

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет Фармацевтичний

Кафедра Загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з науково-педагогічної роботи  
Едуард ГУРЯЧКІВСЬКИЙ

« 2 » березня 2024 р.



**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**  
**ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

**СИСТЕМА ЯКОСТІ У ФАРМАЦІЇ**

**Рівень вищої освіти:** другий (магістерський)

**Галузь знань:** 22 «Охорона здоров'я»

**Спеціальність:** 226 «Фармація, промислова фармація»

**Спеціалізація:** 226.01 «Фармація»

**Освітньо-професійна програма:** Фармація, промислова фармація

**Одеса-2024**

**Затверджено:**

Засіданням кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії  
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від “30” серпня 2024 р.

Завідувач кафедри



(Ярослав РОЖКОВСЬКИЙ)

**Розробники:**

Рожковський Ярослав Володимирович доктор медичних наук, професор,  
завідувач кафедри загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії

Еберле Лідія Вікторівна кандидат біологічних наук, доцент

Карпова Ольга Вікторівна асистент

## Лекція № 1

### Тема 1. Еволюція світового розвитку науки з управління якістю та її роль у фармації.

**Актуальність теми.** Фармацевтична галузь у розвинутих країнах належить до числа найбільш динамічних і рентабельних, але водночас виступає як особливий сегмент ринку, що регулюється державними органами влади, а також контролюється страховою медициною. Фармацевтична галузь посідає значне місце і в економіці України, оскільки є важливим сегментом національного ринку, багато в чому визначає національну і оборонну безпеку країни, відрізняється великою наукоємною і розвинутою кооперацією. Поточна ситуація на фармацевтичному ринку України може бути потужним стимулом для реструктуризації галузі, посилення конкуренції і переходу на технічні стандарти ЄС. Ті підприємства, що успішно реструктуруються і витримують жорстку конкуренцію, зможуть конкурувати на міжнародних ринках.

**Мета:** сформувати у здобувачів вищої освіти теоретичні знання щодо еволюції світового розвитку науки з управління якістю та її ролі у фармації.

**Основні поняття:** якість, управління якістю, менеджмент якості, система якості, петля/коло якості, індивідуальний контроль якості, цеховий контроль якості, приймальний контроль якості, статистичний контроль якості, комплексне управління якістю.

#### **План і організаційна структура лекції:**

1. Основні терміни управління якістю.
2. Етапи розвитку управління якістю у світі.
3. Основні концепції управління якістю.

#### **Зміст лекційного матеріалу**

##### Основні терміни управління якістю

Категорія «якість» має багатогранну природу походження та існування, що застосовується в різних сферах діяльності суспільства, тому може розглядатися як філософська, суспільна, економічна категорія тощо.

У міжнародному стандарті ISO 9000:2000 під *якістю* розуміють ступінь, у якому сукупність властивих характеристик об'єкта (продукції, послуги) відповідає вимогам, які встановлені у нормативно-правових документах.

Під *управлінням якістю* розуміють дії, що здійснюються під час розробки, виробництва та реалізації об'єкта з метою формування, забезпечення та підтримання заданого рівня якості.

Управління якістю здійснюється в рамках системи менеджменту якості. *Система менеджменту якості (система якості)* – це система менеджменту для керівництва й управління організацією стосовно якості.

*Петля/коло якості* – концептуальна модель взаємозалежних видів діяльності, що впливають на якість на різних стадіях життєвого циклу продукції або послуг.

##### Етапи розвитку управління якістю у світі

Першою формою управління якістю продукції був *індивідуальний контроль якості*. Діяв на виробництві до кінця XIX ст. Ця форма управління полягала в тому, що один працівник або невелика група працівників несли відповідальність за виготовлення виробів, а отже, кожний з них мав можливість повністю контролювати якість результату своєї праці, забезпечуючи тим самим якість виробу.

Розвиток промислового виробництва та поглиблення внутрішньовиробничого розподілу праці зумовили появу *цехового контролю якості* (початок XX ст.). Для цієї форми управління характерний розподіл функцій та відповідальності за якість як між окремими працівниками, так і між цеховим майстром. Цеховий контроль спирався на принципи наукового управління якістю, розроблені відомим американським фахівцем Фредериком Тейлором. Головним завданням у методології Тейлора було задати допуск на показник якості продукції, виміряти його значення та розділити продукцію на придатну та

дефектну залежно від потрапляння значення показника у допуск. Проте поняття «норма якості», «допуск» та «дефект» стосувалися тільки окремих виробів (вузлів та деталей) та не поширювалися на партії (потоки) продукції та технологічні процеси.

*Приймальний контроль якості.* Під час Другої світової війни розвиток масового виробництва на промислових підприємствах та збільшення обсягів продукції, що виробляється, призвели до відокремлення технічного контролю від виробничих операцій. На промислових підприємствах стали створюватись самостійні служби технічного контролю зі штатними контролерами на чолі з начальником, який був підпорядкований керівникові підприємства.

*Статистичний контроль якості.* Найбільш істотною характеристикою розповсюдження статистичного контролю якості став перехід від суцільного контролю до вибіркового, за якого у процесі виробництва систематично відбираються, відповідно до заздалегідь складеного плану, контрольні дані для їх обробки методом математичної статистики. Початок промислового застосування статистичних методів контролю якості пов'язаний із діяльністю фахівця американської компанії Уолтера Шухарта. У 1924 році він розробив статистичний метод контролю якості (*Statistical Quality Control, SQC*). Шухарт довів, що всі види продукції та послуг, як і всі процеси, де вони утворюються, піддаються відхиленням від заданих значень, які він називав варіаціями. Для постійної діагностики ситуації він запропонував використовувати контрольні карти з межами регулювання – карти Шухарта. Отже, головною ідеєю моделі управління якістю У. Шухарта було підвищення якості за рахунок зменшення мінливості (варіабельності) процесів.

*Комплексне управління якістю.* Це поняття було введено Арманом Фейгенбаумом ще в 1957 році. А. Фейгенбаум запропонував зробити комплексне управління якістю організації турботою спеціального адміністративного підрозділу, який виконує тільки функцію контролю якості. Основна ідея А. Фейгенбаума полягала в тому, щоб впроваджувати якість на ранніх стадіях створення продукту, а не контролювати якість того, що вже вийшло. На базі загальної методології комплексного управління якістю Фейгенбаум висунув *концепцію загального контролю якості (Total Quality Control, TQC)*. В межах концепції якість розглядалася як єдина і найважливіша сила в організаційному успіху й рості компанії. До головних завдань TQC Фейгенбаум включав:

- 1) прогнозоване усунення потенційних невідповідностей у продукції на стадії конструкторської розробки,
- 2) контроль якості продукції, яка поставляється (вхідний контроль якості),
- 3) управління виробництвом,
- 4) нагляд за дотриманням заданих вимог до якості.

Впровадження і розвиток концепції TQC у різних країнах відбувалися не рівномірно. Незважаючи на те, що всі основні ідеї прийшли із США та Європи, найбільшого поширення ця система набула в Японії.

Саме в Японії ідеї TQC зустріли із захватом і завдяки професору Каору Ісікава вони отримали подальший розвиток. К. Ісікава був прихильником залучення до процесу поліпшення якості всіх співробітників підприємства. Тому японський підхід отримав назву «*Управління якістю у межах усієї компанії*» (*Company Wide Quality Control, CWQC*). Відповідно до нового підходу управління якістю компанії стали орієнтуватися на такі цілі:

- 1) насамперед – якість, а не короткочасні прибутки.
- 2) людина в системі управління – залучення всіх без винятку працівників до процесу управління якістю.
- 3) головне – споживач, тобто перебудова свідомості на точку зору іншої сторони.
- 4) широке впровадження статистичних методів контролю.

Основоположники концепцій управління якістю сприяли переходу до епохи загального менеджменту якості.

### *Концепція забезпечення якості продукції на основі міжнародних стандартів ISO 9000*

В основу міжнародних стандартів у сфері управління якістю ISO серії 9000 покладено принципи сучасної *концепції загального менеджменту якості (Total Quality Management, TQM)*. Концепція стандартів ISO відповідає на питання, що необхідно робити для забезпечення якості, а концепція TQM — як це робити.

Основна філософія TQM базується на принципі «поліпшенню немає межі». Стосовно до якості діє цільова настанова – «прагнення до 0 дефектів», до витрат – «0 непродуктивних витрат», до постачань – «точно в термін».

12 принципів, на яких базується TQM:

1. Орієнтація всієї діяльності організації на споживачів, від задоволення вимог і сподівань яких залежить її успіх у ринковій економіці.
2. Погляд на виробничі відносини між працівниками як на відносини споживача з постачальником.
3. Безперервне удосконалення виробництва і діяльності у сфері якості.
4. Комплексне і системне вирішення завдань забезпечення якості на всіх стадіях життєвого циклу об'єкта.
5. Перенесення головних зусиль у сфері якості в бік людських ресурсів (акцент на ставлення працівників до справи, на стиль керівництва).
6. Участь усього без винятку персоналу у вирішенні проблем якості (якість — справа кожного).
7. Безперервне підвищення компетентності працівників організації.
8. Концентрація уваги не на виявленні, а на попередженні невідповідностей.
9. Ставлення до забезпечення якості як до безперервного процесу, коли якість об'єкта на кінцевому етапі є наслідком досягнення якості на всіх попередніх етапах.
10. Оптимізація співвідношення у тріаді «якість — витрати — час».
11. Забезпечення достовірності даних про якість за рахунок використання статистичних методів.
12. Безперервне поліпшення якості.

### Основні концепції управління якістю

#### *Концепція Уолтера Шухарта*

У. Шухарт вперше запропонував циклічну модель, яка поділяє управління якістю на 4 стадії. Ідею цього циклу згодом було розвинуто, удосконалено й рекомендовано для використання його учнем Едвардом Демінгом. У пам'ять про спільну роботу цих видатних учених цикл ще називають циклом Демінга – Шухарта.

#### *Концепція Едварда Демінга*

Е. Демінг першим обґрунтував і сформулював необхідність відмовитися від контролю продукції як принципу управління, поставивши як об'єкт управління виробничі процеси, і показав перевагу інвестицій у попереджуючі дії. *Принцип постійного поліпшення* Демінга передбачає, що процес управління, забезпечення якості і подальшого її поліпшення відбувається безперервно. За Демінгом модель організації управління якістю (цикл Демінга) здійснюється на основі таких заходів:

- Планування (Plan)
- Виконання (Do)
- Перевірка (Check)
- Реакція (Action)

Цей цикл став основою концепції загального менеджменту якості (TQM).

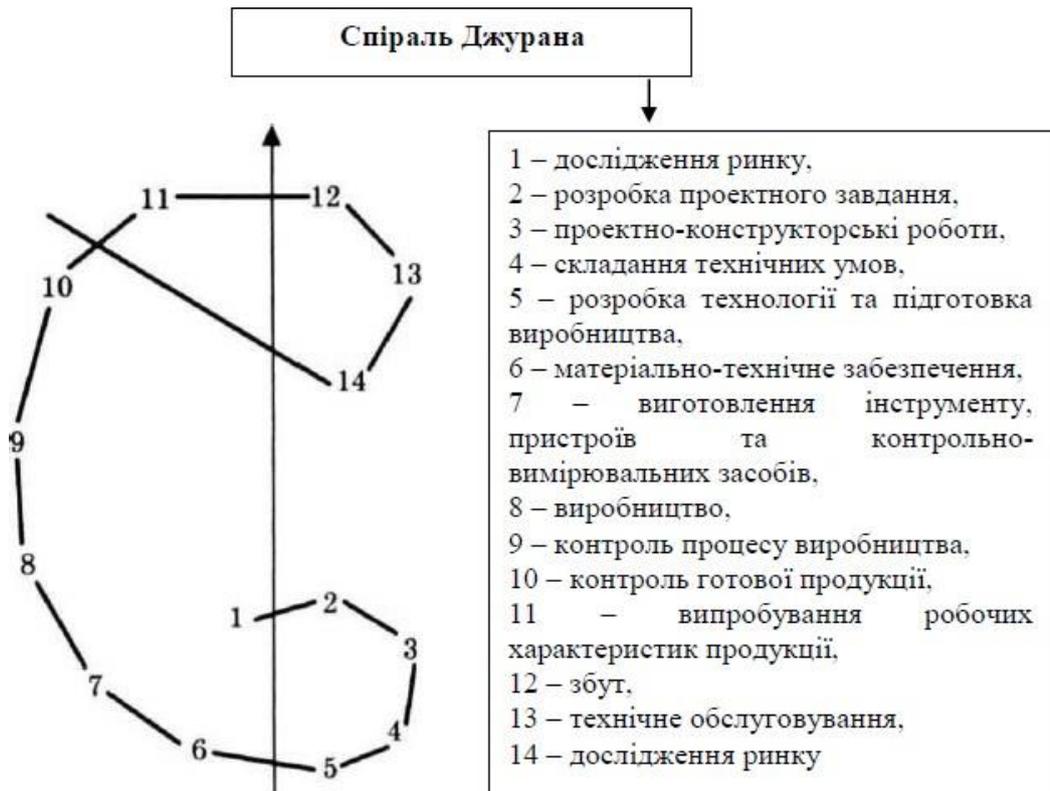
У своїй книзі «Вихід з кризи», яку було опубліковано у 1986 році, Е. Демінг формулює 14 ключових принципів управління якістю та розглядає їх як основу перетворення американської промисловості. Постулати Демінга орієнтують компанії на тривалу і стійку роботу, спонукають менеджерів створювати умови для постійного удосконалення діяльності підприємства, висуваючи на перше місце інтереси і прагнення людини.

Наочною ілюстрацією філософії Демінга, вираженою в його 14 постулатах, може слугувати «Трикутник Джойнера», запропонований керівником американської фірми «Joiner Associates Inc.» Брейном Джойнером. Усі вершини трикутника мають прямий зв'язок з постулатами Демінга:

- одержимість якістю,
- усі – одна команда,
- науковий підхід.

*Концепція Джозефа Джурана*

Дж. Джуран першим обґрунтував перехід від контролю якості до управління якістю. Він розробив знамениту «спіраль якості» («спіраль Джурана»). Ця позачасова просторова модель визначає основні стадії робіт з управління якістю.



Дж. Джуран є автором концепції щорічного поліпшення якості (*Annual Quality Improvement, AQI*).

Найважливіші принципи AQI:

- 1) планування керівництвом заходів з поліпшення якості на всіх рівнях і в усіх сферах діяльності підприємства;
- 2) розроблення заходів, спрямованих на попередження помилок у сфері управління якістю;
- 3) перехід від адміністрування (наказів зверху) до планомірного управління усією діяльністю у сфері якості.

*Концепція Арманда Фейгенбаума*

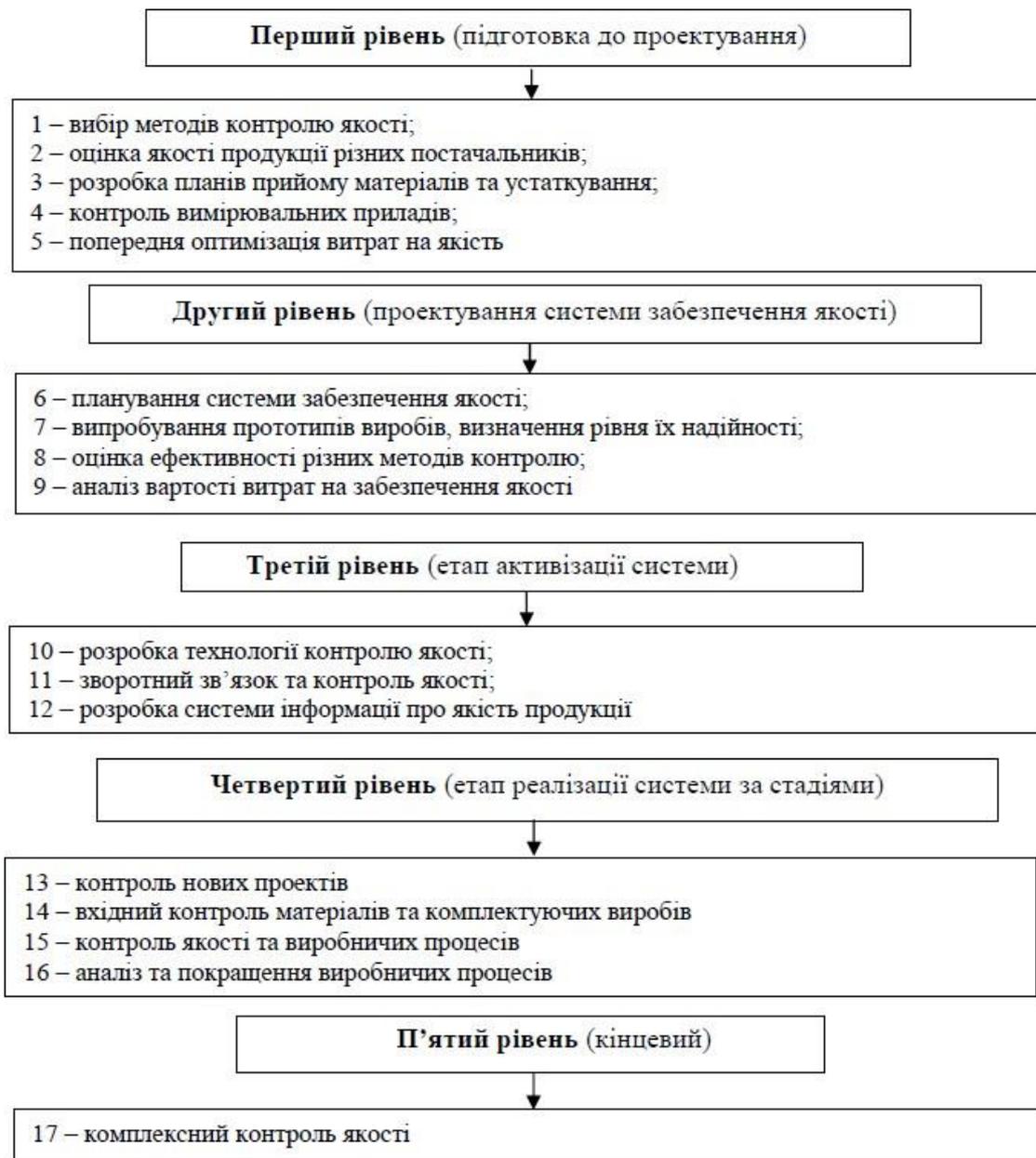
А. Фейгенбаум розробив п'ятирівневу модель системи управління якістю: базисний перший рівень – підготовка до проектування системи забезпечення якості,

другий рівень – проектування системи забезпечення якості,

третій рівень – етап активізації системи,

четвертий рівень – етап реалізації системи,

кінцевий п'ятий рівень – комплексний контроль якості.



#### *Концепція Еттингера – Сіттіга*

Серед моделей управління якістю, розроблених у 1950-ті роки, слід виділити модель Еттингера – Сіттіга. На відміну від моделі А. Фейгенбаума ця модель враховує і необхідність управляти функціональною якістю, і вплив попиту на якість продукції. За цією моделлю перший етап кожного циклу управління якістю – вивчення попиту.

#### *Концепція Каору Ісікави*

Каору Ісікава сформулював основні положення про роль управління якістю в японській економіці. На початку 50-х розпочав кампанію з навчання методам статистичного контролю всіх керівників фірм вищої ланки. К. Ісікава ввів у світову практику оригінальний графічний метод аналізу причинно-наслідкових зв'язків, що став називатися його ім'ям «діаграма Ісікави» і ввійшов до складу семи інструментів контролю якості.

