, що частково вже було зроблено професором Т.А. Смеловським. Продовжуючи справу свого попередника, ще на вступній лекції професор Нелюбін визначав, що *фармація* – окрема наука зі своїми специфічними завданнями, яка охоплює усі аспекти знань про ліки: вивчення сировинних продуктів, виготовлення та аналіз нових продуктів, визначення їх строку придатності тощо. Фармацію професор Нелюбін поділяв на *теоретичну*, яка вивчає походження лікарських речовин з точним визначенням їх зовнішніх і внутрішніх ознак, фізичних і хімічних властивостей, можливостей виготовлення з них ліків з урахуванням хімічних законів, та *практичну* фармацію (технічна, емпірична, Галенова фармація), яка займається аптекарською практикою із застосуванням усіх правил раціональної фармації. Практична фармація, на думку професора Нелюбіна, вивчає усі фармацевтичні операції, а також правила, спосіб збирання лікарських засобів, їх дослідження, виготовлення ліків за рецептами лікарів, заснованих на фізичних законах [10].

На думку професора Нелюбіна, фармація – це не просто мистецтво, а наука, яка знаходиться у тісному взаємозв'язку з іншими науками, які необхідні для повного її вивчення. Усі навчальні дисципліни, що стосуються фармації, були поділені на такі:

- підготовчі: словесні науки (логіка, риторика, російська та латинська мови), історія, географія, статистика;
- допоміжні: математика, фізика, мінералологія, зоологія, ботаніка;
- головні (основні): загальна та аналітична хімії [10].
- Таким чином, фармація у загальному вигляді того часу являла собою науку з такими напрямками:
- пропедевтична частина фармації та її історія;
- фармакогнозія;
- технічна (Галенова фармація);
- хімічна фармація;
- токсикологічна фармація;
- бухгалтерія, метрологія і фармацевтична торгівля (меркантильна фармація).

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Ціллю даної роботи стало дослідження еволюції організаційно-економічних дисциплін з метою систематизації етапів і визначення особливостей вимог до змісту і форм викладання цих дисциплін у зв'язку з процесами глобалізації, трансформації та реформування вітчизняної фармації.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ

Не викликає сумніву той факт, що ще у далекому XVIII столітті провідні вчені вважали, що для оволодіння комплексом фармацевтичних знань необхідно було вивчати переважно ті науки, які вивчаються й сьогодні у вищих фармацевтичних закладах.

Більш чітко етапи розвитку організаційно-економічної науки і освіти, зокрема дисципліни «Організація та економіка фармації», визначаються, починаючи з 50-60 років XX століття. Серед основних можна зазначити такі:

- зародження продисципліни «Організація роботи аптек»;
- виділення в комплексі фармацевтичних дисциплін окремої дисципліни «Організація фармацевтичної справи»;
- формування профільної дисципліни «Організація та економіка фармації»;
- визначення профільної інтегральної дисципліни «Фармацевтична економіка» («Фармаекономіка»).
- Кожен із етапів відзначався характерними умовами еволюційного розвитку організаційно-економічних дисциплін (рис. 1).

Так, наприклад, умовами, які дозволили виділити в окрему дисципліну серед комплексу фармацевтичних дисциплін «Організацію фармацевтичної справи», стали централізовані форми управління, розвиток спеціалізації аптечних закладів, планова економіка. Відповідно до умов, предметом вивчення став процес забезпечення доступною, кваліфікованою та своєчасною лікарською допомогою.

Структура предмета вивчення дисципліни «Організація фармацевтичної справи» складалася із таких розділів: *історія фармації (сьогодні це окремий курс), організація фармацевтичної справи, облік господарської діяльності аптек, планування господарської та фінансової діяльності аптек* (підручник за ред. Т.І. Тольцман, 1961 р.). У розділі «Організація» окремі його розділи – *організація постачання аптек та медична промисловість* – з часом виокремилися у самостійні дисципліни – *фармацевтична логістика та промислова фармація* відповідно [4].

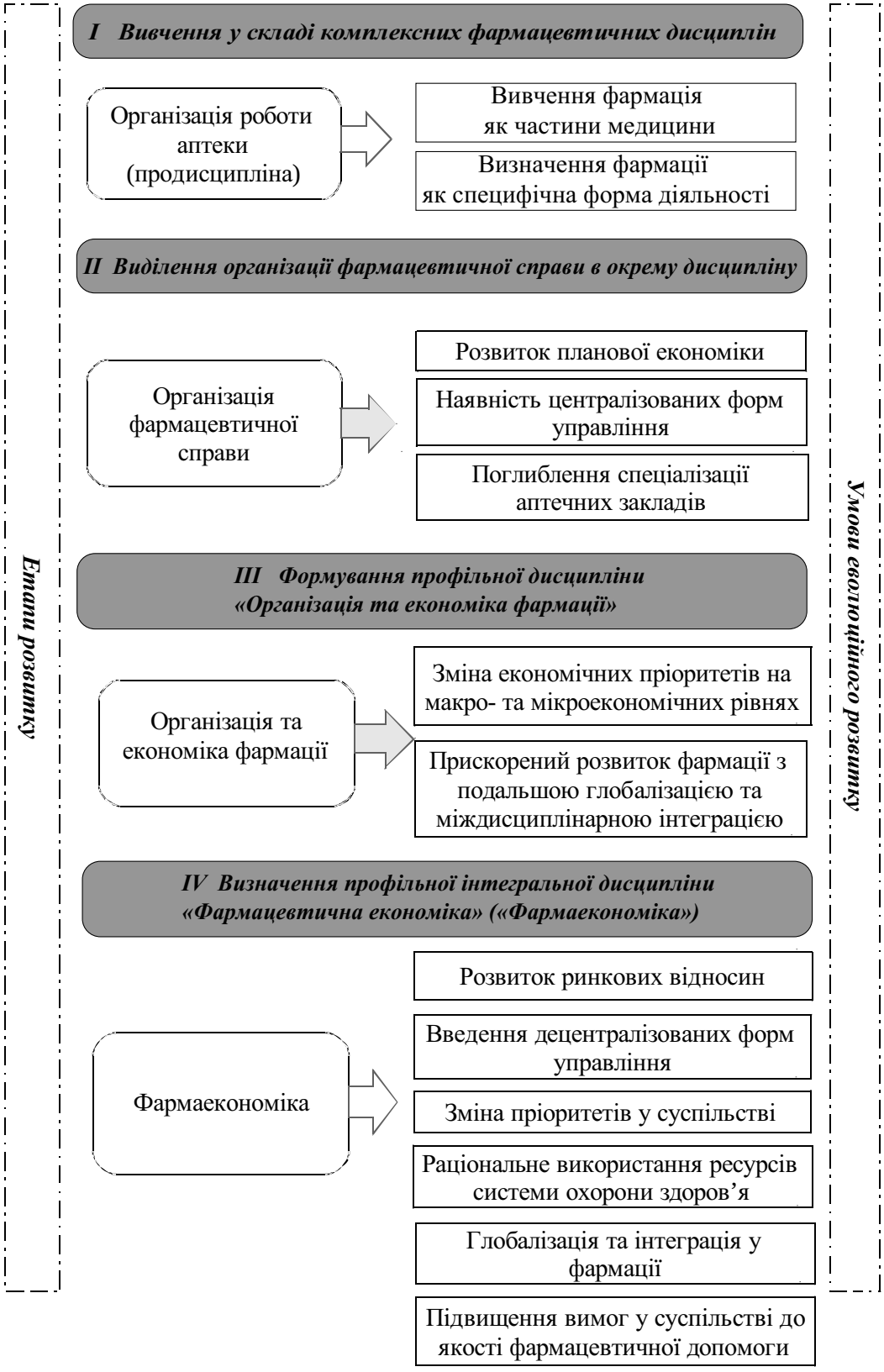


Рис. 1. *Основні етапи та умови еволюційного розвитку організаційно-економічних дисциплін*

Перейменування дисципліни на «Організацію та економіку фармації» відбулося за умов змін економічних пріоритетів на макро- та мікроекономічному рівнях, що, у свою чергу, привело до зміни й розширення об'єкта і предмета вивчення, що було зроблено вченими-організаторами Криковим В.Г, Гореньковим В.Ф. та іншими [1, 2, 7]. Так, наприклад, професором Парновським Б.Л. у 1988 році також було дано визначення категорій, що розглядаються при вивченні дисципліни «Організація та економіка фармації», а саме: *об'єкт* – аптечні установи, фармацевтична документація (рецепти, статистична звітність, дані про споживання ліків), джерела інформації про лікарські засоби, фармацевтичні кадри; *предмет* – процес лікарського забезпечення, інформування про лікарські засоби, фінансова діяльність аптечних закладів [8].

Слід зазначити, що у 90-х роках XX століття в зарубіжній і вітчизняній літературі, як результат розвитку ринкових відносин у фармації, виникла нова назва дисципліни – «Фармацевтична економіка» або скорочена назва «Фармаекономіка». У XXI столітті не лише змінились пріоритети у розвитку фармації в частині її самодостатності по відношенню до системи охорони здоров'я, але й значно змінилась термінологія, сутність об'єкта і предмета дисципліни [7, 9, 11].

Сучасна дисципліна ОЕФ займається вирішенням організаційно-економічних проблем фармації, а саме: ефективне управління фармацевтичною системою (галузеве та стратегічне, державне та регіональне управління), національна лік рська політика (НЛП), соціально-ефективна організація фармацевтичного забезпечення населення, зокрема рецептурний і безрецептурний відпуск, стандартизація усіх сфер обігу ЛЗ, фармакоекономіка, обґрунтування механізмів державного регулювання (ціноутворення, оподаткування, страхування та ін.) [5, 6, 9].

На сьогодні зрозуміло, що процес економічного наукового пошуку безперервний, тому «Організація і економіка фармації» як інтегративна дисципліна, яка реагує на зміни в усіх сферах суспільного життя, змінюється відповідно до вимог часу, формуються нові напрямки дослідження, поглиблюється спеціалізація організаційно-економічних знань, виникають нові дисципліни.

Останніми роками, починаючи з 2003 року, в навчальному плані магістрів фармації викладається дисципліна «Соціальна економіка у фармації», яка належить до циклу дисциплін професійно орієнтованої підготовки фахівців за напрямом підготовки 8.1202101 «Фармація». Як навчальна дисципліна, «Соціальна економіка у фармації» базується на вивченні організації та економіки фармації, менеджменту та маркетингу у фармації, фармацевтичного законодавства, фармакоінформатики та інтегрується з цими дисциплінами.

Дисципліна закладає основи вивчення системного аналізу діяльності фармацевтичних закладів, маркетингових досліджень у фармації, медичного страхування, державної системи забезпечення якості лікарських засобів, управління персоналом, що передбачає інтеграцію викладання з цими дисциплінами та формування уміння застосовувати знання у процесі подальшого навчання та у професійній діяльності [3, 5, 6].

Основною метою викладання дисципліни «Соціальна економіка у фармації» є вивчення основних соціально-економічних та організаційно-правових принципів функціонування фармацевтичної галузі в Україні та країнах ЄС, набуття оптимального обсягу системних знань із соціальних аспектів організації фармацевтичного забезпечення населення на макро- та мікроекономічному рівнях, а також формування професійно-важливих навичок щодо орієнтації діяльності аптечних закладів на виконання соціальної функції та надання якісної фармацевтичної допомоги.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Проведений історичний аналіз «Організації та економіки фармації» як освітянської та наукової дисципліни довів, що ця дисципліна в процесі своєї еволюції пройшла чотири етапи, кожний з яких мав свої характерні риси.

Доведено, що в умовах глобалізації, трансформації, інтеграції та реформування вітчизняної фармації і зміни професійно-кваліфікаційних вимог до економічної підготовки провізорів виникла об'єктивна необхідність введення в навчальні плани магістрів дисципліни «Соціальна економіка у фармації», яка закладає основи вивчення системного аналізу діяльності фармацевтичних закладів, медичного страхування, державної системи забезпечення якості лікарських засобів, управління персоналом та ін.

На сьогодні в Україні чітко визначений орієнтир на входження у світовий освітній простір, тому динамічне здійснення модернізації організаційно-економічної освіти і науки дозволить у майбутньому підготувати фахівця, який своєю профільною професійною підготовкою буде відповідати вимогам часу, що забезпечить підвищення ефективності фармацевтичної допомоги населенню.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гореньков В.Ф. Организация и экономика советской фармации: уч. / В.Ф. Гореньков // – Мн.: Высш. шк., 1984. – 400 с.

2. Криков В.И. Организация и экономика фармации: уч. / В.И. Криков // – М.: Медицина, 1983. – 624 с.
3. Мнушко З.М. Сучасні підходи до викладання маркетингу при підготовці спеціалістів фармації // Ефективність використання маркетингу та логістики фармацевтичними організаціями: Матер. наук.-практ. конф. (Харків, 21 жовтня 2008 р.). – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С.231-232.
4. Организация фармацевтического дела. Учебник. Под ред. Т.И. Тольцман. – М.: Медгиз, 1961. – 420 с.
5. Організація фармацевтичного забезпечення населення: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / А.С. Немченко, А.А. Котвіцька, Г.Л. Панфілова та ін.; За ред. А.С. Немченко. – Х.: Авіста – ВЛТ, 2007. – 488 с.
6. Основи економіки та системи обліку у фармації: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова, В.М. Чернуха та ін.; За ред. А.С. Немченко. – Х.: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2005. – 504 с.
7. Парновский Б.Л. Развитие и специализация фармацевтической науки на примере организации и экономики фармации / Б.Л. Парновский, О.Н. Залиская // Провизор. – 2005. – № 1. – С. 8-10.
8. Парновский Б.Л. Формирование и развитие методологии исследования по организации и экономике фармации / Б.Л. Парновский, Л.Ф. Смирнова // Фармация. – 1988. – № 2. – С. 10-15.
9. Пріоритети організаційно-економічної науки та освіти у розвитку вітчизняної фармації: Матер. наук.-практ. конф. (3-4 березня 2005 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2005. – 192 с.
10. Семенченко В.Ф. История фармации: уч. пос. – 2-е вид. / В.Ф. Семенченко. – М.: Альфа-М, 2011. – 592 с.
11. Journal of Research in Pharmaceutical Economics. – 2002. – Vol. 8. – № 4. – 266 p.

УДК 615.1:378 (091)

А.С. Немченко, А.А. Котвицкая, И.В. Кубарева, А.В. Волкова

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ

В статье представлены исторические аспекты становления организационно-экономических учебных дисциплин, которые определяют профессиональную деятельность фармацевтических работников. Отображены этапы развития ОЭФ как образовательной дисциплины. На основании проанализированных литературных источников изучена научная деятельность профессора А.П. Нелюбина – известного ученого в направлении организации аптечного дела XVIII века. Результаты изучения и анализа фармацевтической науки и образования стали базой для выделения основных этапов развития организационно-экономических дисциплин. С учетом характерных черт каждого этапа становления систематизированы условия эволюционного развития организационно-экономических дисциплин в фармацевтическом образовании.

Ключевые слова: аптечное дело, фармацевтическое образование, история, фармация.

UDC 615.1:378 (091)

A. Nemchenko, A. Kotvitska, I. Kubareva, A. Volkova

HISTORICAL ASPECTS OF ORGANIZATIONAL AND ECONOMIC EDUCATIONAND SCIENCE

Historical aspects of the formation of organizational and economic disciplines that define the profession of pharmaceutical workers are presented in the article. Stages of development of OEF as an educational discipline displayed. The scientific activity of A.P. Nelyubin, a famous scientist in the direction of the organization of pharmaceutical business in the eighteenth century, was studied on the basis of the analyzed literature. The results of the study and analysis of pharmaceutical science and education became the basis for allocation of the main stages in the development of organizational and economic disciplines. Terms of evolutionary development of organizational and economic disciplines in pharmaceutical education are systematized taking into account the characteristics of each stage of development.

Key words: pharmacy, pharmaceutical education, history.

Адреса для листування:
61168, Харків, вул. Блюхера, 4
Кафедра соціальної фармації НФаУ
Тел.: 67-91-81
socpharm@ukr.net

Надійшла до редакції:
23.03.2012

UDC 658.562

Nayereh Nikzad[1], Jordi Botet[2], Vesal Taghavian[3]

[1, 3] *Sobhan Oncology (Iran)*
[2] *Brazilian Academy of Pharmacy / JBF Consultant*

GOOD MANUFACTURING PRACTICE: A NEW APPROACH FOR THE 21ST CENTURY

This article describes and analyzes the new approach on good manufacturing practice (GMP) derived from the application of ICH guides Q8, Q9 and Q10. Its practical consequences for the pharmaceutical industry are also evaluated.

Key words: ICH quality guidelines, pharmaceutical quality system, risk management, knowledge management, continual improvement.

FORMULATION OF A QUESTION

Although pharmaceutical industry is considered, by its own personnel, but also by the personnel working in other industrial branches, as a very advanced one, supposed to use the most performing technologies, lately quite a number of experts have started to express serious doubts about that. They have underlined the lack of innovation in the pharmaceutical industry and the very conservative attitude among its personnel. They have also suggested that this cannot be justified on the account of the particular characteristics of the pharmaceuticals and of the regulation that applies to them.

This state of mind has led the American FDA to launch in 2002 an initiative on «GMP for the 21st century», relying on:

- Risk management.
- Politics and standards based on science.
- Integrated quality systems.
- International cooperation.
- A strong protection of public health.
- An increased innovation (quality and innovation are related).

REVIEW OF PUBLICATIONS

International cooperation as stated in the initiative of FDA has been concretized by means of ICH. This organization publishes guidelines belonging to four categories («Guidelines QSEM»):

- Q – «Quality»;
- S – «Stability»;
- E – «Efficacy»;
- M – «Multidisciplinary».

In the first of these categories are published the guidelines which develop the initiative of «GMP for the 21st century»:

- Q7 – Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients
- Q8 – Pharmaceutical development
- Q9 – Quality Risk Management
- Q10 – Pharmaceutical Quality Systems
- Q11 – Development and Manufacture of Drug Substances (chemical entities and biotechnological / biological entities)

Note: Although ICH Q7 guideline preceded the American initiative, it can be put into the group, as it develops GMP for active pharmaceutical ingredients (APIs) and thus, it contributes to tighten control on pharmaceuticals.

The proposed changes tend to draw the pharmaceutical industry closer, as far as it is reasonable, to other branches of industry:

- By allocating resources and taking decisions related to the level of risk;
- By increasing the robustness of pharmaceuticals as a result of a scientific design;
- By developing quality all along the lifecycle;
- By controlling production in real time;
- By implementing a pharmaceutical quality system;
- By managing knowledge;
- By introducing the concept of continual improvement;
- By proposing the same rules of behavior for everybody, authorities and industry.

Q7 – «GMP for active pharmaceutical ingredients»

This guideline has turned into reality the old desire of extending GMP to starting materials too. It is true, that by now only APIs are concerned and that its extension to excipients remains always very problematic, as often the percentage of these substances which is used in the pharmaceutical industry is very low.

© *Nayereh Nikzad, Jordi Botet, Vesal Taghavian, 2012*

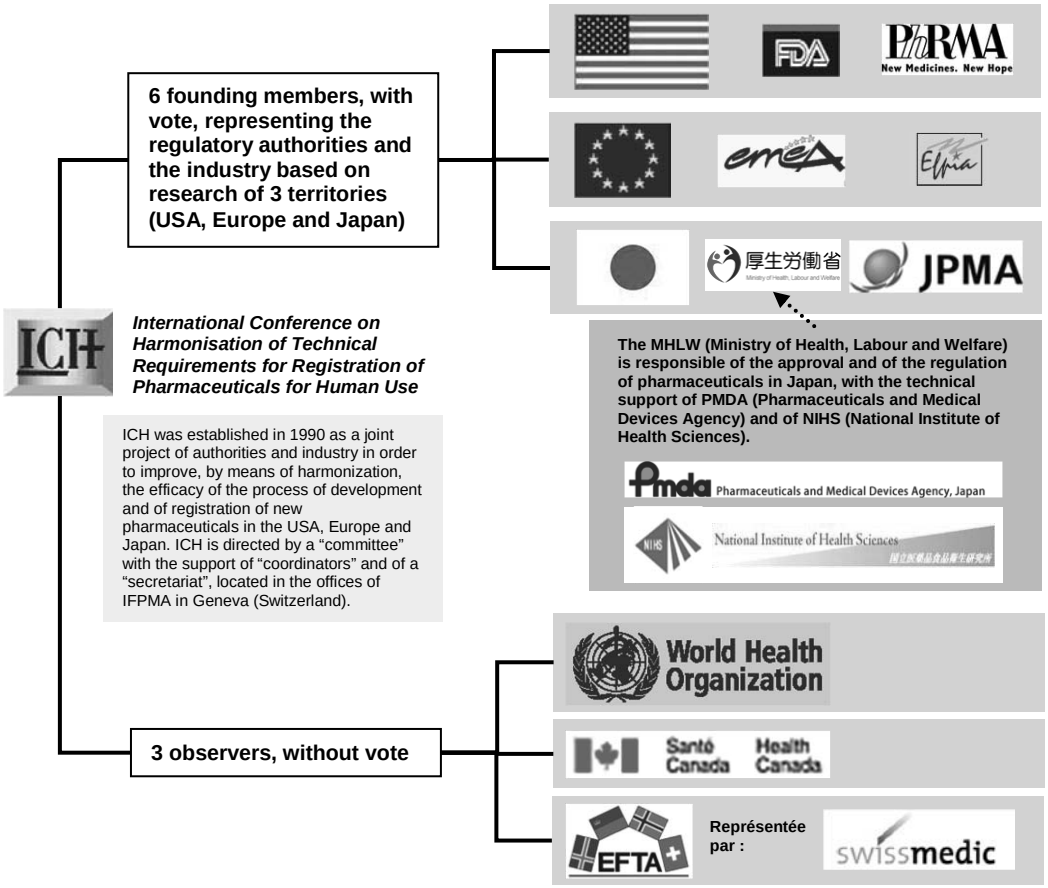


Figure 1. *Organization of ICH*

The contents of this guide are even more updated than traditional GMP, because it is more recent.

Aspects deserving to be underlined

- It contains indications on the scope of application and provides information regarding the starting point from which GMP have to be applied to the process of fabrication of the API.
- Supply chains of starting materials are particularly prone to globalization. To face this problem the guide includes a chapter on agents, brokers, traders, distributors, etc.
- It handles products obtained by culture/fermentation and products for clinical trials too.

Q8 – «Pharmaceutical development»

The goal of pharmaceutical development is conceiving quality products and manufacturing processes capable of producing consistently products with defined characteristics.

This guideline introduces and describes a new approach in order to obtain products with the intended quality. Exactly as it was said that quality cannot be analyzed but it should be manufactured, now it is stated that quality cannot be manufactured if it has not been conceived beforehand.

Aspects deserving to be underlined

- It describes how quality can be designed. Thus, quality is derived from true knowledge, based on science, of products and processes.
- A powerful element in order to conceive quality products is the determination of their critical control points and their monitoring in order to keep them within their acceptance ranges. Or, if the necessary studies on the interaction of these critical quality parameters and attributes are carried out, by the determination of a design space (DS).
- By applying «process analytical technology» (PAT) it is possible to ensure quality in real time.

Q9 – «Quality risk management»

This guideline offers a systematical approach for quality risk management and constitutes a baseline or reference document to be used independently or as a complement for other.

It supplies orientation on the principles and tools of risk management and to the scopes of application as well.

Aspects deserving to be underlined

- It describes the process of quality risk management.

Body	Situation
ICH	**Q7** (initially it was codified as Q7A) **Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients**. Approved: 10/11/2000.
USA (FDA)	Approved: August 2001. (Published in the Federal Register, Vol. 66, No 186, 25 of September, 2001, Pages 49028 - 49029).
Europe (EMEA)	Approved: November 2000 (CPMP/ICH/4106/00). July 2001: Annex 18 to European GMP. October 2005: Annex 18 becomes Part II of European GMP. July 2010: Revision of preface.
Japan (PMDA)	原薬ＧＭＰのガイドライン Approved: 2/11/2001 PMSB Notification № 1200

Figure 2. *History of ICH Q7 guideline*

Organisme	Situation		
ICH	**Q8** **Pharmaceutical development** Approved: 10/11/2005	**Q8(R1)** **Addition of an annex** **(13/11/2008)**	**Q8 (R2)** **Includes the initial Q8 (Part I), the annex (Part II) and also some clarification and the description of the principles of "quality by design»**
USA (FDA)	Approved: May 2006 (Published in the Federal Register, Vol. 71, No 98, Monday, May 22, 2006)		November 2009 (Published in the Federal Register, Vol. 74, No 109, Tuesday, June 9, 2009)
Europe (EMEA)	Approved: May 2006		June 2009 CHMP/ICH/167068/04
Japan (PMDA)	製剤開発に関するガイドライン Approved: 1/9/2006 (PFSB/ELD Notification N° 0901001)		---

Figure 3. *History of ICH Q8 guideline*

- It provides information on the methodology to be used in risk management.
- It enumerates potential applications of quality risk management.

Q10 – «Pharmaceutical quality system»

This guide describes a modern quality assurance system, complementing GMP. Although it is based on ISO 9000 systems, it has been specifically conceived in order to face the particular needs of the pharmaceutical industry.

Aspects deserving to be underlined

- It describes both «risk management» and «knowledge management» as «enablers».
- It involves senior management and defines its responsibilities.
- It considers continual improvement (both of the system and of its performances).
- The system proposed by the guideline comprises all the lifecycle, from development to the product discontinuation, across technological transfer and production.
- It takes into account the management of the purchase of materials and outsourcing.

Q11 – «Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological / biological entities)»

This is a guideline under development (a draft was released in 2011) intended to be the equivalent of Q8 for APIs.

THE PURPOSE OF THE ARTICLE

The implementation of this new approach on GMP is not an easy task. As in any change there are many doubts, both regarding interpretation and application. In order to face this problem ICH has created a task force (ICH Q-IWG: Quality – Implementation Working Group), in which authorities and industry cooperate in order to shed light on the uncertain points and propose practical solutions.