#### *Концепція Геніті Тагуті*

Г. Тагуті назвав свою концепцію «інжиніринг якості». Основним положенням концепції Тагуті є управління відхиленням від номіналу. Методи Г. Тагуті дозволяють проектувати вироби та процеси, нечутливі до впливу т.з. «шумів», тобто змінних факторів, які викликають розсіювання значень параметрів, які складно, неможливо або дорого

змінити. З економічної точки зору будь-які, навіть найменші «шуми» зменшують прибуток, оскільки при цьому ростуть виробничі витрати і затрати на гарантійне обслуговування. Г. Тагуті акцентує увагу на етапах, які передують проєктуванню виробу, оскільки саме на цих етапах вирішується завдання досягнення робастності.

#### *Концепція Філіпа Кросбі*

Ф. Кросбі у своїй концепції «нуль дефектів» (*Zero Defects*) доводить, що підвищення якості не вимагає великих витрат, так як на ділі підвищення якості одночасно підвищує і продуктивність, оскільки одночасно знижуються багато статей витрат, пов'язаних з усуненням виявлених дефектів та з переробкою неякісної продукції. Отже, основою успіху програми «нуль дефектів» став принцип неприпустимості початкового встановлення будь-якого прийняттого рівня дефективності (рівень дефектності нульовий).

Широкої популярності набули також 14 принципів («абсолютів») Кросбі, що визначають послідовність дій щодо забезпечення якості на підприємствах.

1. Чітке визначення прихильності керівництва організації до ідеї якості, а також їх відповідальності у прийнятті рішень.

2. Сформувати команду, яка буде втілювати в життя програму забезпечення якості.

3. Визначення методів оцінювання якості на всіх етапах її формування, а також поточних і потенційних проблем з якістю.

4. Організувати облік і визначення вартості витрат на забезпечення якості.

5. Довести до відома всіх працівників підприємства політику керівництва в області якості, домагатися свідомого ставлення персоналу до якості. Визначення вартості неякісної роботи і доведення цієї інформації до підлеглих.

6. Розробити процедури коригувальних дій при забезпеченні якості.

7. Розробити програму бездефектного виготовлення продукції (систему —нуль дефектів!).

8. Організувати навчання наставників, які будуть впроваджувати програму нульового браку.

9. Організувати регулярне проведення днів якості (днів —нульових ефектів!).

10. Мотивація персоналу до встановлення персональних цілей, які припускають поліпшення якості.

11. Розробити процедури, що усувають причини дефектів.

12. Розробити програму морального заохочення працівників за виконання вимог у сфері якості.

13. Створення цільової групи (спеціального комітету), яка складаються з професіоналів в області якості, з метою впровадження програми —нульового браку!.

14. Організувати постійне навчання персоналу в області якості.

Отже, починаючи з 20-х до початку 80-х років головна проблема якості сприймалася й розроблялася фахівцями переважно як інженерно-технічна проблема контролю й управління варіабельністю продукції і процесів виробництва, а проблема менеджменту – як проблема в основному організаційного та навіть соціально-психологічного плану. В 50-80-ті роки починається активне зближення методів забезпечення якості з уявленнями загального менеджменту. Системи якості починають широко використовувати інструментарій «науки менеджменту». Рішення задач якості вимагало створення адекватної організаційної структури. У цю структуру повинні входити всі підрозділи, більше того – кожен працівник компанії, причому на всіх стадіях життєвого циклу продукції або петлі якості. З цих міркувань логічно з'являється концепція TQM. Впровадження в діяльність сучасних підприємств TQM стало однією з найбільш значних за останні роки інновацій у сфері забезпечення належного рівня якості та конкурентоспроможності.

**Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:**  
презентаційні матеріали до лекції.

**Питання для самоконтролю:**

1. Сукупність організаційної структури, методик, процесів і ресурсів, необхідних для здійснення управління якістю, це:

- A) петля якості
- B) система якості
- C) управління якістю
- D) коло якості
- E) менеджмент якості

2. Необхідної якості продукції досягали за рахунок використання засобів та методів технічного контролю на таких етапах еволюції розвитку науки з управління якістю:

- A) цеховий контроль якості
- B) приймальний контроль якості
- C) статистичний контроль якості
- D) загальний контроль якості
- E) загальний менеджмент якості

3. Найбільш повне розкриття здібностей підлеглих і виключення примусу є одним із основних принципів концепції:

- A) Ф. Тейлора
- B) У. Шухарта
- C) Ф. Кросбі
- D) А. Фейгенбаума
- E) К. Ісікави

4. Управління відхиленням від номіналу є основним положенням концепції управління якістю:

- A) К. Ісікави
- B) Г. Тагуті
- C) Дж. Джурана
- D) У. Шухарта
- E) Е. Демінга

**Список використаних джерел:**

1. Шаповал М. І. Менеджмент якості : навч. посіб. / М. І. Шаповал. – Київ, 2007. – 471 с.
2. Належні практики у фармації: навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / В. О. Лебединець, О. В. Ткаченко, Ю. І. Губін та ін. Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. 296 с.

## Лекція № 2

### Тема 2. Нормативно-правова база з управління якістю лікарських засобів.

**Актуальність теми.** З 1990-х рр. формуються різноманітні галузеві версії міжнародних стандартів у сфері якості. Створення на підприємстві ефективних та результативних систем управління якістю, які відповідають положенням міжнародних стандартів, є гарантією задоволеності вимог споживачів та відповідно економічного успіху підприємства.

**Мета:** сформувати у здобувачів вищої освіти теоретичні знання щодо застосування загальних принципів і основних методів розробки, впровадження, підтримання в актуальному стані й удосконалення систем управління якістю підприємств/організацій фармацевтичного профілю згідно з положеннями міжнародних стандартів.

**Основні поняття:** стандарт, міжнародний стандарт, міжнародна організація стандартизації, національний стандарт, національний орган стандартизації, обов'язкова сертифікація, добровільна сертифікація, соціальна відповідальність.

#### План і організаційна структура лекції:

1. Основні види стандартів.
2. Стандарти серії ISO 9000.
3. Стандарти серії ISO 10000.
4. Стандарт ISO 13485.
5. Стандарти серії ISO 14000.
6. Стандарт ISO 19011.
7. Стандарт ISO 22000.
8. Стандарти щодо соціальної відповідальності
9. Стандарти серії ISO 27000.
10. Стандарти серії ISO 31000.
11. Стандарт ISO 37001.
12. Стандарти щодо системи управління охороною здоров'я і безпекою праці.

#### Зміст лекційного матеріалу

##### Основні види стандартів

З 1990-х рр. формуються різноманітні галузеві версії міжнародних стандартів у сфері якості.

Відповідно до Закону України «Про стандартизацію» в редакції від 09.06.2022:

*Стандарт* – нормативний документ, заснований на консенсусі, прийнятий визнаним органом, що встановлює для загального і неодноразового використання правила, настанови або характеристики щодо діяльності чи її результатів, та спрямований на досягнення оптимального ступеня впорядкованості в певній сфері.

*Міжнародний стандарт* – стандарт, прийнятий міжнародною організацією із стандартизації і доступний для широкого кола користувачів.

*Міжнародна організація стандартизації* – організація, що займається стандартизацією, членство в якій відкрите для відповідних національних органів усіх держав. Однією з таких організацій є Міжнародна організація зі стандартизації (*International Organization for Standardization, ISO*).

*Національний стандарт* – стандарт, прийнятий національним органом стандартизації та доступний для широкого кола користувачів.

*Національний орган стандартизації* – орган стандартизації, визнаний на національному рівні, що має право бути національним членом відповідних міжнародних та регіональних організацій стандартизації.

З 03.01.2015 функції національного органу стандартизації в Україні виконує державне підприємство «Український науково-дослідний і навчальний центр проблем стандартизації, сертифікації та якості».

Міжнародні стандарти не мають статусу обов'язкових для всіх країн-учасниць. Будь-яка країна світу має право застосовувати або не застосовувати їх. Прийняття рішення про застосування міжнародного стандарту ISO пов'язано в основному зі ступенем участі країни в міжнародному розподілу праці та станом її зовнішньої торгівлі.

Міжнародні стандарти вводяться як національні стандарти за умови їх прийняття національним органом стандартизації.

#### *Види сертифікації*

*Обов'язкова сертифікація* – сертифікація на відповідність вимогам, які віднесені нормативним документом до обов'язкових вимог і є обов'язковими для виконання, а також вимогам, що передбачені чинними законодавчими актами; проводиться тільки державними органами з сертифікації.

*Добровільна сертифікація* – сертифікація на відповідність вимогам, які не внесені нормативними документами до обов'язкових вимог.

#### Стандарти серії ISO 9000

ISO 9000:2015 Quality management systems — Fundamentals and vocabulary

ДСТУ ISO 9000:2015 Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів (ISO 9000:2015, IDT)

Стандарт містить основні поняття, принципи та термінологію систем менеджменту якості, а також основу для інших стандартів системи менеджменту якості. До цього стандарту слід звертатися кожній організації, що має намір створити та впровадити систему якості.

ISO 9001:2015 Quality management systems — Requirements

ДСТУ ISO 9001:2015 Системи управління якістю. Вимоги (ISO 9001:2015, IDT)

Стандарт містить повний перелік елементів системи якості, що стосуються всіх етапів життєвого циклу продукції і відповідних заходів, з якого організація може набрати і застосувати елементи згідно з своїми потребами. Всі вимоги є спільними та призначені для застосування в будь-якій організації, незалежно від її типу чи розміру, а також виду продукції та послуг, які вона випускає чи надає.

ISO/TS 9002:2016 Quality management systems — Guidelines for the application of ISO 9001:2015

ДСТУ ISO/TS 9002:2017 Системи управління якістю. Настанови щодо застосування ISO 9001:2015 (ISO/TS 9002:2016, IDT)

Стандарт містить керівні вказівки щодо застосування вимог ISO 9001:2015, включаючи приклади. Корисний як на стадії підготовки системи управління якістю до сертифікації, так і для подальшого розвитку.

ISO 9004:2018 Quality management — Quality of an organization — Guidance to achieve sustained success

ДСТУ ISO 9004:2018 Управління якістю. Якість організації. Настанови щодо досягнення сталого успіху (ISO 9004:2018, IDT)

Цей стандарт містить керівні принципи підвищення можливості організації домагатися стійкого успіху у вигляді оцінки та підвищення ефективності. Корисний для вже сертифікованих організацій, які прагнуть досягти найкращих результатів, не обмежуючись базовими вимогами.

#### Стандарти серії ISO 10000

Стандарти серії ISO 10000 є супутніми стандартами, які підтримують серію стандартів ISO 9000.

ISO 10001:2018 Quality management — Customer satisfaction — Guidelines for codes of conduct for organizations

ДСТУ ISO 10001:2019 Управління якістю. Задоволеність замовників. Настанови щодо кодексів поведінки для організацій (ISO 10001:2018, IDT)

Стандарт на кодекси корпоративної етики при взаємодії з клієнтами. Положення кодексів стосуються таких питань, як доставка продуктів і надання послуг, повернення продукції, обробка інформації про клієнтів, реклама і умови післяпродажного обслуговування тощо.

ISO 10002:2018 Quality management — Customer satisfaction — Guidelines for complaints handling in organizations

ДСТУ ISO 10002:2019 Управління якістю. Задоволеність замовників. Настанови щодо розглядання скарг в організаціях (ISO 10002:2018, IDT)

Стандарт на розгляд клієнтських скарг. Стандарт забезпечує керівництво для організацій з планування, проектування, розробки, використання, підтримку і вдосконалення ефективного процесу обробки скарг щодо будь-яких видів діяльності, пов'язаних з продуктами і послугами.

ISO 10003:2018 Quality management — Customer satisfaction — Guidelines for dispute resolution external to organizations

ДСТУ ISO 10003:2019 Управління якістю. Задоволеність замовників. Настанови щодо розв'язання спорів поза межами організації (ISO 10003:2018, IDT)

Стандарт на вирішення спорів поза організацій. Стандарт допомагає організаціям планувати, підтримувати та вдосконалювати ефективний процес вирішення спорів поза організацій, а також вибирати постачальників послуг в частині вирішення спорів і вироблення рекомендацій для уникнення подібних ситуацій в майбутньому через підвищення задоволеності клієнтів.

ISO 10004:2018 Quality management — Customer satisfaction — Guidelines for monitoring and measuring

ДСТУ ISO 10004:2019 Управління якістю. Задоволеність замовників. Настанови щодо моніторингу та оцінювання (ISO 10004:2018, IDT)

Стандарт на моніторинг клієнтської задоволеності. Стандарт дає рекомендації щодо визначення та впровадження процесів моніторингу та оцінки задоволеності клієнтів.

ISO 10005:2018 Quality management — Guidelines for quality plans

ДСТУ ISO 10005:2019 Управління якістю. Настанови щодо програм якості (ISO 10005:2018, IDT)

Стандарт містить керівні принципи для розроблення та застосування планів дій щодо забезпечення належної якості – програм якості.

ISO 10006:2017 Quality management — Guidelines for quality management in projects

ДСТУ ISO 10006:2018 Управління якістю. Настанови щодо управління якістю в проєктах (ISO 10006:2017, IDT)

Цей стандарт подає настанови щодо управління якістю в проєктах.

ISO 10007:2017 Quality management — Guidelines for configuration management

ДСТУ ISO 10007:2018 Управління якістю. Настанови щодо керування конфігурацією (ISO 10007:2017, IDT)

Призначення цього стандарту — поліпшити загальне розуміння тематики, сприяти використанню керування конфігурацією.

ISO 10012:2003 Measurement management systems — Requirements for measurement processes and measuring equipment

ДСТУ ISO 10012:2005 Системи керування вимірюванням. Вимоги до процесів вимірювання та вимірювального обладнання (ISO 10012:2003, IDT)

Цей стандарт установлює загальні вимоги і містить настанови щодо керування процесами вимірювання та метрологічного підтвердження придатності вимірювального обладнання, яке використовують для підтримання і демонстрування відповідності метрологічним вимогам.

ISO 10013:2021 Quality management systems — Guidance for documented information  
ДСТУ ISO/TR 10013:2003 Настанови з розробки документації системи управління  
якістю

Цей стандарт містить настанови щодо розробки та ведення документації, необхідної для забезпечення результативного функціонування системи управління якістю, пристосованої до конкретних потреб організації.

ISO 10014:2021 Quality management systems — Managing an organization for quality results — Guidance for realizing financial and economic benefits

ДСТУ ISO 10014:2008 Управління якістю. Настанови щодо реалізації фінансових та економічних переваг (ISO 10014:2008, IDT)

Цей стандарт призначено для найвищого керівництва. Він подає настанови щодо реалізації фінансових і економічних переваг через результативне застосування восьми принципів управління якістю, викладених в ISO 9000:2005.

ISO 10015:2019 Quality management — Guidelines for competence management and people development

ДСТУ ISO 10015:2021 Управління якістю. Настанови щодо управління компетентністю та щодо розвитку персоналу (ISO 10015:2019, IDT)

ISO 10018:2020 Quality management — Guidance for people engagement

ДСТУ ISO 10018:2021 Управління якістю. Настанови щодо залучання персоналу (ISO 10018:2020, IDT)

У цьому стандарті подано настанови щодо залучання персоналу до запровадження системи управління якістю в організації та посилення його участі в цьому, а також підвищення його компетентності у межах організації.

ISO 10019:2005 Guidelines for the selection of quality management system consultants and use of their services

ДСТУ-Н ISO 10019:2007. Настанови щодо вибору консультантів та використання їхніх послуг (ISO 10019:2005, IDT)

Стандарт призначений допомогти організаціям при виборі консультанта з системи управління якістю.

#### Стандарт ISO 13485

EN ISO 13485:2016/A11:2021 Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes (ISO 13485:2016)

ДСТУ EN ISO 13485:2018 Вироби медичні. Система управління якістю. Вимоги до регулювання (EN ISO 13485:2016, IDT; ISO 13485:2016, IDT) / Зміна № 11:2022 (EN ISO 13485:2016/A11:2021, IDT) Дата початку дії 31.12.2023

Цей стандарт установлює вимоги до системи управління якістю, якщо організація повинна доводити свою здатність систематично надавати медичні вироби та пов'язані з ними послуги, які постійно задовольняють вимоги споживачів та застосовні нормативні вимоги. В Україні для підприємств, що здійснюють серійне виробництво медичних виробів, сертифікація за ДСТУ ISO 13485 є обов'язковою. Без сертифікату відповідності вимогам ДСТУ ISO 13485 не проводиться реєстрація виробів медичного призначення.

#### Стандарти серії ISO 14000

Міжнародні стандарти ISO серії 14000 призначені для компаній і організацій будь-якого типу, яким потрібні практичні інструменти для управління своїми екологічними обов'язками.

До основних стандартів цієї серії відносять:

ISO 14001:2015 Environmental management systems — Requirements with guidance for use

ДСТУ ISO 14001:2015 Системи екологічного управління. Вимоги та настанови щодо застосування (ISO 14001:2015, IDT)

Стандарт встановлює вимоги, виконання яких дає змогу будь-якої організації розробляти, впроваджувати, підтримувати в актуальному стані й удосконалювати систему екологічного управління.

ISO 14004:2016 Environmental management systems — General guidelines on implementation

ДСТУ ISO 14004:2016 Системи екологічного управління. Загальні настанови щодо запровадження (ISO 14004:2016, IDT)

Стандарт носить рекомендаційний характер, містить рекомендації зі створення, впровадження, функціонування й удосконалення системи екологічного менеджменту та її взаємодії з іншими системами менеджменту організації.

ISO 14050:2020 Environmental management — Vocabulary

ДСТУ ISO 14050:2016 Екологічне управління. Словник термінів (ISO 14050:2009, IDT)

Стандарт визначає основні поняття, пов'язані з природоохоронною діяльністю організацій, опубліковані в серії міжнародних стандартів ISO 14000.

Стандарт ISO 19011

ISO 19011:2018 Guidelines for auditing management systems

ДСТУ ISO 19011:2019 Настанови щодо проведення аудитів систем управління (ISO 19011:2018, IDT)

ДСТУ EN ISO 19011:2022 Настанови щодо проведення аудитів систем управління (EN ISO 19011:2018, IDT; ISO 19011:2018, IDT) Дата початку дії 31.12.2023

Стандарт містить рекомендації щодо планування та проведення аудитів системи управління.

Стандарт ISO 22000

ISO 22000:2018 Food safety management systems — Requirements for any organization in the food chain

ДСТУ ISO 22000:2019 Системи управління безпечністю харчових продуктів. Вимоги до будь-якої організації в харчовому ланцюзі (ISO 22000:2018, IDT)

Стандарт установлює вимоги до системи управління безпечністю харчових продуктів, які дають змогу організації, безпосередньо чи опосередковано залученій до харчового ланцюга, планувати, запроваджувати, підтримувати в належному стані та актуалізувати свою систему управління безпечністю харчових продуктів, надаючи продукти та послуги, які в разі використання за призначенням, є безпечними.

Стандарти щодо соціальної відповідальності

Стандарт ISO 26000

ISO 26000:2010 Guidance on social responsibility

ДСТУ ISO 26000:2019 Настанови щодо соціальної відповідальності (ISO 26000:2010, IDT)

*Соціальна відповідальність* – це здатність організації або підприємства оцінити соціальні наслідки своєї діяльності.

Стандарт ISO 26000 містить інструкції щодо основних принципів соціальної відповідальності та шляхів впровадження соціально відповідального поведіння в існуючі стратегії, системи, практики та процеси організації.

Міжнародний стандарт SA 8000:2014 (Social Accountability 8000) (Соціальна відповідальність 8000:2014)

Стандарт визначає вимоги до соціального захисту, що дозволяють організації розробляти, впроваджувати та підтримувати політику та методи управління питаннями соціального захисту.

Глобальний Договір ООН

Ідею Глобального Договору ООН запропоновано на Всесвітньому економічному форумі 1999 року. Це особлива ініціатива Генерального секретаря ООН Кофі Аннана, місією якої є заклик компанії до вибудови своєї діяльності та стратегії на основі

10 Принципів у галузі прав людини, трудових відносин, захисту довкілля і боротьби з корупцією.

Стандарти серії ISO 27000

ISO/IEC 27000:2018 Information technology — Security techniques — Information security management systems — Overview and vocabulary

ДСТУ ISO/IEC 27000:2019 Інформаційні технології. Методи захисту. Системи керування інформаційною безпекою. Огляд і словник термінів (ISO/IEC 27000:2018, IDT)

ДСТУ EN ISO/IEC 27000:2022 Інформаційні технології. Методи захисту. Системи керування інформаційною безпекою. Огляд і словник термінів (EN ISO/IEC 27000:2020, IDT; ISO/IEC 27000:2018, IDT) Дата початку дії 31.12.2023

Стандарт містить терміни і визначення, які використовують у стандартах системи керування інформаційною безпекою.

ISO/IEC 27001:2022 Information security, cybersecurity and privacy protection — Information security management systems — Requirements

ДСТУ ISO/IEC 27001:2023 Інформаційна безпека, кібербезпека та захист конфіденційності. Системи керування інформаційною безпекою. Вимоги (ISO/IEC 27001:2022, IDT)

ДСТУ EN ISO/IEC 27001:2022 Інформаційні технології. Методи захисту. Системи управління інформаційною безпекою. Вимоги (EN ISO/IEC 27001:2017, IDT; ISO/IEC 27001:2013 including Cor 1:2014 and Cor 2:2015, IDT) Дата початку дії 31.12.2023

Стандарт встановлює вимоги до системи менеджменту інформаційної безпеки для демонстрації здатності організації захищати свої інформаційні ресурси.

ISO/IEC 27002:2022 Information security, cybersecurity and privacy protection — Information security controls

ДСТУ ISO/IEC 27002:2023 Інформаційна безпека, кібербезпека та захист конфіденційності. Засоби контролювання інформаційної безпеки (ISO/IEC 27002:2022, IDT)

ДСТУ EN ISO/IEC 27002:2022 Інформаційні технології. Методи захисту. Звід практик щодо заходів інформаційної безпеки (EN ISO/IEC 27002:2017, IDT; ISO/IEC 27002:2013 including Cor 1:2014 and Cor 2:2015, IDT) Дата початку дії 31.12.2023

Стандарт надає найкращі практичні поради щодо менеджменту інформаційної безпеки для тих, хто відповідає за створення, реалізацію або обслуговування систем менеджменту інформаційної безпеки.

Стандарти серії ISO 31000

ISO 31000:2018 Risk management — Guidelines

ДСТУ ISO 31000:2018 Менеджмент ризиків. Принципи та настанови (ISO 31000:2018, IDT)

Стандарт містить опис принципів та процесів, на яких базується управління ризиками.

ISO/TR 31004:2013 Risk management Guidance for the implementation of ISO 31000  
Status : Withdrawn

ДСТУ ISO/TR 31004:2018 Менеджмент ризиків. Настанова з впровадження ISO 31000 (ISO/TR 31004:2013, IDT)

IES 31010:2019 Risk management — Risk assessment techniques

ДСТУ EN IEC 31010:2022 Керування ризиками — методи оцінки ризиків (EN IEC 31010:2019, IDT; IEC 31010:2019, IDT)

У стандарті викладено сучасні методики вибору та застосування методів загального оцінювання ризиків з погляду сфери їх застосування, переваг та недоліків кожного з них.

### Стандарт ISO 37001

ISO 37001:2016 Anti-bribery management systems – Requirements with guidance for use

Станом на поточний період на заміну ISO 37001:2016 розробляється нова версія стандарту ISO/DIS 37001.

ДСТУ ISO 37001:2018 Системи управління щодо протидії корупції. Вимоги та настанови щодо застосування (ISO 37001:2016, IDT)

Стандарт визначає вимоги та надає вказівки щодо розробки, впровадження, підтримки та вдосконалення системи управління заходами боротьби з корупцією.

### Стандарти щодо системи управління охороною здоров'я і безпекою праці

#### Стандарт OHSAS 18001

OHSAS 18001:2007 Occupational Health and Safety Management Systems. Requirements.

ДСТУ OHSAS 18001:2010 Системи управління гігієною та безпекою праці. Вимоги (OHSAS 18001:2007, IDT)

Стандарт OHSAS 18001 встановлює вимоги до систем управління гігієною та безпекою праці на виробництві та призначений для допомоги організаціям у контролі здоров'я та безпеки працівників на робочому місці.

OHSAS 18002:2008 Occupational health and safety management systems — Guidelines for the implementation of OHSAS 18001:2007

ДСТУ OHSAS 18002:2015 Системи управління гігієною та безпекою праці. Основні принципи виконання вимог OHSAS 18001:2007 (OHSAS 18002:2008, IDT)

#### Стандарт ISO 45001

ISO 45001:2018 Occupational health and safety management systems – Requirements with guidance for use

Стандарт ISO 45001 базується на керівних принципах Міжнародної організації праці (МОП) та Британському стандарті OHSAS 18001. Очікується, що ISO 45001 замінить OHSAS 18001.

ДСТУ ISO 45001:2019 Системи управління охороною здоров'я та безпекою праці. Вимоги та настанови щодо застосування (ISO 45001:2018, IDT)

ДСТУ ISO 45001:2019 прийнято та введено у дію на заміну ДСТУ OHSAS 18001:2010.

Цей стандарт встановлює вимоги до системи управління охороною здоров'я і безпекою праці, а також містить настанови щодо їх застосування, щоб дати змогу організації створити безпечні та здорові умови праці на робочому місці, запобігаючи травмам і погіршенню стану здоров'я, що пов'язані з виробництвом, та активно вдосконалюючи свої показники діяльності у сфері охороною здоров'я і безпекою праці.

**Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:** презентаційні матеріали до лекції.

#### **Питання для самоконтролю:**

1. Міжнародні стандарти мають статус обов'язкових для всіх країн-учасниць:
  - A) Так
  - B) Ні
  - C) Так, якщо це передбачено чинними законодавчими актами у країні-учасниці
2. Стандарт, який містить повний перелік елементів системи якості, що стосуються всіх етапів життєвого циклу продукції і відповідних заходів:
  - A) всі стандарти ISO серії 9000
  - B) ISO 9004:2018
  - C) ISO/TS 9002:2016
  - D) ISO 9001:2015
  - E) ISO 9000:2015

3. Дотримуючись цього стандарту, організації можуть гарантувати, що вони вживають профілактичних заходів для мінімізації свого впливу на навколишнє середовище, можуть забезпечити дотримання відповідних правових вимог і досягнення своїх екологічних цілей:

- A) Глобальний Договір ООН
- B) ISO 14001:2015
- C) ISO 9001:2015
- D) ISO 10012:2003
- E) ISO 14050:2020

4. Стандарт, який визначає вимоги до соціального захисту:

- A) ISO 26000:2010
- B) ISO 9001:2015
- C) Глобальний Договір ООН
- D) OHSAS 18001
- E) SA 8000:2014

#### **Список використаних джерел:**

1. ДСТУ ISO 9000:2015 (ISO 9000:2015, IDT). Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів. Київ, ДП «УкрНДНЦ», 2016.
2. ДСТУ ISO 9001:2015 (ISO 9001:2015, IDT). Системи управління якістю. Вимоги. Київ, ДП «УкрНДНЦ», 2016.
3. ДСТУ ISO/TS 9002:2017 (ISO/TS 9002:2016, IDT). Системи управління якістю. Настанови щодо застосування ISO 9001:2015. Київ, ДП «УкрНДНЦ», 2019.
4. ДСТУ ISO 9004:2018 (ISO 9004:2018, IDT). Управління якістю. Якість організації. Настанови щодо досягнення сталого успіху. Київ, ДП «УкрНДНЦ», 2019.
5. ДСТУ ISO 10005:2019 (ISO 10005:2018, IDT). Управління якістю. Настанови щодо програм якості. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
6. ДСТУ ISO 10006:2018 (ISO 10006:2017, IDT). Управління якістю. Настанови щодо управління якістю в проектах. Київ, ДП «УкрНДНЦ», 2019.
7. ДСТУ ISO 10007:2018 (ISO 10007:2017, IDT). Управління якістю. Настанови щодо керування конфігурацією. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
8. ДСТУ ISO 10012:2005 (ISO 10012:2003, IDT). Системи керування вимірюванням. Вимоги до процесів вимірювання та вимірювального обладнання. Київ, Держспоживстандарт України, 2007.
9. ДСТУ ISO/TR 10013:2003 (ISO/TR 10013:2001, IDT). Настанови з розроблення документації системи управління якістю. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
10. ДСТУ ISO 10014:2008 (ISO 10014:2008, IDT). Управління якістю. Настанови щодо реалізації фінансових та економічних переваг. Київ, Держспоживстандарт України, 2008.
11. ДСТУ ISO 10015:2021 (ISO 10015:2019, IDT). Управління якістю. Настанови щодо управління компетентністю та щодо розвитку персоналу. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
12. ДСТУ ISO/TR 10017:2005 (ISO/TR 10017:2003, IDT). Настанови щодо застосування статистичних методів згідно з ISO 9001:2000. Київ, Держспоживстандарт України, 2007.
13. ДСТУ ISO 10018:2021 (ISO 10018:2020, IDT). Управління якістю. Настанови щодо залучання персоналу. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
14. ДСТУ-Н ISO 10019:2007 (ISO 10019:2005, IDT) Настанови щодо вибору консультантів та використання їхніх послуг. Київ, Держспоживстандарт України, 2008.
15. ДСТУ EN ISO 13485:2018 (EN ISO 13485:2016, IDT). Медичні вироби. Система управління якістю. Вимоги до регулювання. ДП «УкрНДНЦ».

16. ДСТУ ISO 14001:2015 (ISO 14001:2015, IDT). Системи екологічного управління. Вимоги та настанови щодо застосування. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
17. ДСТУ ISO 19011:2019 (ISO 19011:2018, IDT). Настанови щодо проведення аудитів систем управління. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
18. ДСТУ ISO 22000:2019 (ISO 22000:2018, IDT). Системи управління безпечністю харчових продуктів. Вимоги до будь-якої організації в харчовому ланцюзі. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
19. ДСТУ ISO 26000:2019 (ISO 26000:2010, IDT). Настанови щодо соціальної відповідальності. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
20. ДСТУ ISO/IEC 27001:2023 (ISO/IEC 27001:2022, IDT) Інформаційна безпека, кібербезпека та захист конфіденційності. Системи керування інформаційною безпекою. Вимоги. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
21. Міжнародний стандарт SA8000:2001 Соціальна відповідальність.
22. ДСТУ ISO 31000:2018 (ISO 31000:2018, IDT). Менеджмент ризиків. Принципи та настанови. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
23. ДСТУ EN IEC 31010:2022 (EN IEC 31010:2019, IDT; IEC 31010:2019, IDT). Керування ризиками – методи оцінки ризиків. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
24. ДСТУ ISO 37001:2018 (ISO 37001:2016, IDT). Системи управління щодо протидії корупції. Вимоги та настанови щодо застосування. Київ, ДП «УкрНДНЦ», 2019.
25. ДСТУ ISO 45001:2019 (ISO 45001:2018, IDT). Системи управління охороною здоров'я та безпекою праці. Вимоги та настанови щодо застосування. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
26. ДСТУ OHSAS 18002:2015 (OHSAS 18002:2008, IDT). Системи управління гігієною та безпекою праці. Основні принципи виконання вимог OHSAS 18001:2007. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
27. Міжнародна організація зі стандартизації (ISO) – Режим доступу: <https://www.iso.org/home.html>
28. Законодавство України – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/>

## Лекція № 3

### Тема 2. Нормативно-правова база з управління якістю лікарських засобів.

**Актуальність теми.** ВООЗ при розробленні національної медичної стратегії визначає, що лікарські засоби повинні бути якісними, безпечними та ефективними. Забезпечення якості лікарських засобів є всеохоплюючою концепцією, яка повинна гарантуватися на всіх етапах життєвого циклу лікарських засобів – від початкової розробки, знаходження на ринку і до припинення виробництва і медичного застосування продукції. Це досягається завдяки галузевим стандартам управління якістю у фармацевті – сукупності належних практик GxP.

**Мета:** сформувати у здобувачів вищої освіти теоретичні знання щодо застосування загальних принципів і основних методів розробки, впровадження, підтримання в актуальному стані й удосконалення систем управління якістю підприємств/організацій фармацевтичного профілю згідно з правилами належних фармацевтичних практик та інших галузевих нормативів.

**Основні поняття:** фармацевтична розробка, належна лабораторна практика, належна клінічна практика, біодоступність, біоеквівалентність, належна регуляторна практика, належна виробнича практика, належна практика зберігання, належна практика дистрибуції.

#### План і організаційна структура лекції:

1. Концепція належних фармацевтичних практик (GxP) та їх роль у забезпеченні якості на всіх етапах життєвого циклу лікарських засобів.
2. ICH Q8.
3. Належна лабораторна практика.
4. Належна клінічна практика.
5. Належна регуляторна практика.
6. Належна виробнича практика.
7. Належна практика зберігання.
8. Належна практика дистрибуції.

#### Зміст лекційного матеріалу

Концепція належних фармацевтичних практик (GxP) та їх роль у забезпеченні якості на всіх етапах життєвого циклу лікарських засобів

В Україні Належні практики запроваджуються на рівні стандартів МОЗ України. Наразі з метою забезпечення контролю якості лікарських засобів наказом МОЗ України затверджено такі настанови:

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004 Настанова з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 Лікарські засоби. Належна лабораторна практика

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014 Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ICH M3(R2))

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2022 Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013 Лікарські засоби. Належна регуляторна практика

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 Лікарські засоби. Належна практика зберігання

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції

Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) ВООЗ; Стандарт, Міжнародний документ від 01.01.2011.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.7:2018 Лікарські засоби. Належні практики фармаконадзора

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)

Перелічені Настанови є стандартами МОЗ України, дотримання яких згідно Закону України «Про стандартизацію» не є обов'язковим. Однак, коли вказівка про обов'язковість певних стандартів міститься в інших нормативно-правових актах, то такий стандарт носить імперативний характер. Прикладом цього є Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» (GMP).

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004 Настанова з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 31 грудня 2003 р. № 637

Ця настанова відповідає:

CPMP/QWP/155/96 Note for Guidance on Development Pharmaceuticals, 1998 (CPMP/QWP/155/96 Керівні вказівки з фармацевтичної розробки, 1998) у частині розділу 5

CPMP/QWP/054/98 Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/98), 2000 (CPMP/QWP/054/98 Схема рішень для вибору методів стерилізації. Додаток до керівних вказівок із фармацевтичної розробки (CPMP/QWP/155/96), 2000) у частині додатка А

Ця настанова поширюється на лікарські засоби для людини та встановлює рекомендації стосовно структури досліджень з фармацевтичної розробки та інформації з цих досліджень, яку слід включати в реєстраційне досьє на готовий лікарський засіб.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 03.10.2011 № 634

Настанова відповідає документу ЕМА та ІСН:

ЕМЕА/CHMP/167068/2004 – ІСН. – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development), June 2009 (ЕМЕА/CHMP/167068/2004 – ІСН. – Частина I: Керівні вказівки з фармацевтичної розробки (ICH Topic Q 8 (R2) Фармацевтична розробка). – Частина II: Додаток до керівних вказівок з фармацевтичної розробки (ICH Topic Q 8 Додаток до фармацевтичної розробки), червень 2009)

*Ціль фармацевтичної розробки* – розробити якісний препарат і процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками. Відповідно до настанови якість не може бути перевірена в препаратах; тобто, якість має бути закладена при розробці.

Ця настанова застосовна до лікарських препаратів, що розробляють, реєструють та виробляють в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту або що імпортують до України.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 Лікарські засоби. Належна лабораторна практика

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 16.02.2009 № 95

Настанова відповідає документу:

Directive 2004/10/EC of the European Parliament and of the Council of 11 February 2004 on the harmonisation of laws, regulations and administrative provisions relating

to the application of the principles of good laboratory practice and the verification of their applications for tests on chemical substances (Настанова 2004/10/ЄС Парламенту та Ради Європи від 11 лютого 2004 року щодо гармонізації законів, правил та адміністративних положень, що стосуються застосування принципів належної лабораторної практики та перевірки їх застосування при випробуванні хімічних речовин)

*Належна лабораторна практика (Good Laboratory Practice, GLP)* – система якості, пов'язана з організаційним процесом та умовами, за яких доклінічні дослідження безпеки для здоров'я людини та довкілля плануються, виконуються, контролюються, документуються, оформляються у вигляді звіту та зберігаються в архіві.

Ця настанова встановлює принципи та правила проведення доклінічних досліджень безпеки лікарських засобів, що найчастіше є синтетичними хімічними речовинами, але можуть мати природне або біологічне походження, а в деяких випадках, бути живими організмами. Метою доклінічних досліджень цих речовин є отримання даних щодо безпеки їх застосування людині.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014 Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ICH M3(R2))

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 19.09.2014 № 661

Ця настанова відповідає документу:

EMA/CPMP/ICH/286/1995 (ICH M3(R2)) Guideline on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals – December 2009 (Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів – грудень 2009)

Ця настанова визначає положення (рекомендації) щодо проведення досліджень, які не слід розглядати як послідовність певних окремих тестів, а вони мають бути тісно пов'язані з програмою запланованих клінічних випробувань й імплементовані в процес розробки лікарського засобу в цілому. Дана настанова сприяє безпеці, вдосконаленню принципів етики (включаючи зменшення використання лабораторних тварин) та прискоренню впровадження нових лікарських засобів в медичну практику. Ця настанова поширюється на планування та проведення доклінічних досліджень безпеки лікарських препаратів відповідно до фази клінічних випробувань та реєстрації лікарських засобів, а також експертизи матеріалів реєстраційного досяє.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 16.02.2009 № 95

Настанова відповідає:

CPMP/ICH/135/95 (E 6) Note for Guidance on Good Clinical Practice, 2002 (CPMP/ICH/135/95 (E 6) Керівні вказівки з належної клінічної практики, 2002) у частині розділів 3 і 5, а також додатків А і Б та

Integrated Addendum to: Guideline For Good Clinical Practice E6(R2), 2017  
Інтегрованому Доповненню до Керівних вказівок з належної клінічної практики E6(R2), 2017

*Належна клінічна практика (Good Clinical Practice, GCP)* — міжнародний етичний та науковий стандарт якості планування та проведення клінічних випробувань лікарських засобів для застосування у людини, а також документального оформлення і наведення їх результатів.