Organisme	Situation
ICH	**Q9** **Quality Risk Management** (Approved: 9/11/2005)
USA (FDA)	June 2006 (Published in the Federal Register, Vol. 71, No 106, pages 32105-32106, June 2, 2006)
Europe (EMEA)	January 2006 EXT/24235/06 March 2008 (Annex 20 to European GMP)
Japan (PMDA)	品質リスクマネジメントに関するガイドライン 1/9/2006 (PFSB/ELD Notification n° 0901004)

Figure 4. *History of ICH Q9 guideline*

Body	Situation
ICH	**Q10** **Pharmaceutical Quality Systems** (Approved : 4/6/2008)
USA (FDA)	April 2009 (Published in the Federal Register, Vol. 74, No 66, pages 15990-15991, April 8, 2009)
Europe (EMEA)	July 2008 CHMP/ICH/214732/07 (Possibly it will become annex 21 to European GMP)
Japan (PMDA)	医薬品品質システムに関するガイドライン 19/2/2010 (PFSB/ ELD Notification No. 0219-1 & PFSB/ NCD Notification No. 0219-1)

Figure 5. *History of ICH Q10 guideline*

Let us then analyze the main changes proposed by these ICH guides:

1st – A new quality paradigm

Quality is developed and monitored using a scientific approach all along the lifecycle of the product / process within a quality management system.

The three ICH guidelines, Q8, Q9 and Q10, should be implemented conjointly in all the stages of the lifecycle and can be used both by the regulatory bodies and by the industry.

A robust pharmaceutical quality system, with an appropriate risk and knowledge management, ensures quality during the entire lifecycle.

According to ICH Q8 guideline «quality by design» (QbD) can be defined as a systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management.

By saying «quality by design» it is emphasized that quality only exists if the product/process has been developed in a scientific way, that is, by establishing and understanding all the factors on which depends quality. Without that, quality will not exist, even if there is an increase in monitoring and analysis. In order to control quality it is necessary to create it previously.

2nd – Design space

It is defined as the multidimensional combination and interaction of input variables (e.g., material attributes) and process parameters that have been demonstrated to provide assurance of quality. The quality risk management approach will ensure its robustness (severity, impact on the attribute, probability of presentation, capacity of detection of significant variations).

The definition of a design space increases the flexibility in the production, because within it there are no changes. Any movement in the design space and alteration of non critical variables should be managed by the change management system. Only when one goes out from this space there is really a change requiring a modification of the authorization.

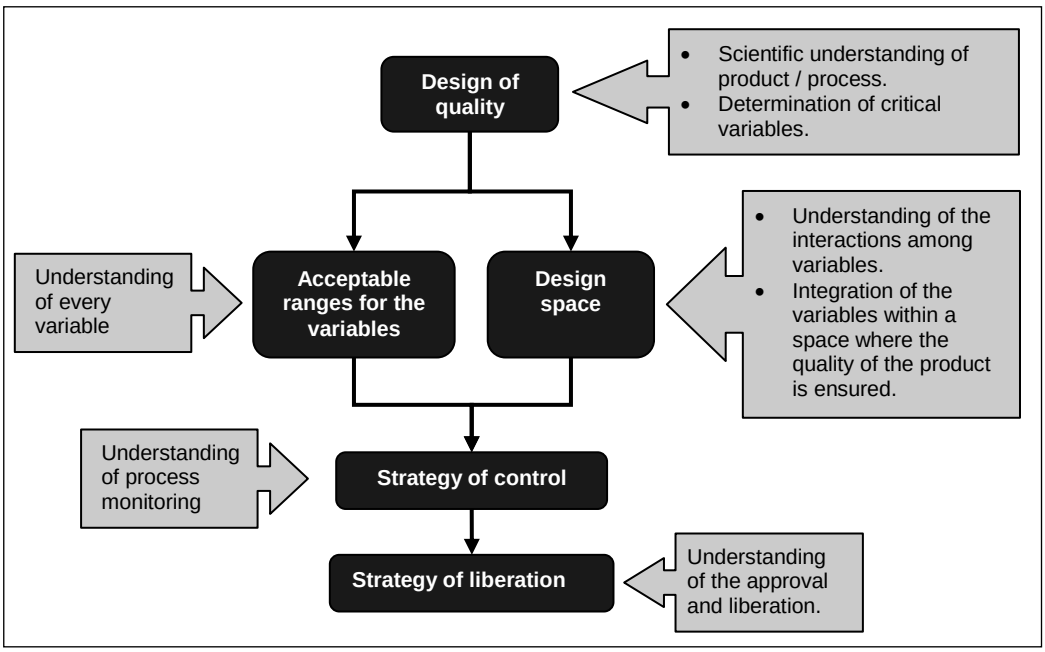


Figure 6. *The new approach regarding quality assurance*

It has to be kept in mind that design space is not compulsory and it can be substituted by the determination of the acceptable ranges for the critical variables.

3rd – Control strategy

It can be defined as a planned set of controls, derived from current product and process understanding that assures process performance and product quality.

Every process and product has its own control strategy, which can have different outlines: in process essays, finish product control, real time release testing (RTRT).

4th – Liberation strategy

It is a consequence of the control strategy. When control is based on analysis, the liberation of the product will be related to the analytical results. When there is a continuous process monitoring with real time information (such as, e. g. by means of process analytical technology – PAT) real time liberation will be possible without final product analysis, following the well-known approach of parametric liberation of sterilized products.

5th – Pharmaceutical quality system

Guideline ICH Q10 proposes a model of pharmaceutical quality system (PhQS) valid for all the stages of the life-cycle.

This PhQS can be applied both to APIs and to pharmaceuticals. It has to be structured and to be adequate for each stage of the life-cycle. It has to be adapted to the particular conditions of each company and to the real situations of every day.

Senior management has to show its commitment with the PhQS:

- By allocating the necessary resources for the implementation and maintenance of the system.
- By demonstrating visible support for the system.
- By ensuring connection among the different functions (quality, development, production, out-sourcing, engineering, purchase).
- B participating in the reviews of performance (of the PhQS, of the processes and of the products).

Although this model of PhQS goes beyond GMP (whereas the PhQS covers all the stages of the life-cycle, the scope of application of GMP does not comprise the development stage, only the manufacture of investigational pharmaceutical products), the regulatory authorities are not intending to create new requirements.

The PhQs possesses two «enablers»:

6th – Risk management

Risk zero does not exist. Consequently every process has its own amount of risk of not possessing the purported quality. Thus, it is necessary to study it in order to know its nature and importance, as this allows for its control and thanks to the continual improvement it can be reduced.

Risks can be anticipated, prevented and controlled by means of a continuous procedure. The level of effort, formality and of documentation should be related to the level of risk.

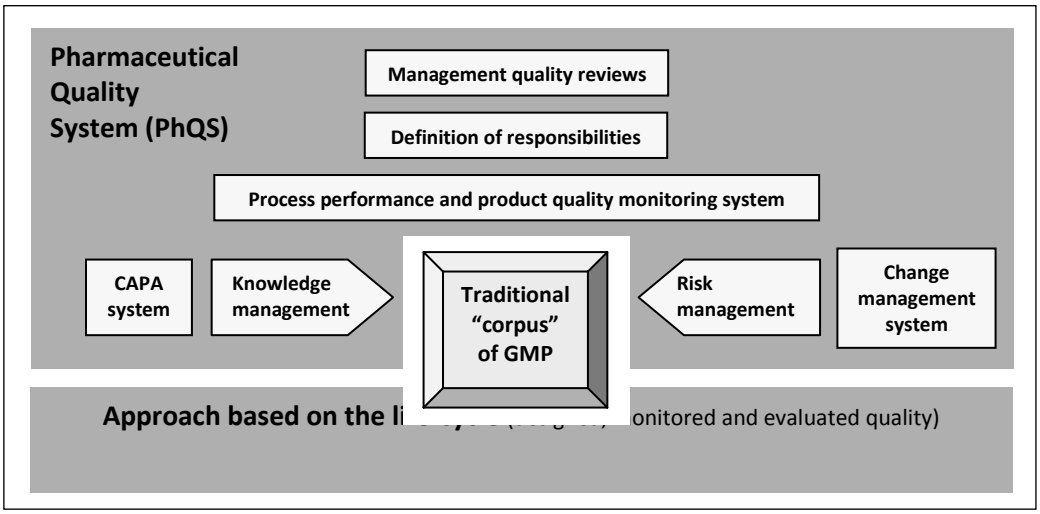


Figure 7. *The Pharmaceutical Quality System (PhQS)*

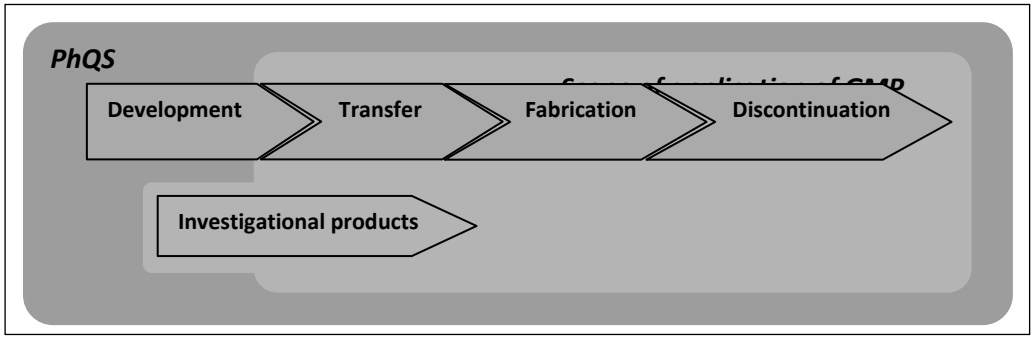


Figure 8. *GMP and the PhQS*

7th – Knowledge management

It can be defined as a systematic approach to acquiring, analyzing, storing, and disseminating information related to products, manufacturing processes and components.

This system handles information valuable for the company in order to put it at the disposal of personnel. Without knowledge, risk management and improvement become impossible.

8th – Continual improvement

While respecting the contents of the registration file, as new knowledge on the products and processes is gathered it is possible to improve control and diminish risk.

All the elements composing the PhQS provide information which can be used to improve the system. Improvement is tightly linked to change management, which ensures that changes will not have unwanted consequences.

Continual improvement can derive from:

Management reviews of the PhQS (measure of the degree of attainment of the quality objectives, evaluation of the indicators of the effectiveness of processes, audits, etc.);

Process monitoring;

Process evaluation;

Etc.

9th – Some differences between the approaches of the USA and Europe

Even if the final result should be the same, there are some differences of approach between both sides of the Atlantic:

While in the USA this change in approach has been clearly expressed, in Europe it appears just as a series of modifications/additions to existing GMP.

In the USA all these modifications are considered as elements of the same puzzle, contributing to the implementation of the new approach. There is not a European equivalent of «GMP for the 21st century» and consequently among the personnel of the pharmaceutical industry the perception of an important global change remains rather misty.

GMP of the USA, mainly 21 cfr parts 210 and 211, just describe basic requirements and thus re-

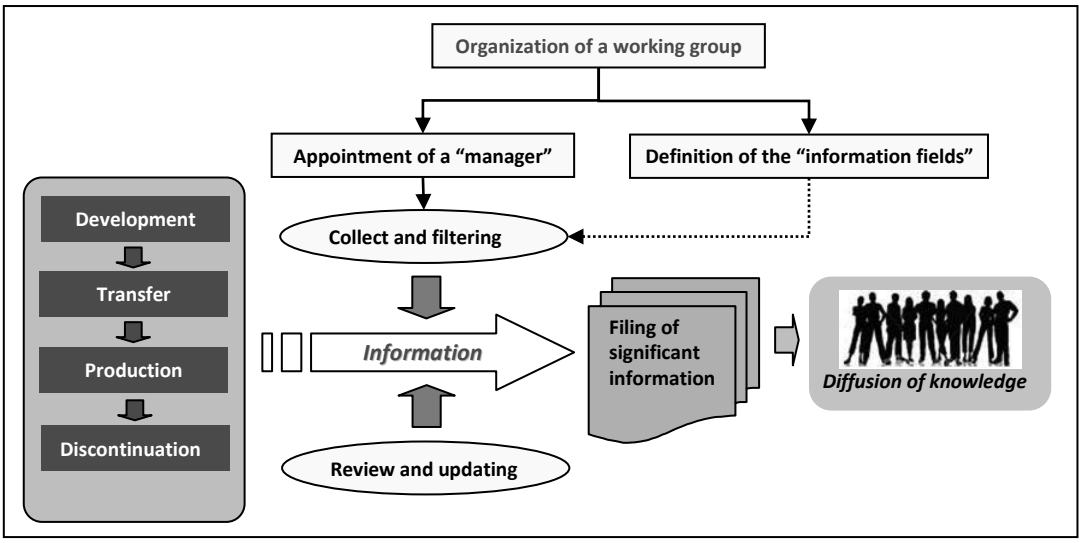


Figure 9. *Knowledge management*

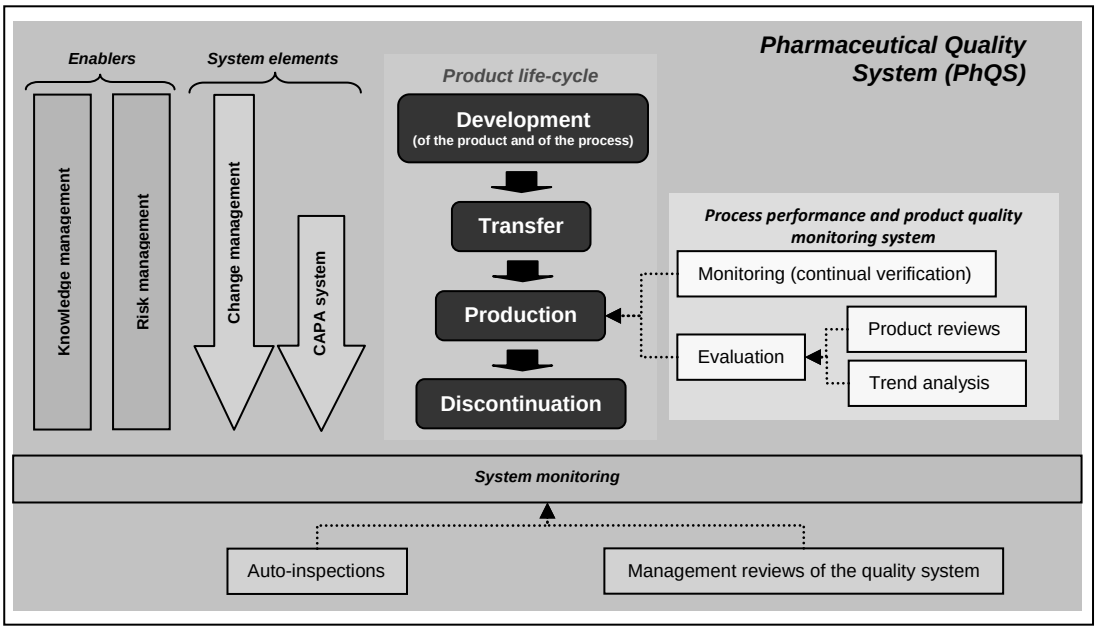


Figure 10. *The control strategy of the 21st century*

main practically unmodified, whereas FDA guidelines, which represent the current point of view of the agency, develop the GMP for the 21st century. In Europe GMP covers both aspects in one guide, which is composed of two general parts and specialized annexes. This implies that European GMP is frequently modified.

RESULTS OF RESEARCH AND DISCUSSION

The inconveniences of the classical system of «quality by analysis» are evident, from both points of view, logistical (results are only known when the manufacturing process is finished and this means that a whole batch can be lost if considered out of specifications) and technical (are collected samples true representatives of the batch?). In the system applied during the second half of the 20th century, and still in use, which is based on «manufactured quality», it is fundamental to develop «the right procedure» which it then formalized as a SOP and validated by the verification of a certain number of batches (usually three). The exact repetition of the process should ensure of a steady quality. Deviations are mastered by means of the change management system and by performing revalidations.

In the beginning of the 21st century the limitations of this model are quite evident. Thus, for instance, the insufficient knowledge of the product neither allows for the assurance of its quality, even if it has been carefully produced, nor for the understanding of the real significance of a deviation from the SOP. This is why, validation is a

much debated subject (is it acceptable to extend the good performance of a limited number of lots to all the lots which are subsequently manufactured?). Furthermore, it has to be born in mind that GMP indicates that to achieve the quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented system of Quality Assurance incorporating Good Manufacturing Practice, Quality Control and Quality Risk Management (European GMP, chapter 1).

CONCLUSIONS

The initiative of the FDA on «GMPs for the 21st century» and its development by ICH through its guidelines Q8, Q9 and Q10 propose a new model with an increased quality assurance, because:

- Quality is built and controlled, but also designed (QbD – «quality by design»), and thus, all the elements influencing quality are well known;
- The control on the process is quite real (monitoring = continuous validation) and no more a hypothetic one (prospective validation);
- The responsibility of senior management is well established, even in the area of GMP;
- All the stages of the life-cycle of a product are well linked, and that supposes exchange and use of knowledge («knowledge management»);
- Problems are identified in a proactive way (CAPA system, evaluation, reviews);
- Dangers are identified and their respective risks evaluated and this allows for their control («risk management»).

It is however evident that in order to obtain the purported benefits it is necessary:

- Use in an effective way an approach based on science and risk for the quality;
- Eliminate useless activities in order to «free» resources for the useful activities. This is perfectly possible in fields of activity such as, for instance, qualification and validation, quality control, knowledge management, quality assurance, documentation, etc.

All in all it is necessary to act less and think more = analyze before doing.

REFERENCES

1. Botet, J. Los sistemas de calidad farmacéutica del siglo XXI. RCN Editora Ltda. São Paulo, 2008. (http://www.racine.com.br).
2. ICH. Pharmaceutical development. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q8(R2). 2009. (http://www.ich.org).
3. ICH. Quality risk management. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q9. 2005. (http://www.ich.org).
4. ICH. Pharmaceutical quality system. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Q10. 2008. (http://www.ich.org).
5. Moretto, L.D. & Calixto, J. Estrutura do novo Sistema da Qualidade para a Indústria Farmacêutica. Sindusfarma. São Paulo. 2009. (http://www.sindusfarma.org.br).
6. US FDA. Pharmaceutical CGMPS for the 21st century - A risk-based approach. Final report. 2004. (http://www.fda.gov).
7. US FDA. Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations. Guidance for Industry. 2006. (http://www.fda.gov).

УДК658.562

Найерен Никзад, Жорді Ботет, Весал Тагнавіан.

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА: НОВЫЙ ПОДХОД В ТЕЧЕНИЕ 21-ГО СТОЛЕТИЯ

Эта статья описывает и анализирует новый подход по надлежащей производственной практике (GMP), полученной из приложения ICH, ведет Q8, Q9 и Q10. Оценены практические последствия этого подхода для фармацевтической промышленности.

Ключевые слова: ICH директива качества, фармацевтическая система качества, риски управления, управление знаниями, постоянное усоверше-нствование.

Адреса для листування:
Бразильская академия фармации
jbotetfregola@gmail.com

Надійшла до редакції:
12.03.2012

УДК 657.1:006.032

В.О. Лебединець

Національний фармацевтичний університет

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОЦЕСНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВНУТРІШНІХ АУДИТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ СИСТЕМ ЯКОСТІ

У статті доведена актуальність питання підвищення результативності внутрішніх аудитів фармацевтичних систем якості вітчизняних виробників лікарських засобів. Обґрунтовані переваги, які забезпечуються організацією внутрішніх аудитів, орієнтованих на процеси системи якості, а не на структурні підрозділи підприємства. Запропоновані питання, які слід розкривати при проведенні таких аудитів; сформульовані рекомендації щодо їх організації.

Ключові слова: фармацевтична система якості, фармацевтичне підприємство, GMP, ICH Q10, ISO 9001, ISO 19011, процесно-орієнтовані аудити.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Відповідно до ідеології стандарту ISO 9001, внутрішні аудити (ВА) повинні бути одним з найважливіших інструментів для оцінювання функціонування системи управління якістю (СУЯ) [11, п. 8.2.2]. Для вищого керівництва ВА повинні бути незалежним джерелом об'єктивної інформації про стан функціонування процесів та структурних підрозділів підприємства. Свідченням важливості ВА є те, що процедура їх проведення входить до числа шести обов'язкових документованих процедур, що вимагаються стандартом ISO 9001. Крім того, стандарт вимагає систематичного аналізування результатів аудитів вищим керівництвом на тому ж рівні, що й даних про потреби споживачів або результативності процесів [11, п. 5.6.2]. Все це демонструє, що ставитися до розробки методики і опрацювання методів здійснення ВА слід максимально відповідально.

Проведення ВА (самоінспекцій) для фармацевтичних підприємств (ФП) є однією з обов'язкових вимог Належної виробничої практики (GMP) [3, 5, 7, 8, 10]. Так, у чинній в Україні Настанові з GMP [8] зазначається, що ВА мають метою контроль відповідності принципам і виконання правил GMP, а також винесення пропозицій стосовно необхідних запобіжних та коригувальних дій.

Однак, у наших попередніх публікаціях [4, 6, 7] було показано, що на вітчизняних ФП проведення ВА часто перетворюється на формальні дії, які виконуються значною мірою для задоволення вимог наглядових органів, ніж для реально усвідомлених власних потреб. Особливо очевидним це стає через кілька циклів проведення ВА, коли всі істотні невідповідності СУЯ виявлені, а необхідні коригування й коригувальні дії здійснені. За таких умов традиційні аудити (аудити перевірки відповідності загальним нормативним вимогам) стають малоефективними, адже часто основним результатом цих аудитів є виявлення дрібних і формальних невідповідностей, основна частина яких стосується некритичних недоліків у документації [2, 12].

Виявлення подібних невідповідностей, як правило, не виправдує витрат на ВА і не може вважатися дійсною метою їх проведення. При цьому також знижується мотивованість внутрішніх аудиторів, які не бачать сенсу у таких перевірках, і погіршується відношення до ВА всього персоналу підприємства, який починає бачити в аудитах лише втрату свого робочого часу і можливі адміністративні санкції з приводу знайдених дрібних помилок. Втім, самим негативним моментом у таких ситуаціях є втрата зацікавленості вищого керівництва у результатах аудитів, які зовсім не виправдовують сподівань через відсутність в аудиторських звітах будь-якої цінної інформації для прийняття управлінських рішень з оптимізації діяльності підприємства.

Іншою важливою проблемою, притаманною традиційній методиці проведення аудитів, є труднощі у забезпеченні їхньої позитивної спрямованості. Хоча у профільній літературі з менеджменту якості завжди підкреслюється

© В.О. Лебединець, 2012

неприпустимість будь-якого покарання співробітників за невідповідності, виявлені в їх роботі (вважається, що основна частина причин таких невідповідностей полягає у неоптимальній організації праці і відноситься до компетенції керівництва), це далеко не завжди практикується на вітчизняних підприємствах. Дійсно, при аудиті, спрямованому тільки на перевірку відповідності, найкращим варіантом для керівника об'єкта аудиту (найчастіше – структурного підрозділу) є відсутність будь-яких задокументованих невідповідностей, адже їх фіксація може мати для нього тільки негативний характер. До того ж, внутрішні аудитори зацікавлені у тому, щоб зареєструвати певні невідповідності (хоча б просто для підтвердження власної компетентності). Таким чином, основа для конфлікту інтересів між аудиторами й об'єктом аудиту закладена самою традиційною методикою проведення ВА.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Загальні вимоги до аудитів СУЯ взагалі і фармацевтичних систем якості (ФСЯ) зокрема наведені у нормативних документах різних рівнів [1, 8, 11]. Прикладні аспекти даної проблематики досліджуються в основному іноземними авторами (Steinborn, M ller K., Robertson B., O'Hanlon T., Weinman T., Schlickman J., Juran J., Blanton G. тощо) і деякими українськими та російськими науковцями (М.З. Світкіним, О.В. Трофімовим, Р.С. Бейсовою, О.Є. Ніфант'євим, В.В. Єфімовим, А.М. Тумановою, С.В. Пономарьовим, С.В. Міщенко, Ю.В. Підпружниковим та ін.) [10, 12], однак, як було зазначено у наших попередніх статтях [2,4,6,7], опубліковані матеріали в основному носять роз'яснювальний чи навчальний характер і представляють собою авторські рекомендації стосовно виконання нормативних вимог до проведення самоінспекцій на ФП чи ВА СУЯ без прив'язки до конкретної галузі. У наших публікаціях ми торкалися проблем визначення причин низької результативності аудитів на вітчизняних ФП, пропонували можливі засоби її підвищення, у тому числі – досліджували підходи до планування ВА на основі оцінки ризиків тощо. Однак, питання вибору концепції і методів проведення ВА досі не розглядалися.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Методика проведення ВА визначає не лише витрати часу і трудомісткість підготовки до аудиту, а й значною мірою – цінність аудиторських звітів. У той же час, нормативні вимоги не передбачають якоїсь конкретної концепції проведення ВА, припускаючи вільний вибір самої організації стосовно визначення частоти, обсягу і глибини перевірок, а також застосовних методів аудиторської роботи [3]. Цей факт є причиною того, що на більшості вітчизняних ФП об'єктами ВА є структурні підрозділи підприємства (а не процеси СУЯ), обсяги аудитів приблизно однакові для всіх об'єктів, періодичність ВА не перевищує одного-двох разів на рік [2, 7], а техніка аудитів, в основному, запозичена у зовнішніх аудиторів, які здійснюють сертифікаційні (діагностичні, наглядові) аудити і мають принципово різні з внутрішніми аудиторами цілі й задачі. При цьому своєю основною метою внутрішні аудитори вважають пошук невідповідностей (на багатьох підприємствах за кількістю зафіксованих невідповідностей навіть оцінюється результативність процесу ВА), а питання для чек-листів (опитувальних листів) складаються таким чином, щоб максимально полегшити роботу аудиторів (часто форма таких листів нагадує анкету з полями для відповідей "так" і "ні", щоб після проведення аудиту підрахувати їх кількість, яка сама по собі є абсолютно неінформативною). Такі підходи до проведення ВА майже не дають корисного результату і згодом перетворюють аудити у зайвий процес [2,4,7,12].

На наш погляд, поряд з іншими, зазначеними раніше причинами низької результативності ВА ФП, слід відокремити одну з основних: відсутність орієнтованості внутрішніх аудитів на процеси СУЯ. Дійсно, побудова СУЯ ФП (ФСЯ) на основі процесної методології [9,11] логічно передбачає і процесну орієнтацію при здійсненні її перевірок, адже сама процесна архітектура такої системи може бути адекватно проаналізована на предмет результативності лише в межах визначених процесів і на їх стиках. Проведення аудитів структурних підрозділів (так званих «функціонально-орієнтованих» аудитів) в межах СУЯ, сформованої на основі процесного підходу, навіть теоретично виглядає необґрунтованим, а практика тільки підтверджує їх незначну цінність як джерела інформації для постійного удосконалення діяльності.

При цьому методологія процесно-орієнтованих аудитів досі кінцево не сформувалася, а деякі розрізнені спроби налагодити такі аудити на вітчизняних ФП не можна вважати системними і тому цілком успішними, адже впровадження процесного підходу взагалі викликає чимало проблем.

Виходячи з цього, дослідження в області описаної проблематики і розробка пропозицій щодо організації процесно-орієнтованих аудитів ФСЯ представляє виражений науково-практичний інтерес.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Враховуючи визначену вище актуальність оговореного питання, метою нашої роботи стало дослідження підходів до налагодження процесної спрямованості ВА в межах фармацевтичної системи якості.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для планування аудитів ФП має розробити програму аудитів, реалізація якої сприятиме визначанню результативності ФСЯ і її постійному удосконаленню за рахунок вжиття коригувальних і запобіжних дій. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 встановлює конкретні об'єкти самоінспектування: вимагається регулярно досліджувати приміщення, обладнання, документацію, технологічний процес, контроль якості, дистрибуцію лікарських засобів, питання, що стосуються персоналу, заходи щодо роботи з рекламаціями та щодо відкликань, а також саму діяльність з самоінспектування [8]. Однак при цьому слід усвідомлювати, що виконання вимог до всіх цих та інших об'єктів аудиту є *результатом* реалізації відповідних процесів ФСЯ. Отже, застосовуючи процесну ідеологію, закладену у стандартах ISO серії 9000, слід вважати, що перевірка виконання вимог як результату певної діяльності не буде давати таку цінну інформацію, як перевірка власне самої діяльності. Цим розумінням необхідно завжди користуватися при плануванні й проведенні аудитів, адже лише таким чином можна забезпечити їх постійну результативність.

Для того, щоб пояснити логіку і переваги процесної орієнтованості аудитів, слід звернутися до стандарту ISO 9001, де описана загальна методологія побудови процесної СУЯ. У стандарті проілюстровано циклічний характер функціонування системи взаємопов'язаних процесів, з яких має складатися СУЯ [11]. Крім того, стандартом зазначається, що до всіх процесів СУЯ можна застосовувати методологію, відому як цикл «PIan-Do-Check-Act» (PDCA) («Плануй-Виконуй-Перевіряй-Дій»). Цикл PDCA у стандартах ISO серії 9000 описується як сукупність послідовно виконуваних фаз в межах кожного процесу, що обумовлює можливість управління процесом через зворотній зв'язок.

Згідно із Настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 (ICH Q10) [9], ФСЯ має включати такі елементи, як моніторинг функціональних характеристик процесу та якості продукції, коригувальні та запобіжні дії, управління змінами, аналізування з боку керівництва тощо. На нашу думку, всі ці та інші вимоги можуть виконуватись на постійній основі лише через впровадження дієвих механізмів управління за зворотним зв'язком, тобто через реалізацію методології PDCA.

Таким чином, складаючи програми і плани ВА, слід орієнтуватися на процеси ФСЯ, а не на структурні підрозділи. Тоді об'єктами аудитів будуть окремі процеси, включаючи їх входи і виходи (точки взаємодії з іншими процесами, які і є найбільш проблемними зонами на будь-якому підприємстві). Проводячи аудит в межах окремого процесу, можна більш конкретно визначити сферу аудиту, його мету, і головне – критерії аудиту. З'являється можливість більш цілеспрямовано і повно складати питання для чек-листа, докладно окреслюючи "маршрут" аудиту, який може бути як прямим, так і зворотнім. Наприклад, підготовлюючи аудит процесу забезпечення людськими ресурсами, можна за допомогою заздалегідь складених для чек-листа питань простежити всі дії, передбачені відповідною процедурою: від одержання заявки до підбору кадрів і реєстрації інформації про здобуті знання, навички й досвід робітника. При цьому можна відібрати "об'єкт" реалізації процесу (конкретного співробітника) і простежити шлях його прийому на роботу включаючи процедури відбору, атестації, навчання тощо. Також можна змоделювати будь-яку ситуацію на вході процесу і перевірити правильність дій його виконавців у такому "віртуальному" випадку. Все це дає корисну інформацію, адже дозволяє оцінити як власне спроможність перевіреного процесу досягати поставлених цілей, так і його взаємодію з внутрішніми замовниками, що є дуже важливим моментом.

На наш погляд, однією з найбільш значних переваг, що забезпечують процесно-орієнтовані аудити, є можливість простежувати фактичну реалізацію методології PDCA в межах кожного процесу, який піддається аудиту. Так, в ході аудиту можна оцінити виконання всіх фаз циклу PDCA – від планування до вжиття дій з метою удосконалення процесу. Приблизний узагальнений набір питань, що нами пропонується розкривати в ході аудиту кожного процесу ФСЯ, наведений нижче:

Plan: як відбувається ініціація процесу і його взаємозв'язок з іншими процесами ФСЯ? Яким чином, на який час, ким і на основі яких даних встановлюються цілі і формулюються задачі для персоналу, як розподіляються повноваження й відповідальність між виконавцями процесу і як здійснюється їх інформування, як забезпечується виділення ресурсів, необхідних для реалізації процесу? Як результати заходів з поліпшення, вжитих на минулих циклах реалізації процесу, застосовуються при плануванні?

Do: яким чином реалізуються всі заплановані заходи, тобто як власне здійснюються процедури виконання процесу на практиці?

Check: яким чином, ким, коли, за якими показниками і за якими критеріями здійснюється вимірювання, моніторинг і аналізування процесу та його результатів? Яким чином визначається ступінь задоволеності внутрішніх споживачів? Як можна довести адекватність і повноту контрольованих показників результативності процесу та здійснюваних для цього заходів? Яким чином реєструються невідповідності? Як формуються звіти щодо функціонування процесу? Яким чином здійснюється інформування керівників інших процесів та вищого керівництва?

Act: яким чином визначаються і реалізуються коригування й коригувальні дії в рамках процесу? Як розробляються і як вживаються заходи щодо постійного поліпшення показників функціонування процесу (у тому числі – заходи з мінімізації визначених ризиків, запобіжні дії тощо)? Яким чином відстежуються й оцінюються результати вжитих заходів?

Як видно з наведеного вище, питання, що мають розкриватися в ході аудиту, носять системний характер. Саме через це результати аудитів будуть свідчити про стан системи організації робіт і тим самим будуть спроможні виявляти «системні помилки» в діяльності підприємства, а не дрібні недоліки у роботі окремих виконавців.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

Виходячи з вищевикладеного, можна зробити висновки, що реалізована сьогодні на більшості ФП практика виконання функціонально-орієнтованих ВА не дає скільки-небудь корисних результатів, адже не узгоджується з принципом процесного підходу, на основі якого мають будуватись СУЯ взагалі та ФСЯ зокрема. Поряд з іншими недоліками, які можна виявити у процесі і процедурах ВА переважної кількості вітчизняних ФП, відсутність процесної орієнтованості при плануванні й проведенні ВА є однією з ключових проблем. Втім, на фоні загальних труднощів, якими супроводжується реалізація процесного підходу при формуванні СУЯ на підприємствах країн пострадянського простору, така ситуація не виглядає неочікуваною і непередбачуваною.

Запропонований нами підхід до здійснення ВА, орієнтованих на процеси ФСЯ, має обґрунтовані переваги, адже забезпечує суттєве зростання цінності аудиторських звітів з точки зору виявлення й оцінювання спроможності впровадженої на підприємстві ФСЯ вирішувати покладені на неї задачі і досягати сформульовані цілі.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. ISO 19011:2011 Guidelines for auditing management systems.
2. Lebedinets V.A. Specific character of the process-focused QMS-audits / V.A. Lebedinets, K.H. Möller // Матеріали Всеукраїнського конгресу "Сьогодення та майбутнє фармації" (16-19 квітня 2008 р. м. Харків) / Ред. кол.: В.П. Черних та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2008. – С. 518.
3. Steinborn L. GMP/ISO Quality Audit Manual for Healthcare Manufacturers and Their Suppliers. Sixth Ed, Vol. 2: Regulations, Standards, and Guidelines. – N.Y. : CRC Press, 2005. – 448 p.
4. Лебединець В.О. Актуальність процесно-орієнтованих аудитів систем управління якістю / В.О. Лебединець, О.Ю. Береговенко // Тези доп. II наук.-практ. конф. "Управління якістю в фармації" (25 травня 2007 р., м. Харків). – Х.: Вид-во НФаУ, 2007. – С. 26.
5. Лебединець В.О. Аудит якості // Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. : В.П. Черних. 2-ге вид., доповн. - К.: МОРІОН, 2010. – С. 139-140.
6. Лебединець В.О. Організація внутрішніх ризик-орієнтованих аудитів фармацевтичної системи якості / В.О. Лебединець, С.М. Коваленко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 2(22). – С. 21-26.
7. Лебединець В.О. Підвищення результативності внутрішніх аудитів систем управління якістю фармацевтичних підприємств / В.О. Лебединець, Св.М. Коваленко // Вісник фармації. – 2011. – №1(65) – С. 56-58.
8. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 – [Чинний від 2011-10-03]. – К. : МОЗ України, 2011. – 280 с. – (Настанова).
9. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) : СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 – [Чинний від 2011-10-03]. – К. : МОЗ України, 2011. – 30 с. – (Настанова).
10. Нифантьев О.Е. GMP – надлежащая производственная практика в вопросах и ответах. Вып. 3. Самоинспекция. – М. : Blok West Holding, 2003. – 144 с.
11. Системи управління якістю. Вимоги : ДСТУ ISO 9001:2009 – [Чинний від 2009-09-01]. – К.: Держспоживстандарт України, 2009. – 28 с. – (Національний стандарт України).
12. Якушев М.В. Проблемы внутреннего аудита // Методы менеджмента качества. – 2004. – № 4. – С. 47-48.

УДК 657.1:006.032

В.А. Лебединец

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЦЕССНОй МЕТОДОЛОГИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВНУТРЕННЕГО АУДИТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ КАЧЕСТВА

В статье доказана актуальность вопроса повышения результативности внутренних аудитов фармацевтических систем качества отечественных производителей лекарственных средств. Обоснованы преимущества, которые обеспечиваются организацией внутренних аудитов, ориентированных на процессы системы качества, а не на структурные подразделения предприятия. Предложены вопросы, которые следует раскрывать при проведении таких аудитов; сформулированы рекомендации по их организации.

Ключевые слова: фармацевтическая система качества, фармацевтическое предприятие, GMP, ICH Q10, ISO 9001, ISO 19011, процессно-ориентированные аудиты.

UDC 657.1:006.032

V.A.Lebedinets

APPLICATION OF PROCESS METHODOLOGY AT CARRYING OUT OF INTERNAL AUDIT OF PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEMS

In article, the urgency of a question of increase of productivity of internal audits of pharmaceutical quality systems of domestic drugs producers is proved. Advantages which are provided with the organization of the internal audits focused on quality system processes, instead of on structural divisions of the enterprise are proved. Questions which should be opened at carrying out of such audits are offered; recommendations about their organization are formulated.

Key words: pharmaceutical quality system, pharmaceutical enterprise, GMP, ICH Q10, ISO 9001, ISO 19011, process-focused audits.

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Каф. управління якістю НФаУ
Тел.: (057) 685671

Надійшла до редакції:
11.04.2012

УДК 615. 12 : 658

О.В. Посилкіна, А.П. Підгорська

Національний фармацевтичний університет

АНАЛІЗ ФАКТОРІВ ВПЛИВУ НА СТАН ЛОГІСТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ПРОМИСЛОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

У статті проаналізовані фактори впливу на стан логістичної діяльності промислових фармацевтичних підприємств (ФП). Інформаційною базою дослідження стали результати анкетування провідних спеціалістів фармації. На підставі отриманих результатів виділено групи найбільш впливових факторів на розвиток логістичної діяльності вітчизняних ФП. Запропоновано алгоритм дослідження впливу факторів на стан логістичної діяльності ФП. Обґрунтовано перспективні напрямки удосконалення логістичної діяльності ФП, які підтверджують необхідність впровадження логістичного аудиту (ЛА) в умовах побудови систем управління якістю на промислових ФП.

Ключові слова: логістична діяльність, логістичний аудит, система управління якістю, фактори впливу.

ВСТУП

Розвиток логістики в Україні відбувається повільно, оскільки для комплексного та практичного застосування цієї науки необхідний відповідний рівень економічного розвитку національної економіки. Керівництво ФП здебільшого вдається до логістичних рішень, які стосуються лише окремих ланок діяльності або окремих логістичних функцій. Дуже рідко можна зустріти системне застосування логістичних підходів, що націлено на збалансоване управління всіма потоковими процесами.

Фармацевтичний ринок зараз дуже стрімко розвивається, тому застосування логістичних інструментів управління повинно стати необхідним елементом ведення бізнесу для промислових ФП. Результати досліджень наукових публікацій щодо зацікавленості підприємств різних галузей економіки у логістичного менеджменту наведені на рис.1 [1, 3].

За висновками експертів найбільш зацікавленими у впровадженні логістичного менеджменту у власну діяльність є підприємства торгівлі (20,9%), натомість підприємства фармацевтичної галузі посідають останнє місце у цьому рейтингу (3,3%). Отже, в сучасних умовах керівництву вітчизняних ФП слід приділяти більшу увагу застосуванню інструментів логістики. Одним з найбільш дієвих інструментів логістичного менеджменту фахівці вважають ЛА, необхідним етапом якого є дослідження факторів, які впливають на різні аспекти логістичної діяльності.

Рис. 1. *Кількість підприємств, зацікавлених у впровадженні логістичного менеджменту за галузями економіки (у %)*

Досвід провідних фармацевтичних компаній світу свідчить про те, що нехтування процедурою аналізу факторів впливу на ефективність і результативність логістичної діяльності або його епізодичний характер призводять до збільшення логістичних витрат і обумовлюють загрозу не досягнення ФП поставлених завдань.

Під час формування стратегії ефективного розвитку ФП при переході на міжнародні стандарти якості особливо необхідно враховувати вплив різних факторів на стан логістичної діяльності, оскільки належний характер закупівлі субстанцій і матеріалів та готових ЛЗ, умови їх транспортування, складування, зберігання та ін. суттєво впливають на якість фармацевтичної продукції і рівень задоволення потреб споживачів. Запобігання або послаблення дії дестабі-

© О.В. Посилкіна, А.П. Підгорська, 2012

лізуючих факторів, врахування і посилення дії позитивних чинників на логістичну діяльність є важливим завданням ЛА, який націлений на ефективне управління потоковими процесами, оптимізацію логістичних витрат, збільшення прибутку, досягнення конкурентних переваг ФП та зміцнення їх ринкових позицій.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ПУБЛІКАЦІЙ

Окремі аспекти управління логістичною діяльністю вітчизняних ФП в певній мірі висвітлені в роботах Б.П. Громовика, О.П. Гудзенка, В.А. Загорія, З.М. Мнушко, О.В. Посилкіної, С.В. Барнатович, О.Ю. Горбунової, Л.П. Дорохової, С.А. Куценка, Р.В. Сагайдак-Нікітюк [1, 2, 4, 7, 8].

ВИДІЛЕННЯ НЕВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Визначаючи важливість і практичне значення напрацювань щодо дослідження проблем підвищення ефективності логістичної діяльності ФП, слід зазначити, що питання визначення та відбору факторів (внутрішніх і зовнішніх) та оцінка вагомості їх впливу на цю діяльність залишаються не дослідженими.

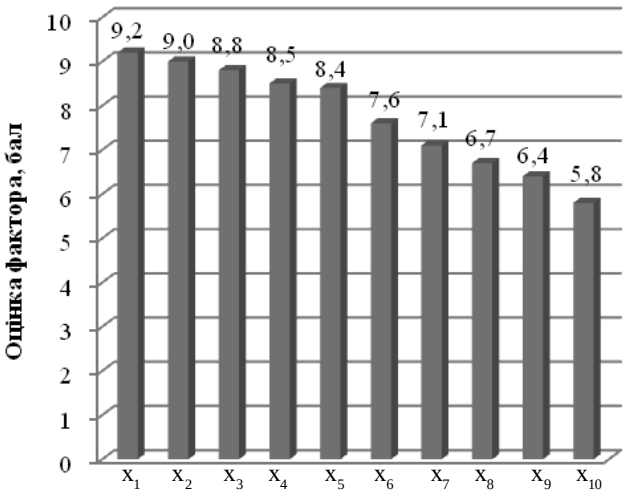
ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою статті є визначення та класифікація внутрішніх і зовнішніх факторів, які впливають на якість, ефективність і результативність логістичної діяльності вітчизняних ФП. Вважаємо, що цей етап є початковим етапом на шляху розробки методологічних та методичних засад впровадження ЛА на ФП. Саме створення науково-практичних підходів щодо впровадження ЛА на вітчизняних ФП, з одного боку, є запорукою того, що низка логістичних процесів, пов'язаних зі створенням, виробництвом, зберіганням, транспортуванням, просуванням ЛЗ і обслуговуванням клієнтів, будуть відповідати вимогам належних практик і міжнародних стандартів якості, з іншого – гарантувати, що результатом кожного з цих процесів буде створення додаткової споживчої цінності для клієнтів при оптимальному рівні логістичних витрат.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ

Важливим елементом процедури аналізу впливу факторів на стан логістичної діяльності є дослідження тенденцій, які обумовлюють актуальність впровадження логістики на сучасних ФП. З цією метою був попередньо сформований і запропонований для подальшої оцінки керівникам і спеціалістам фармацевтичної галузі перелік факторів. Результати експертної оцінки значущості факторів (за 10-ти бальною шкалою), які впливають на розвиток логістики на ФП наведені на рис. 2.

Отже, до основних факторів, які актуалізують розвиток фармацевтичної логістики, за думкою експертів, відносяться: підвищення вимог до якісних характеристик процесів транспортування і зберігання ЛЗ (9,2 бали); збільшення витрат у сфері розподілу фармацевтичної продукції (9,0 балів); підвищення вимог щодо якості обслуговування клієнтів (8,8 бали); підвищення вимог до якісних характеристик процесу розподілу фармацевтичної продукції (8,5 бали); необхідність удосконалення роботи з постачальниками субстанцій і матеріалів (8,4 бали).



x_1 – підвищення вимог до якісних характеристик процесів транспортування і зберігання ЛЗ;
x_2 – збільшення витрат у сфері розподілу фармацевтичної продукції;
x_3 – підвищення вимог щодо якості обслуговування клієнтів;
x_4 – підвищення вимог до якісних характеристик процесу розподілу фармацевтичної продукції;
x_5 – необхідність удосконалення роботи з постачальниками субстанцій і матеріалів;
x_6 – збільшення кількості постачальників субстанцій і матеріалів;
x_7 – розширення асортименту фармацевтичної продукції на ринку;
x_8 – підвищення конкуренції на фармацевтичному ринку;
x_9 – необхідність впровадження та використання сучасних засобів моделювання комерційних рішень на ФП;
x_{10} – необхідність створення гнучких виробничих систем на ФП.

Рис. 2. *Тенденції фармацевтичного бізнесу, які стали запорукою впровадження і розвитку логістики на сучасних ФП*

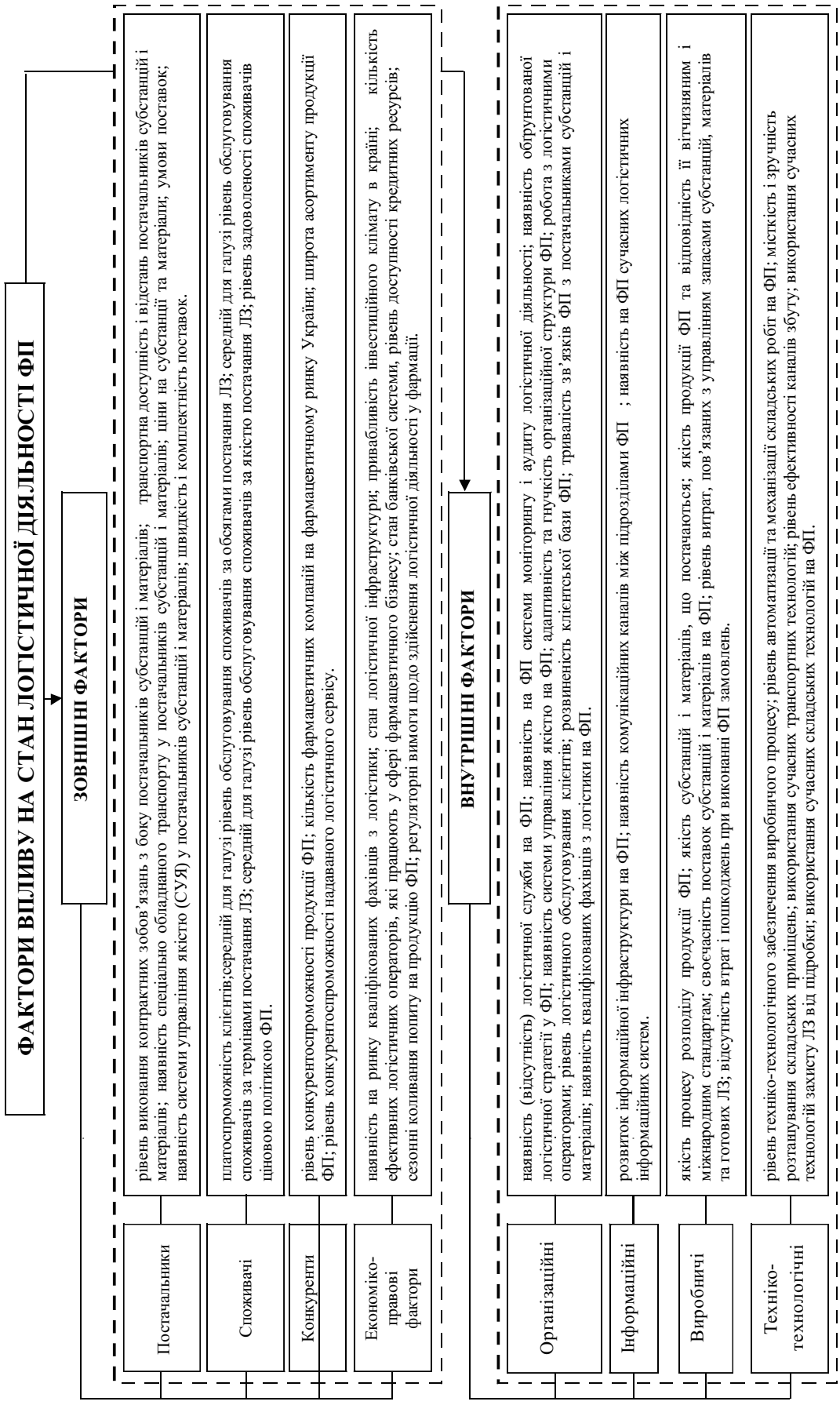


Рис. 3. *Групування факторів впливу на стан логістичної діяльності ФП*

Важливим етапом розробки методологічних засад впровадження ЛА на ФП є аналіз зовнішнього і внутрішнього середовища функціонування промислових ФП, з метою визначення тих факторів, які мають найбільший вплив на стан їх логістичної діяльності. По результатах вивчення наукових джерел проведено контент-аналіз і здійснена ідентифікація найбільш вагомих факторів впливу на логістичну діяльність ФП [1, 4, 7].

Визначені шляхом контент-аналізу чинники були розмежовані на зовнішні та внутрішні. Внутрішні фактори діють в межах певного ФП і обумовлені його логістичним потенціалом і специфікою логістичної діяльності. Зовнішні – це ті фактори, які виникають у результаті діяльності конкурентів, логістичної інфраструктури в країні, стану підготовки логістичних кадрів та ін. (рис. 3).

Запропонований алгоритм дослідження впливу факторів на стан логістичної діяльності ФП наведений на рис. 4.

Для аналізу впливу факторів на стан логістичної діяльності ФП була розроблена анкета, яка складалася із двох частин. Перша її частина включала перелік внутрішніх факторів, друга – зовнішніх факторів впливу.

Оцінка вагомості впливу відібраних експертами факторів проводилася за п'ятибальною шкалою. Фактори, в яких бальна оцінка найвища, визначені нами, як ті, що мають найбільший вплив, а фактори, в яких бальна оцінка найнижча – відповідно мають незначний вплив на логістичну діяльність підприємств фармацевтичної галузі.

В результаті обробки даних була побудована гістограми розподілу за значимістю групи зовнішніх факторів: а) постачальники; б) споживачі; в) конкуренти; г) економіко-правові фактори, які впливають на розвиток логістичної діяльності ФП (рис. 5).

Для оцінки ступеня узгодженості думок експертів по всіх напрямках дослідження використовувався коефіцієнт конкордації Кендалла. На підставі програмного пакету Statistica був розрахований коефіцієнт конкордації, який має значення 0,85, що свідчить про достатньо високий рівень узгодженості оцінок експертів.

Для перевірки статистичної вагомості коефіцієнта конкордації було розраховане емпіричне значення критерію c2 Пірсона, який дорівнює 275,45. Розрахункове значення критерію було порівняно з критичним, що знаходиться у таблицях при заданому рівні довірчої імовірності 0,95.

Гіпотезу погодженості думок експертів приймаємо, якщо емпіричне значення критерію більше табличного. При порівнянні маємо наступне: розрахункове значення χ^2 = 275,45, табличне значення χ^2 = 36,415. Отже, можна зробити висновок, що думки експертів не випадкові.