Цей стандарт розповсюджується на всі види лікарських засобів для людини та встановлює загальні вимоги до планування, організації, проведення та документального оформлення результатів клінічних випробувань лікарських засобів для людини.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2022 Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 15.12.2022 № 2265

Настанова відповідає:  
CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1/Corr\*\* Guideline on the Investigation of Bioequivalence (Керівництво щодо досліджень біоеквівалентності), опубліковане ЕМА 01.08.2010

ЕМА/CHMP/600958/2010/Corr.\* Appendix IV of Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1, 2011 (Додаток 4 до Керівництва щодо досліджень біоеквівалентності (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1): Представлення даних біофармацевтичних та біоаналітичних досліджень у Модулі 2.7.1, 2011)

*Біодоступність* означає швидкість і ступінь, з якою діюча речовина або її активний компонент всмоктуються в системний кровообіг і стають доступними в місці дії.

*Біоеквівалентність* означає, що за результатами належним чином проведеного дослідження підтверджена відсутність суттєвої різниці в швидкості і ступені, з якою діюча речовина або її активний компонент у фармацевтично еквівалентних або фармацевтично альтернативних препаратах стають доступними в місці дії препарату при введенні в тій же молярній дозі в аналогічних умовах.

Ця настанова поширюється на планування, проведення та оцінку випробувань та досліджень біодоступності та біоеквівалентності препаратів на етапах фармацевтичної розробки, виробництва, формування реєстраційних досьє та реєстрації, а також внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє та під час аудиту або інспектування установ, що проводять відповідні дослідження.

Відповідно до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики, затвердженого наказом МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (у редакції від 04.12.2023):

1. Планування, проведення та звітність усіх клінічних випробувань, у тому числі досліджень з оцінки біоеквівалентності, здійснюються з дотриманням вимог та принципів Належної клінічної практики (GCP).

2. Лабораторія для проведення фармакокінетичних досліджень, що залучається до клінічних випробувань, повинна відповідати вимогам Належної лабораторної практики (GLP).

3. Виробництво та збереження досліджуваного лікарського засобу, а також поводження з ним здійснюються у встановленому законодавством порядку з дотриманням вимог Належної виробничої практики (GMP) та Належної клінічної практики (GCP).

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013 Лікарські засоби. Належна регуляторна практика

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 28.03.2013 № 247

Настанова відповідає рекомендаціям ВООЗ, викладеним у настанові для Національних медичних регуляторних органів (National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs): Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products – 2nd ed)

*Належна регуляторна практика у сфері обігу лікарських засобів (GRP)* — принципи та правила щодо регуляторної діяльності, які застосовуються центральним органом виконавчої влади у сфері охорони здоров'я або іншими уповноваженими органами, експертними установами з метою забезпечення ефективності, безпеки, якості та доступності лікарських засобів.

Основна мета належної регуляторної практики полягає у підвищенні ефективності, узгодженості та прозорості діяльності центрального органу виконавчої влади у сфері охорони здоров'я, уповноважених органів та експертних установ, які здійснюють регуляторні функції.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 04.05.2020 № 1023

Настанова відповідає:

The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use (Правила, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі. Том 4. Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії).

Ця настанова установлює положення належної виробничої практики (GMP) лікарських засобів для людини, включаючи діючі речовини, що використовуються в складі лікарських препаратів. Ця настанова застосовна до виробництва лікарських засобів, що виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, а також до лікарських засобів, що імпортуються в Україну.

Ця настанова придатна для організації виробництва лікарських засобів згідно з принципами та правилами GMP, а також для використання з метою аудиту, інспектування, сертифікації виробничих дільниць на відповідність GMP та ліцензування виробництва лікарських засобів.

Промислове виробництво лікарських засобів та виробництво досліджуваних лікарських засобів в Україні повинно здійснюватися з дотриманням вимог Настанови з належної виробничої практики. Порядок проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики затверджено наказом МОЗ України від 27.12.2012 № 1130 (у редакції від 22.03.2022). Процедура підтвердження Держлікслужбою відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP здійснюється шляхом видачі або сертифіката відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP (для резидентів), або висновку щодо підтвердження відповідності виробництва лікарського засобу вимогам GMP (для нерезидентів).

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 Лікарські засоби. Належна практика зберігання

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 03.10.2011 № 634

Настанова відповідає:

Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9). WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceuticals Preparations. Thirty-seventh Report. Geneva, World Health Organization, 2003: 125-136 (WHO Technical Report Series, № 908) (Настанова з належної практики зберігання лікарських засобів (Додаток 9). Експертний комітет ВООЗ зі специфікацій для лікарських засобів. Тридцять сьомий звіт. Женева, Всесвітня організація охорони здоров'я, 2003: 125-136 (Серія технічних звітів ВООЗ, № 908)) у частині розділу «Правила належної практики зберігання лікарських засобів»

CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products, 2007 (CPMP/QWP/609/96/Rev 2 Настанова з декларування умов зберігання: А: для лікарських препаратів в інформації щодо препарату; В: для діючих речовин. Додаток до настанови з випробування стабільності нових лікарських речовин і препаратів. Додаток до настанови з випробування стабільності існуючих діючих речовин та відповідних готових препаратів, 2007) у частині додатка 1

Ця настанова установлює правила належної практики зберігання (GSP) лікарських засобів для людини. Ця настанова застосовна для управління належним зберіганням лікарських засобів для людини при їх виробництві, оптовій реалізації (дистрибуції) та роздрібній реалізації.

Цю настанову застосовують разом з чинними настановами з належної виробничої практики та належної практики дистрибуції.

Цю настанову застосовують для аудиту, інспектування та сертифікації організацій, а також для ліцензування виробництва лікарських засобів, їх оптової та роздрібної торгівлі.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 22.08.2014 № 593

Настанова відповідає:

документу Європейської Комісії Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01) (Настанова від 5 листопада 2013 року з належної практики дистрибуції лікарських засобів для застосування людиною)

Цю настанову застосовують для організації належної дистрибуції лікарських засобів для людини згідно з принципами та правилами GDP та побудови систем якості підприємствами оптової торгівлі, включаючи такі, що виробляють лікарські засоби. Ця настанова застосовується до дистрибуції лікарських засобів, що виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, лікарських засобів, що імпортуються в Україну.

Ця настанова придатна для використання з метою аудиту, інспектування, сертифікації відповідних підприємств на відповідність принципам і правилам належної практики дистрибуції (GDP), ліцензування оптової торгівлі лікарськими засобами.

Станом на поточний період сертифікація на відповідність вимогам належної практики дистрибуції в Україні здійснюється на добровільних засадах.

#### **Питання для самоконтролю:**

1. На етапах фармацевтичної розробки лікарського засобу застосовують галузевий стандарт:

- A) ICH Q8
- B) Керівництво щодо досліджень біоеквівалентності
- C) GCP
- D) правильними є варіанти A), B)
- E) правильними є варіанти A), C)

2. Принципи та правила проведення доклінічних досліджень безпеки лікарських засобів встановлює настанова:

- A) GCP
- B) Керівництво щодо досліджень біоеквівалентності
- C) GLP
- D) ICH M3(R2)
- E) правильними є варіанти C), D)

3. Виробництво й зберігання досліджуваних препаратів, а також поводження з ними слід здійснювати відповідно до правил галузевого стандарту:

- A) GMP
- B) GCP
- C) ICH M3(R2)
- D) GSP
- E) всі варіанти є правильними, окрім варіанта C)

4. Дотримання правил цієї належної практики допомагає торговим підприємствам запобігти потраплянню фальсифікованих лікарських засобів до легального ланцюга постачань:

- A) GMP
- B) GDP
- C) GSP

D) GRP

E) GLP

**Список використаних джерел:**

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Київ, МОЗ України, 2011.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. Київ, МОЗ України, 2009.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014 Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ICH M3(R2)). Київ, МОЗ України, 2014.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика. Київ, МОЗ України, 2009.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2022 Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності. Київ, МОЗ України, 2022.
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013 Лікарські засоби. Належна регуляторна практика. Київ, МОЗ України, 2013.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ, МОЗ України, 2020.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 Лікарські засоби. Належна практика зберігання. Київ, МОЗ України, 2011.
9. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. Київ, МОЗ України, 2014.
10. Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затверджений наказом МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (зі змінами).
11. Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики, затверджений наказом МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (зі змінами).
12. Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), затверджені постановою КМ України від 30 листопада 2016 р. № 929 (зі змінами).
13. Порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі, затверджений наказом МОЗ України від 29.09.2014 № 677 (зі змінами).
14. Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для застосування людиною (ICH) – Режим доступу: <https://www.ich.org/>
15. Європейське агентство лікарських засобів (EMA) – Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/>
16. Законодавство України – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/>
17. Нормативно-директивні документи МОЗ України – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/>
18. ДП «Державний експертний центр МОЗ України» – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/>
19. Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба) – Режим доступу: <https://www.dls.gov.ua/>

## Лекція № 4

### Тема 2. Нормативно-правова база з управління якістю лікарських засобів.

**Актуальність теми.** ВООЗ при розробленні національної медичної стратегії визначає, що лікарські засоби повинні бути якісними, безпечними та ефективними. Забезпечення якості лікарських засобів є всеохоплюючою концепцією, яка повинна гарантуватися на всіх етапах життєвого циклу лікарських засобів – від початкової розробки, знаходження на ринку і до припинення виробництва і медичного застосування продукції. Це досягається завдяки галузевим стандартам управління якістю у фармацевті – сукупності належних практик GxP.

**Мета:** сформувати у здобувачів вищої освіти теоретичні знання щодо застосування загальних принципів і основних методів розробки, впровадження, підтримання в актуальному стані й удосконалення систем управління якістю підприємств/організацій фармацевтичного профілю згідно з правилами належних фармацевтичних практик та інших галузевих нормативів.

**Основні поняття:** належна аптечна (фармацевтична) практика, фармаконагляд, фармацевтична система якості, інтегровані системи управління якістю, Державна Фармакопея України.

#### План і організаційна структура лекції:

1. Належна аптечна практика.
2. Належні практики фармаконагляду.
3. ICH Q9.
4. ICH Q10.
5. Інтегровані системи управління якістю фармацевтичних організацій.
6. Державна Фармакопея України.

#### Зміст лекційного матеріалу

Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) ВООЗ; Стандарт, Міжнародний документ від 01.01.2011

Наказом МОЗ України від 30.05.2013 № 455 «Про настанову ВООЗ та МФФ "Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг"» з метою покращення надання якісної медичної допомоги в закладах охорони здоров'я рекомендована до застосування спільна настанова Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародної фармацевтичної федерації "Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг".

*Належна аптечна (фармацевтична) практика (GPP)* – принципи та правила з роздрібною реалізацією лікарських засобів, їх зберігання, контролю, виготовлення в умовах аптеки, відпуску, дотримання яких забезпечує якість лікарського засобу на етапі роздрібною торгівлі.

Наказом МОЗ України від 05.01.2022 № 7 затверджено 36 протоколів фармацевта, які рекомендовано керівникам аптечних закладів всіх форм власності використовувати в практичній діяльності.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.7:2018 Лікарські засоби. Належні практики фармаконадзору

*Фармаконагляд* – наука і діяльність, направлені на виявлення, оцінку, розуміння та запобігання побічних ефектів або будь-яких інших проблем, пов'язаних з лікарськими засобами.

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 05.04.2018 № 620

Настанова відповідає:

EMA/541760/2011 Rev. 2\* Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module I – Pharmacovigilance systems and their quality systems (Настанова з належної практики фармаконагляду (ННПФ). Модуль I - Фармаконагляд та його система якості. Перегляд 2\*).

EMA/816573/2011 Rev. 2\* Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module II – Pharmacovigilance system master file (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ). Модуль II – Майстер-файл системи фармаконагляду. Перегляд 2\*).

EMA/119871/2012 Rev. 1\* Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module III – Pharmacovigilance inspections (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ). Модуль III – Інспекції системи фармаконагляду. Перегляд 1\*).

EMA/228028/2012 Rev. 1\* Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module IV – Pharmacovigilance audits (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ). Модуль IV – Аудит з фармаконагляду. Перегляд 1\*).

EMA/838713/2011 Rev. 2\* Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V – Risk management systems (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ). Модуль V – Системи управління ризиками. Перегляд 2\*).

EMA/873138/2011 Rev. 1\* Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ). Модуль VI – Управління та звітування про побічні реакції лікарських засобів. Перегляд 1\*).

EMA/816292/2011 Rev. 1\* Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VII – Periodic safety update report (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ) Модуль VII – Регулярно оновлюваний звіт з безпеки. Перегляд 1\*).

EMA/813938/2011 Rev 2\* Corr\*\* Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VIII – Post-authorisation safety studies (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ). Модуль VIII – Післяреєстраційне дослідження з безпеки. Перегляд 2\* Corr\*\*).

EMA/827661/2011 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module IX – Signal management (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ). Модуль IX – Управління сигналом).

EMA/169546/2012 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module X – Additional monitoring (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ). Модуль X – Додатковий моніторинг).

EMA/118465/2012 Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module XV – Safety communication (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ). Модуль XV – Процес комунікації з питань безпеки).

EMA/204715/2012 Rev 2\* Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ). Модуль XVI – Заходи з мінімізації ризику: Відбір інструментів та показників ефективності. Перегляд 2\*).

EMA/168402/2014 Corr\* Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations II: Biological medicinal products (Настанова з належних практик фармаконагляду (ННПФ). Частина XIII – Спеціальні питання щодо препаратів або популяції II: біологічні лікарські засоби).

Ця настанова застосовується до лікарських засобів, що реєструються та реалізується в Україні, а також вона поширюється на створення та підтримку системи фармаконагляду, проведення аудиту, інспектування, аудиту системи фармаконагляду уповноваженою установою в Україні, створення оновленої системи управління ризиками на лікарські засоби, обмін даних з безпеки, проведення аналізу отриманих у післяреєстраційному періоді даних з безпеки, менеджмент сигналів, генерацію та подання регулярно оновлюваних звітів з безпеки, комунікації з питань безпеки з медичними працівниками та пацієнтами.

Структурно настанова складається з окремих модулів, які відповідають Модулю I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XV, XVI, Частини XIII Настанови з належних практик фармаконагляду (GVP), прийнятої в ЄС.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9)

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 03.10.2011 № 634

Настанова відповідає документу:

EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011 (EMA/INS/GMP/79766/2011 Управління ризиками для якості (ICH Q10), 31 січня 2011)

Ця настанова установлює принципи і положення щодо системного підходу до управління ризиками для якості в рамках фармацевтичної системи якості та управління якістю у фармацевтичній промисловості. В цій настанові представлений ряд визнаних у міжнародному масштабі альтернативних методів та інструментів управління ризиками для якості разом із переліком можливих сфер застосування.

Цю настанову застосовують у фармацевтичній промисловості та регуляторній діяльності під час аудиту та інспектування організацій з боку регуляторних органів, а також для сертифікації фармацевтичної системи якості виробників лікарських засобів на добровільних засадах.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)

Прийнято та надано чинності: наказ МОЗ України від 03.10.2011 № 634

Настанова відповідає документу:

EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011 (EMA/INS/GMP/79818/2011 Фармацевтична система якості (ICH Q10), 31 січня 2011)

Ця настанова установлює положення щодо системи управління якістю для фармацевтичної промисловості (фармацевтичної системи якості).

Документ ICH Q10 надає приклад фармацевтичної системи якості, що призначена для повного життєвого циклу препарату.

Цю настанову застосовують для оцінки ефективності фармацевтичної системи якості під час аудиту та інспектування організацій з боку регуляторних органів, а також для сертифікації фармацевтичної системи якості виробників лікарських засобів на добровільних засадах.

Інтегровані системи управління якістю фармацевтичних організацій

У зв'язку з розробкою систем, що відповідають вимогам кількох міжнародних стандартів на системи, протягом останніх років практикується все ширше створення інтегрованих систем управління якістю. Для виробничих фармацевтичних підприємств типовим прикладом є інтегрована система управління, що розроблена на базі вимог GMP (належна виробнича практика) та міжнародних стандартів ISO 9001 (система управління якістю), ISO 14001 (система екологічного управління), OHSAS 18001 (управління охороною здоров'я та безпекою праці) і SA 8000 (система управління соціальною відповідальністю).

На практиці використовують два основних варіанти формування інтегрованої системи управління якістю:

1) побудова адитивної моделі, що передбачає поетапне додавання до основної моделі системи управління якістю інших систем управління;

2) розробка моделі одночасного інтегрування, що передбачає одночасне об'єднання кількох систем управління в єдиний комплекс. Друга модель має суттєві організаційно-економічні переваги, вимагає менше часу на впровадження, проте, у зв'язку зі складністю робіт з її формування, вона використовується значно рідше.

Слід зауважити, що значна кількість експертів з якості вважають, що організаційно-методичною основою для впровадження інтегрованої системи управління на фармацевтичному підприємстві мають бути не правила GxP, а стандарт ISO 9001, універсальна методологія та принципи якого, зокрема процесний і системний підходи, лідерство керівництва та залучення персоналу, в найбільшій мірі відповідають принципам загального менеджменту і дозволяють без істотних проблем інтегрувати в систему

управління якістю стандарти інших систем управління. Базові стандарти, на основі яких будується інтегрована система управління, можуть посилюватися й доповнюватися рекомендаціями інших стандартів і настанов. До останніх належать стандарти ISO 9004 (управління задля досягнення сталого успіху), ISO 14004 (настанови щодо запровадження системи екологічного управління), OHSAS 18002 (принципи виконання вимог OHSAS 18001), ISO 26000 (альтернативний стандарт системи управління соціальною відповідальністю), настанова ICH Q9 (управління ризиками для якості), на яку є посилання в настанові з GDP (належна практика дистрибуції), та настанова ICH Q10 (фармацевтична система якості).

Процес впровадження системи управління за кожним окремим стандартом рекомендовано здійснювати у чотири основні етапи, а саме: планування, впровадження, перевірка та коригування, що відповідає імплементованій до стандартів ISO концепції циклу Демінга – Шухарта (PDCA), яку можна застосовувати як для досягнення постійного поліпшення всієї інтегрованої системи управління, так і для кожного з її окремих елементів.

Сертифікація може проводитися як за окремими системами управління, так і всієї інтегрованої системи управління.

#### Державна Фармакопея України

*Державна Фармакопея України (ДФУ)* – це правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів.

Розробником ДФУ є Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» за дорученням Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками.

Державна Фармакопея України має законодавчий характер. Її вимоги, що висуваються до лікарських засобів, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України, незалежно від їх форми власності, що виготовляють, зберігають, контролюють, реалізують і застосовують лікарські засоби.

Україна першою серед країн СНД розробила і ввела в дію свою національну Фармакопею. З 1 жовтня 2001 р. було введено в дію ДФУ 1-го видання. За період 2001–2011 рр. було видано 4 доповнення до ДФУ 1-го видання. ДФУ 2.0 була введена в дію наказом № 830 від 01.01.2016. Всі статті ДФУ 1.0 та її доповнень актуалізовані в ДФУ 2.0 на основі поточного на той період видання ЄФ – ЄФ видання 8.0 з Доповненнями 8.1 та 8.2.

ДФУ 2.0 містить такі типи статей:

1. Переклади відповідних статей ЄФ. До них належить переважна більшість окремих статей (монографій) на субстанції для фармацевтичного застосування та деякі лікарські засоби, зокрема інсуліни та імуноглобуліни, частина монографій на лікарську рослинну сировину та лікарські рослинні засоби.

2. Переклади відповідних статей ЄФ, які доповнюються національними частинами, що відображають досвід стандартизації лікарських засобів в Україні. До них, зокрема, належить значна кількість загальних статей, а також монографій на лікарську рослинну сировину.

3. Суто національні загальні й окремі статті, які відсутні в ЄФ та мають обов'язковий характер. До них, зокрема, належать монографії на готові лікарські засоби, лікарську рослинну сировину, лікарські рослинні засоби, а також статті на лікарські засоби, виготовлені в аптеках.

4. Суто національні статті, які відсутні в ЄФ і мають рекомендаційний та інформаційний характер. До них належать, зокрема, статті на дієтичні добавки, статистичний аналіз результатів та валідацію аналітичних методик і випробувань.

ДФУ 2.0 складається з трьох томів. Зміст ДФУ 2.0:

Том 1

Загальні зауваження

Методи аналізу

Матеріали та контейнери

Реактиви

Загальні тексти

Загальні монографії

Загальні статті на лікарські форми

Том 2

Монографії на субстанції

Том 3

Монографії на вакцини для застосування людиною

Монографії на імуносироватки для застосування людиною

Монографії на імуносироватки для застосування у ветеринарії

Радіофармацевтичні лікарські засоби

Шовні матеріали для застосування людиною

Шовні матеріали для застосування в ветеринарії

Лікарська рослинна сировина та лікарські рослинні засоби

Гомеопатичні лікарські засоби

Монографії на готові лікарські засоби

Лікарські засоби, виготовлені в аптеках

Дієтичні добавки

Для збереження гармонізації з Європейською Фармакопеєю, яка щорічно доповнюється, проводиться доповнення ДФУ 2.0. Доповнення 1 до ДФУ 2-го видання (ДФУ 2.1) введено в дію з 1 січня 2017 р., 2.2 — з 16 березня 2018 р., ДФУ 2.3 — з 1 липня 2018 р., 2.4 – 1 липня 2020 р., 2.5 – 1 квітня 2021 р., 2.6 – 1 березня 2023 р.

Основний акцент у Доповненнях до ДФУ робиться:

- на розвитку тих об'єктів, які відсутні в ЄФ (передусім монографії на готові лікарські засоби), та
- на розвитку тих об'єктів, які потребують урахування національної специфіки їх застосування, насамперед це лікарська рослинна сировина та лікарські рослинні засоби.

Передбачається, що Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» й надалі значну увагу буде приділяти розробці фармакопейних стандартів на готові лікарські засоби, лікарську рослинну сировину, лікарські рослинні засоби, лікарські засоби, виготовлені в аптеках, та дієтичні добавки.

#### Загальний висновок за темою

Гармонічне поєднання обов'язкових вимог до якості, наведених у фармакопеї, вимог належних практик та стандартів ISO, що мають рекомендаційний характер, найкращим чином забезпечує якість та безпечність лікарського засобу або виробу медичного призначення на усіх етапах його життєвого циклу.

#### **Питання для самоконтролю:**

1. Принципи і рекомендації щодо управління ризиками для якості в рамках фармацевтичної системи якості встановлює настанова

A) ICH Q8

B) ICH Q9

C) ICH Q10

D) ICH M3(R2)

E) всі варіанти є правильними

2. Принципи та правила створення системи управління ризиками, які пов'язані із застосуванням лікарських засобів, встановлює настанова:
- A) GVP
  - B) GCP
  - C) Керівництво щодо досліджень біоеквівалентності
  - D) ICH Q10
  - E) всі варіанти є правильними, окрім варіанта D)
3. Для виробничих фармацевтичних підприємств типовим прикладом є інтегрована система управління, що розроблена на базі вимог:
- A) GMP, ISO 45001
  - B) GVP, ISO 9004
  - C) GMP, ISO 9001
  - D) GDP, ISO 14001
  - E) GMP, SA 8000
4. Положення щодо фармацевтичної системи якості встановлює настанова:
- A) GPP
  - B) GMP
  - C) GVP
  - D) ICH Q10
  - E) ICH Q8

**Список використаних джерел:**

1. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) ВООЗ; Стандарт, Міжнародний документ від 01.01.2011.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.5:2015 Лікарські засоби. Належні практики фармаконадзора. Київ, МОЗ України, 2015.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Київ, МОЗ України, 2011.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10). Київ, МОЗ України, 2011.
5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015.
6. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96-ВР (зі змінами).
7. Порядок здійснення фармаконагляду, затверджений наказом МОЗ України від 27.12.2006 № 898 (зі змінами).
8. Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для застосування людиною (ICH) – Режим доступу: <https://www.ich.org/>
9. Європейське агентство лікарських засобів (EMA) – Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/>
10. Європейський директорат з якості лікарських засобів та охорони здоров'я (EDQM) – Режим доступу: <https://www.edqm.eu/en/>
11. Законодавство України – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/>
12. Нормативно-директивні документи МОЗ України – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/>
13. ДП «Державний експертний центр МОЗ України» – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/>
14. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – Режим доступу: <https://sphu.org/viddil-dfu>

## Лекція № 5

### Тема 3. Регуляторні органи України у сфері управління якістю лікарських засобів.

**Актуальність теми.** Центральним органом виконавчої влади у сфері охорони здоров'я та іншими уповноваженими органами, експертними установами з метою забезпечення ефективності, безпеки, якості та доступності лікарських засобів застосовується належна регуляторна практика у сфері обігу лікарських засобів.

**Мета:** сформувати у здобувачів вищої освіти теоретичні знання щодо структури державної системи регулювання обігу лікарських засобів в Україні.

**Основні поняття:** центральний орган виконавчої влади у сфері охорони здоров'я, уповноважена центральним органом виконавчої влади у сфері охорони здоров'я спеціалізована експертна організація у сфері обігу лікарських засобів, державна реєстрація лікарського засобу, державна перереєстрація лікарського засобу, заявник, лікарський засіб за повним досьє, генеричний лікарський засіб, гібридний лікарський засіб, подібний біологічний лікарський засіб, лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням, фіксована комбінація, інформована згода, традиційний лікарський засіб, продукція *in bulk*, препарат-сирота, реєстраційне досьє, державний реєстр лікарських засобів, співвідношення користь/ризик лікарського засобу, непередбачена побічна реакція, передбачена побічна реакція, несерйозна побічна реакція, серйозна побічна реакція, центральний орган виконавчої влади сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, сертифікація систем якості, сертифікат на систему якості підприємства.

#### **План і організаційна структура лекції:**

1. Міністерство охорони здоров'я України.
2. Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України.
3. Директорат фармацевтичного забезпечення МОЗ України.
4. Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками.
5. Сертифікація та ліцензування як складові системи якості у фармацевції.

#### **Зміст лекційного матеріалу**

##### Структура державної системи регулювання обігу лікарських засобів

##### Міністерство охорони здоров'я України

*Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ)* є центральним органом виконавчої влади, діяльність якого спрямовується і координується Кабінетом Міністрів України.

МОЗ є головним органом у системі центральних органів виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я, а також захисту населення від інфекційних хвороб, протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним захворюванням, попередження та профілактики неінфекційних захворювань, забезпечує формування та реалізує державну політику зокрема у таких сферах:

- епідеміологічного нагляду, імунопрофілактики, попередження та зниження рівня вживання тютюнових виробів і їх шкідливого впливу на здоров'я населення, безпеки харчових продуктів, створення національної системи крові, управління системою якості щодо безпеки крові, біологічної безпеки та біологічного захисту, боротьби із стійкістю до протимікробних препаратів, забезпечення формування державної політики у сферах санітарного та епідемічного благополуччя населення;
- технічного регулювання медичних виробів, медичних виробів для діагностики *in vitro*, активних медичних виробів, які імплантують, косметичної продукції;
- забезпечення населення якісними, ефективними та безпечними лікарськими засобами; забезпечення розробки, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів, медичних імунобіологічних препаратів, обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, а також безпечних медичних виробів та косметичної продукції.

До структури Міністерства охорони здоров'я входять такі підрозділи:

- Директорат стратегічного планування та координації
- Департамент громадського здоров'я
- Департамент медичних послуг
- Департамент цифрових трансформацій в охороні здоров'я
- Департамент високотехнологічної медичної допомоги та інновацій
- Фармацевтичне управління
- Управління міжнародного співробітництва та європейської інтеграції.

Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (ДЕЦ МОЗ України) – уповноважена Міністерством охорони здоров'я України спеціалізована експертна організація у сфері доклінічного вивчення, клінічних випробувань та державної реєстрації лікарських засобів в межах, що визначені законами України «Про лікарські засоби» та «Про захист населення від інфекційних хвороб», яка також є головною організацією у сфері здійснення фармаконагляду, стандартизації медичної допомоги та медичного, в тому числі фармацевтичного, обслуговування, включаючи розробку відповідних медико-технологічних документів та проектів нормативних актів, що заснована на державній власності та належить до сфери управління Міністерства охорони здоров'я України.

Структура ДЕЦ МОЗ України (основні підрозділи):

Департамент експертизи реєстраційних матеріалів

Департамент експертизи матеріалів доклінічних та клінічних випробувань

Департамент фармацевтичної діяльності

Департамент координації експертних матеріалів

Департамент оцінки медичних технологій та моніторингу цін

Департамент фармаконагляду

Управління аудиту

Управління експертизи матеріалів з біодоступності та біоеквівалентності

Відділ адміністрування державних реєстрів

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» лікарські засоби допускаються до застосування в Україні після їх державної реєстрації.

*Державна реєстрація лікарського засобу* – процедура, яка проводиться у відповідності до вимог чинного законодавства з метою вмотивованого встановлення ефективності, безпеки та якості лікарського засобу та яка є умовою для введення в обіг та його медичного застосування.

*Державна перереєстрація лікарського засобу* – процедура, яка проводиться відповідно до вимог чинного законодавства з метою продовження допуску до медичного застосування лікарського засобу в Україні

Державну реєстрацію/перереєстрацію проводить МОЗ України на підставі результатів експертизи, проведеної в ДЕЦ МОЗ України.

*Заявник (власник реєстраційного посвідчення)* – юридична або фізична особа, яка є відповідальною за ефективність, якість та безпеку лікарського засобу в порядку, визначеному чинним законодавством, та має ресурси для здійснення фармаконагляду в Україні, а також є відповідальною за достовірність інформації, що міститься у наданих нею реєстраційних матеріалах.

При реєстрації лікарського засобу заявник повинен вказати підстави для обрання типу лікарського засобу, якому має відповідати комплект наявних реєстраційних документів.

### Типи лікарських засобів

Лікарський засіб за повним досьє (інноваційний/оригінальний лікарський засіб) – це лікарський засіб, який містить нову діючу речовину.

Генеричний лікарський засіб – лікарський засіб, біоеквівалентність якого з референтним лікарським засобом було продемонстровано належними дослідженнями biodostupnosti. Цей тип лікарського засобу передбачає, що реєстраційне досьє містить посилання на реєстраційну інформацію, що міститься у досьє на референтний препарат.

У разі якщо лікарський засіб має такі відмінності з референтним лікарським засобом: зміни у сольовій формі діючої речовини, терапевтичних показаннях, дозуванні, лікарській формі або шляху введення, його відносять до гібридного лікарського засобу.

Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр) – біологічний лікарський засіб, подібний щодо якості, ефективності та безпеки до зареєстрованого референтного біологічного засобу, період патентного захисту якого закінчився.

Лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням – це лікарський засіб, для якого заявник може довести, що діюча речовина лікарського засобу з добре вивченими у рамках ЄС та/або України терапевтичними властивостями принаймні протягом 10 років мала визнану ефективність та прийнятний рівень безпеки у будь-яких лікарських формах.

Фіксованою комбінацією є комбінація декількох діючих речовин в одній лікарській формі з терапевтичною метою.

Інформована згода. Власник реєстрації на лікарський засіб може дозволити іншому заявнику використовувати документацію реєстраційного досьє на свій зареєстрований лікарський засіб, для реєстрації інших лікарських засобів, що реєструються з таким самим якісним та кількісним складом діючих речовин та тією самою лікарською формою.

Традиційний лікарський засіб – це лікарський засіб, для якого заявник може довести що відповідний препарат застосовувався у медичній практиці протягом усього періоду тривалістю не менше 30 років, що передує даті подання традиційного лікарського засобу на реєстрацію, включаючи не менше 15 років в ЄС та/або Україні.

Продукція in bulk – будь-який лікарський засіб, що пройшов усі стадії технологічного процесу, за винятком стадії фасування та/або кінцевого пакування і маркування.

Препарат-сирота (препарат обмеженого застосування, орфанний препарат) – лікарський засіб, що призначений для діагностики, профілактики чи лікування рідкісного захворювання, тобто захворювання, що загрожує життю чи призводить до втрати працездатності не більше 5 осіб з кожних 10 000 жителів на дату подання заяви про державну реєстрацію.

#### *Структура реєстраційного досьє на лікарський засіб*

Модуль 1. Адміністративна інформація

Модуль 2. Резюме загального технічного документа

Модуль 3. Якість. Хімічна, фармацевтична та біологічна інформація про лікарські засоби, що містять хімічні та/або біологічні діючі речовини

Модуль 4. Звіти про доклінічні дослідження

Модуль 5. Звіти про клінічні випробування

#### *Порядок державної реєстрації лікарських засобів в Україні*

1. Експертиза реєстраційного досьє на лікарський засіб в ДЕЦ МОЗ України.

2. За результатами експертизи ДЕЦ МОЗ України готує вмотивовані висновки щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу, на підставі яких формує рекомендацію для МОЗ України щодо державної реєстрації лікарського засобу або відмову у реєстрації.

3. Державна реєстрація/перереєстрація лікарського засобу за рішенням МОЗ України. Підтвердженням реєстрації є видача реєстраційного посвідчення на лікарський засіб.

Інформацію про зареєстровані в Україні лікарські засоби та інструкції для медичного застосування до них можна отримати у Державному реєстрі лікарських засобів ДЕЦ МОЗ України.

Слід зазначити, що належна якість препаратів не є абсолютною гарантією того, що проведення фармакотерапії не матиме несприятливих наслідків. Застосування лікарських засобів передбачає, що їх терапевтична дія повинна відбутися, але при цьому можуть виникнути побічні реакції.

Здійснення *фармаконагляду* – нагляду за безпекою лікарських засобів при їх медичному застосуванні – є одним з основних напрямків у реалізації національної політики щодо ліків в усіх країнах світу.

*Система фармаконагляду* – система, що використовується державою та заявником для здійснення фармаконагляду з метою моніторингу безпеки й ефективності лікарських засобів і визначення будь-яких змін співвідношення користь/ризик. Система фармаконагляду створюється у системі охорони здоров'я на загальнодержавному рівні та у заявників лікарських засобів.

*Співвідношення користь/ризик лікарського засобу* – оцінка позитивних терапевтичних ефектів лікарського засобу щодо будь-яких ризиків, пов'язаних з якістю, безпекою чи ефективністю лікарського засобу, що стосуються здоров'я пацієнтів чи громадського здоров'я.

*Непередбачена побічна реакція* – побічна реакція, характер або тяжкість проявів якої не узгоджуються з наявною інформацією про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

*Передбачена побічна реакція* – побічна реакція, характер або тяжкість проявів якої узгоджуються з наявною інформацією про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування зареєстрованого лікарського засобу.

*Несерйозна побічна реакція* – будь-яка побічна реакція, що не призводить до смерті, не становить загрози для життя, не вимагає госпіталізації або збільшення терміну госпіталізації, не викликає стійкої або значної непрацездатності чи інвалідності та вроджених аномалій чи вад розвитку та не має іншої важливої медичної оцінки.

*Серйозна побічна реакція* – будь-яка побічна реакція, що призводить до смерті, становить загрозу для життя, вимагає госпіталізації або збільшення строку госпіталізації, викликає стійку або значну непрацездатність чи інвалідність, або є вродженою аномалією чи вадю розвитку, або має іншу важливу медичну оцінку.

#### Директорат фармацевтичного забезпечення МОЗ України

*Директорат фармацевтичного забезпечення МОЗ України (Директорат)* – самостійний структурний підрозділ апарату МОЗ України, який забезпечує формування державної політики у фармацевтичному секторі галузі охорони здоров'я.

До складу Директорату входять 5 експертних груп:

#### Експертна група з питань раціонального застосування лікарських засобів

Основними пріоритетними завданнями цієї експертної групи є:

- розробка нормативних актів для повноцінного функціонування програми реімбурсації «Доступні ліки» та систематичний перегляд та затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, та Реєстру граничних цін на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації згідно з даними 5 референтних країн;
- перегляд Національного переліку основних лікарських засобів;
- затвердження Реєстру граничних оптово-відпускних цін на деякі лікарські засоби, що закуповуються за бюджетні кошти та включені до національного переліку, та Реєстру референтних цін на препарати інсуліну.

#### Експертна група з питань медичних виробів та косметичних засобів

Основними напрямами роботи цієї групи є забезпечення формування та реалізації державної політики у сфері технічного регулювання обігу медичних виробів та косметичних засобів.

#### Експертна група з питань якості та доступності лікарських засобів

Основними завданнями цієї експертної групи є:

- координація розробки та затвердження правил доклінічного вивчення та клінічного випробування лікарських засобів та здійснення контролю за їх дотриманням;
- підготовка листів-повідомлень для ввезення на територію України незареєстрованих лікарських засобів, реагентів, стандартів тощо у випадках, передбачених законодавством.

#### Експертна група з питань обігу наркотичних засобів

Одними з основних завдань Експертної групи є забезпечення формування та реалізації державної політики з обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу.

#### Експертна група з питань реєстрації лікарських засобів та дезінфікуючих засобів

Основними напрямками роботи експертної групи є:

- формування державної політики у сфері обігу лікарських засобів та дезінфікуючих засобів за напрямами державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів в Україні,
- реєстрація дезінфікуючих засобів та формування реєстру дезінфікуючих засобів.

#### Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками

*Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба)* є центральним органом виконавчої влади, діяльність якого спрямовується і координується Кабінетом Міністрів України через Міністра охорони здоров'я, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів (далі – лікарські засоби), медичної техніки і виробів медичного призначення (далі – медичні вироби), та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу.

#### Управління ліцензування виробництва лікарських засобів, крові та сертифікації

##### Держлікслужби

Основні функції Управління:

- Забезпечення здійснення ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів.
- Забезпечення здійснення ліцензування господарської діяльності із заготівлі і тестування донорської крові та компонентів крові.
- Забезпечення формування і ведення ліцензійного реєстру з виробництва лікарських засобів.

#### Департамент контролю якості лікарських засобів та крові Держлікслужби

Основні функції Департаменту:

- Забезпечення здійснення ліцензування господарської діяльності з імпорту лікарських засобів.
- Забезпечення здійснення державного контролю за дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості та безпеки лікарських засобів, донорської крові та її компонентів на всіх етапах обігу.
- Забезпечення проведення галузевої атестації лабораторій із здійснення контролю якості лікарських засобів та лабораторій суб'єктів системи крові.
- Забезпечення організації роботи та вжиття заходів по виявленню, вилученню та запобіганню обігу в Україні фальсифікованих, неякісних, незареєстрованих лікарських засобів, а також лікарських засобів, що не відповідають вимогам, установленим нормативним документам, у межах компетенції Департаменту.

Управління державного регулювання та контролю у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин, прекурсорів і протидії їх незаконному обігу Держлікслужби

Основні функції Управління:

➤ Забезпечення здійснення ліцензування усіх видів господарської діяльності у сфері обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

➤ Організація внесення в установленому порядку пропозицій щодо визначення:

- гранично допустимої кількості наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, що містяться у лікарських препаратах;
- переліку інструментів та обладнання, які використовуються для виробництва і виготовлення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та підлягають контролю, та правил проведення операцій з ними;
- порядку перевезення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів територією України та оформлення необхідних документів;
- обсягу квот, у межах яких здійснюється виробництво, виготовлення, зберігання, ввезення на територію України та вивезення з території України наркотичних засобів і психотропних речовин для медичних і наукових цілей, лікарських препаратів, що містять наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори в кількості, що перевищує гранично допустиму.