Проведені дослідження показали, що найбільш вагомий вплив на стан логістичної діяльності ФП, серед зовнішніх факторів, за висновками експертів, чинять наступні: необхідність дотримання вимог належних практик для одержання ліцензії на діяльність у фармацевтичному секторі; стан підготовки у ВНЗ фахівців з логістики; наявність СУЯ у постачальників субстанцій і матеріалів; рівень виконання контрактних зобов'язань з боку постачальників субстанцій і матеріалів; рівень обслуговування споживачів за якістю постачання ЛЗ.

Гістограми розподілу за значимістю внутрішніх факторів: а) організаційні; б) інформаційні; в) виробничі; г) техніко-технологічні, які впливають на стан логістичної діяльності ФП, наведені на рис. 6.

У результаті обробки анкет та проведення статистичного аналізу вибірки був розрахований коефіцієнт конкордації Кендалла, який дорівнює 0,87, що свідчить про те, що думки експертів є погодженими. Узгодженість думок підтверджує значення критерію Пірсона, який дорівнює 67,47.

При ймовірності 95 % та числі ступенів свободи 24, табличне значення критерію Пірсона дорівнює 15,51. Табличне значення критерію Пірсона менше за розрахункове, тому можна стверджувати, що має місце невипадкова узгодженість оцінок експертів.

Таким чином, в результаті проведених досліджень можна стверджувати, що найбільш вагомий вплив на стан логістичної діяльності ФП, серед організаційних факторів чинять: наявність кваліфікованих фахівців з логістики на ФП; рівень логістичного обслуговування клієнтів ФП; наявність (відсутність) спеціальної логістичної служби на ФП; наявність системи управління якістю на ФП. Серед виробничих факторів респонденти виділили наступні: якість субстанцій і матеріалів, що постачаються; якість процесу розподілу продукції ФП. Серед техніко-технологічних факторів, як найбільш вагомі, визначені: місткість та зручність розташування складських приміщень; рівень автоматизації та механізації складських робіт на ФП. Серед інформаційних – розвиток інформаційної інфраструктури на ФП.

Отже, як показали проведені дослідження, впровадження логістичного менеджменту на ФП передбачає створення спеціалізованої логістичної служби, яка повинна забезпечити збалансоване управління всіма потоковими процесами.

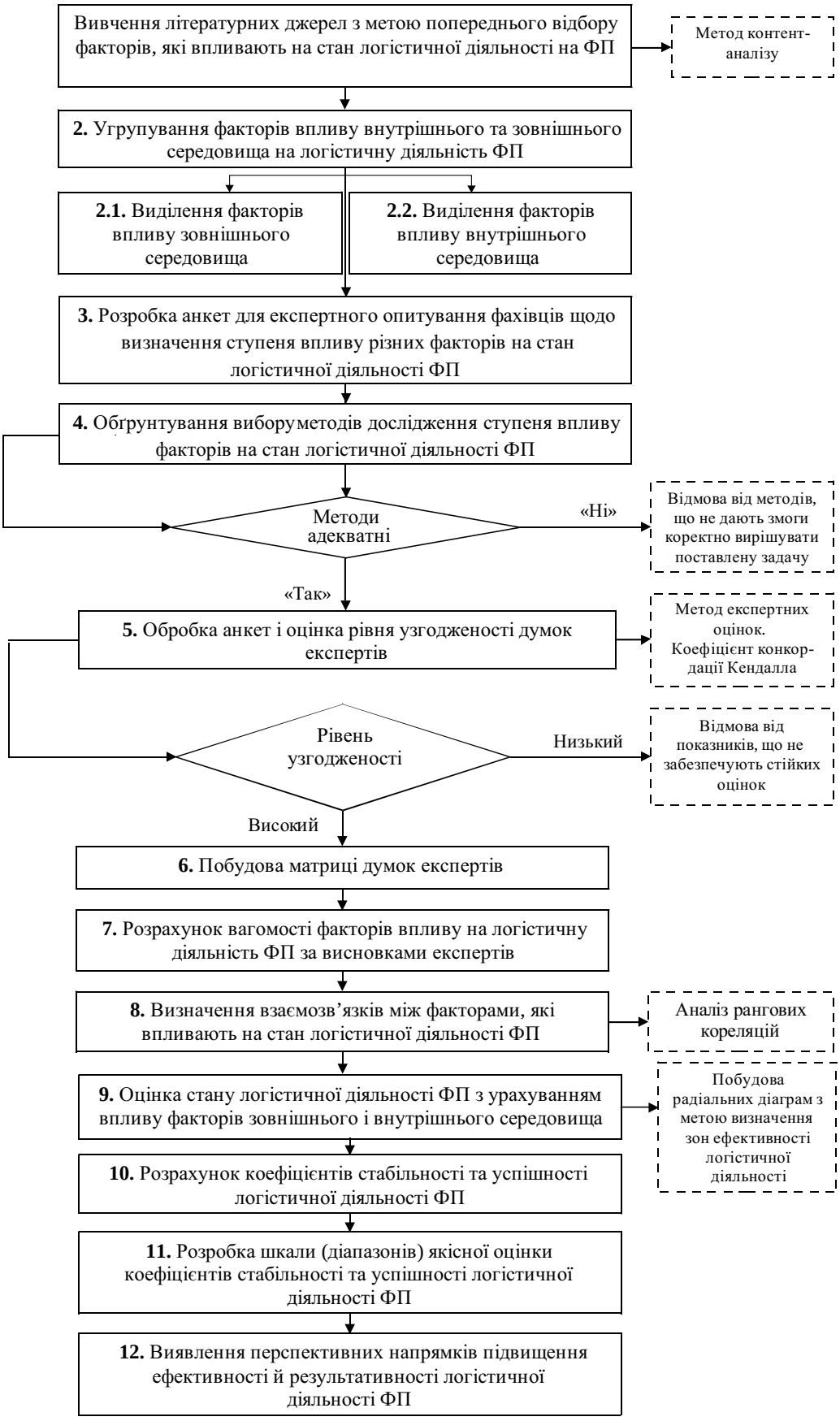


Рис. 4. *Блок-схема алгоритму дослідження впливу факторів на стан логістичної діяльності ФП*

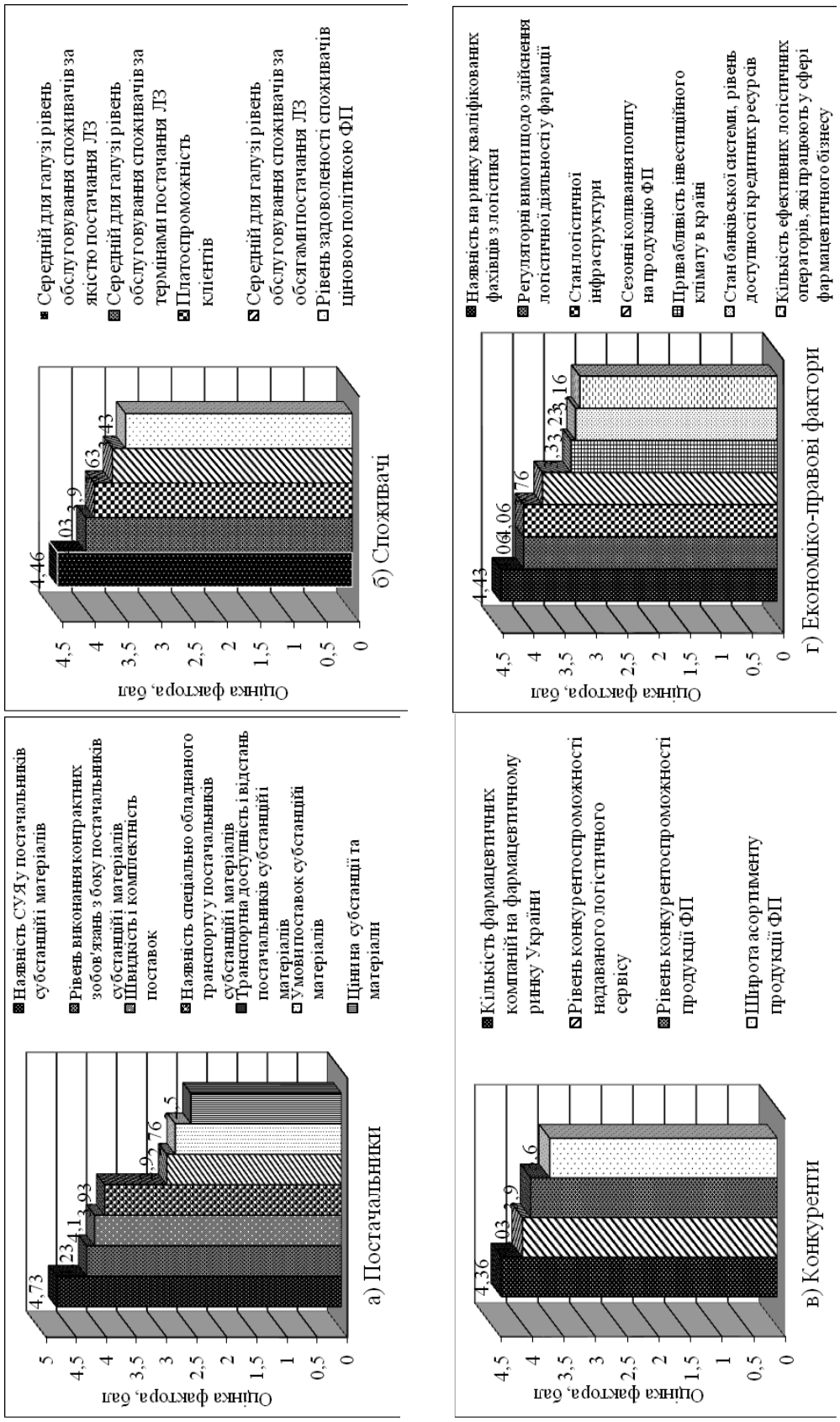


Рис. 5. *Гістограми розподілу за значимістю зовнішніх факторів (а, б, в, г), які впливають на розвиток логістичної діяльності промислових фармацевтичних підприємств*

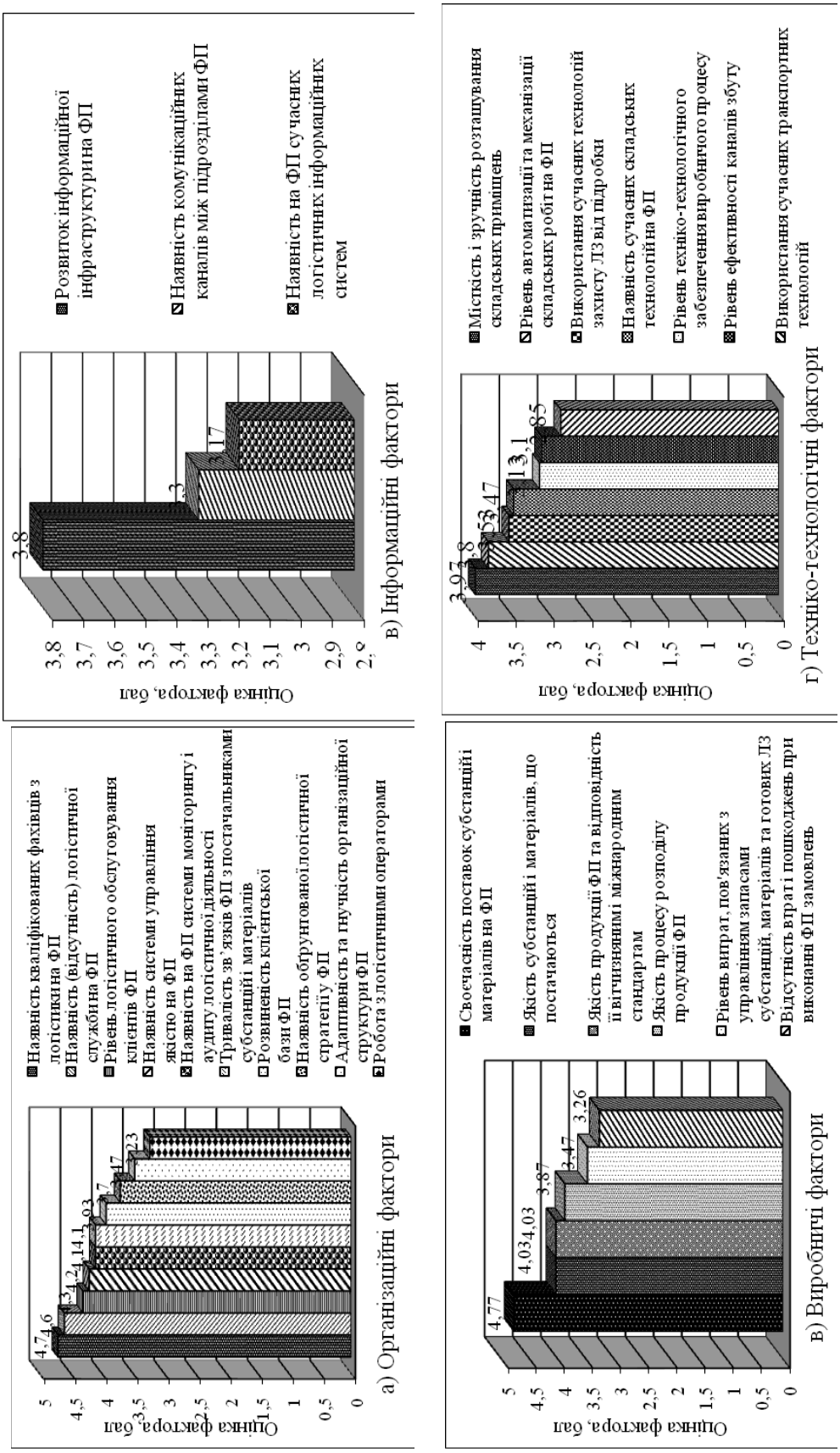


Рис. 6. *Гістограми розподілу за значимістю внутрішніх факторів (а, б, в, г), які впливають на розвиток логістичної діяльності промислових фармацевтичних підприємств*

Як перспективні напрямки підвищення ефективності логістичної діяльності ФП також визначені: використання сучасних інформаційних технологій, таких як: EDI – електронний обмін даними, SAP SRM – ефективний інструмент оптимізації закупівельної діяльності підприємства, технології управління і моделювання логістичних бізнес-процесів – CALS і CASE, впровадження CRM для покращення якості роботи ФП згідно зі стандартом ISO 9001 – 2001 тощо.

З метою оцінки впливу факторів внутрішнього і зовнішнього середовища на ефективність логістичної діяльності ФП нами були побудовані радіальні діаграми (рис. 7) за методикою, наведеною в роботі [7].

Вихідними даними були результати експертних оцінок стану логістичної діяльності ФП під дією цих факторів. Було виділено три діапазони кількісної оцінки: перший – оцінки від 1 до 3 балів – зона неефективної логістичної діяльності ФП; другий – оцінки від 4 до 6 балів – зона рівноваги (зона задовільного рівня логістичної діяльності); третій – оцінки від 7 до 9 балів – зона ефективної логістичної діяльності ФП. На радіальних діаграмах середні кількісні оцінки стану логістичної діяльності ФП за групами факторів, розміщуються за периметром радару.

З метою опрацювання запропонованої для ФП методики оцінки впливу факторів зовнішнього і внутрішнього середовища на ефективність логістичної діяльності були досліджені промислові ФП Харківського регіону.

Середні кількісні оцінки за групами досліджуваних факторів та результати розрахунку коефіцієнтів стабільності та успішності логістичної діяльності промислових ФП Харківського регіону представлені в табл. 1.

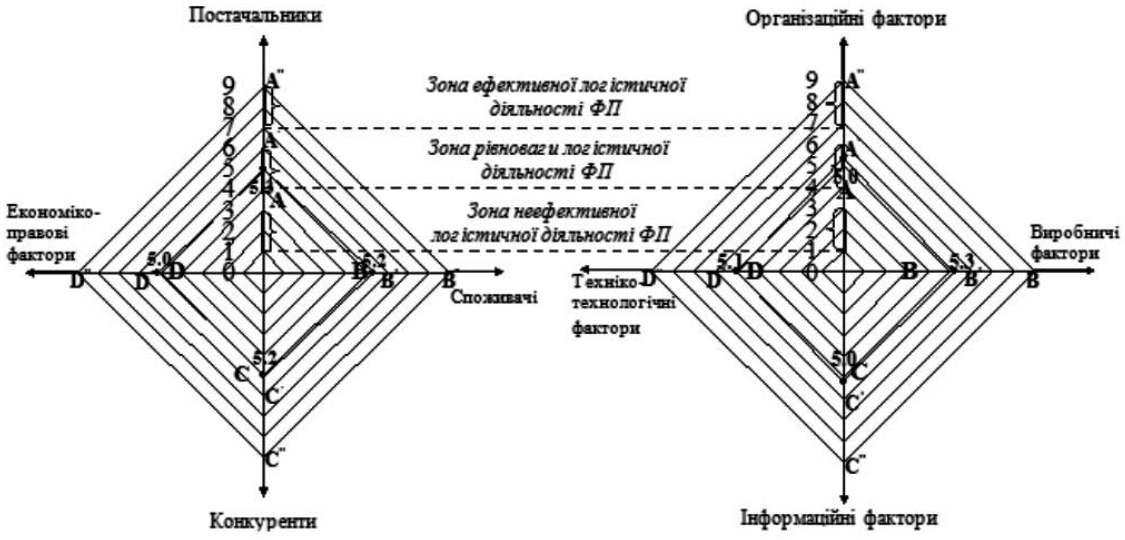
Таблиця 1

РОЗРАХУНОК СЕРЕДНІХ КОЕФІЦІЄНТІВ СТАБІЛЬНОСТІ ТА УСПІШНОСТІ ЛОГІСТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ПРОМИСЛОВИХ ФП ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ

Внутрішні фактори	Вісь	Середнє значення показника	Зовнішні фактори	Вісь	Середнє значення показника
Організаційні	OA	5.0	Постачальники	OA	5.3
Виробничі	OB	5.3	Споживачі	OB	5.2
Інформаційні	OC	5.0	Конкуренти	OC	5.2
Техніко-технологічні	OD	5.1	Економіко-правові фактори	OD	5.0
Коефіцієнт стабільності		0,72	Коефіцієнт стабільності		0,74
Коефіцієнт успішності		0,32	Коефіцієнт успішності		0,33

Запропонована шкала якісної оцінки коефіцієнтів стабільності та успішності логістичної діяльності ФП представлена в табл. 2.

Розраховані середні коефіцієнти стабільності та успішності по досліджуваних промислових ФП Харківського регіону свідчать про нижчий



а) б)

Рис. 7. *Радіальні діаграми оцінки впливу факторів зовнішнього (а) і внутрішнього (б) середовища на ефективність логістичної діяльності ФП*

за середній рівень результативності та ефективності логістичної діяльності. Таким чином, на підставі аналізу встановлено, що найбільш перспективними напрямками підвищення ефективності й результативності логістичної діяльності на досліджуваних промислових ФП Харківського регіону є:

- удосконалення роботи з постачальниками субстанцій та матеріалів шляхом налагодження взаємовигідних та тривалих партнерських відносин;
- удосконалення процесу складування на ФП: використання сучасних складських технологій, підвищення якості складських послуг;
- підвищення якості логістичного обслуговування клієнтів ФП, формування ефективної системи відносин між бізнес-партнерами;
- використання сучасних інформаційних технологій;
- розробка ефективної системи моніторингу та аудиту логістичної діяльності ФП;
- створення спеціалізованої логістичної служби на ФП.
- підготовка у ВНЗ достатньої кількості кваліфікованих фахівців з логістики, обізнаних на специфіці фармацевтичної галузі.

Таблиця 2

ШКАЛА ЯКІСНОЇ ОЦІНКИ СТАНУ ЛОГІСТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ФП

	Стан логістичної діяльності ФП			
	Кризовий	Задовільний	Середній	Добрий
Коефіцієнт стабільності	0,25-0,5	0,5-0,75	0,75-1,5	1,5-2,25
Коефіцієнт успішності	0,10-0,25	0,25-0,5	0,5-0,75	0,75-1,0

ВИСНОВКВ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

З використанням методу експертних оцінок, проаналізовано вплив груп факторів зовнішнього та внутрішнього середовища на стан логістичної діяльності промислових ФП. Розроблено алгоритм кількісної оцінки впливу факторів зовнішнього та внутрішнього середовища на логістичну діяльність ФП.

З метою визначення зон неефективної логістичної діяльності ФП і резервів її покращення були побудовані радіальні діаграми. Розраховані коефіцієнти стабільності та успішності логістичної діяльності, які свідчать про нижчий за середній існуючий стан логістичної діяльності на досліджуваних промислових ФП Харківського регіону.

Доведено, що резервами розвитку логістичної діяльності промислових ФП є поліпшення тих характеристик, кількісні показники яких на радіальних діаграмах розташовані в «зоні рівноваги». Використання резервів розвитку у всіх групах факторів зовнішнього і внутрішнього середовища при подальшій їх реалізації дозволить досліджуваним ФП досягти «зони ефективної логістичної діяльності».

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гудзенко О.П. Впровадження процесної моделі управління рухом лікарських засобів в комунальних фармацевтичних підприємствах в умовах менеджменту якості: [метод. рек.] / О. П. Гудзенко, С. В. Барнатович, О. Ю. Горбунова – Луганськ : Вид-во ПП «Друкарня «Престиж-Сервіс», 2010. – 23 с.
2. Громовик Б.П. Характеристика факторов современной внешней среды фармацевтической организации / Б.П. Громовик, С.М. Мокрянин // Провизор. – 2007. № 19. – С. 14 – 18.
3. Ефремов А.В. Экспертные методы в задаче идентификации и сегментации зон логистического обслуживания [Электронный ресурс] / Вестник Самар. гос. техн. ун-та. Сер. Физ.-мат. науки. Вып. 34. – Самара: СамГТУ, 2005. – С. 149-153.
4. Загорій В.А. Фактори, що впливають на діяльність фармацевтичного виробництва в умовах ринкових відносин / В.А. Загорій, Л.М. Валітова // Вісник фармації. – 2000, № 2 (22). – С. 40-43.
5. Ларина Р.Р. Служба логистики на предприятии / Р.Р. Ларина // Логистика : проблемы и решения – 2007, № 8 (13). – С. 24.
6. Миротин Л.Б. Логистическое администрирование / Л.Б. Миротин, А.Б. Чубуков, И.Э. Ташбаев. – М.: Экзамен , 2003. – 480 с.
7. Мнушко З.М. Оцінка впливу факторів макросередовища на роботу аптечних закладів / З.М. Мнушко, І.В. Підліснюк, І.В. Пестун// Вісник Фармації. – 2008, № 2. – С. 34-37.
8. Посилкіна О.В. Логістичний менеджмент фармацевтичного виробництва: Монографія /О.В. Посилкіна, Р.В. Сагайдак-Нікітюк, Г.В. Загорій [та ін.]; за заг. ред. проф. О.В. Посилкіної. – Х. : Вид-во НФаУ, 2011. – 772 с.
9. Тридід О. М. Логістичний менеджмент : навчальний посібник / О. М. Тридід, К. М. Таньков : [за ред. проф., д-ра економ. наук О. М. Тридіда]. – Х. : ВД «ІНЖЕК», 2005. – 224 с.
10. Чухрай Н. Логістичне обслуговування / Н. Чухрай. – Львів: Вид-во НУ «Львівська політехніка», 2006. – 292 с.

УДК 615. 12 : 658

О.В. Посылкина, А.П. Подгорская

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ВЛИЯНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОМЫШЛЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТТИЙ

В данной статье проанализированы факторы влияния на состояние логистической деятельности промышленных фармацевтических предприятий (ФП). Информационной базой исследования стали результаты анкетирования ведущих специалистов фармации. На основании полученных результатов выделены группы наиболее влиятельных факторов на развитие логистической деятельности отечественных ФП. Предложен алгоритм исследования влияния факторов на состояние логистической деятельности ФП. Обоснованы перспективные направления совершенствования логистической деятельности ФП, которые подтверждают необходимость внедрения логистического аудита в условиях построения системы управления качеством на промышленных ФП.

Ключевые слова: логистическая деятельность, логистический аудит, система управления качеством, факторы влияния.

UDC 615. 12 : 658

O.V. Posilkina, A.P. Podhorskay

ANALYSIS OF FACTORS INFLUENCE ON THE LOGISTICS OF INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL COMPANIES

This article examines the factors influencing the quality of the logistics industry pharmaceutical companies (FC). Information base study were a poll of leading experts in pharmacy. On the basis of the results highlighted group of the most influential factors on the development of logistics industry FC. Formulated promising areas of the logistic FC, confirming the need to introduce logistics audit in a quality management system.

Key words: logistic activities, logistic audit, quality management system. influence factors.

Адреса для листування:
м. Харків вул. Ак. Павлова 134/16, кв 244
Тел.: 097 158 21 36
E-mail: economist08@mail.ru

Надійшла до редакції:
11.04.2012

Маркетинг, логістика та фармако-економічні дослідження

Рецензенти рубрики:

Калинюк Т. Г.,
д. фарм. н., професор

Слободянюк М. М.,
д. фарм. н., професор

Очередько О. М.,
д. мед. н., професор

УДК 614.27: 616-006.446

О.А. Мендрік, О.М. Заліська
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ОЦІНКА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИХ АСПЕКТІВ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ В УКРАЇНІ

В дослідженні визначено економічні аспекти надання фармацевтичної допомоги хворим на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ) в Україні. Загальні річні витрати на лікування ХЛЛ в Україні складають 106 016 661грн. Встановлено залежність між віком та статтю пацієнтів з ХЛЛ та витратами на їх лікування.