➤ Забезпечення за погодженням з СБУ видачу суб'єктам господарювання дозволів на право ввезення та на право транзиту наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

➤ Здійснення контролю за дотриманням суб'єктами господарювання порядку знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

*Управління оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами Держлікслужби*

Основні функції Управління:

➤ Проведення експертизи документів, що подаються для отримання, внесення змін, переоформлення ліцензій на провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів в умовах аптеки, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами.

➤ Формування бази даних суб'єктів, що сертифікуються на відповідність вимогам GDP.

➤ Здійснення державного контролю щодо додержання суб'єктами господарювання вимог ліцензійних умов провадження визначених видів господарської діяльності, в тому числі шляхом організації та проведення планових та позапланових перевірок суб'єктів, що здійснюють визначені види господарської діяльності.

*Державні підприємства, що належать до сфери управління Держлікслужби:*

1. ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції»

Державне підприємство «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції» – референтна лабораторія Держлікслужби з такими основними напрямками діяльності:

➤ проведення аналізу якості готових лікарських засобів;

➤ кваліфікація аналітичних приладів та обладнання;

➤ проведення за дорученням Держлікслужби технічної експертизи та інспектувань умов виробництва лікарських засобів з метою визначення відповідності виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики (GMP).

2. ДП «Український фармацевтичний інститут якості» (ДП «УФІЯ»)

Основними напрямками діяльності ДП «УФІЯ» є:

➤ проведення навчання фахівців підприємств, установ, організацій, в тому числі державних службовців, правилам належної виробничої, дистрибуторської

практики виробництва лікарських засобів та медичних виробів за європейськими і світовими нормами;

➤ проведення науково-технічних експертиз та інспектування при проведенні підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої, дистриб'юторської практики підприємств, установ та організацій незалежно від форм власності, проведення сертифікації виробництв лікарських засобів, організацій з оптової реалізації лікарських засобів, проведення атестації лабораторій з контролю якості лікарських засобів, проведення аудитів, інспекцій, обстежень тощо;

➤ проведення спеціалізованої експертизи для видачі експертних висновків на право ввезення на територію України, вивезення з території України наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

3. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» (ДП «Фармакопейний центр»)

Основні завдання і напрямки роботи ДП «Фармакопейний центр»:

➤ Розробка, підтримка і видання Державної Фармакопеї України (ДФУ).

➤ Розробка і підтримка Національної системи Фармакопейних стандартних зразків ДФУ.

➤ Контроль якості лікарських засобів за завданням Держлікслужби.

Лабораторія за дорученням Держлікслужби здійснює лабораторний аналіз якості зразків лікарських засобів, що ввозяться на митну територію України або що знаходяться на ринку України, і надає висновки за результатами цього аналізу про відповідність якості лікарських засобів вимогам відповідних монографій фармакопей або чинних методів контролю якості (МКЯ). Лабораторія проводить арбітражний аналіз лікарських засобів за поданням Держлікслужби та за зверненнями суб'єктів господарювання.

➤ Організація і проведення Програми професійного тестування лабораторій контролю якості ЛЗ (ППТ).

➤ Міжнародне співробітництво.

#### Сертифікація

У 1970 р. Восьма сесія генеральної асамблеї ISO прийняла резолюцію про перехід на розробку міжнародних стандартів замість рекомендацій. Одночасно сесія прийняла рішення про створення Комітету з сертифікації відповідності продукції міжнародним стандартам, з 1985 р. перейменованого на Комітет з оцінки відповідності (ISO committee for conformity assessment, CASCO). Саме в цей період створюються національні системи сертифікації, мережі незалежних випробувальних лабораторій. З метою розробки єдиного підходу до вирішення питань сертифікації, щоб відмінності в національних системах сертифікації не стали перешкодою на шляху розширення торгівлі між країнами, було вирішено доручити цьому органу розробку міжнародних рекомендацій для країн з усіх аспектів сертифікації. Важливою сферою діяльності CASCO є сприяння взаємному визнанню і прийняттю національних систем сертифікації, а також використання міжнародних стандартів в області підтвердження відповідності.

Український Технічний комітет стандартизації ТК 89 є повноправним членом ISO/CASCO.

Згідно з розпорядженням Кабінету Міністрів України від 26.11.2014 № 1163 «Про визначення державного підприємства, яке виконує функції національного органу стандартизації» функції національного органу стандартизації виконує державне підприємство «Український науково-дослідний і навчальний центр проблем стандартизації, сертифікації та якості» (ДП «УкрНДНЦ»).

Відповідно до Закону «Про стандартизацію» до основних повноважень національного органу стандартизації належить організація та координація діяльності щодо розроблення, прийняття, перевірки, перегляду, скасування та відновлення дії національних стандартів.

ДП «УкрНДНЦ» представляє інтереси України в Міжнародній організації зі стандартизації (ISO).

*Сертифікація систем якості* — перевірка, оцінка та посвідчення акредитованим органом сертифікації систем якості того, що система якості підприємства, що перевіряється, відповідає вимогам державного або міжнародного стандарту з системи якості.

*Сертифікат на систему якості підприємства* — документ, виданий згідно з правилами системи сертифікації, який посвідчує, що система якості підприємства, яке піддалося перевірці, відповідає вимогам державного або міжнародного стандарту з системи якості.

Після вступу в силу економічної частини Асоціації України і ЄС, згідно з вимогами законодавства ЄС в галузі оцінки відповідності Законом України «Про технічні регламенти та оцінку відповідності» внесено зміни до Декрету Кабінету Міністрів України «Про стандартизацію і сертифікацію» від 10.05.1993 № 46-93, згідно з якими з 1 січня 2018 року скасовується дія Декрету та припиняє свою діяльність державна система сертифікації УкрСЕПРО. Таким чином, з 01.01.2018 року Україна повністю перейшла до процедур підтвердження відповідності, сертифікації продукції та послуг за європейськими принципами.

Проте, враховуючи наявні потреби промисловості України у проведенні компетентної оцінки відповідності продукції третьою незалежною стороною, а також потреби суспільства в отриманні достовірної інформації про якість та безпечність товарів і послуг, Державне підприємство «УКРМЕТРТЕСТСТАНДАРТ» створило «Добровільну систему УкрСЕПРО», надаючи свободу вибору виробникам знайти оптимальний спосіб підтвердження якості продукції. Добровільна система УкрСЕПРО передбачає залучення до роботи в ній органів з сертифікації, які мають позитивну репутацію, набуту під час проведення робіт в державній системі сертифікації, високу технічну компетентність, значний досвід робіт у сфері оцінки відповідності.

**Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:**  
презентаційні матеріали до лекції.

**Питання для самоконтролю:**

1. Спеціалізованою організацією у сфері доклінічного вивчення та клінічних досліджень лікарських засобів, уповноваженою Міністерством охорони здоров'я України, є:

- A) Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками
- B) ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
- C) ДП «Український фармацевтичний інститут якості»
- D) ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»
- E) ДП «Український науково-дослідний та навчальний центр проблем стандартизації, сертифікації та якості»

2. До переліку завдань Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками не належить таке завдання:

- A) ліцензування імпорту лікарських засобів
- B) формування ліцензійного реєстру з виробництва лікарських засобів ліцензійного реєстру з виробництва лікарських засобів
- C) видача суб'єктам господарювання дозволу на право ввезення наркотичних засобів
- D) контроль за дотриманням ліцензійних умов щодо оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами
- E) перегляд Національного переліку основних лікарських засобів

3. Лікарський засіб, для якого заявник може довести, що діюча речовина лікарського засобу з добре вивченими в рамках ЄС терапевтичними властивостями принаймні протягом 10 років мала визнану ефективність та прийнятний рівень безпеки у будь-яких лікарських формах, відноситься до такого типу лікарських засобів:

- А) біосиміляр
- В) гібрид
- С) генерик
- Д) лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням
- Е) традиційний лікарський засіб

4. Побічна реакція, характер або тяжкість проявів якої узгоджуються з наявною інформацією про лікарський засіб в інструкції з медичного застосування лікарського засобу, та яка становить загрозу життю, потребує госпіталізації пацієнта, може бути охарактеризована як:

- А) передбачувана несерйозна
- В) непередбачувана серйозна
- С) передбачувана серйозна
- Д) непередбачувана несерйозна
- Е) таку побічну реакцію неможливо класифікувати

#### **Список використаних джерел:**

1. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96-ВР (зі змінами).
2. Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затверджений наказом МОЗ України від 26.08.2005 № 426 (зі змінами).
3. Порядок здійснення фармаконагляду, затверджений наказом МОЗ України від 27.12.2006 № 898 (зі змінами).
4. Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), затверджені постановою КМ України від 30 листопада 2016 р. № 929 (зі змінами).
5. Порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі, затверджений наказом МОЗ України від 29.09.2014 № 677 (зі змінами).
6. Законодавство України – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/>
7. Нормативно-директивні документи МОЗ України – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/>
8. ДП «Державний експертний центр МОЗ України» – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/>
9. Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба) – Режим доступу: <https://www.dls.gov.ua/>
10. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – Режим доступу: <https://sphu.org/viddil-dfu>

## Лекція № 6

### Тема 4. Статистичні методи контролю якості.

**Актуальність теми.** Сьогодні висока якість продукції розглядається як одна з важливих умов розвитку економіки, від якої залежать темпи промислового зростання країни, ефективність використання трудових ресурсів, успіхи зовнішньої торгівлі та її національний престиж. Прагнучи вийти на світові ринки з жорсткою конкурентною боротьбою, на вітчизняних підприємствах активно впроваджуються системи управління якістю, які б відповідали визнаним міжнародним вимогам та стимулювали постійне поліпшення продукції. Ефективне управління якістю виробничими процесами неможливе без використання статистичних методів, здатних своєчасно, оперативно та об'єктивно відображати зміни в процесі.

**Мета:** сформувати у здобувачів вищої освіти теоретичні знання щодо статистичних методів контролю якості.

**Основні поняття:** аналіз якості, аналіз процесу, контроль процесу, статистичний приймальний контроль, контрольний лист, діаграма Парето, причинно-наслідкова діаграма Ісікави, гістограма, діаграма розкиду, контрольна карта, стратифікація.

#### План і організаційна структура лекції:

1. Сутність статистичних методів контролю якості.
2. Контрольний лист.
3. Діаграма Парето.
4. Причинно-наслідкова діаграма Ісікави.
5. Гістограма.
6. Діаграма розкиду.
7. Контрольна карта.
8. Стратифікація.

#### Зміст лекційного матеріалу

##### Сутність статистичних методів контролю якості

Основне завдання статистичних методів в управлінні якістю виробничих процесів – це гарантія і стабільність якості на всіх етапах виробництва для отримання якісної кінцевої продукції. Тому статистичне управління процесами і прийняття рішень на основі фактів – це основні вимоги міжнародних стандартів ISO серії 9000 до систем якості, які можуть бути виконані завдяки впровадженню на підприємствах статистичних методів.

Термінологічні засади щодо використання, вибору та впровадження статистичних методів закладено у національних стандартах:

ДСТУ 3514-97 Статистичні методи контролю та регулювання якості. Терміни та визначення

та

ДСТУ ISO/TR 10017:2005 Настанови щодо застосування статистичних методів згідно з ISO 9001:2000 (ISO/TR 10017:2003, IDT).

Статистичні методи дозволяють оптимізувати процес пошуку причин невідповідності, підвищити точність і вірогідність висновків, ефективність розроблених заходів щодо усунення виявлених причин відмов та дефектів. Використання статистичних методів у виробничій практиці призводить до суттєвого зниження витрат і підвищення якості продукції, що пов'язано з аналізами виробництва та якості, технологічного процесу, контролем технологічного процесу та приймальним контролем.

*Аналізом якості* виходить з передумови про те, що при неможливості досягнення ідеальної якості допустимий визначений рівень дефектів, для перевірки якого можуть бути створені методи вибіркового контролю.

*Аналізом процесу* є аналіз, що дозволяє усвідомити зв'язок між причинними факторами і такими результатами, як якість, вартість, продуктивність тощо.

*Контроль процесу* передбачає виявлення причинних факторів, що впливають на безперерйне функціонування виробничого процесу.

*Статистичний приймальний контроль* – це вибірковий контроль якості продукції, заснований на застосуванні методів математичної статистики для перевірки відповідності якості виробів встановленим вимогам.

Серед статистичних методів контролю якості найбільш поширені так звані сім елементарних інструментів контролю якості:

- 1) контрольний лист;
- 2) діаграма Парето (Pareto Diagram);
- 3) причинно-наслідкова діаграма Ісікави (Cause and Effect Diagram);
- 4) гістограма (Histogram);
- 5) діаграма розкиду (Scatter Diagram);
- 6) контрольна карта (Contrat Chait);
- 7) метод розшарування (Stratification).

#### Контрольний лист

Яке б завдання не стояло перед системою управління якістю, що поєднує послідовність застосування статистичних методів, завжди починають зі збору вихідних даних.

*Контрольний лист* — бланк для реєстрації даних під час контролю, на який нанесені контрольовані параметри.

Призначення контрольного листа:

- полегшити процес збору даних про контрольовані параметри і визначення дефектів,
- автоматично упорядкувати дані для полегшення їх подальшого використання.

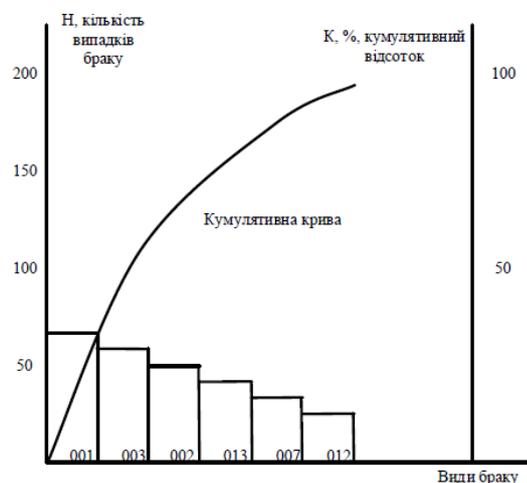
#### Діаграма Парето

В більшості випадків дефекти і пов'язані з ними втрати мають декілька причин.

*Діаграма Парето* — стовпчикова діаграма даних, яка допомагає встановити головні причини (фактори) втрат.

Діаграма Парето створюється наступним чином:

1. Збираються дані про дефекти та їх кількість.
2. Визначається загальна кількість дефектів кожного виду, які виникли за певний період часу.
3. Створюється стовпчиковий графік, в якому висота кожного стовпчика відповідає кількості дефектів певного типу. При цьому стовпчики розташовуються в порядку зменшення кількості дефектів зліва направо. Головним завданням створення діаграми є визначення тих кількох видів дефектів, які мають абсолютну та відносну більшість. Саме усунення цих дефектів дасть у кінцевому рахунку підвищення якості продукції та найкращий економічний ефект.



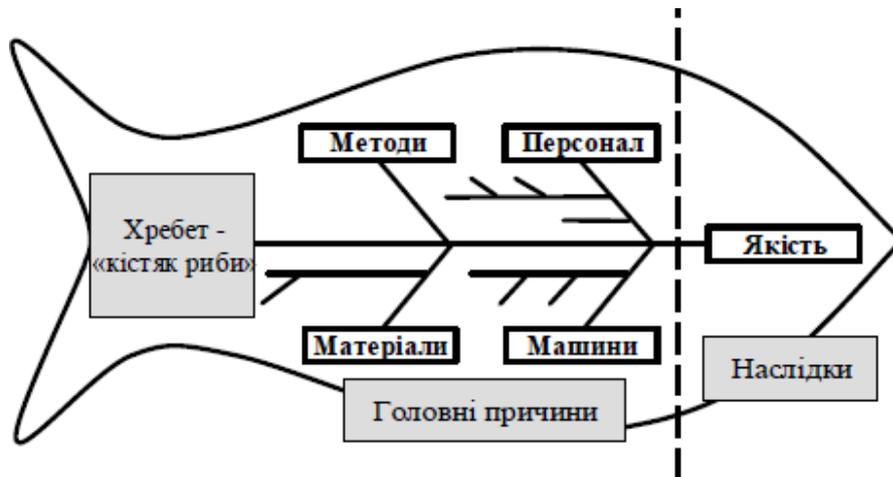
### Діаграма Парето і кумулятивна крива за видами браку

Часто діаграма Парето виявляє закономірність, засновану на принципі Парето (правило 80 % до 20 %), згідно з яким велика частина наслідків викликається відносно нечисленними причинами.

#### Причинно-наслідкова діаграма Каору Ісікави

Діаграма Ісікави — графічний спосіб дослідження найбільш істотних причинно-наслідкових взаємозв'язків між факторами й наслідками в досліджуваній ситуації або проблемі.

Діаграма Ісікави («кістяк риби») застосовується тоді, коли необхідно дослідити і зобразити всі потенційні причини з наслідками, які виникають в процесі виробничого процесу. Діаграма наочно базується на чіткому взаємозв'язку між причинами і наслідками, показниками якості і факторами, що впливають на них. «Причини» позначаються на лівому боці діаграми, а наслідки – на правому боці схеми.



Причинно-наслідкова діаграма

#### Побудова причинно-наслідкової діаграми.

1. При побудові діаграми К. Ісікави по центру проводять горизонтальну лінію зі стрілкою («хребет»), в кінці стрілки, з правого боку, в рамці записують показник якості – це об'єкт аналізу (наслідок).

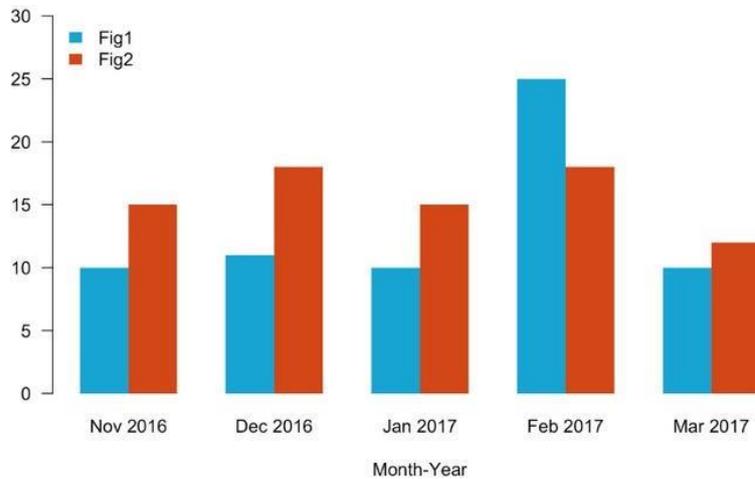
2. До центральної горизонтальної лінії, що зображає об'єкт аналізу, підводять великі первинні стрілки («великі кістки»). На «великі кістки» наносять головні причини (першого рівня) і з'єднують похилими стрілками з «хребтом». При структуруванні діаграми на рівні первинних стрілок у багатьох реальних ситуаціях можна скористатися запропонованим самим К. Ісікавою правилом "5М": materials (матеріали), methods (методи), measuring (вимірювання), men (виконавці), machines (устаткування). Це правило полягає в тому, що в загальному випадку існують п'ять можливих головних причин тих чи інших наслідків.