Ключові слова: хронічна лімфоцитарна лейкемія, вартість захворювання, вартість лікування.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Хронічні гематологічні злоякісні пухлини – досить поширені онкологічні захворювання, у країнах Європи їх частка може досягати 30-35 % всіх онкозахворювань. У 2010 році в Україні загальна захворюваність на лейкемію становила 7.8 на 100 000 населення, проте 39.3 % пацієнтів не прожили одного року після встановлення діагнозу [4]. Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ) є найбільш розпосюдженою формою лейкемії в країнах Західної Європи, питома вага якої сягає 30-40% усіх лейкемій [7, 15]. Хоча середній вік пацієнтів на момент встановлення діагнозу становить 65 років [12], економічний вплив ХЛЛ є значним. Високі витрати на лікування, ймовірно, є однією з причин, чому хворі на лейкози, можуть не отримувати спеціалізовану фармакотерапію. Проте рання діагностика та ефективне лікування цих захворювань сприяє збільшенню тривалості життя таких хворих. Так, у США у період з 1999 по 2005 роки 5-річне виживання пацієнтів, хворих на лейкемію, становило 82 % (79 % для ХЛЛ), проте ще у 1975-1977 році цей показник був наближений до сучасних даних України – 35% [6, 21].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Хоча ХЛЛ має значний вплив на якість життя пацієнтів [10,18], дослідження, які вивчали економічні затрати та тягар гематологічних злоякісних новоутворень, досить рідкісні в міжнародній літературі [16]. Можливі причини такої недостатності інформації можуть бути низький рівень захворюваності та похилий вік досліджуваної популяції (більше 60 років), що обмежує можливості економічного аналізу з широким дизайном, що складний для більшості дослідників [8, 12]. Обмежена кількість оглядів з аналізу витрат констатують, що основні складові витрат для ХЛЛ – це вартість хіміотерапії, внутрішньовенних імуноглобулінів, трансплантації, та витрати, що пов'язані з аналізом диференційованого фарбування цитотоксичності. Більшість витрат, визначених для ХЛЛ, належать до призначеного лікування [8].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Незважаючи на появу кількох нових ефективних схем лікування ХЛЛ (протоколи), фармакоекономічних досліджень цього захворювання проводиться не достатньо [11]. На даний час публікацій щодо фармакоекономічної оцінки гематологічних злоякісних новоутворень в Україні у доступній літературі не виявлено.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Головною метою нашої роботи є ідентифікація та визначення середніх витрат на лікування ХЛЛ в Україні та дослідження факторів, які можуть бути пов'язані з ними. Дані про економічний тягар захворювання та його взаємозв'язку з соціальними індикаторами може допомогти у визначенні пріоритетів у розподілі бюджетних фондів, визначенні найбільш вразливих груп пацієнтів та забезпечення їх доступу до фармакотерапії, що грунтується на доказовій фармації.

© О.А. Мендрік, О.М. Заліська, 2012

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами було проаналізовано вітчизняний клінічний протокол для визначення рекомендованих схем терапії ХЛЛ [1]. Також об'єктом вивчення реальних даних була електронна база, яка містить дані історій хвороб пацієнтів з ХЛЛ, проаналізована ретроспективно і зроблено у програмі Access. Дані було введено в базу кваліфікованим персоналом (асистентом лікарні) з історій хвороб пацієнтів. Досліджувану нами групу було складено з усіх нещодавно діагностованих пацієнтів, та пацієнтів з рецидивами, які були госпіталізовані до лікарні у період з 2004 по 2010 роки з діагнозом ХЛЛ. Всього досліджувана група складалась із 113 пацієнтів, віком від 39 до 85 років (середній вік 61.3 роки, з них 61.9% чоловіків). Інформація, яку було одержано з історій хвороб, містила такі дані: вік та стать пацієнта, стадія раку, призначена схема лікування та її тривалість, час госпіталізації. Призначені реальні схеми фармакотерапії порівнювали з рекомендованими вітчизняними клінічними протоколами.

Нами були враховані лише прямі медичні витрати: витрати на лікарські засоби, пов'язані з прямим діагнозом, та вартість перебування пацієнта у спеціалізованому стаціонарі (із розрахунку вартості одного ліжко-дня). Щоб обчислити вартість лікарських засобів, ми використовували дані з державних закупівель за 2010 рік. У нашій методиці ціни на лікарські засоби, які закуповувались за державними програмами, приймалися за тарифами державних закупівель у 2010 році, а для лікарських засобів, які закуповувались за кошти пацієнтів, ми застосовували ціни оптового постачальника з граничною націнкою аптеки 35%.

Статистичний аналіз нами проведено у програмі SPSS. З використанням z-тесту для визначення різниці у пропорціях ми аналізували частоту призначень лікарських засобів. Метод аналізу кореляцій було використано для перевірки залежності між віком пацієнта під час встановлення діагнозу, та витратами на лікування. Для дослідження впливу статі та віку на витрати було використано аналіз регресії. Для встановлення ймовірної взаємодії між статтю та віком та порівняння витрат на лікування між чоловіками та жінками нами використано t-тест.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Вітчизняний клінічний протокол лікування пацієнтів з ХЛЛ передбачає відмінності у схемах лікування нещодавно діагностованих пацієнтів з ХЛЛ до та старших 70 років. Перша лінія терапії рекомендує для пацієнтів більш молодого віку такі схеми:

- FCR (флударабін, циклофосфамід, рітуксимаб),
- FC (флударабін, циклофосфамід),
- FR (флударабін, рітуксимаб).

Лікування пацієнтів більш похилого віку передбачає схеми без флударабіну, такі як: COP (циклофосфамід, вінкристин, преднізолон), хлорамбуцил і преднізолон, та рітуксимаб (з можливим додаванням флударабіну до схеми). Повторення попередньої схеми рекомендоване у випадку пізнього рецедиву. Якщо рецедив трапився менше, ніж через рік, або зафіксовано прогрес захворювання, тоді рекомендовани схеми, як для молодших, так і для старших пацієнтів:

- FC, FCR (якщо флударабін не призначався до цього),
- CHOPR (вінкристин, доксорубіцин, циклофосфамід, преднізолон),
- CFAR (циклофосфамід, флударабін, алемтузумаб, рітуксимаб),
- високі дози метилпреднізолона з рітуксимабом, та інші.

Для характеристики досліджуваної популяції пацієнтів ми визначали такі параметри: вік, стать, середній час госпіталізації та медіана статусу за критерієм Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Нами встановлено, що у віковій групі 50-60 років відсоток чоловіків є суттєво вищим, ніж у групі більше 70 років. Тому проведення аналізу взаємодії між цими параметрами є необхідним.

Вивчення даних історій хвороб пацієнтів показав, що найбільш часто призначуваними схемами другої та наступних ліній є COP (17.7%, 20 хворих), FC (15%, 17), та комбінація флударабін, циклофосфамід, дексаметазон (FCD) (12.4%, 14). У терапії першої лінії монотерапія хлорамбуцилом (чи комбінацією хлорамбуцила та преднізолона) (15%, 5 хворих) та COP схема (24%, 8) призначались частіше за інші.

Аналіз витрат показав, що найбільш витратними є схеми лікування, що містять флударабін (монотерапія, FC, FCD, FluCam, FC з преднізолоном (FCP) або рітуксимаб (COPR, CHOPR, FR, та ін.). Витрати на один цикл терапії флударабіном в найбільш часто призначуваній дозі (50мг протягом 3 днів) становить 5700,15 грн. Витрати на один цикл терапії рітуксимабом у найбільш часто призначуваній дозі (700 мг в день) становить 9871,28 грн. Застосування саме цих препаратів у більшості випадків становило основну питому вагу загальних витрат на терапію. Найменш витратною у лікуванні була схема з хлорамбуцилом, використання якої забезпечує загальні середні витрати на цикл у 1,99 грн. на одного пацієнта.

Розподіл призначень для найбільш витратних (флударабін, рітуксимаб), та найменш витратних (хлорамбуцил) лікарських засобів диференційовано за віковими групами наведено у табл 1.

Z-тест показав статистично значиму різницю у практиці призначень для флударабіну, (z=2.56, p=0.01), рітуксимабу (z=2.175, p=0.05), та хлорамбуцилу (z=3.853, p=0.01) для пацієнтів до та старше 70 років.

Витрати на перебування пацієнтів у стаціонарі було проаналізовано окремо для всіх вікових груп. Статистично значимої різниці між групами у тривалості перебування пацієнтів у стаціонарі, кількості госпіталізацій на рік, та загальних витратах на госпіталізацію на рік не було, але маленька вибірка в межах кожної групи обмежує можливості тесту. Результати аналізу представлено у табл. 2.

Як свідчать дані з табл. 2, середні загальні річні витрати на лікування (витрати на лікарські засоби та госпіталізацію) для пацієнта з рецидивом становили 12417,9 грн. Середні загальні річні витрати на лікування для популяції, включаючи нещодавно діагностованих пацієнтів, які не одержали лікування відразу після встановлення діагнозу, становлять 11607 грн. Більша частина цих витрат є витрати на фармакотерапію з середніми загальними витратами на лікарські засоби 7669,37 грн. (8253,69 грн. для пацієнта з рецидивом).

Нами встановлено, що вік пацієнта на момент встановлення діагнозу не має кореляції з витратами на госпіталізацію, часом госпіталізації, та загальними витратами на лікування. Тим не менш, негативна кореляція була знайдена між віком пацієнта та витратами на лікарські засоби (r = -.218, p = .021), хоча кореляції між віком на момент встановлення діагнозу та витратами на перебування у лікарні не виявлено.

Ми перевірили існування взаємодії між віком на момент встановлення діагнозу, статтю пацієнта, та витратами на лікарські засоби, використовуючи метод часткової регресії. Визначено, що коефіцієнт бета для взаємодії є значний, p=.107, тому було необхідно проаналізувати диференційовано для жінок та чоловіків залежність між віком та витратами на лікування. Для чоловіків аналіз кореляції показав значиме відношення між віком та витратами (r = -.280, p = .019) (рис. 1), але для жінок це значення було не значиме (r = -.077, p = .627), що подано на рис. 2.

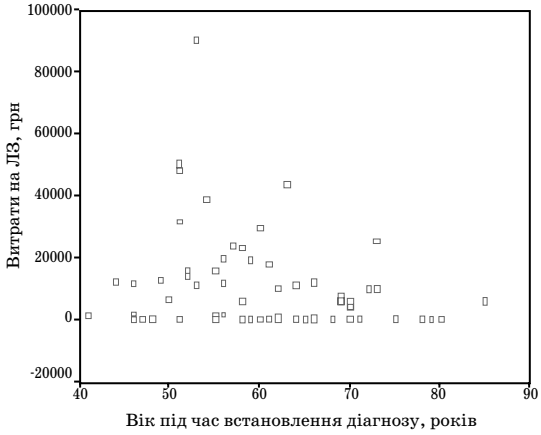


Рис 1. *Вплив віку на витрати на лікарські засоби для чоловіків*

Таблиця 1

ЧАСТОТА ПРИЗНАЧЕНЬ ФЛУДАРАБІНУ, РІТУКСИМАБУ, ТА ХЛОРАМБУЦИЛУ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНО ДО ВІКОВИХ ГРУП

Вікова група	К-сть пацієнтів у групі	Схеми з флударабіном, n (%)		Схеми з рітуксимабом n (%)		Схеми з хлорамбуцилом, n (%)	
		Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
<50	17	4 (8.0)	5 (55.6)	2 (35.0)	0	0	0
50-60	32	17 (73.9)	3 (33.3)	11 (47.8)	1 (11.1)	0	0
60-70	36	13 (56.5)	8 (61.5)	5 (21.7)	2 (15.4)	1 (4.3)	1 (7.7)
>70	28	3 (30.0)	2 (18.2)	1 (10.0)	0	2 (20.0)	5 (45.5)

Таблиця 2

ДАНІ ЩОДО СТАЦІОНАРНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ХЛЛ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНО ЗА ВІКОМ

Вікова група	Загальний час госпіталізації на рік, днів (ст. відхил.)		Середня к-сть госпіталізацій на рік, n (ст. відхил.)		Середні витрати на госпіталізацію на рік, грн (ст. відхил.)	
	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.	Чол.	Жін.
<50	30.0 (17.2)	34.7 (27.4)	2.1 (0.9)	1.7 (0.5)	3654 (2101)	4223 (2328)
50-60	31.6 (21.9)	28.7 (12.8)	2.6 (2.0)	2.1 (1.3)	3843 (2672)	3492 (1554)
60-70	28.1 (18.3)	38.7 (27.1)	1.8 (1.1)	2.4 (1.3)	3428 (2229)	4710 (3306)
>70	31.2 (19.0)	30.7 (21.9)	2.0 (1.1)	1.4 (0.8)	3800(2312)	3743 (2662)

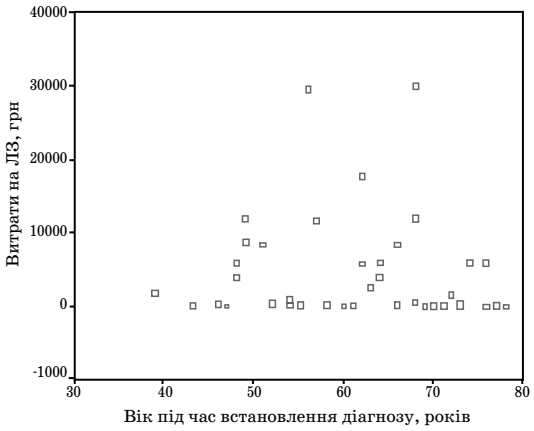


Рис 2. *Вплив віку на витрати на лікарські засоби для жінок*

Аналогічно до результатів досліджень, опублікованих в іноземній літературі, витрати на лікарські засоби (в дол. США) для чоловіків (середнє = 1,226.24, ст. відхил. = 1968.26) були значно вищими, ніж для жінок (середнє = 551.76, ст. відхил.= 906.88), t(110) = 2.089, p =.039, як це показано на рис 3.

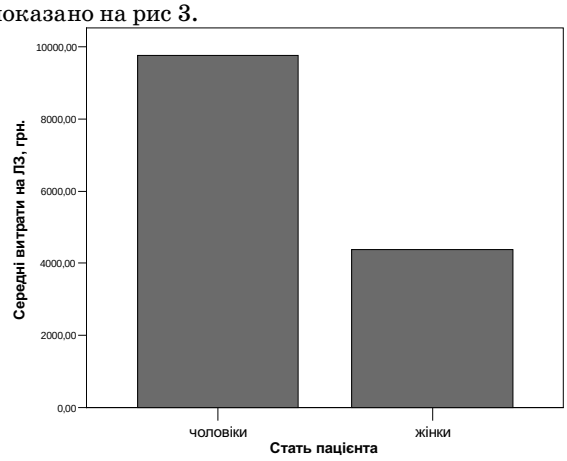


Рис. 3 *Порівняння витрат на лікарські засоби між жіночою та чоловічою статтю*

Отримані нами дані відрізняються від результатів інших досліджень витрат, в яких було виявлено позитивну кореляцію між віком та витратами на лікування пацієнтів з ХЛЛ [9, 20]. З 01 грудня 2011 року в Україні встановлений мінімальний прожитковий мінімум 12048 грн. на рік для населення працездатного віку, та 9600грн. для осіб, які втратили працездатність. Річні витрати на лікування пацієнта з рецидивом є наближеними до мінімального прожиткового мінімуму для осіб похилого віку та є суттєвим тягарем для пацієнта та його сім'ї, особливо малозабезпечених верств населення. Малозабезпечені пацієнти похилого віку, хворі на ХЛЛ, потребують додаткової підтримки у зв'язку з інтегральним економічним та емоційним тягарем захворювання, який є більш вагомим, ніж для пацієнтів молодшого віку [10]. Нами проведено оцінку загальних річних витрат на основі показника поширеності ХЛЛ в Україні (8 542 хворих), які становлять 106016 661грн.

Зменшення витрат на лікування ХЛЛ можливе за допомогою оптимізації фармацевтичного забезпечення за результатами фармакоекономічного аналізу, зокрема для схем першої лінії хіміотерапії рекомендованих клінічним протоколом: FCR (флубарабін, циклофосфамід та ритуксимаб) та FC (флударабін, циклофосфамід) [1]. У клінічному протоколі та клінічній практиці лікування ХЛЛ рекомендоване застосування комбінованих схем терапії з ритуксимабом, ефективність яких доведено в клінічних дослідженнях [5, 13, 14, 17, 19, 22]. Загальні витрати на один курс лікування за схемою FCR будуть в три рази перевищувати витрати за схемою FC. Враховуючи ціни державних закупівель (згідно Наказів МОЗ України № 555 та № 557 від 2010 р.), дозування лікарських засобів згідно з клінічним протоколом, та розрахунку на середню площу тіла людини для дорослого 1,72 м^2, витрати на 1 курс лікування хворого за схемою FC будуть становити 5 877,6 грн., а за схемою FCR – 19 969,6 грн. (наказ 555 та 557) [2, 3]. Отже, проведення фармакоекономічного порівняльного дослідження FCR та FC схем хіміотерапії ХЛЛ є актуальним з погляду вартості, дозволяє визначити фінансові умови забезпечення та раціональність використання ритуксимабу, та оптимізувати фармацевтичне забезпечення при лікуванні лімфопроліферативних захворювань.

ВИСНОВКИ З ЦЬОГО ДОСЛІДЖЕННЯ І ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК У ДАНОМУ НАПРЯМКУ

Дане пілотне дослідження показало, що чоловіки мають значно вищі витрати на фармацевтичне лікування ХЛЛ, ніж жінки. Хоча дослідження в інших країнах виявили позитивну кореляцію між віком та витратами на лікування, дослідження на виборці в Україні показало обернену залежність: зі збільшенням віку пацієнта витрати на його лікування зменшувались. Ця залежність була негативною як для пацієнтів чоловічої, так і жіночої статі, тим не менш статистично значимою вона була лише для чоловіків. Можливою причиною зменшення витрат на лікування при збільшенні віку пацієнта є обмеження достатку серед людей похилого віку, що обмежує їх можливості до придбання витратних лікарських засобів та одночасно стимулює лікарів до призначення маловартісних препаратів. Щоб забезпечити належне ефективне лікування, особливо для пацієнтів вразли-

вих груп, (малозабезпечені громадяни похилого віку), відшкодування витрат на лікування захворювань має бути гарантовано. Актуальним є проведення фармакоекономічний аналіз найбільш високовартісних та широковживаних ЛЗ, що застосовуються у лікуванні (схем FC та FCR) для зниження витрат на лікування ХЛЛ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Наказ Міністерства Охорони Здоров'я України №647 від 30.07.2010. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія».
2. Наказ МОЗ України від 12.07.2010 № 555 Про розподіл лікарських засобів для лікування гематологічних хворих дорослого віку або хворих на захворювання крові, кровотворної та лімфоїдної тканин, закуплених за кошти Державного бюджету України у 2010 році.
3. Наказ МОЗ України від 12.07.2010. № 557 Про розподіл лікарських засобів для лікування онкологічних хворих, закуплених за кошти Державного бюджету України у 2010 році.
4. Рак в Україні, 2009-2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюлетень Національного канцер-реєстру України № 12 / З.Ф. Федоренко, А.В. Гайсенко, Л.О. Гулак и др.; по ред. І.Б. Щепотін. К: Національний Інститут Раку. – К.: 2010. – 111 с.
5. Byrd J.C. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712)/ J.C. Byrd, B.L. Peterson, V.A. Morrison // Blood. – 2003. – V. 101, № 1. –P. 6-14.
6. Cancer facts and figures. American Cancer Society.-2010.-Режим доступу: http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf.
7. Cheson B.D. National Cancer Institute sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia; revised guidelines for diagnosis and treatment / B.D. Cheson, J.M. Bennett, M. Grever // Blood. – 1996. – № 87. – P. 4990–4997.

Chronic lymphocytic leukemia: economic burden and quality of life: literature review / J.M. Stephens, P. Gramegna, B. Laskin, M.F. Botteman, C.L. Pashos // Am. J. Ther. – 2005. –V.5, № 12. – P.460-466.

8. Cost of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in Medicare patients/ M. Danese, M. Gleeson, C. Reyes, M. Pao, K.B. Knopf // J. Clin. Oncol. – 2008. – № 26. – 17531.
9. Depression, anxiety and quality of life in a chronic lymphocytic leukemia cohort / T.T. Levin, Y. Li, J. Riskind, K. Rai // Gen Hosp Psychiatry.-2007.- V.3, № 29.-P.251.
10. Economic assessment on the management of chronic lymphocytic leukaemia /K.M. Goor, M.R. Schaafsma, P.C. Huijgens, M. van Agthoven // Expert.Opin. Pharmacother. – 2005. – V.7, № 6. – P. 1179-1189.
11. Economic burden of acute myeloid leukemia: a literature review / A. Redaelli, M.F. Botteman, J.M. Stephens, S. Brandt, C.L. Pashos // Cancer Treat.Rev. – 2004. – V.3, № 30. – P. 237-247.
12. Hallek M. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial / M. Hallek, K. Fischer, G. Fingerle-Rowson // Lancet. – 2010. – V.376, № 9747. – P.1164-1174.
13. Hillmen P. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia / P. Hillmen, D.R. Cohen, K. Cocks// Br. J. Haematol. – 2011. – V. 152, №5. – P. 570-578.
14. Kalil N. Management of chronic lymphocytic leukaemia / N. Kalil, B.D. Cheson// Drugs Aging. – 2000. – № 16. – P. 9-27.
15. Kasteng F. Economic evaluations of leukemia: a review of the literature / F. Kasteng, P. Sobocki, C. Svedman, J. Lundkvist //Int J Technol Assess Health Care. – 2007. – № 23(1). – P.43-53.
16. Keating GM. Rituximab: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia, low-grade or follicular lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma /G.M. Keating // Drugs. – 2010. – V.70, №11. – P.1445-76.
17. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients /T.D. Shanafelt, D. Bowen, C. Venkat, S.L. Slager, C.S. Zent, N.E. Kay // Br J Haematol. – 2007. – V.2, № 139. – P.255-64.
18. Robak T. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia / T. Robak, A. Dmoszynska, P. Solal-Céligny // J. Clin. Oncol. – 2010. – V.28, №10. – P.1756-65.

19. Rozman C. Chronic Lymphocytic Leukemia / C. Rozman, E. Montserrat // New Engl. J. Med. – 1995. – № 333. – P.1052-1057.
20. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1975-2005. Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute. – 2008.
21. Woyach J.A. Chemoimmunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712 / J.A. Woyach, A.S. Ruppert, N.A. Heerema // J. Clin. Oncol. – 2011. – V.29, №10. – P.1349-1355.

УДК 614.27: 616-006.446

Е.А. Мэндрик, О.Н. Залиская

ОЦЕНКА ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИИ В УКРАИНЕ

В исследовании определены экономические аспекты предоставления фармацевтической помощи больным хронической лимфоцитарной лейкемией (ХЛЛ) в Украине. Суммарные годовые затраты на лечение ХЛЛ в Украине составляют 106 016 661 грн. Установлена зависимость между возрастом и полом пациентов с ХЛЛ и затратами на их лечение.

Ключевые слова: хроническая лимфоцитарная лейкемия, стоимость заболевания, стоимость лечения.

UDC 614.27: 616-006.446

E. Mandrik, O. Zalis'ka

ASSESSMENT OF PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TREATMENT IN UKRAINE

The research defined economic aspects of pharmaceutical help for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in Ukraine. The total average expenses for CLL patients in Ukraine were equal 106 016 661UAH. A correlation between age and sex of patients with CLL and costs for their treatment was established.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, cost of illness, cost of treatment

Адреса для листування:
м. Львів, ЛНМУ ім. Д. Галицького
вул. Пекарська, 69.
Тел: (032) 276 86 18
E-mail: olzaliska@ukr.net

Надійшла до редакції:
07.03.2012

УДК 615.22:616.1:351.84

А.С. Немченко*., К.Л. Косяченко*., К.М. Буяло**
*Національний фармацевтичний університет
**Міністерство охорони здоров'я України

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРИ РОЗРОБЦІ ДЕРЖАВНИХ ЦІЛЬОВИХ ПРОГРАМ (КАРДІОЛОГІЯ)

У статті представлені результати розробки методики держаної цільової програми з використанням результатів прогностичної фармакоекономічної оцінки медичних (фармакотерапевтичних) технологій, що застосовуються у кардіологічній практиці. Доведено, що одним з найважливіших етапів ефективного виконання державної цільової програми є наукове обгрунтування формування її фармацевтичної складової у вигляді рекомендованого до застосування переліку лікарських засобів. Критеріями відбору лікарських засобів до вказаного переліку визначено наявність у Національному переліку ОЛЗ, клінічному протоколі, Державному формулярі лікарських засобів , а також доведена клініко-економічна ефективність застосування за даними проведеної прогностичної фармакоекономічної оцінки медичних технологій.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; аритмія; хронічна серцева недостатність; компенсація (реімбурсація) вартості; доступність; споживання ліків; лікарські засоби.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

В умовах всесвітньої фінансової кризи під загрозою опинилося виконання багатьох державних цільових програм (ДЦП) соціального захисту хворих. У той же час, в Україні боротьба з епідемією серцево-судинних захворювань (ССЗ) визнана одним з головних пріоритетів державної політики. За даними Держкомстату, за останні роки в Україні відмічається значне зростання захворюваності на серцево-судинні патології. Так, відносний показник захворюваності на ССЗ зріс від 1390 випадків на 100 тис. населення у 1995 р., до 5230 випадків – у 2010 р. У середньому, щорічний приріст захворюваності населення на ССЗ складає 768 випадків. На жаль, за рівнем смертності населення від ССЗ Україна знаходиться на першому місці серед країн Європи [2, 4, 7].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

На сьогодні в Україні побудована та постійно оновлюється законодавчо-правова та нормативна база щодо профілактики та підвищення ефективності лікування хворих на ССЗ. Так, у різні часи були розроблені та впроваджені:

- «Національна програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» (затверджена Указом Президента України від 4 лютого 1999 р. № 117/99);
- міжгалузева програма «Здоров'я нації» (затверджена постановою КМУ від 10 січня 2002 р. № 14);
- «Державна програма запобігання та лікування серцево-судинних і судинно-мозкових захворювань на 2006-2010 роки» (затверджена постановою КМУ від 31 травня 2006 р. № 761);
- Загальнодержавна програма «Здоров'я 2020: український вимір» (ухвалена роспорядженням КМУ від 31 жовтня 2011 р. N 1164-р)
- У вересні минулого року обговорювалась Концепція «Державної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні на 2011–2020 роки».