3. Далі до кожної первинної стрілки підводять стрілки другого порядку («середні кістки»), до яких, в свою чергу, підводять стрілки третього порядку («дрібні кістки») і т. д. до тих пір, поки на діаграму не буде нанесено всі стрілки, що позначають чинники, що чинять помітний вплив на об'єкт аналізу.

Таким чином, причинно-наслідкова діаграма Ісікави дозволяє виявити ключові взаємозв'язки між різними факторами та більш достеменно зрозуміти досліджуваний процес, а також сприяє визначенню головних чинників, які спричиняють найзначніший внесок до проблеми, що розглядається, та попереджає або усуває їх дії.

## Гістограма

*Гістограма* – це стовпчикова діаграма, яка призначена для графічного представлення даних, згрупованих за частотою влучення у певний інтервал. Інтервали є підставами стовпчиків, на які розбивається сукупність даних. Висота стовпчиків пропорційна частоті влучення результатів спостережень у відповідний інтервал.



Побудова гістограми ведеться в наступній послідовності:

- складається таблиця вихідних даних;
- оцінюються розмах аналізованого параметра;
- визначається ширина розмаху;
- встановлюється точка відліку першого інтервалу;
- вибирається остаточна кількість інтервалів.

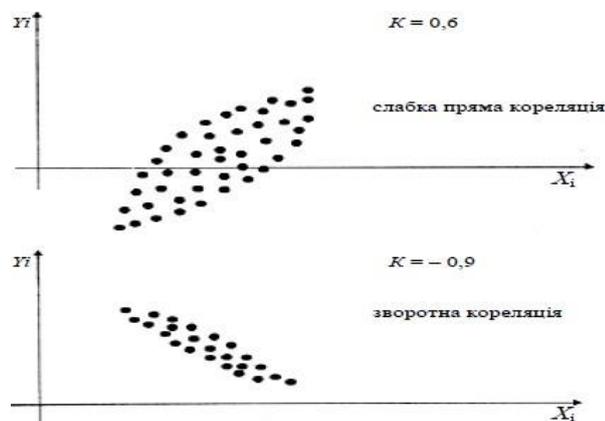
Отже, побудова гістограми сприяє звуженню кола пошуку проблемних ділянок за рахунок демонстрації моделей зміни відхилення від бажаного середнього рівня.

## Діаграма розкиду (діаграма розсіювання)

Діаграма розкиду застосовується для виявлення залежності однієї змінної величини (показника якості продукції, параметри технологічного процесу і т. п.) від іншої. Діаграма не дає відповіді на питання про те, чи є одна змінна величина причиною іншої, але вона здатна прояснити, чи існує в даному випадку причинно-наслідковий зв'язок взагалі.

Найбільш поширеним статистичним методом виявлення подібної залежності є кореляційний аналіз, заснований на оцінці коефіцієнта кореляції. Кореляційні зв'язки описуються відповідними рівняннями.

Дані, які відображаються діаграмою розкиду, утворюють поле кореляції. Залежність між пов'язаними наборами даних встановлюється на основі форми поля. Чим ближче точки розташовуються до діагональної лінії, тим більша є залежність двох зазначених параметрів.

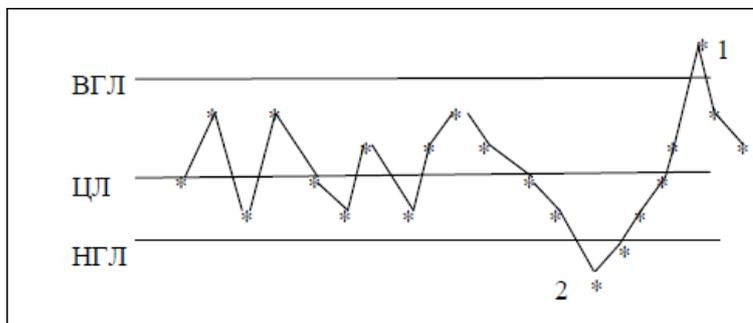


*Приклади поведінки —хмари експериментальних точок— при різних значеннях коефіцієнта кореляції  $K$*

### Контрольна карта

*Контрольна карта* – це різновид графіка, однак вона відрізняється від звичайного графіка наявністю ліній, які називаються контрольними границями розмірів.

Будь-яка контрольна карта складається із центральної лінії (ЦЛ), пари контрольних меж, по одній над (ВГЛ – верхня гранична лінія) і під (НГЛ – нижня гранична лінія) центральною лінією і значень показників якості продукції, нанесених на карту для визначення придатності для використання.



*Контрольна карта*

Якщо всі точки (значення показників якості продукції) перебувають у межах контрольних границь, то виробничий процес розглядається як такий, що перебуває в якісному стані, а вироби відповідають технологічному процесу і стандарту. Якщо спостерігається викид точок за межі границь, то це свідчить про виявлення порушень, відхилень від встановленої норми, невідповідностей, дефектів та браку, процес вважається таким, який вийшов з-під контролю. В такому разі необхідно здійснювати коригувальні дії із метою повернення системи якості розмірів в стандартні, чи знайти для виготовлення продукції нові умови.

Контрольна карта допомагає виявити і надалі врахувати помилки та компенсувати недоліки.

### Стратифікація (розшарування)

*Стратифікація* — поділ одержаних даних на окремі групи залежно від обраного стратифікуючого фактору. В якості стратифікуючого фактору може бути обраний будь-який параметр, що визначає особливості умов виникнення й одержання даних.

Відповідно до цього методу проводять розшарування статистичних даних, тобто групують дані залежно від умов їх отримання, і проводять обробку кожної групи даних окремо. Дані, розділені на групи відповідно до їх особливостей, називають шарами (стратами), а сам процес розділення на шари (страти) розшаруванням (стратифікацією).

Метод стратифікації часто використовується в доказовій медицині при проведенні клінічних випробувань. Суть методу полягає у врахуванні в дослідженні факторів, що можуть вплинути на результат експерименту. Наприклад, при клінічному дослідженні препарату, дія якого може різнитися залежно від віку піддослідного, пацієнтів спочатку ділять на підгрупи залежно від віку, а вже після цього проводять рандомізацію для кожної підгрупи окремо.

**Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:**  
презентаційні матеріали до лекції.

### **Питання для самоконтролю:**

1. Який інструмент контролю якості дає змогу наглядно уявити величину втрат залежно від різних дефектів, зосереджуючи увагу на ліквідації тих дефектів, які призводять до найбільших втрат?

- A) Діаграма розкиду
- B) Діаграма Парето
- C) Причинно-наслідкова діаграма
- D) Контрольні карти

2. Який інструмент контролю якості дає змогу відстежувати характер проходження процесу і впливати на нього, запобігаючи його відхиленням від вимог, які пред'явлені до процесу стандартом?

- A) Діаграма розкиду
- B) Стратифікація
- C) Діаграма Ісікави
- D) Контрольні карти

3. Який інструмент контролю застосовується для виявлення залежності між двома параметрами і надає можливість визначити вид і щільність зв'язку між ними?

- A) Діаграма розсіювання
- B) Діаграма Парето
- C) Причинно-наслідкова діаграма
- D) Контрольний лист

4. Який інструмент контролю якості надає можливість виявити найбільш суттєві чинники, що впливають на кінцевий результат?

- A) Контрольний лист
- B) Діаграма Парето
- C) Причинно-наслідкова діаграма
- D) Гістограма

**Список використаних джерел:**

1. ДСТУ 3514-97 Статистичні методи контролю та регулювання якості. Терміни та визначення.

2. ДСТУ ISO/TR 10017:2005 (ISO/TR 10017:2003, IDT). Настанови щодо застосування статистичних методів згідно з ISO 9001:2000. Київ, Держспоживстандарт України, 2007.

## Лекція № 7

### Тема 5. Регламентування та документування процесів фармацевтичної системи якості.

**Актуальність теми.** Процеси документообігу для будь-якого фармацевтичного підприємства є одним з наріжних елементів системи управління. Застосування сучасних ефективних методів і засобів управління документацією є критично важливим і необхідним на всіх стадіях документообігу. Реалізація проекту з впровадження системи управління якістю на фармацевтичному підприємстві потребує встановлення чітких алгоритмів виконання діяльності з керування документами й записами як процесів, при реалізації яких досягаються заплановані результати, а також систематичне відстеження показників результативності цих процесів і реалізацію дій для їх постійного удосконалення.

**Мета:** сформувати у здобувачів вищої освіти теоретичні знання щодо регламентування та документування процесів фармацевтичної системи якості.

**Основні поняття:** настанова за якістю, політика у сфері якості, цілі у сфері якості, методика виконання процесу, стандартна операційна процедура, робоча інструкція, протокол (як форма запису), «міжпроцесні» документи.

#### **План і організаційна структура лекції:**

1. Сутність документування системи управління якістю на фармацевтичному підприємстві.
2. Настанова з якості.
3. Методики виконання процесів.
4. Документи системи управління якістю третього рівня.
5. Документи системи управління якістю четвертого рівня.
6. «Міжпроцесні» документи.
7. Формування процедури керування документами.

#### **Зміст лекційного матеріалу**

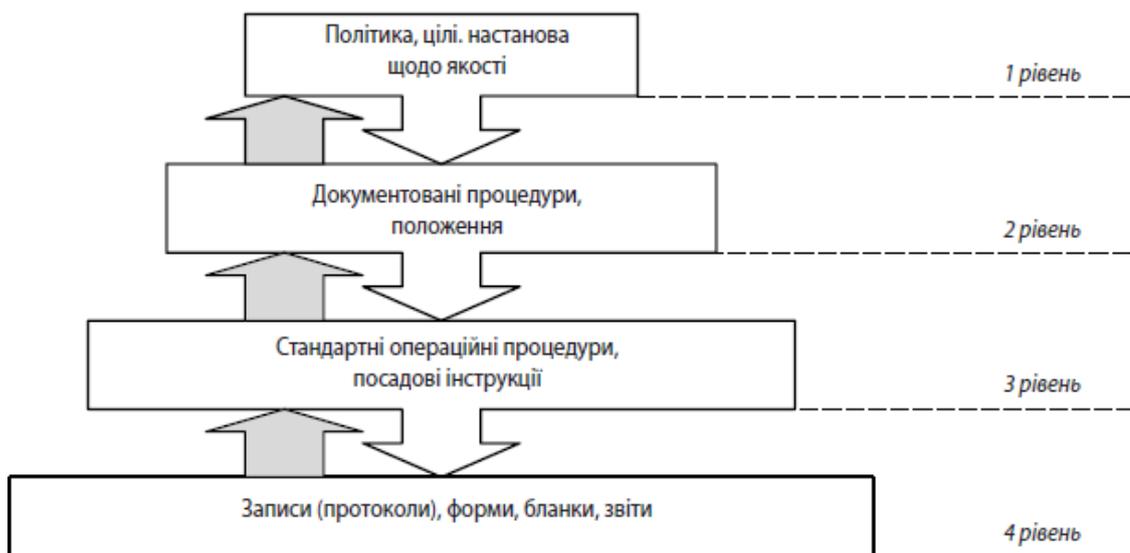
Сутність документування системи управління якістю на фармацевтичному підприємстві

За вимогами *ДСТУ ISO 9001:2015 Системи управління якістю. Вимоги (ISO 9001:2015, IDT)* організація повинна задокументувати свою систему управління якістю, тобто описати у відповідних документах всі процеси налагодженої системи. Для виконання вимог стандарту ISO 9001 необхідно визначити всі атрибути діяльності з керування документами й записами як процесу, а також вжити керівні дії, що передбачені цим стандартом.

Згідно з положеннями стандарту ISO 9001 на самому загальному рівні документація системи управління якістю має охоплювати:

- а) документально оформлені політику та цілі у сфері якості;
- б) настанову щодо якості (настанову з якості);
- в) задокументовані методики та протоколи, які вимагає стандарт;
- г) документи, зокрема протоколи, що їх організація визначила, як потрібні для забезпечення результативного планування, функціонування та контролювання своїх процесів.

Структура документації системи управління якістю має ієрархічне представлення.



#### Документ системи управління якістю першого рівня: Настанова з якості

*Настанова з якості* – концептуальний документ, що описує систему управління якістю. В цьому документі відображається вся діяльність фармацевтичного підприємства, що впливає на якість продукції.

До настанови з якості можуть бути включено політику та цілі у сфері якості (проте вони можуть бути у складі окремого документа).

*Політика у сфері якості* має містити зобов'язання щодо задоволення вимог і постійного поліпшення результативності системи управління якістю.

*Цілі у сфері якості* формуються на основі визначеної організацією політики у сфері якості і мають бути досяжні.

#### Документи системи управління якістю другого рівня: Методики виконання процесів (Документовані процедури)

Методики виконання процесів описують взаємопов'язані процеси та діяльність, необхідні для впровадження системи управління якістю: хід виконання діяльності на рівні кожного окремого процесу. Методики другого рівня можуть включати графічні зображення діяльності у вигляді блок-схем, що наочно демонструють хід процесу, порядок взаємодії внутрішніх підпроцесів (операцій), зв'язок між ними, мають містити посилання на супутню документацію, визначати умови вимірювань, моніторингу й аналізування процесу, містити критерії його результативності, посилання на форми звітності, а також мають описувати докладний розподіл відповідальності й повноважень в межах процесу тощо. Методики виконання процесу зазвичай мають розроблюватись власниками (керівниками) процесів, узгоджуватись між керівниками всіх інших процесів системи управління якістю і затверджуватись вищим керівництвом.

#### Документи системи управління якістю третього рівня

Третій рівень логічно складати з конкретизованих інструкцій, що описують алгоритми виконання окремих видів робіт (операцій) в межах процесів системи управління якістю, а також з документів, що містять вимоги до характеристик сировини, матеріалів, обладнання, приміщень, продукції, персоналу і т.д. Такими документами на фармацевтичному підприємстві є:

- стандартні операційні процедури (СОП),
- робочі, технологічні, посадові та будь-які інші інструкції,
- специфікації,
- стандарти,
- технічні умови,
- аналітична нормативна документація та ін.

Відповідно до ДСТУ ISO/TR 10013:2003 *Настанови з розробки документації системи управління якістю (ISO/TR 10013:2001, IDT)*

*Робочі інструкції* – деталізовані описи того, як виконувати завдання і реєструвати результати. Робочі інструкції можуть бути, наприклад, деталізованими письмовими описами, картами послідовності робіт, шаблонами, інструкціями з експлуатації обладнання, рисунками або їх комбінацією.

Третій рівень найчисленніший. Зазвичай такі документи слід розробляти відповідальним за виконання описуваної операції особам, а узгоджувати й верифікувати співробітникам відділів стандартизації, управління якістю тощо.

#### Документи системи управління якістю четвертого рівня

Цей рівень може складатися з форм записів (*протоколів*), що мають вести під час або після виконання процесів і операцій різних рівнів. В межах системи управління якістю протоколи свідчать про параметри виконання робіт та/або містять характеристики їх результатів (протоколи випробувань, аналізів, перевірок, валідаційних та кваліфікаційних робіт, контрольні карти процесів, результати досліджень продукції, звіти щодо функціонування систем і т.п.). Ці специфічні документи потрібні для підтвердження належного виконання тих чи інших операцій та процесів, а також надають інформацію для їх моніторингу та аналізу.

#### «Міжпроцесні» документи

До «міжпроцесних» документів можуть бути віднесені положення, внутрішні стандарти, регламенти, методики та інші, що встановлюють політику або загальні правила виконання певних робіт в організації в цілому (наприклад, «Правила оформлення документації системи управління якістю»). Ці документи з різних причин недоцільно відносити до того чи іншого процесу, як недоцільно формувати і окремий процес з тієї діяльності, яку вони регламентують.

Документація системи управління якістю може бути на будь-якому носії, наприклад, паперовому або електронному.

Послідовність розробки документації системи управління якістю необов'язково має відповідати ієрархії документації. Методики виконання процесів і робочі інструкції часто розробляють до завершення остаточного варіанта настанови з якості.

#### Формування процедури керування документами

Стандарт ISO 9001 передбачає визначення для всіх процесів системи управління якістю, зокрема процесу керування документообігом, критеріїв та методів, необхідних для забезпечення результативності їх функціонування та контролювання. Стандарт також містить вимогу здійснювати моніторинг, вимірювання і аналізування процесів, а також уживати заходів, необхідних для досягнення запланованих результатів і забезпечення постійного їх поліпшування.

Виходячи з цього, необхідно:

1) регламентувати всі етапи життєвого циклу документів в межах системи управління якістю в організації: від ініціації їх розробки, узгодження, затвердження, розповсюдження та забезпечення обізнаності персоналу з їх положеннями, до актуалізації, вилучення, заміни, архівування та знищення;

2) чітко встановити мету і задачі процесу керування документообігом, а також всі інші «процесні» атрибути: необхідні ресурси та дії з керування ним.

Ресурси процесу визначаються організацією і зазвичай не є проблемним питанням. Виходи процесу мають систематично оцінюватись та аналізуватись з метою виявлення невідповідностей, вжиття коригувальних дій і постійного удосконалення процесу, за що має відповідати керівник процесу. Набір керівних дій зазвичай описується у відповідній методиці виконання процесу «Керування документообігом в межах системи управління якістю». Вкрай важливо, щоб у такій методиці виконання процесу при регламентації процесу були відображені всі етапи циклу PDCA.

Отже, слід визнати, що при формуванні системи управління якістю на фармацевтичному підприємстві виникають досить складні питання щодо налагодження ефективної системи документообігу, яка б відповідала ISO 9001 та всім іншим встановленим вимогам. Оптимізація документообігу, врешті решт, обов'язково відобразиться позитивно на якості продукції, стабільності та результативності всіх процесів системи управління якістю.

**Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:**  
презентаційні матеріали до лекції.

**Питання для самоконтролю:**

1. Обіг яких документів фармацевтичного підприємства управляється згідно з вимогами стандарту ISO 9001?

- A) Всі документи фармацевтичного підприємства
- B) Документи, які регламентують діяльність, що впливає на якість продукції
- C) Документи, обіг яких регламентується внутрішніми вимогами фармацевтичного підприємства

2. В якому стандарті викладено настанови з розробки та ведення документації системи управління якістю?

- A) EN ISO 9001:2015
- B) ISO 9001:2015
- C) ISO/TR 10013:2001
- D) ISO 9004:2018

3. В якому документі організація документує свою власну систему управління якістю?

- A) Настанова з якості
- B) Документально оформлену Політику у сфері якості
- C) Документально оформлені Цілі у сфері якості
- D) Методики виконання процесів
- E) Посадові інструкції

4. До якого рівня документів системи управління якістю належать документи організації, які описують розподіл відповідальності й повноважень в межах процесу?

- A) До першого рівня
- B) До другого рівня
- C) До третього рівня
- D) До четвертого рівня
- E) Це «міжпроцесні» документи

**Список використаних джерел:**

1. ДСТУ ISO 9001:2015 (ISO 9001:2015, IDT). Системи управління якістю. Вимоги. Київ, ДП «УкрНДНЦ», 2016.

2. ДСТУ ISO/TR 10013:2003 (ISO/TR 10013:2001, IDT). Настанови з розроблення документації системи управління якістю. Київ, ДП «УкрНДНЦ».

3. Належні практики у фармації: навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / В. О. Лебединець, О. В. Ткаченко, Ю. І. Губін та ін. Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. 296 с.