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Державні цільові програми – це комплекс взаємопов'язаних завдань і заходів, спрямованих на розв'язання найважливіших проблем розвитку країни, її окремих галузей економіки або адміністративно-територіальних одиниць, що здійснюються з використанням коштів Державного бюджету України та узгоджені за строками виконання, складом виконавців, ресурсним забезпеченням у відповідному законодавчо-право-

© О.А. Мендрік, О.М. Заліська, 2012

вому та нормативному порядку. ДЦП розподіляються на загальнодержавні та інші програми. Загальнодержавні програми економічного, науково-технічного, соціального та іншого напрямку охоплюють всю територію держави або значну кількість її регіонів, мають довгостроковий період виконання. Метою розробки інших програм є розв'язання окремих проблем розвитку економіки і суспільства, а також проблем окремих галузей економіки та адміністративно-територіальних одиниць країни, що потребують державної підтримки [3]. Порядок розробки, затвердження та виконання ДЦП визначає Закон України «Про державні цільові програми» від 18.03.2004 р. № 1621-IV. На сьогодні в Україні не розроблена ДПЦ з кардіології.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою досліджень стала розробка концепції методики ДЦП з використанням результатів прогностичної фармакоекономічної оцінки (ПФО) медичних (фармакотерапевтичних) технологій, що застосовуються у кардіологічній практиці. Для досягнення вказаної мети необхідно було вирішити такі завдання: провести аналіз показників захворюваності й смертності населення на ССЗ в світі та в Україні; дослідити організацію медичної допомоги й фармацевтичного забезпечення ЛЗ хворих на ССЗ в Україні; провести наукове обґрунтування сучасних організаційно-економічних підходів до розробки ДЦП з кардіалогії; проаналізувати рекомендований перелік лікарських засобів (ЛЗ) за міжнародними непатентованими назвами (INN) та торговими назвами ліків; визначити основні кількісні та якісні характеристики рекомендованого переліку ЛЗ.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

В останнє десятиріччя у більшості розвинених країн (США, Фінляндії, Великобританії, Швеції) були розроблені та прийнятті програми протидії поширенню захворюванності населення від ССЗ. Перед затвердженням зазначені програми пройшли обов'язову фармакоекономічну експертизу доцільності їх впровадження, що не можна стверджувати про вітчизняні ДЦП. У 2010 р. дотримання рекомендацій Національного інституту здоров'я та якості медичної допомоги Великобританії (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) з раціонального використання ресурсів щодо призначення ЛЗ для контролю артеріальної гіпертензії (АГ) призвело до значних фінансових заощаджень. Перш за все, за рахунок зменшення кількості госпіталізацій пацієнтів з ССЗ. За оцінкою NICE, на кожні 100 тис. пацієнтів з АГ можна заощадити 446 627 фунтів стерлінгів в разі лікування за вимогами заначених рекомендацій, що у кінцевому рахунку приведе до сумарної економії у 200 млн фунтів стерлінгів щорічно [1, 2].

Відповідно до вимог Закону України «Про державні цільові програми» та враховуючи результати проведених раніше теоретико-прикладних доліджень, нами запропонована методика розробки ДЦП з використанням результатів ПФО медичних (фармакотерапевтичних) технологій, що застосовуються у кардіологічній практиці (рис. 1). Зупинимось на стислій характеристиці її основних етапів.

Одним з важливих етапів розробки ДЦП є проведення аналізу сучасного стану організації фармацевтичного забезпечення хворих на ССЗ у світі та в Україні, а також показників захворюваності та смертності населення від патологій серцево-судинної системи. Встановлено, що в Україні спостерігається стійка тенденція до зменшення середнього очікування тривалості життя, що є наслідком високої смертності населення від ССЗ, особливо у працездатному віці. Вже протягом декількох років смертність від ССЗ займає перше місце (65,0%) у загальній структурі смертності населення в Україні. За оцінкою фахівців, найактуальнішою медичною та соціально-економічною проблемою серед патологій серцево-судинної системи є профілактика та організація ефективного лікування АГ, аритмії та ХСН.

АГ є найбільш розповсюдженим хронічним захворюванням серцево-судинної системи. При проведенні первинного обстеження АГ виявляється у 57,1 % працездатних груп населення країни. За попередньою оцінкою, економічні втрати внаслідок тимчасової непрацездатності, інвалідності та передчасної смерті від АГ та її ускладнень перевищують 2 млрд грн щорічно [1]. Відповідно до даних аналізу епідеміологічних досліджень встановлено, що підвищений артеріальний тиск мають майже 40,0% дорослих людей, а ефективне лікування отримують лише 20,5% міського та 6,2% сільського населення [7].

Аритмії або порушення ритму серця виявляють у 46,8 % осіб працездатного віку. Як свідчать літературні дані, аритмія (зокрема шлуночкові порушення ритму) може бути однією із причин раптової серцевої смерті, а деякі її симптоми вкрай негативно впливають на якість життя хворого [2].

ХСН є однією з основних причин втрати працездатності, інвалідизації та смерті хворих на ССЗ. За результатами міжнародних клініко-епідеміологічних дослідженнь встановле-

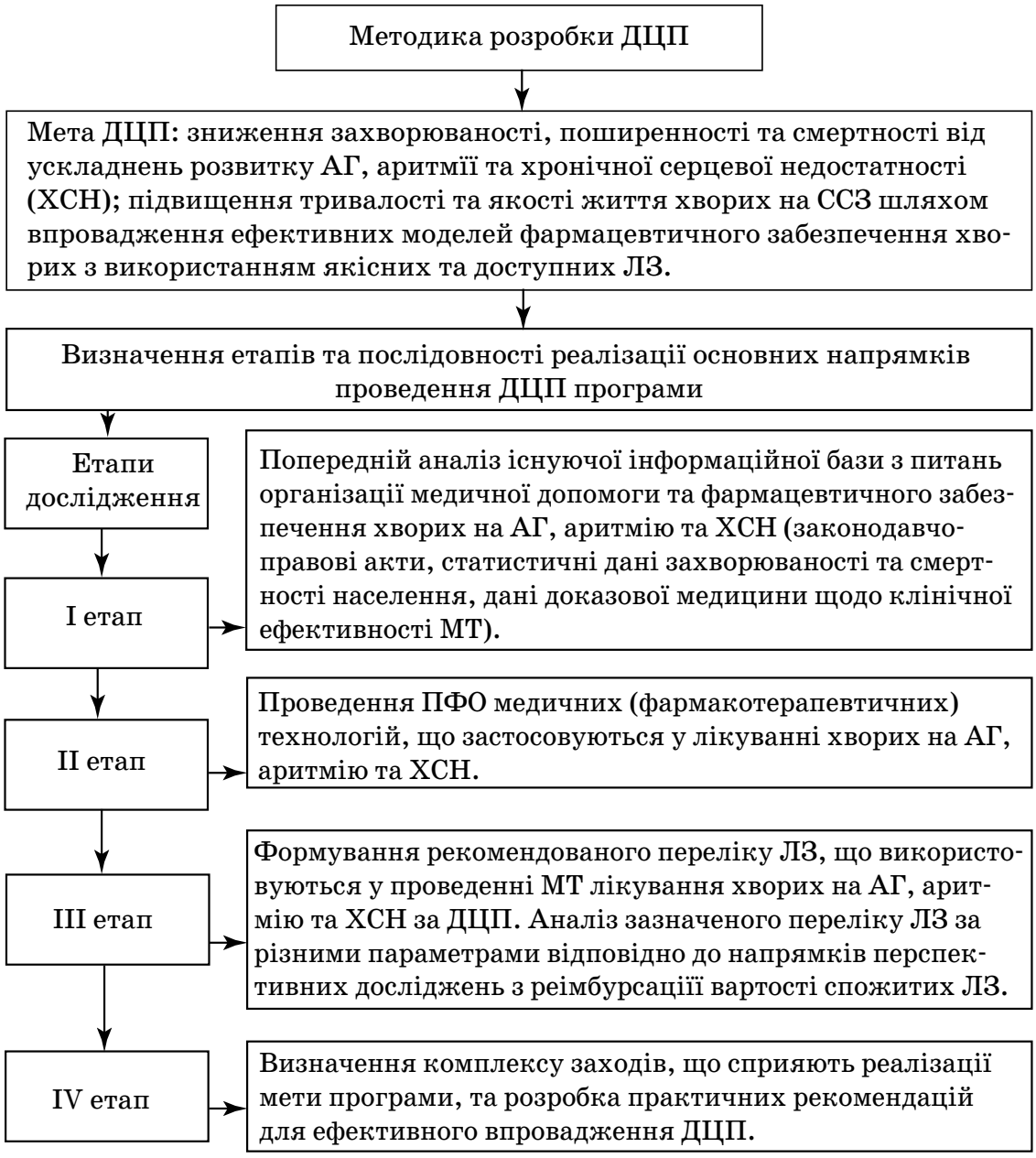


Рис. 1. *Запропонована методика розробки ДЦП з кардіології*

на наявність у економічно розвинутих країнах світу стійкої тенденції до зростання кількості хворих на ХСН. Цей факт пояснюється зростанням питомої ваги осіб похилого віку у загальній структурі населення, а також неефективністю профілактичних заходів та організації надання медичної допомоги та фармацевтичного забезпечення хворих на ССЗ [7].

З метою розробки рекомендованого до застосування у кардіологічній практиці переліку ЛЗ за відповідною ДЦП нами був проведений аналіз фармацевтичної складової клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на АГ, аритмію та ХСН. Зазначені клінічні протоколи («Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Кардіологія"») затверджені наказом МОЗ України від 03.07.2006 р. № 436) [6]. Результати проведених досліджень представлені на рис. 2.

На початку 2009 р. постановою КМУ від 25.03.2009 р. № 333 затверджений «Національний перелік основних лікарських засобів (ОЛЗ) і виробів медичного призначення (ВМП)» [8]. Відповідно до вимог Національної лікарської політики (НЛП), Національний перелік ОЛЗ є пріоритетним в системі охорони здоров'я. До його

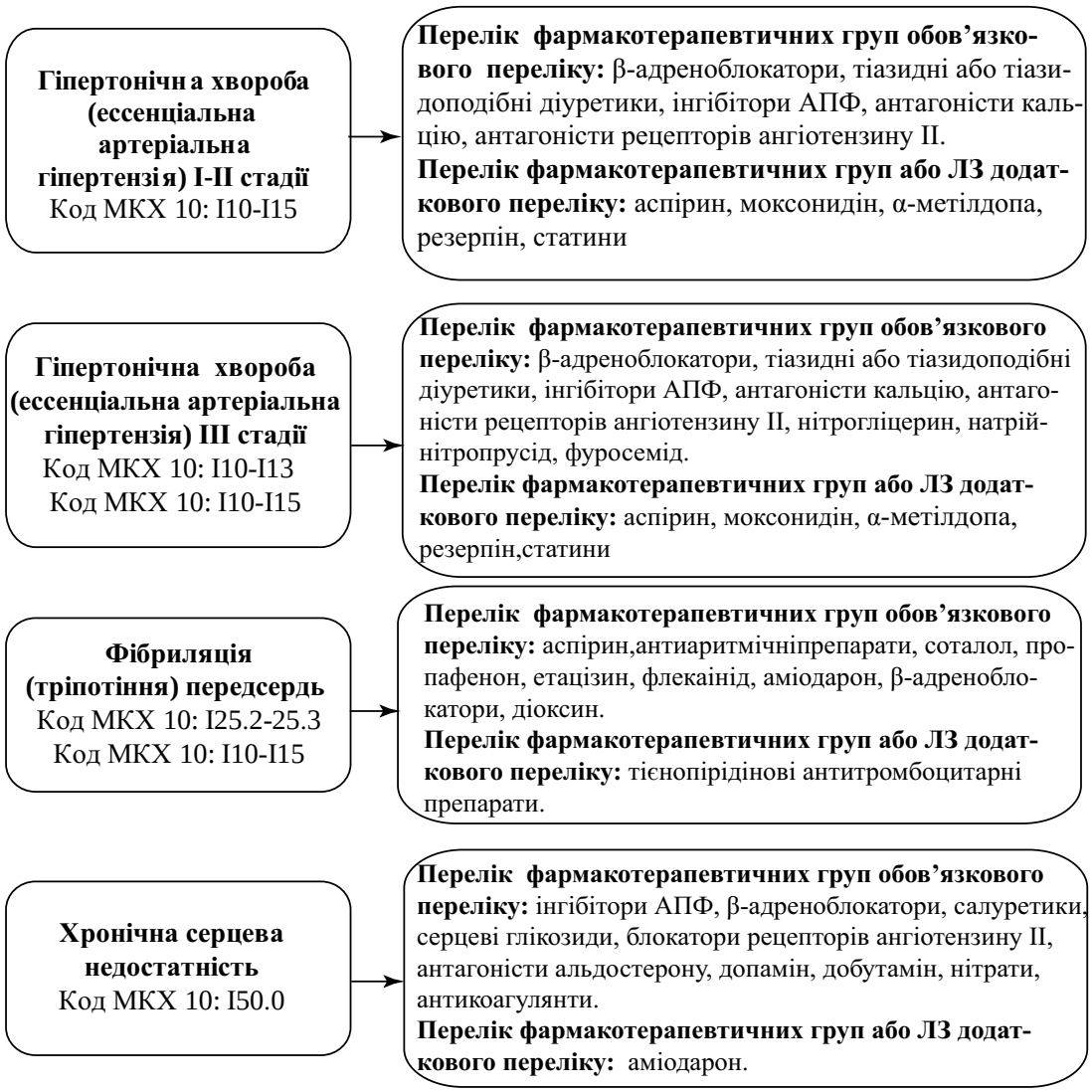


Рис. 2. *Результати аналізу фармацевтичної складової клінічних протоколів лікування ССЗ*

складу входять ефективні та безпечні ЛЗ, що застосовуються у профілактиці, діагностиці й лікуванні найбільш розповсюджених патологічних станів, виходячи зі справжньої та очікуваної їх значущості для системи охорони здоров'я, а також з урахуванням можливостей для безпечного та ефективного (у т.ч. й з точки зору витрат) лікування пацієнтів. [9]. Аналіз складу Національного переліку ОЛЗ і ВМП здійснувався за кодом класифікаційної системи АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) «С – Засоби, що впливають на серцево-судинну систему» (далі «С») за групами ЛЗ, що представлені у клінічних протоках лікування АГ, аритмії та ХСН [5]. Встановлено, що до складу Національного переліку ОЛЗ і ВМП входять препарати з 11 фармакологічних груп, що застосовуються у фармакотерапії ССЗ, що досліджуються.

За умов відповідного рівня задоволення потреби населення у якісних та доступних препаратах споживання ЛЗ постає як один з найважливіших показників, що характеризує рівень фармацевтичного забезпечення хворих. За даними компанії «Моріон», на вітчизняному ринку ЛЗ у 2010 р. загальний показник споживання ліків за кодом АТС «С» становив 258137,56 тис. євро, що у перерахунку за офіційним курсом НБУ дорівнює приблизно 2994395,7 тис. грн.

Споживання ЛЗ, які відповідно складу клінічного протоколу повині застосовуютися у лікуванні АГ, аритмії та ХСН, у 2010 р. складало всього 136939, 24 тис. євро, або 1588495,184 тис. грн, що у 1,88 разів менше від загального показника споживання ЛЗ за групою «С». Показник споживання ЛЗ, що входять до складу Національного переліку ОЛЗ і ВМП та повині

застосовуватися у лікуванні АГ, аритмій та ХСН в Україні відповідно вимог клінічних протоколів, дорівнював значенню 20970,28 тис. євро, або 243255,25 тис. грн за офіційним курсом НБУ. Це практично у 12,3 рази менше, у порівнянні з даними загального споживанням ЛЗ на ринку у 2010 р. за кодом «С», та у 6,5 разів менше, ніж показник споживання препаратів, що повині застосовуватися у лікуванні АГ, аритмії та ХСН, згідно вимог клінічних протоколів. Аналіз структури споживання ЛЗ, що застосовуються у кардіології продемонстрував відсутність в країні дієвих механізмів державного регулювання споживання ЛЗ у напрямку використання у практичній охороні здоров'я ефективних та доступних препаратів. Порівняння показників споживання дає змогу стверджувати про значний вплив на споживання препаратів ринкових факторів, що є недопустимим, враховуючи соціальне значення ЛЗ.

За результатами проведених теоретико-прикладних досліджень нами визначені основні критерії відбору ЛЗ до рекомендованого для практичної реалізації ДЦП з кардіології переліку препаратів:

- наявність ЛЗ у складі Національного переліку ОЛЗ і ВМП;
- доведена за результатами ПФО доцільність застосування у медичних (фармакотерапевтичних) технологій лікування АГ, аритмії та ХСН;
- наявність у клінічних протоколах лікування захворювань, що досліджуються, та
- у Державному формулярі ЛЗ (ДФ ЛЗ).

У табл. 1. представлений розроблений нами рекомендований перелік ЛЗ щодо ефективної системи фармацевтичного забезпечення хворих на АГ, аритмію та ХСН за ДЦП з кардіології.

До складу зазначеного переліку увійшли препарати, що представлені у складі Національного переліку ОЛЗ, клінічних протоколів за спеціальністю «Кардіологія», ДФ ЛЗ. У разі відсутності ЛЗ у зазначених нормативних актах для вирішення його статусу додатково була проведена ПФО ефективності їх застосування у медичних (фармакотерапевтичних) технологіях лікування АГ, аритмії та ХСН. В результаті аналізу рекомендованого переліку ЛЗ встановлено, що до його складу входить 139 торгових назв ЛЗ або 51 назва препаратів за INN. Розподіл препаратів за фармакотерапевчними групами представлено на рис. 3. Як бачимо, безперечним лідером за кількістю представлених ЛЗ є група С08С – Селективні блокатори кальцієвих каналів з переважною дією на судини (21торгова назва ЛЗ або 15,11 % від загальної кількості ЛЗ). Друге місце розділили такі групи, як С09А – Інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (20 торгових назв ЛЗ або 14,39 %) та С10А – Препарати, які знижують рівень холестерину і тригліцеридів у сироватці крові (20 торгових назв ЛЗ або 14,39 %), а третє місце зайняла група С01D – Вазодилататори, що застосовуються в кардіології (18 ЛЗ або 12,95 %)

Аналіз представлених торгових назв ЛЗ відносно країн-виробників показав, що основну частку асортименту формують препарати закордонних фармацевтичних компаній (рис.4). Співвідношення торгових назв ЛЗ іноземного та вітчизняного виробництва становить приблизно 58,99 до 41,01%. Це досить загрозливе, з соціально-економічної точки зору, співвідношення для групи препаратів, які найчастіше використовуються за життєво необхідними показниками.

Встановлено, що ЛЗ вітчизняного виробництва представлено 16 фармацевтичними компаніями: ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (11 торгових назв ЛЗ), ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (8 торгових назв ЛЗ), ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (7 торгових назв ЛЗ), ВАТ «Фармак» (6 торгових назв ЛЗ), ВАТ «Київмедпрепарат» (5 торгових назв ЛЗ), ТОВ «Астрафарм» (4 торгових назви ЛЗ), ВАТ «Луганський ХФЗ» та ЗАТ «Технолог» по 3 торгові назви, ВАТ «Монфарм» та ТОВ «Дослідний завод ДНЦЛЗ» по 2 торгові назви.

У свою чергу, по одній торговій назві ЛЗ представлено такими компаніями, як АТ «Галичфарм», ЗАТ «Лекхім-Харків», ВАТ «Лубнифарм», ТОВ Науково-виробнича фірма «Мікрохім», ТОВ «Фарма Старт», Український консорціум «Екосорб».

За результатами проведених досліджень можна стверджувати наступне. ПФО медичних (фармакотерапевтичних) технологій слід розглядати як важливий інструмент аналізу вже існуючої законодавчо-правової та нормативної бази з метою її удосконалення у напрямку впровадження раціональних механізмів використання ресурсів охорони здоров'я.

Крім цього, результати ПФО можуть бути використані у розробці механізмів ефективного державного регулювання оптово-відпускних цін на ЛЗ (шляхом перемовин з виробниками фармацевтичної продукції), при формуванні та впровадженні референтного ціноутворення по генеричних ЛЗ, компенсації вартості ЛЗ, які застосовуються у лікуванні хронічних хворих за кошти державного бюджету або централізованих страхових фондів ОМС.

Таблиця 1

РЕКОМЕНДОВАНИЙ ПЕРЕЛІК ЛЗ ЩОДО ЕФЕКТИВНОЇ РЕАЛІЗАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СКЛАДОВОЇ ДЦП З КАРДІАЛОГІЇ *

ЛЗ за INN*	Наявність (+) або відсутність (–)		ЛЗ за INN*	Наявність (+) або відсутність (–)	
	Клінічний протокол та ДФ ЛЗ	Національний перелік ОЛЗ		Клінічний протокол та ДФ ЛЗ	Національний перелік ОЛЗ
C01AA05 дигоксин	+	+	C08CA05 ніфедипін*	+	–
C01AX04 корглікон*	+	–	C08CA06 німодипін*	+	–
C01BA02 прокаїнамід	+	+	C08CA13 лерканідипін*	+	–
C01BC03 пропанорм*	+	–	C08DA01 верапаміл	+	+
C01BD01 кордарон*	+	–	C08DB01 дилтіазем*	+	–
C01BG етацизин*	+	–	C09AA01 каптоприл*	+	–
C01CA04 допамін	+	+	C09AA02 еналаприл	+	+
C01CA07 добутамін*	+	–	C09AA03 лізиноприл*	+	–
C01CA24 адреналін	–	+	C09AA04 периндоприл	+	–
C01DA02 нітрогліцерин	+	+	C09BA01 каптоприл + гідрохлоротіазид*	+	–
C01DA08 ізосорбідудинітрат	+	+	C09BA02 еналаприл + гідрохлоротіазид*	+	–
C03AA03 гідрохлоротіазид	+	+	C09BA03 лізиноприл + гідрохлортіазид*	+	–
C03BA11 індапамід*	+	–	C09BA04 периндоприл + індапамід*	+	–
C03CA01 фуросемід*	+	–	C09BB03 лізиноприл + амлодипін*	+	–
C03DA01 спіронолактон	+	+	C09BB04 периндоприл + амлодипін*	+	–
C03DA04 еплеренон*	–	–	C09CA01 лозартан*	+	–
C07AA05 пропранолол	+	+	C09CA04 ірбесартан*	+	–
C07AB02 метопролол*	+	–	C09CA06 кандесартан*	+	–
C07AB03 атенолол	+	+	C09CA03 валсартан*	+	–
C07AB05 бетаксолол*	+	–	C09CA07 телмісартан*	+	–
C07AB07 бісопролол*	+	–	C09DAтелмісартан + гідрохлортіазид*	+	–
C07AB12 небіволол*	+	–	C09DA01 лозартан + гідрохлортіазид*	+	–
C07AG02 карведилол*	+	–	C09DA03 валсартан + гідрохлортіазид*	+	–
C07FB03 атенолол+хлорталідон +ніфедипін*	–	–	C10AA01 симвастатин	+	+
C08CA01 амлодипін	+	+	C10AA05 аторвастатин*	+	–
			C10AA07 розувастатин*	+	–

Примітка: * – за результатами проведеної ПФО ефективності застосування

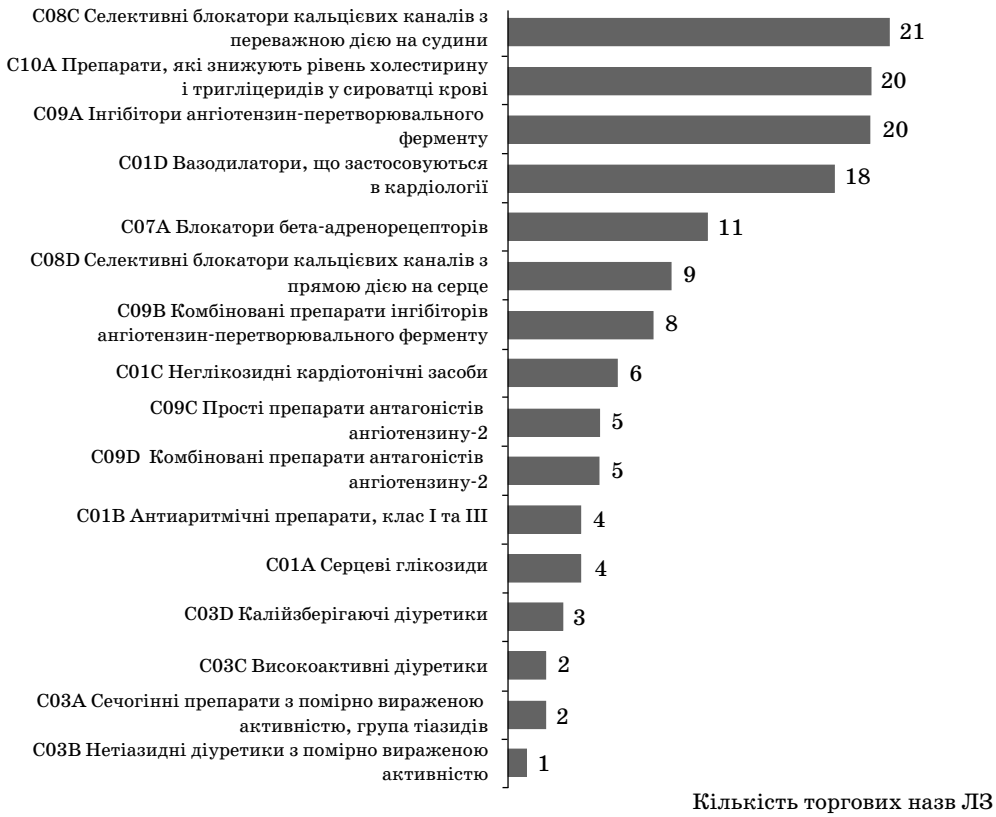


Рис. 3. *Результати аналізу рекомендованого переліку ЛЗ відповідно до фармакотерапевтичних груп препаратів*

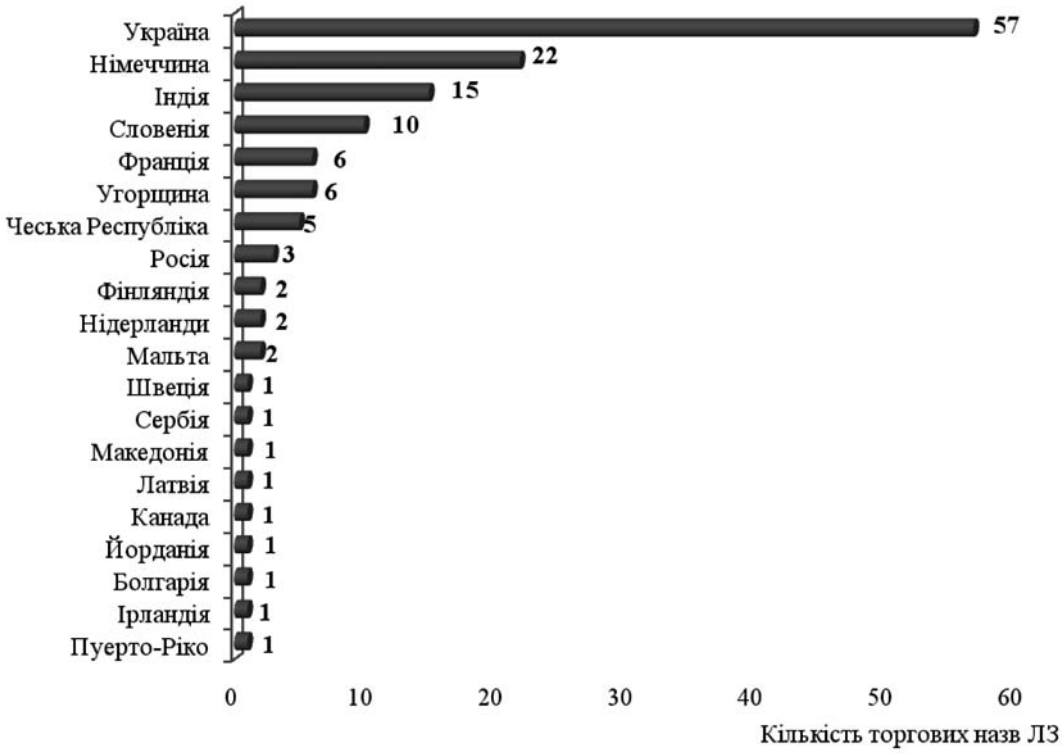


Рис. 4. *Рейтинг країн-виробників за кількістю представлених у рекомендованому переліку ЛЗ*

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Аналіз показників захворюваності та смертності населення від ССЗ за 1995–2010 роки свідчить про значний темп їх зростання. У структурі загальної смертності населення України, за даними 2010 року, смертність від ССЗ посідає перше місце і є причиною кожного другого випадку смерті населення працездатного віку. Встановлено, що в Україні найактуальнішою медичною та соціально-економічною проблемою серед патологій серцево-судинної системи становлять саме АГ, аритмії та ХСН.
2. За результатами проведених теоретико-прикладних досліджень запропанована методика розробки ДЦП з використанням результатів ПФО МТ, що застосовуються у кардіологічній практиці. Зазначена методика відповідає вимогами діючого Закону щодо розробки ДЦП та містить у своєму складу чотири етапи. Важливим етапом зазначеної методики є проведення цінової оцінки ЛЗ, до якої нами розроблені та запропановані відповідні методичні підходи.
3. Доведено, що одним з найважливіших етапів ефективного виконання ДЦП є наукове обгрунтування формування її фармацевтичної складової у вигляді рекомендованого до застосування переліку ЛЗ. Критеріями відбору ЛЗ до вказаного переліку визначено наявність у Національному переліку ОЛЗ і ВМП, клінічному протоколі, ДФ ЛЗ, а також доведена клініко-економічна ефективність застосування за даними проведеної раніше ПФО МТ.
4. Аналіз рекомендованого до застосування переліку ЛЗ за ДЦП з кардіології (АГ, аритмії, ХСН) виявив наявність негативної, з соціально-економічної точки зору, тенденції значної залежності її виконання від імпорту ЛЗ. Так, 59,0% препаратів рекомендованого переліку ЛЗ відносяться до асортименту імпортних ЛЗ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Основні епідеміологічні закономірності хвороб системи кровообігу і гіпертонічної хвороби серця/Голяченко О.М., Шульгай А.Г., Голяченко А.О. [та ін.] // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. – 2010. – № 4. – С. 9-15.
2. Дячук Д.Д. Щодо захворюваності дорослого населення України на неінфекційні хвороби /Дячук Д.Д// Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. – 2011. – № 1 – С. 19-23.
3. Закон України «Про державні цільові програми» від 18.03.2004 р. № 1621-IV. – Режим доступу: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/T041621.html – Назва з екрану.
4. Коваленко В.М. Хвороби системи кровообігу в Україні: проблеми і резерви збереження здоров'я населення / В.М. Коваленко, А.П. Дорогий// Серце і судини. – 2003. – № 2. –С. 4-10.
5. Компендиум 2005 — лекарственные препараты / Под.ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторов. — К.: «Морион». – 2005. – С. 1920.
6. Наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006р «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія». – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/main/?docID=6401
7. Пархоменко Г.Я. Характеристика здоров'я населення працездатного віку/ Г.Я. Пархоменко, Г.В. Курчатов, В.В. Бідний // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я. – 2011. – № 3. – С. 10-15.
8. Постанова Кабінету Міністрів України № 333 від 25.03.2009 р. «Деякі питання державного регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення». – Режим доступу: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=333-2009-%EF
9. Фармацевтична енциклопедія /гол. ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – К.: «Моріон». – 2005. – С. 1660.

УДК 615.22:616.1:351.84

А.С. Немченко., К.Л. Косяченко., К.М. Буяло

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЦЕЛЕВЫХ ПРОГРАММ (КАРДИОЛОГИЯ)

В статье представлены результаты разработки методики государственной целевой программы с использованием результатов прогностической фармакоэкономической оценки медицинских (фармакотерапевтических) технологий, применяемых в кардиологической практике. Доказано, что одним из важнейших этапов эффективного выполнения государственной целевой программы является научное обоснование формирования фармацевтической составляющей в виде рекомендованного к применению перечня лекарственных средств. Критериями отбора лекарственных средств к указанному перечню определено наличие в Национальном перечне основных лекарственных средств, клиническом протоколе, Государственном формуляре лекарственных средств, а также доказана клинико-экономическая эффективность применения по данным проведенной прогностической фармакоэкономической оценки медицинских технологий.

Ключові слова: артериальная гипертензия; аритмия; хроническая сердечная недостаточность; компенсация (реимбурсация) цены; доступность; применение лекарств; лекарственные средства.

UDC 615.22:616.1:351.84

A.S. Nemchenko., K.L. Kosyachenko., K.M. Buyalo

PHARMACOECONOMICAL ASSESSMENT OF TECHNOLOGIES OF PHARMACOTERAPY AT DEVELOPMENT OF THE STATE SPECIAL PROGRAMS (CARDIOLOGY)

In the article the results of development of state purpose program with using of prognostic pharmacoeconomical assesment of health (pharmaceutical) technologies that in cardiological practice are used have been presented. Improved that one from the most important stage of the effective execution of the Stabe purposed program is scientific substantination of formation of it's pharmaceutical srtuctural part like recommended for using list of medicienes. Criteria of selection of medicines to the indicated list are presense in the National essential drugs list and improved clinical economical effectiveness of application on the data of conducted prognostic pharmacoeconomical assesment of health technologies.

Key words: arterial hypertension, fibrillation, congestive heart failure, compensation (reimbursatsiya) prices, availability, use of medicines, pharmaceuticals.

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра ОЕФ НФаУ.
Тел: 8 (0572) 67–91–70.
e-mail: economica@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:
06.03.2012

УДК 615.12:65.014.1

Б. П. Громовик, А. С. Голод

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

ФУНКЦІОНАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВИРОБНИЧОГО ПРОЦЕСУ АПТЕКИ З РІЗНИХ ПОГЛЯДІВ НА ЙОГО ПЕРЕБІГ

З точок зору генерального директора та завідувача аптеки опрацьовано дві IDEF0 моделі виробничого процесу аптеки. Визначено доцільність поєднання двох поглядів у побудові адекватної функціональної моделі AS IS (як є), що зможе забезпечити удосконалення виробничого процесу аптеки з позиції моделі TO BE (як буде).

Ключові слова: виробнича аптека, IDEF0 моделювання, точка зору.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Сьогодні в Україні спостерігається тенденція зменшення кількості аптек, що займаються виготовленням лікарських засобів (ЛЗ). Так, з 1 січня до 1 листопада 2011 р. частка виробничих аптек знизилася з 4,4 до 3,5% [1]. Однією з причин цього явища є недалекоглядна і непослідовна державна політика щодо фармацевтичної галузі. Так, з одного боку, декларується необхідність розширення мережі виробничих аптек шляхом визначення їх кількості в кожній адміністративно-територіальної одиниці з розрахунку до 20 тис. населення на одну аптеку [11]. З іншого боку, із вступом у дію Податкового кодексу України операції з постачання ЛЗ, виготовлених в умовах аптеки, оподатковуються податком на додану вартість у загальному порядку [8].

Виготовлення ЛЗ в умовах аптек – це соціальна складова логістичного обслуговування, тобто процесу створення блага шляхом реалізації комплексу логістики: необхідному пацієнту необхідні ЛЗ необхідної дози необхідної якості необхідної вартості у необхідному місці та в необхідний час [3].

Виготовлені в аптеках ЛЗ з погляду впливу фізичних та фізико-хімічних властивостей діючих і допоміжних речовин є ефективнішими від промислових аналогів внаслідок зменшення негативних побічних явищ, особливо при лікарському забезпеченні дітей, зокрема в перший рік життя, хворих неврологічного профілю, а також осіб, які страждають на алергію [3,5].

Виготовлення ЛЗ в аптеці – це складний бізнес-процес, який потребує оптимізації його перебігу на підставі функціонального моделювання з врахуванням різних точок зору на управління виробничим процесом.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

За останні роки в Україні функціональному моделюванню бізнес-процесів різних фармацевтичних організацій (оптових фармацевтичних підприємств, військово-медичних складів, роздрібних аптечних мереж), насамперед, як етапу дослідження та аналізу логістичних потоків, приділялася значна увага [4, 7, 12, 13]. Крім того, багато праць було присвячено самій методології функціонального моделювання [2, 6, 9, 10, 14], для забезпечення якої створені зручні програмні продукти (зокрема у нашому дослідженні використаний BPwin 4.0 фірми Computer Associates, що на сьогодні, разом з пізнішими її програмними продуктами, такими, як Erwin Process Modeler та AllFusion Process Modeler, отримав найширше використання для функціонального моделювання).

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

При аналізі літературних джерел прикладів функціонального моделювання для оптимізації бізнес-процесу аптеки, яка забезпечує населення ЛЗ екстемпорального виготовлення, не виявлено.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою роботи було функціональне моделювання виробничого процесу аптеки та обґрунтування необхідності використання при описі його перебігу кількох пов'язаних точок зору, тобто

© Б. П. Громовик, А. С. Голод, 2012

поглядів окремих фахівців на систему у потрібному для моделювання аспекті.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

В якості об'єкту дослідження обрано АП «Ліки» – аптечне підприємство, що знаходиться у м. Вінниці, яке є одним з 5 аптечних закладів Вінницької області, що проводять виготовлення ЛЗ за індивідуальними прописами. Усього в АП «Ліки» працює 15 осіб, серед них 6 провізорів, 7 фармацевтів та 2 – допоміжний персонал (бухгалтер і санітарка-мийниця). Підприємство очолює генеральний директор, що виконує функції керівника вищої ланки управління та частково делегує свої повноваження керівникам середньої (завідувач аптеки) та нижчої (завідувачі відділів рецептурно-виробничого, запасу та готових ЛЗ) ланок управління.

Для підвищення цінності моделювання було вирішено відступити від класичних методик AS IS (як є) та TO BE (як буде) та використати модифікований метод, так званий OPTIMIZED AS-IS+ [9], що уможливлює коригування випадків найбільш суттєвих порушень провадження бізнес-процесу вже під час створення моделі, а також формування бази знань виявлених недоліків, які потребують детального аналізу та оптимізації на етапі майбутнього TO BE моделювання. Звісно, було також враховано необхідність тимчасового обмеження внесення змін, щоб запобігти затягуванню побудови моделей.

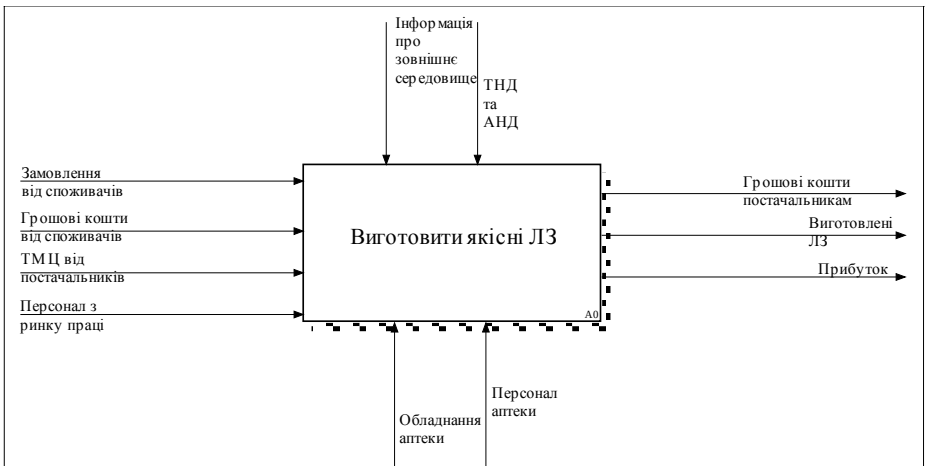
Моделювання виробничого процесу було розпочато з підготовчого етапу – формулювання мети і завдань побудови моделі, збору інформації та вибору точок зору.

Метою моделювання було визнано підвищення ефективності менеджменту виробничого процесу аптеки, а завданнями – виявлення найбільш незадоволених потреб цього бізнес-процесу (так званих «вузьких місць») та опрацювання необхідного впливу на нього для досягнення поставленої мети.

У процесі збору інформації були обговорені питання стосовно структури та роботи АП «Ліки» з генеральним директором і завідувачем аптеки, які виконують відповідно функції керівників вищої та середньої ланки управління. При цьому робота генерального директора спрямована на стратегічне та загальне керівництво, вироблення політики та здійснення поточного і підсумкового контролю діяльності аптеки. Завідувач зосереджений, насамперед, на забезпеченні реалізації політики функціонування аптеки, яка опрацьована генеральним директором, і на відповідальності за доведення детальніших завдань до відділів аптеки та за їх виконання.

Унаслідок обговорення були виявленні суттєві розбіжності у думці двох керівників про функціонуваня АП «Ліки». Тому для наглядності порівняння цих точок зору було побудовано два варіанти моделі AS IS.

Першим був використаний погляд генерального директора АП «Ліки», на основі якого було побудовано контекстну діаграму моделі (рис. 1) та здійснено нульовий рівень її декомпозиції у вигляді шести основних функцій (рис. 2). Подальшої деталізації виділених функцій генеральним директором приведено не було.



Умовні скорочення: АНД – аналітично-нормативна документація, ЛЗ – лікарські засоби; ТМЦ – товарно-матеріальні цінності; ТНД – технологічно-нормативна документація

Рис. 1. *Контекстна діаграма «Виробничий процес аптеки» з використанням точки зору генерального директора*

У процесі обговорення, як зазначалося вище, встановлено, що погляд завідувача аптеки, незважаючи на те, що система моделюється одна й та ж, суттєво відрізняється від погляду генерального директора. Зазначене проявилося при побудові іншої контекстної діаграми (рис. 3) та її декомпозиції, яка показує, що завідувач виділяє лише 4 основних функції у виробничому процесі аптеки (рис. 4).

При цьому кожна з основних функцій завідувачем аптеки була деталізована так, що отримані дані уможливили побудову першого та другого рівнів декомпозиції для функцій «забезпечити аптеку вихідними матеріалами» та «виготовити ЛЗ», що будуть обов'язково використані у подальшій роботі.

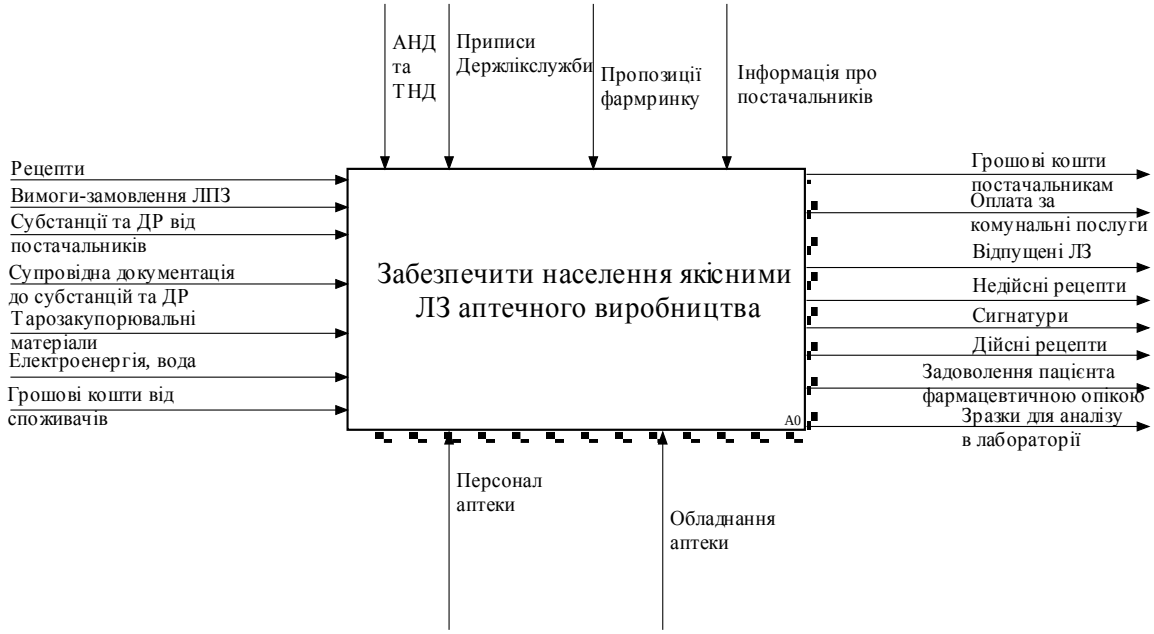
Здійснивши побудову діаграм, далі нами було проведено їх порівняння. Так, аналіз контекстних діаграм (своєрідних «чорних скриньок») показав, що основною (загальною) функцією АП «Ліки» для генерального директора є виготовлення якісних ЛЗ, а для завідуючого аптекою – забезпечення ними населення.

При цьому декомпозиція контекстних діаграм виявила, що завідувач аптеки не займається прийомом персоналу на роботу, контролюванням і регулюванням фінансових потоків на підприємстві. Тому діаграма А0, побудована на основі отриманих від нього даних, не включає процесів удосконалення та навчання персоналу і не деталізує руху фінансових потоків на АП «Ліки». Натомість генеральний директор значно менше приділяє уваги рухові товару, субстанцій, внутрішньоаптечних заготовок та виготовлених ЛЗ всередині аптеки, на відміну від її завідувача.

Генеральний директор не працює з аналітично- та технологічно-нормативною документацією, а також рецептами і вимогами-замовленнями, тому, як у сенсі керуючих дуг, так і на вході та виході, він поєднує їх у загальні потоки документів (зокрема інформацію про зовнішнє середовище та замовлення від споживачів).

Завідувач аптеки детально опрацьовує ці документи та відокремлює їх один від одного через суттєву різницю у правилах та напрямках їх обігу в аптеці. При цьому він бачить значно більше результатів роботи аптеки, оформлюючи їх у своїй точці зору не тільки як потік грошових коштів, виготовлені та відпущені пацієнту ЛЗ, але і як задоволення пацієнта фармацевтичною опікою та рух супровідної до замовлених ЛЗ документації, що також поділяється за видами (рецепт, етикетки, сигнатура, квитанції та касові чеки тощо).

Генеральний директор виділяє значно більше основних функцій виробничого процесу АП «Ліки», проте мало деталізуючи кожну з них.



Умовні скорочення: АНД – аналітично-нормативна документація, ТНД – технологічно-нормативна документація; ДР – допоміжні речовини; ЛЗ – лікарські засоби; ЛПЗ – лікувально-профілактичні заклади.

Рис. 3. *Контекстна діаграма «Забезпечити населення якісними ЛЗ аптечного виготовлення» з використанням точки зору завідувача аптеки*

Завідувач аптеки не виділяє в окремі функції підготовку кадрів, обладнання, стратегічне та поточне планування, фінансування виробничого процесу аптеки, таким чином мало звертаючи увагу на процеси раціоналізації та вдосконалення засобів і методів, що використані в роботі аптеки. Проте він виділяє в окрему функцію відпуск ЛЗ споживачеві, таким чином звертаючи увагу на аптеку як заклад охорони здоров'я та її торгівельну функцію.

Виділивши лише чотири основних функції у виробничому процесі, завідувач аптеки детально описує кожну з них як окремий процес. Після вивчення моделі, побудованої на основі його точки зору, було вирішено, що її глибина показана не тільки для використання виробничим персоналом аптеки, але і для використання при вивченні навчальної дисципліни «Аптечна технологія ліків» студентами вищих навчальних закладів фармацевтичного спрямування як такої, що надає загальне розуміння про процес аптечного виготовлення ЛЗ, деталізуючи його за всіма основними видами роботи.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. На підставі IDEF0 моделювання встановлено, що генеральний директор виробничої аптеки бачить процес виготовлення ЛЗ з погляду стратегічних і загальних управлінських аспектів, які знаходяться у широкому діапазоні і не завжди визначаються точно. Кожне з уявлень генерального директора деталізується цілями бізнесу та його вимогами до підприємства. Погляд завідуючого аптеки на досліджуваний бізнес-процес – це модель роботи аптеки, що задовольняє вимоги, поставлені генеральним директором. Його точка зору багато у чому додає точності моделі, побудованій з погляду генерального директора, та може використовуватись у практичній діяльності тими, хто реалізує виробничий процес в аптеці.
2. Подальші дослідження будуть спрямовані на використання об'єднаної точки зору керівників різних ланок управління виробничої аптеки для побудови адекватної моделі AS IS (як є), проведення її якісного та функціонально-вартісного аналізу для оптимізації процесу виготовлення ЛЗ з позиції моделі TO BE (як буде), а також використання такої моделі при організації виробничого процесу в інших аптеках.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Відомості щодо структури аптечної мережі на 1 листопада 2011 року [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.diklz.gov.ua/document/vidomosti-shchodo-strukturi-aptechnoi-merezhi-na-1-listopada-2011-roku.
2. Григорьев А. В. Методология функционального моделирования SADT [Электронный конспект лекций] / А. В. Григорьев. – Донецк: ДонНТУ, 2010. – Режим доступа: http://masters.donntu.edu.ua/.
3. Громовик Б. П. Особливості реалізації процесу логістичного обслуговування пацієнтів у системі фармацевтичного обслуговування // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 3. – С. 44-49.
4. Громовик Б. П. Функціональне моделювання логістичних потоків оптового фармацевтичного підприємства //Фармац. журн. – 2003. – № 5. – С. 7-17.
5. Кривов'яз О. В. «Персональні ліки» як раціональний шлях відродження екстемпоральної рецептури в Україні / О. В. Кривов'яз, А. С. Голод // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2011. – Випуск XXIV. – С. 81-83.
6. Методология функционального моделирования IDEF0 [руководящий документ]. – М.: Госстандарт России, ИПК «Издательство стандартов», 2000. – 75 с.
7. Моделювання процесу розподілу лікарських засобів в аптечній мережі / В. В. Трохимчук, В. С. Пономаренко, С. Г. Убогов, К. В. Вовк // Вісник фармації. – 2010. – №1 (61). – С. 43–46.
8. ПДВ на препарати, виготовлені в умовах аптеки [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.apteka.ua/article/97215.
9. Построение моделей IDEF0 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: itteach.ru/bpwin.
10. Разработка функциональной модели [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://edu.dvgups.ru/metdoc/gdtran/yat/itis/proek_inf_sis/metod/umk_do/frame/umk_do/m3/l6.htm.
11. Сучасні тенденції розвитку комунальних аптек Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.apteka.ua/article/84737.
12. Трохимчук В. В. Функціональне моделювання процесу реалізації безрецептурних лікарських засобів амбулаторним хворим

через аптечну мережу / В. В.Трохимчук , В. С.Пономаренко , С. Г.Убогов // Фармац. журн. – 2008. – № 1. – С. 19-25.
13. Убогов С. Г. Наукове обґрунтування медикаментозного забезпечення військовослужбовців на основі концепції логістичного управління : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фарм. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків та організація фармацевтичної справи» / С. Г. Убогов. – К. – 2008. – 26 с.
14. IDEF0 моделирование [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.idef.com.

УДК 615.12:65.014.1

Б. П. Громовик, А. С Голод

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПРОЦЕССА АПТЕКИ С РАЗЛИЧНЫХ ТОЧЕК ЗРЕНИЯ НА ЕГО ТЕЧЕНИЕ

С точки зрения генерального директора и заведующего аптеки разработаны две IDEF0 модели производственного процесса аптеки. Определена целесообразность слияния двух взглядов в построении адекватной функциональной модели AS IS (как есть), что сможет обеспечить усовершенствование производственного процесса аптеки с позиции модели TO BE (как будет).

Ключевые слова: производственная аптека, IDEF0 моделирование, точка зрения.

UDC 615.12:65.014.1

B. P. Hromovyk, A. S. Golod

FUNCTIONAL MODELING OF COMPOUNDING PROCESS IN PHARMACY USING DIFFERENT POSITIONS

Two IDEF0 models of pharmacy compounding process were built using positions of director and the head of the pharmacy. Necessity of positions combination for building of adequate AS IS model was determined for improvement of pharmacy compounding process providing using TO BE model position.

Keywords: compounding pharmacy, IDEF-0 modeling.

Адреса для листування:
м. Львів, ЛНМУ ім. Д. Галицького
вул. Пекарська, 69.
Тел: (067) 219 82 19

Надійшла до редакції:
26.03.2012

УДК 615.1:330.342.173

І.В. Сушарина,* А.С. Немченко, В.М. Хоменко*
Національний фармацевтичний університет України
**Донецький національний медичний університет ім. М.Горького*

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ТА ПРОБЛЕМ СУСПІЛЬНОГО РЕГУЛЮВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

Дослідження можливостей і напрямків взаємодії державного та суспільного регулювання у нашій країні являється актуальним через необхідність комплексного реформування існуючої системи державного управління. Фармацевтичні громадські організації в Україні на сучасному етапі, при наявності зацікавленості та волі органів державного управління та внесенні відповідних змін до діючого законодавства, можуть взяти на себе функції атестації фармацевтичних кадрів та деякі інші. Ці функції не відносяться до безумовно контрольних функцій органів державного управління, що сприятиме збільшенню можливостей останніх для більш ефективного управління фармацевтичною галуззю.

Ключові слова: Державне управління, державне регулювання, саморегулювання, суспільне регулювання, професійні фармацевтичні асоціації.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Громадські організації являються важливим суб'єктом соціальної політики. Зараз в Україні створюються нові передумови для зміни місця та ролі цих організацій як суб'єктів суспільного життя. Ці організації, виражаючи інтереси різних соціальних спільностей, груп та верств суспільства, можуть зробити вагомий внесок у стабілізацію процесів соціального-економічного розвитку країни та фармації, зокрема.

У сучасних умовах дуже вагомою є роль держави у регулюванні соціально-економічних процесів. Рівень розвитку демократії у будь-якій країні можна визначити за ступенем розвитку суспільного регулювання та контролю суспільно-політичного життя та органів влади. Дослідження можливостей і напрямків взаємозв'язку державного та суспільного регулювання у нашій країні являється актуальним через необхідність комплексного реформування існуючої системи державного управління взагалі та фармацевтичною галуззю зокрема.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Дослідженням питань взаємодії державних органів та різних суспільних організацій розглядалися такими науковцями, як Віденко Н.Г. [2], Гошко А.О. [3], Давиденко В.В. [4], Ібрагімова І.М. [6], Піроженко Н.В. [9], Ромат Є.В. [10] та ін. Дослідженням окремих аспектів суспільного регулювання саме у фармації проводилися Хоменком В.М. [12].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашого дослідження є аналіз стану та визначення проблем взаємозв'язку державного та суспільного регулювання у фармацевтичній галузі України (передача органами державного управління фармацією громадським фармацевтичним організаціям деяких функцій, пов'язаних з регулюванням фармацевтичної діяльності). Наразі важливим є визначення доцільності та ролі громадських фармацевтичних об'єднань у контексті їх участі у формуванні регуляторної політики у фармації.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Закон України «Про об'єднання громадян» встановлює, що право громадян на свободу об'єднання є невід'ємним правом людини, закріпленим загальною Декларацією прав людини, і гарантується Конституцією та законодавством України. Держава сприяє розвитку політичної та громадської активності, творчої ініціативи громадян і створює рівні умови для діяльності їх об'єднань. Згідно зі статтею 10 «Спілки об'єднань громадян» вказаного Закону, самі об'єднання

© І.В. Сушарина, А.С. Немченко, В.М. Хоменко, 2012

громадян мають право на добровільних засадах засновувати або вступати між собою в спілки (союзи, асоціації тощо) [5].

Особливість діяльності громадських організацій як суб'єктів соціальної політики полягає в тому, що кожна з них здатна оптимізувати процес реалізації своїх функцій за умови, що якнайповніше використовуватиме способи, форми впливу на соціальне буття, що характерні лише для цієї організації, відбивають її специфіку, неповторність, відмінність від інших. Кожна громадська організація задовольняє свої специфічні соціальні інтереси й потреби, які може реалізовувати людина, громадянин, як її член, лише в її межах. Зазначене об'єктивно розширює громадську основу, соціальне поле реалізації особистістю в певній організації власних різноманітних соціальних потреб. У цьому зв'язку важливо подолати традиції копіювання в діяльності окремих громадських організацій форм і методів діяльності державних органів чи політичних партій з регулювання соціальних процесів, що характерно для пострадянської дійсності. Необхідно шукати власні, характерні для тієї чи іншої самокерованої організації способи й форми самореалізації як суб'єкта соціальної політики. Урахування особливостей такої діяльності кожною з громадських організацій має важливе практичне значення в реалізації завдань соціальної політики.

Необхідність створення громадських фармацевтичних організацій назріла в Україні у 90-х роках минулого століття, коли країна почала переходити до нових ринкових умов господарювання, та створювалася нова нормативно-правова база діяльності на фармацевтичному ринку. Першочерговою метою створення фармацевтичних громадських організацій на той час стало забезпечення захисту законних прав та інтересів учасників фармацевтичного ринку.

На цей час у фармацевтичній галузі України існує достатньо велика кількість громадських організацій (асоціацій) як на загальнодержавному рівні (Аптечна професійна асоціація України, Асоціація фармацевтичних виробників України, Асоціація фармацевтичних дистриб'юторів «Фармукраїна», Об'єднання роботодавців медичної та мікробіологічної промисловості України, Фармацевтична асоціація України та ін.), так і на регіональному рівні (фармацевтичні асоціації Харківської, Луганської, Івано-Франківської та ін. областей).

На сучасному етапі до основних завдань фармацевтичних громадських організацій в Україні відносяться:

- співробітництво та координація діяльності з органами державного управління, професійними спілками й іншими організаціями для забезпечення представництва і захисту законних прав та інтересів своїх членів у відносинах з цими органами та організаціями;
- участь у формуванні та реалізації соціально-економічної політики в охороні здоров'я та фармацевтичній галузі;
- створення, підтримка та сприяння розвитку аптечних та інших фармацевтичних закладів;
- сприяння максимальному дотриманню інтересів членів асоціацій при вирішенні трудових спорів (конфліктів), збалансування попиту і пропозиції робочої сили тощо;
- участь на безоплатній основі в роботі громадських рад, атестаційних комісій, органів ліцензування тощо;
- вдосконалення системи підготовки, перепідготовки і підвищення кваліфікації фармацевтичних кадрів.

Розширення громадського контролю за діяльністю державних органів характерна для розвинутих країн, оскільки від рівня його впливу на суспільно-політичне життя та на органи державної влади, зокрема, можна визначити рівень демократичності тієї чи іншої країни. Наприклад, у США створена Рада по нагляду за безпекою ліків (DSB), якій передається частина функцій Управління по контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами (FDA). До складу DSB входять експерти FDA, представники інших установ, сторонні експерти та представники громадських організацій.

На сьогодні особливо важливого значення набуває громадський контроль і в Україні, який, на наш погляд, здатен забезпечити ефективний зворотній зв'язок між працівниками установ, закладів і підприємств фармацевтичної галузі та органами місцевого самоврядування й державного управління фармацією (рис.).

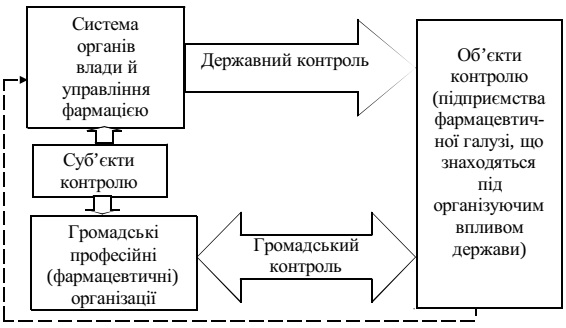


Рис. *Взаємозв'язок державного управління та громадських організацій у контрольно-наглядовій діяльності у фармації*

При правовому регулюванні фармацевтичної галузі в умовах проголошеної Конституцією України ринкової економіки, виходячи з сучасного етапу розвитку демократії, необхідно враховувати також і принципи саморегулювання, що сприятиме зменшенню використання різних засобів регулювання як на державному, так і на регіональному рівнях управління фармацією [7].

Необхідність створення в Україні такого суспільного інституту, як фармацевтичне самоврядування, викликане такими чинниками, як соціально-економічні й політичні зміни, що відбуваються в Україні в останнє десятиріччя та існуючий позитивний досвід функціонування вказаного інституту у розвинутих країнах світу та у деяких галузях в Україні. Але при цьому слід наголосити на необхідності політичної волі керівництва нашої країни на створення вказаного інституту. Важливим чинником цього процесу повинні також стати воля та бажання й самої фармацевтичної спільноти щодо його створення.

Отже, створення системи суспільного регулювання фармацевтичної діяльності під керівництвом фармацевтичної саморегулівної організації при збереженні державою певних регуляторних функцій, призведе до передачі такій організації значної частини відповідальності за ефективність діяльності фармацевтичної галузі.

Нажаль, в Україні державні органи чинили й на сьогодні чинять опір практичному здійсненню цієї ідеї. Саме тут слід зауважити, що ще з осені 2005 р. було введено як експеримент, систему атестації лікарів-стоматологів Всеукраїнською громадською організацією „Асоціація стоматологів України". Але через незацікавленість у цьому МОЗ України уже наступного року така практика була припинена [12]. Як негативний досвід також можна привести тривале обговорення медичною громадськістю нашої країни (з 2005 р.) проектів Закону України „Про лікарське самоврядування". Цей закон не ухвалено й досі.

Фармацевтичний ринок України за останні роки накопичив певний досвід проведення діалогу як між суб'єктами ринку, так і з регуляторними органами. Це підтверджується проведенням спільних нарад професійних фармацевтичних асоціацій з представниками різних ланок фармацевтичного ринку, що є підґрунтям для формування ними консолідованої позиції щодо вирішення основних проблем фармацевтичної галузі. Особливо важливим досягненням останнього часу стало налагодження співпраці професійних асоціацій з Держкомпідприємництвом, завдяки участі якого у процесі опрацювання проектів щодо регулювання у фармацевтичній галузі до уряду доносилася позиція учасників ринку, яка іноді не збігалася з позицією органів державного управління [1].

Позитивним аспектом у зрушеннях у цьому напрямку стало й постійне проведення загальних нарад представників професійних фармацевтичних асоціацій, які представляють усі ланки фармацевтичного сектору: зарубіжних та вітчизняних виробників, дистриб'юторів та аптеки. Результатом цих нарад є формування консолідованої думки галузі та початок роботи над доопрацюванням низки конче необхідних нормативних документів. Сьогодні професіонали фармації як ніколи відчувають необхідність плідної співпраці з представниками державної влади та готові до ведення конструктивного діалогу, мета якого створення стабільної та прозорої системи державного контролю якості лікарських засобів і забезпечення населення України якісними та доступними ліками [11].

Роль професійних громадських організацій у суспільному житті вітчизняної фармацевтичної галузі постійно зростає, про що свідчать численні останнім часом публікації у періодичних фармацевтичних виданнях («Щотижневик Аптека» та ін.). Створені захищати інтереси своїх членів, вони все активніше включаються у процес законотворчості, беруть активну участь у громадських обговореннях нормативно-правових актів та можуть самостійно ініціювати зміни до них.

Нажаль, слід констатувати, що впровадження фармацевтичного самоврядування чекає такий же тяжкий шлях, як і л карського (медичного). Тому й на сьогодні актуальним залишається твердження, що фармацевтичні громадські організації в Україні на сучасному етапі (при наявності зацікавленості й волі органів державного управління та внесенні відповідних змін до діючого законодавства) можуть взяти на себе атестацію фармацевтичних кадрів та деякі інші функції, які не відносяться до безумовно контрольних функцій органів державного управління. Це сприятиме збільшенню можливостей державних органів для більш ефективного управління фармацевтичною галуззю.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Ефективність державного управління фармацією в Україні великою мірою залежать від ступеня розвитку громадянського суспільства, залучення його інститутів до прийняття державно-управлінських рішень, налагодженого паритетного діалогу між органами державної влади і громадськими фармацевтичними організаціями, постійної

їх взаємодії у процесі формування та реалізації державної політики в охороні здоров'я та фармації. Це, у свою чергу, сприятиме формуванню ознак стабільної, комплексної діяльності органів державного управління фармацією і громадських фармацевтичних організацій з метою розв'язання найбільш гострих проблем, що виникають у фармацевтичній галузі.

2. Громадський контроль здатен забезпечити ефективний зворотній зв'язок між працівниками установ, закладів і підприємств фармацевтичної галузі та органами місцевого самоврядування й державного управління фармацією.
3. Створення саморегулівних фармацевтичних громадських організацій, сприятиме зменшенню використання різних засобів регулювання як на державному, так і на регіональному рівнях управління фармацією. Саме дослідження можливостей впровадження фармацевтичного саморегулювання стане предметом наших подальших досліджень.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Актуальні питання регулювання галузі. Наради професійних фармацевтичних об'єднань // Еженедельник Аптека. – 2010. – № 727(6). – С. 10.
2. Віденко Н. Г. Теоретико-методологічні засади розробки та функціонування механізмів державного управління в системі соціального партнерства : автореф. дис. ... д-ра наук з держ. упр. : / Н.Г. Діденко. – Донецк, 2008. – 40 с.
3. Гошко А.О. Грані соціального діалогу / А. О. Гошко // Профспілки України. – 2005. – № 3. – С. 20–24.
4. Давиденко В.В. Соціальний діалог: від конфронтації до партнерства (політологічний аналіз у контексті взаємодії держави і громадянського суспільства) / В.В. Давиденко // Нова парадигма : Журн. наук. праць / [гол. ред. В. П. Бех]. – К. : Вид-во НПУ ім. М. П. Драгоманова, 2006. – Вип. 60. – С. 131–144.
5. Закон України «Про об'єднання громадян» від 16.06.1992 р. № 2460-XII // Відомості Верховної Ради України, 1992. – № 34 (від 25.08.1992), с 504.
6. Ібрагімова І.М. Зв'язки з громадськістю як індикатор ефективності державного управління та показник стану громадянського суспільства / І.М. Ібрагімова // Вісник Української Академії державного управління при Президентові України, 2003. – № 2. – С. 27–33.
7. Конституція України: Прийнята на п'ятій сесії Верховної Ради України 28 червня 1996 р. – К. : Преса України, 1997. – 80 с.
8. Підприємці та криза: подолання проблем, перспективи та нові можливості // Еженедельник Аптека. – 2010. – № 726(5). – С. 5.
9. Піроженко Н.В. Соціальне партнерство органів державної влади і неурядових некомерційних організацій як умова підвищення ефективності законодавчих актів і державно-управлінських рішень / Н.В. Піроженко // Актуальні проблеми державного управління: Збірник наукових праць ОРІДУ. Вип. 3 (23). – Одеса : ОРІДУ НАДУ, 2005. – С. 167–180.
10. Ромат Є. В. Співпраця з громадськими організаціями як чинник ефективного державного управління рекламною діяльністю в Україні / Є.В. Ромат // Вісник Української Академії державного управління при Президентові України. – 2002. – № 1. – С.113–120.
11. Спільне звернення громадських професійних фармацевтичних асоціацій України // Еженедельник Аптека. – 2010. – № 722(1). – С. 4.
12. Хоменко В.М. Дослідження сучасних механізмів державного та суспільного регулювання у фармації / В.М. Хоменко // Вісник фармації. – 2007. – № 3 (51) – С. 38-42.

УДК 615.1:330.342.173

И.В. Сушарина, А.С. Немченко, В.Н. Хоменко

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ И ПРОБЛЕМ ОБЩЕСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ В ФАРМАЦИИ

Исследование возможностей и направлений взаимодействия государственного и общественного регулирования в нашей стране является актуальным из-за необходимости комплексного реформирования существующей системы государственного управления. Фармацевтические общественные организации в Украине на современном этапе, при наличии заинтересованности и воли органов государственного управления и внесении соответствующих изменений в действующее законодательство, могут взять на себя функции аттестации фармацевтических кадров и некоторые другие. Эти функции не относятся к безусловно контрольным функциям органов государственного управления, что будет способствовать увеличению возможностей последних для более эффективного управления фармацевтической отраслью.

Ключевые слова. Государственное управление, государственное регулирование, саморегулирование, общественное регулирование, профессиональные фармацевтические ассоциации.

UDC 615.1:330.342.173

I.V. Susharyna, A.S. Nemchenko, V.M. Khomenko

STUDY OF PROBLEMS AND PUBLIC REGULATION IN PHARMACY

Research opportunities and directions of cooperation between state and social control in our country is important because of the need for comprehensive reform of the existing system of government. Pharmaceutical organizations in Ukraine today, in the presence of interest and will of government and relevant amendments to applicable law, may assume the functions of certification of pharmaceutical personnel and others. These functions are not clearly related to the control functions of the administration, which will increase the possibilities of the past to better manage pharmaceutical industry.

Key words. Public administration, government regulation, self regulation, social regulation, professional pharmaceutical association.

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.
Кафедра ОЕФ НФаУ.
Тел: 8(0572) 67–91–70.
e-mail: economica@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:
17.03.2012

ЗМІСТ

ЯКІСТЬ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ І СЕРТИФІКАЦІЯ В ФАРМАЦІЇ

ВЕРИФІКАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ГІНКГОФЛАВОНОГЛІКОЗИДІВ В ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ, ЩО МІСТИТЬ ЕКСТРАКТ ГІНКГО БІЛОБА

С.А.Шкляєв, Ю.В.Підпружников 4

РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ТАБЛЕТОК З ОРНІДАЗОЛОМ

Л.О. Бобрицька, О.С. Назарова, Ю.М. Вербова 9

ХІМІЧНИЙ КОНТРОЛЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АПТЕЧНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ, ЩО МІСТЯТЬ ПІРИДОКСИНУ ГІДРОХЛОРИД

В.В. Прокопець, О.А. Здорик, О.А. Євтіфєєва, Л.П Савченко, В.А. Георгіянц..... 15

РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ ДОМІШОК У ТЕСТОВОМУ ЗРАЗКУ МАЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ МЕТОДОМ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ УЧАСНИКАМИ 7-ГО РАУНДУ ПРОГРАМИ ПРОФЕСІЙНОГО ТЕСТУВАННЯ ЛАБОРАТОРІЙ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

С.В. Сур, О.І. Гризодуб, С.М. Губарь, Д.А. Леонтьєв Н.М. Зволінська,

Н.В. Денисенко, С.О. Чикалова..... 21

УПРАВЛІННЯ Й ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

ІСТОРИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ ОРГАНІЗАЦІЙНО-ЕКОНОМІЧНОЇ ОСВІТИ І НАУКИ

А.С. Немченко, А.А. Котвіцька, І.В. Кубарєва, А.В. Волкова 32

НАЛЕЖНА ВИРОБНИЧА ПРАКТИКА: НОВИЙ ПІДХІД ПРОТЯГОМ 21-ГО СТОЛІТТЯ

Найерен Нікзад, Жорді Ботет, Весал Тагнавіан 37

ЗАСТОСУВАННЯ ПРОЦЕСНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ВНУТРІШНІХ АУДИТІВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ СИСТЕМ ЯКОСТІ

В.О. Лебединець..... 45

АНАЛІЗ ФАКТОРІВ ВПЛИВУ НА СТАН ЛОГІСТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ПРОМИСЛОВИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

О.В. Посилкіна, А.П. Підгорська 50

МАРКЕТИНГ, ЛОГІСТИКА ТА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ОЦІНКА ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИХ АСПЕКТІВ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ В УКРАЇНІ

О.А. Мендрік, О.М. Заліська 62

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНА ОЦІНКА ТЕХНОЛОГІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПРИ РОЗРОБЦІ ДЕРЖАВНИХ ЦІЛЬОВИХ ПРОГРАМ (КАРДІОЛОГІЯ)

А.С. Немченко, К.Л. Косяченко, К.М. Буяло 68

ФУНКЦІОНАЛЬНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ВИРОБНИЧОГО ПРОЦЕСУ АПТЕКИ З РІЗНИХ ПОГЛЯДІВ НА ЙОГО ПЕРЕБІГ

Б. П. Громовик, А. С. Голод..... 77

ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ТА ПРОБЛЕМ СУСПІЛЬНОГО РЕГУЛЮВАННЯ У ФАРМАЦІЇ

І.В. Сушарина, А.С. Немченко, В.М. Хоменко 82

СОДЕРЖАНИЕ

ВЕРИФИКАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГИНКГОФЛАВОНОГЛИКОЗИДОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ СРЕДСТВЕ, СОДЕРЖАЩЕМ ЭКСТРАКТ ГИНКГО БИЛОБА
С.А.Шкляев, Ю.В.Подпружников 4

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАБЛЕТОК С ОРНИДАЗОЛОМ
Л.А. Бобрицкая, Е.С Назарова, Ю.М. Вербова 9

ХИМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АПТЕЧНОГО ПРИГОТОВЛЕНИЯ, КОТОРЫЕ СОДЕРЖАТ ПИРИДОКСИНА ГИДРОХЛОРИД
В.В. Прокопец, А.А. Здорик, О.А. Евтифеева, Л.П. Савченко, В.А. Георгиянц 15

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРИМЕСЕЙ В ТЕСТОВОМ ОБРАЗЦЕ МАЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ МЕТОДОМ ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ УЧАСТНИКАМИ 7-ГО РАУНДА ПРОГРАММЫ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ЛАБОРАТОРИЙ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
С.В. Сур, А.И. Гризодуб, С.Н. Губарь, Д.А. Леонтьев, Н.Н. Зволинская, Н.В. Денисенко, С.О. Чикалова 21

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ОРГАНИЗАЦИОННО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
А.С. Немченко, А.А. Котвицкая, И.В. Кубарева, А.В. Волкова 32

НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА: НОВЫЙ ПОДХОД В ТЕЧЕНИЕ 21-ГО СТОЛЕТИЯ
Найерен Никзад, Жорди Ботет, Весал Тагнавиан. 37

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЦЕССНОЙ МЕТОДОЛОГИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВНУТРЕННЕГО АУДИТА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СИСТЕМ КАЧЕСТВА
В.А. Лебединец 45

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ВЛИЯНИЯ НА СОСТОЯНИЕ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПРОМЫШЛЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТТИЙ
О.В. Посылкина, А.П. Подгорская 50

ОЦЕНКА ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ЛИМФОЦИТАРНОЙ ЛЕЙКЕМИИ В УКРАИНЕ
Е.А. Мэндрик, О.Н. Залиская 62

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРИ РАЗРАБОТКЕ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЦЕЛЕВЫХ ПРОГРАММ (КАРДИОЛОГИЯ)
А.С. Немченко., К.Л. Косяченко., К.М. Буяло 68

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО ПРОЦЕССА АПТЕКИ С РАЗЛИЧНЫХ ТОЧЕК ЗРЕНИЯ НА ЕГО ТЕЧЕНИЕ
Б. П. Громовик, А. С Голод 77

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТОЯНИЯ И ПРОБЛЕМ ОБЩЕСТВЕННОГО РЕГУЛИРОВАНИЯ В ФАРМАЦИИ
И.В. Сушарина, А.С. Немченко, В.Н. Хоменко 82

CONTENTS

VERIFICATION OF THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF GINKGOFLAVONOGLIKOZIDES IN MEDICINES, CONTAINING EXTRACT OF GINKGO BILOBA
S.A.Shkliaiev, U.V.Pidpruzhnikov 4

WORKING OUT AND VALIDATION THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF TABLETS WITH ORNIDAZOLE
L.A. Bobritskaya, E.S. Nazarova, J.M. Verbova 9

CHEMICAL CONTROL OF MEDICINES PHARMACY PREPARATION CONTAINING PYRIDOXINE HYDROCHLORIDE
V.V. Prokopec, O.A. Zdoryk, O.A. Yevtifeyeva, L.P. Savchenko, V. A. Georgiyants 15

RESULTS OF THE DEFINITION RELATED SUBSTANCES IN THE TEST SAMPLE OF MALEIC ACID BY THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY IN THE SEVENTH ROUND OF PROGRAMS OF PROFESSIONAL TESTS DRUG QUALITY CONTROL LABORATORIES
S.V. Sur, A.I. Grizodub, S.M. Gubar', D.A. Leontiev, N.M. Zvolinskya, N.V. Denisenko, S.O. Chikalova 21

HISTORICAL ASPECTS OF ORGANIZATIONAL AND ECONOMIC EDUCATIONAND SCIENCE
A. S. Nemchenko, A.A. Kotvitska, I.V. Kubareva, A.B. Volkova 32

GOOD MANUFACTURING PRACTICE: A NEW APPROACH FOR THE 21ST CENTURY
Nayereh Nikzad, Jordi Botet, Vesal Taghavian 37

APPLICATION OF PROCESS METHODOLOGY AT CARRYING OUT OF INTERNAL AUDIT OF PHARMACEUTICAL QUALITY SYSTEMS
V.A.Lebedinets 45

ANALYSIS OF FACTORS INFLUENCE ON THE LOGISTICS OF INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL COMPANIES
O.V. Posilkina, A.P. Podhorskay 50

ASSESSMENT OF PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA TREATMENT IN UKRAINE
E. Mandrik, O. Zalis'ka 62

PHARMACOECONOMICAL ASSESSMENT OF TECHNOLOGIES OF PHARMACOTERAPY AT DEVELOPMENT OF THE STATE SPECIAL PROGRAMS (CARDIOLOGY)
A.S. Nemchenko., K.L. Kosyachenko., K.M. Buyalo 68

FUNCTIONAL MODELING OF COMPOUNDING PROCESS IN PHARMACY USING DIFFERENT POSITIONS
B. P. Hromovyk, A. S. Golod 77

STUDY OF PROBLEMS AND PUBLIC REGULATION IN PHARMACY
I.V. Susharyna, A.S. Nemchenko, V.M. Khomenko 82

Комп'ютерне верстання: Н. Макєєва
Коректор: Т. Адамович

Підписано до друку 15.06.2012 р. Формат 60х84 1/8
Папір офсетний. Друк офсетний
Умв. др. арк. 11,0. Наклад 1500 пр.

Редакція: ТОВ фірма «НТМТ»
Адреса: 61166, м. Харків, пр. Леніна 58, к. 106
Тел./факс. (057)763-03-72
E-mail: ntmt@mail.ru
Виготовлено: ТОВ «НТМТ»