## Лекція № 8

**Тема 6. Оцінювання ризиків для якості лікарських засобів на всіх етапах їх життєвого циклу.**

**Актуальність теми.** При виробництві лікарських засобів неодмінно у певному ступені присутній ризик. Ефективний підхід до управління ризиками для якості може у подальшому гарантувати пацієнтові високу якість лікарського засобу шляхом встановлення превентивних заходів для ідентифікації та контролю можливих питань щодо якості у ході розробки та виробництва.

**Мета:** сформувати у здобувачів вищої освіти теоретичні знання щодо оцінки ризиків для якості лікарських засобів на всіх етапах їх життєвого циклу.

**Основні поняття:** ризик, управління ризиками для якості, аналіз характеру, наслідків відмов; аналіз характеру, наслідків та критичності відмов; аналіз дерева помилок, аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки, аналіз експлуатаційної безпеки та працездатності, попередній аналіз експлуатаційної безпеки, ранжирування та фільтрація ризиків.

### **План і організаційна структура лекції:**

1. Процес управління ризиками для якості.
2. Аналіз характеру, наслідків відмов (FMEA).
3. Аналіз характеру, наслідків та критичності відмов (FMESA).
4. Аналіз дерева помилок (FTA).
5. Аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки (НАССР).
6. Аналіз експлуатаційної безпеки та працездатності (HAZOP).
7. Попередній аналіз експлуатаційної безпеки (РНА).
8. Ранжирування та фільтрація ризиків.

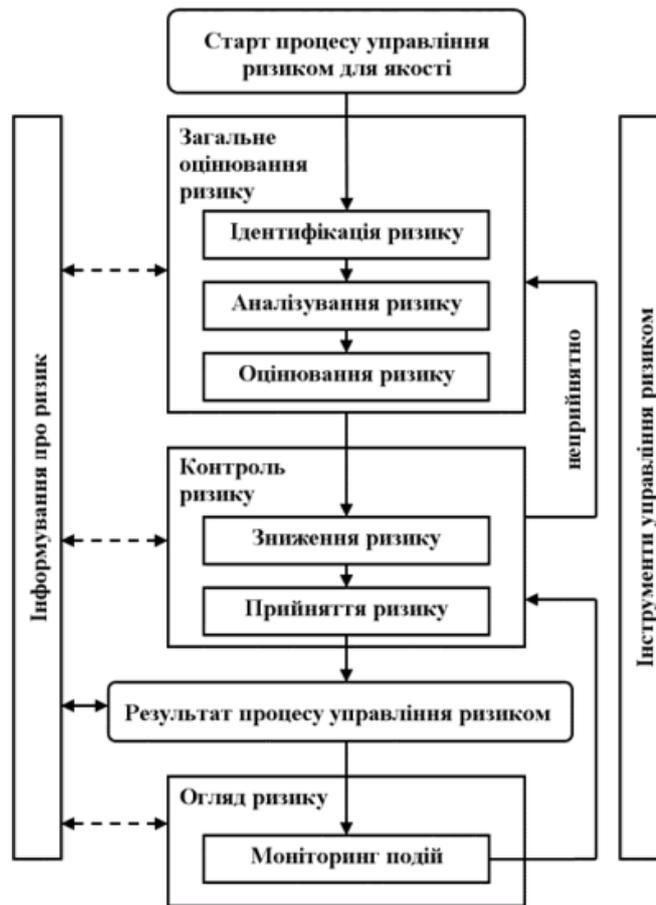
### **Зміст лекційного матеріалу**

#### Процес управління ризиками для якості

*Ризик* можна визначити як комбінацію ймовірності випадку завдання шкоди та тяжкості цієї шкоди.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) (ICH guideline Q9 on quality risk management, January 2023) надає принципи та приклади інструментів управління ризиками для якості, що можуть бути застосованими до різних аспектів фармацевтичної якості.

На діаграмі представлено модель управління ризиками для якості.



### I етап Старт процесу управління ризиками для якості

Можливі етапи, використовувані для старту та планування процесу управління ризиками для якості, можуть включати наступне:

1. визначення проблемного питання та/або питання, що становить собою ризик, у тому числі відповідні припущення, що визначають можливість ризику;
2. збір вихідної інформації та/або даних стосовно потенційної небезпеки, шкоди або впливу на здоров'я людини, що мають відношення до загального оцінювання ризику;
3. призначення керівника та визначення необхідних ресурсів;
4. встановлення графіку, очікувані результати та відповідний рівень прийняття рішення щодо процесу управління ризиками.

### II етап Загальне оцінювання ризику

Вивчення ризику починається з чіткого опису проблеми, пов'язаної з ризиком. На цьому етапі ідентифікують, аналізують та оцінюють ризик.

Для ясного визначення ризиків корисно відповісти на три основні запитання:

1. Що може відбуватися неправильно? (*ідентифікація ризику*)
2. Яка ймовірність того, що це буде відбуватися неправильно? (*аналіз ризику*)
3. Які наслідки (їх тяжкість)? (*оцінка ризику*)

Результатом загального оцінювання ризику є або кількісна оцінка ризику або якісний опис діапазону ризику. Якщо ризик виражений кількісно, використовують числову ймовірність. Як альтернатива, ризик може бути виражений з використанням якісних ознак, таких як «високий», «середній» або «низький», які мають бути визначені настільки детально, наскільки це можливо.

### III етап Контроль ризику

Метою контролю ризику є зниження ризику до прийняттого рівня. Кількість зусиль, прикладених для контролю ризику, має бути пропорційною важливості ризику.

Контроль ризику має зосередитись на таких питаннях:

1. Чи є ризик понад прийнятний рівень?
2. Що має бути зроблено для зниження або усунення ризику?
3. Яким є прийнятний баланс між прибутками, ризиками та ресурсами?
4. Чи виникають нові ризики як результат контролювання встановлених ризиків?

Стосовно деяких видів шкоди навіть найкращі практики управління ризиками для якості не в змозі зовсім усунути ризик. За таких умов може бути вирішено, що застосовується відповідна стратегія управління ризиками для якості, та що ризик для якості знижений до встановленого (прийняттого) рівня.

### IV етап Огляд ризиків

Управління ризиками має бути частиною діючого процесу управління якістю. Слід впровадити механізм огляду або моніторингу подій.

Результати процесу управління ризиками слід переглядати з урахуванням нових знань та досвіду. Якщо процес управління ризиками для якості був розпочатий, його слід продовжувати, щоб розглядати події, які можуть вплинути на попереднє рішення в рамках процесу управління ризиками для якості, незалежно від того, чи є ці події запланованими, чи незапланованими. Частота будь-якого огляду має ґрунтуватися на рівні ризику.

### Методологія управління ризиками

Представники фармацевтичної промисловості та регуляторних органів можуть оцінювати ризик та управляти ним за допомогою визнаних інструментів управління ризиками:

1. Основні допоміжні методи управління ризиками: контрольні карти, причинно-наслідкова діаграма тощо.
2. Аналіз характеру, наслідків відмов (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA)
3. Аналіз характеру, наслідків та критичності відмов (Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis, FMECA)
4. Аналіз дерева помилок (Fault Tree Analysis, FTA)
5. Аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки (Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP)
6. Аналіз експлуатаційної безпеки та працездатності (Hazard and Operability Analysis, HAZOP)
7. Попередній аналіз експлуатаційної безпеки (Preliminary Hazard Analysis, PHA)
8. Ранжирування та фільтрація ризиків (Risk ranking and filtering)
9. Відповідні статистичні методи (Supporting statistical tools): контрольні карти, гістограми, діаграми Парето тощо.

### Аналіз характеру, наслідків відмов (Failure Mode and Effects Analysis, FMEA)

FMEA призначений для оцінювання характеру потенційних відмов для процесу, а також їх можливих наслідків на результат процесу та/або характеристики продукції.

Якщо встановлені види відмов, слід застосовувати зниження ризику з метою усунення, обмеження, зменшення або контролю потенційних відмов.

### *Перевага методу*

FMEA систематично поділяє аналіз складних процесів на стадії, якими можна управляти. Це є потужний інструмент для сумарного розгляду характеру важливих відмов, чинників, що сприяють таким відмовам, та можливих наслідків таких відмов.

### *Недолік методу*

Одним з основних недоліків методу є його обмеженість застосування лише для ідентифікації окремих відмов, а не їхньої комбінації.

### *Можливі сфери застосування*

FMЕА можна застосовувати до обладнання та виробничих дільниць, а також для аналізу виробничої операції та її результату стосовно продукції або процесу.

### Аналіз характеру, наслідків та критичності відмов (Failure Mode, Effects, and Criticality Analysis, FMЕСА)

FMЕСА є розширеним методом FMЕА, який включає дослідження ступеня тяжкості наслідків. Результатом FMЕСА є відносна «шкала» ризику для кожного виду відмови, за допомогою якої проводять ранжирування режимів на підставі відносного ризику.

#### *Перевага методу*

За допомогою FMЕСА можуть бути встановлені точки, в яких необхідно застосувати додаткові запобіжні заходи, щоб звести ризики до мінімуму.

#### *Недолік методу*

Як і у разі FMЕА, одним з основних недоліків методу є його обмеженість застосування лише для ідентифікації окремих відмов, а не їхнього поєднання.

#### *Можливі сфери застосування*

Застосовувати FMЕСА у фармацевтичній промисловості слід переважно для відмов та ризиків, пов'язаних з виробничими процесами.

### Аналіз дерева помилок (Fault Tree Analysis, FTA)

За допомогою цього інструменту оцінюють одноразові помилки системи, але можуть бути поєднані численні чинники відмови шляхом встановлення причинних ланцюжків. Результати представляють у вигляді ілюстрації в формі дерева видів відмов.



#### *Перевага методу*

Аналіз дерева помилок є ефективним інструментом для оцінки того, як численні фактори впливають на досліджувану проблему. Результатом FTA є візуальне вираження видів відмов.

#### *Недолік методу*

Статичність моделі, в якій фактор часової залежності не враховується.

#### *Можливі сфери застосування*

FTA може бути застосовний для розслідування рекламцій або відхилень, щоб досягти повного розуміння їх основних причин та гарантувати, що заплановані удосконалення дозволять повністю вирішити проблему та не призведуть до виникнення інших проблем (тобто вирішення однієї проблеми вже є причиною іншої проблеми).

### Аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки (Hazard Analysis and Critical Control Points, HACCP)

HACCP є системним, превентивним та запобіжним інструментом для забезпечення якості, надійності та безпеки продукції. HACCP забезпечує ідентифікацію критичних контрольних точок виробничого процесу.

HACCP складається з 7 наступних етапів:

- 1) проведення аналізу безпеки та визначення запобіжних заходів для кожної стадії процесу;
- 2) визначення критичних контрольних точок;
- 3) встановлення критичних меж;

- 4) введення системи перевірки критичних контрольних точок;
- 5) визначення коригувальних заходів, які мають бути прийняті, якщо при моніторингу встановлено, що критичні контрольні точки є неконтрольованими;
- 6) введення системи підтвердження, що система НАССР працює ефективно;
- 7) введення системи зберігання протоколів.

#### *Перевага методу*

Результатом аналізу за НАССР є перелік критичних операцій для аналізу ризиків. Це дає змогу організувати регулярний контроль у критичних контрольних точках виробничого процесу.

#### *Недолік методу*

Недоліком НАССР є застосування заходів тільки у разі виходу контрольованих параметрів за встановлені межі, що не завжди дає ефективні результати, оскільки не дає змоги врахувати зміни контрольованого параметра в заданих межах.

#### *Можливі сфери застосування*

НАССР можна застосовувати, щоб визначити ризики, пов'язані із фізичною, хімічною та біологічною небезпекою (у тому числі мікробною контамінацією), та управляти ними.

#### Аналіз експлуатаційної безпеки та працездатності (Hazard and Operability Analysis, HAZOP)

HAZOP заснований на теорії, яка припускає, що випадки ризику є наслідком відхилення від запланованих або робочих параметрів.

Це є системна техніка для ідентифікації небезпеки з використанням так званих «спрямовуючих слів». «Спрямовуючі слова» (наприклад, «ні», «більше», «інший ніж» тощо) застосовують до відповідних параметрів (наприклад, контамінація, температура), щоб допомогти встановити можливі відхилення від звичайних або запланованих параметрів.

#### *Перевага методу*

Як і у випадку НАССР, результатом аналізу HAZOP є перелік критичних операцій для управління ризиками. Це полегшує регулярний моніторинг критичних точок у ході виробничого процесу.

#### *Недолік методу*

Одним з основних недоліків методу є те, що метод заснований на експертних оцінках проєктувальників, яким може бути складно встановити недоліки своїх проєктів.

#### *Можливі сфери застосування*

HAZOP може застосовуватись щодо виробничих процесів, обладнання та технічних засобів для виробництва діючих речовин та лікарських засобів. Також HAZOP переважно застосовується у фармацевтичній промисловості для оцінки безпеки процесу.

#### Попередній аналіз експлуатаційної безпеки (Preliminary Hazard Analysis, РНА)

РНА є інструментом аналізу, заснованого на використанні попереднього досвіду або знань щодо небезпеки або відмови, з метою виявлення небезпечних ситуацій та випадків, що можуть бути причиною шкоди.

#### *Переваги методу:*

- 1) можна використовувати в ситуації обмеженої інформації,
- 2) дає змогу досліджувати ризик на ранніх стадіях життєвого циклу системи.

#### *Недоліки методу:*

- 1) надає лише попередню інформацію,
- 2) не є всебічним методом і не може забезпечити детальну інформацію про небезпечні події та способи їх запобігання.

#### *Можливі сфери застосування*

РНА найбільш часто застосовується на ранніх етапах розробки проєкту, коли мало інформації щодо деталей плану або робочих методик; таким чином, РНА часто є попереднім інструментом для подальших досліджень.

### Ранжирування та фільтрація ризиків (Risk ranking and filtering)

Метод полягає у поділі основної проблеми, пов'язаної з ризиком, на багато компонентів, що необхідно для фіксування факторів, пов'язаних з ризиком. Ці фактори поєднують в одну відносну шкалу ризиків, яку можна застосовувати для ранжирування ризиків.

#### *Перевага методу*

Перевагою цього методу є оперативність отримання інформації.

Методи ранжирування ризиків є корисними, зокрема, в ситуаціях, коли ризики та наслідки, якими необхідно управляти, є різноманітним та представляють труднощі для порівняння при застосуванні тільки одного інструмента.

*Недолік методу* полягає у відносно високому рівні суб'єктивності.

#### *Можливі сфери застосування*

Ранжирування та фільтрацію ризиків можна застосовувати для визначення пріоритетів щодо інспектування/аудиту виробничих дільниць зі сторони регуляторних органів або самих промисловців.

**Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:**  
презентаційні матеріали до лекції.

#### **Питання для самоконтролю:**

1. Метою контролю ризику є:
  - A) Кількісна оцінка ризику
  - B) Якісний опис діапазону ризику
  - C) Зниження ризику до прийняттого рівня
  - D) Збір вихідної інформації, що має відношення до ризику
2. Який метод управління ризиками забезпечує виявлення та моніторинг критичних контрольних точок процесу?
  - A) Попередній аналіз експлуатаційної безпеки (РНА)
  - B) Аналіз дерева помилок (FTA)
  - C) Аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки (НАССР)
  - D) Аналіз експлуатаційної безпеки та працездатності (HAZOP)
  - E) Правильними є відповіді C) і D)
3. Який метод управління ризиками дозволяє виявити численні чинники помилки системи шляхом встановлення причинних ланцюжків?
  - A) Аналіз дерева помилок (FTA)
  - B) Аналіз характеру наслідків відмов (FMEA)
  - C) Аналіз експлуатаційної безпеки та працездатності (HAZOP)
  - D) Попередній аналіз експлуатаційної безпеки (РНА)
4. Який метод управління ризиками застосовується на ранніх етапах розробки проекту?
  - A) Аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки (НАССР)
  - B) Аналіз експлуатаційної безпеки та працездатності (HAZOP)
  - C) Попередній аналіз експлуатаційної безпеки (РНА)
  - D) Метод ранжирування та фільтрації ризиків
  - E) Правильними є відповіді A) і B)

#### **Список використаних джерел:**

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Київ, МОЗ України, 2011.
2. ДСТУ ISO 31000:2018 (ISO 31000:2018, IDT). Менеджмент ризиків. Принципи та настанови. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
3. Належні практики у фармації: навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / В. О. Лебединець, О. В. Ткаченко, Ю. І. Губін та ін. Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. 296 с.

## Лекція № 9

### Тема 7. Організація діяльності з валідації виробничих процесів та кваліфікації обладнання й допоміжних систем в організаціях – суб'єктах фармацевтичного ринку

**Актуальність теми.** Відповідно до вимог належної виробничої практики має бути документально оформлена загальна політика виробника щодо намірів і підходу до валідації і щодо осіб, відповідальних за розробку, перевірку, затвердження та документування кожного етапу валідації.

**Мета:** сформувати у здобувачів вищої освіти теоретичні знання щодо організації діяльності з валідації виробничих процесів та кваліфікації обладнання й допоміжних систем в організаціях – суб'єктах фармацевтичного ринку.

**Основні поняття:** валідація, валідація процесу, перспективна валідація, супутня валідація, ревалідація, кваліфікація, критичний показник якості, критичний параметр процесу, критерії прийнятності, специфічність, правильність, прецизійність, межа виявлення, межа кількісного визначення, лінійність, діапазон застосування, робасність, валідація очищення, специфікація вимог користувача, кваліфікація проєкту, кваліфікація монтажу, кваліфікація функціонування, кваліфікація експлуатаційних властивостей, повторна кваліфікація.

#### План і організаційна структура лекції:

1. Валідація: визначення поняття, об'єкти, види.
2. Кадрове забезпечення валідації.
3. Документація з валідації.
4. Валідація аналітичних методик.
5. Валідація очищення.
6. Кваліфікація: визначення поняття, об'єкти.
7. Етапи кваліфікації.

#### Зміст лекційного матеріалу

##### Валідація: визначення поняття, об'єкти, види

*Валідація* – дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики доводять, що певна методика, процес, обладнання, сировина, діяльність або система дійсно дають очікувані результати.

Об'єкти:

- технологічний процес (для кожного найменування лікарського засобу);
- методи контролю якості (аналітичні методи);
- процедури очищення;
- методики контрольних випробувань в процесі виробництва;
- комп'ютеризовані системи.

*Валідація процесу (process validation)* – документоване підтвердження того, що процес, який відбувається в межах встановлених параметрів, може здійснюватися ефективно та з відтворюваними результатами і приводить до отримання лікарського засобу, що відповідає заздалегідь встановленим специфікаціям і характеристикам якості.

• *Перспективна валідація (prospective validation)* – валідація, що проводиться до початку серійного виробництва продукції, призначеної для продажу.

• *Супутня валідація (concurrent validation)* – валідація, що здійснюється у виняткових випадках на підставі значних переваг для пацієнта, при якій серії, вироблені під час виконання протоколу валідації, дозволяють до реалізації.

• *Ревалідація; повторна валідація (re-validation)* – повторення валідації процесу для забезпечення гарантії того, що зміни процесу/обладнання, внесені відповідно до процедур контролю змін, не вплинули несприятливо на характеристики процесу та якість препарату.

*Кваліфікація (qualification)* – дії, які засвідчують, що конкретне обладнання працює правильно і дійсно дає очікувані результати. Поняття «валідація» ширше й іноді включає в себе поняття «кваліфікація».

### Кадрове забезпечення валідації

На підприємстві має бути сформована комісія з валідації, основне завдання якої управління роботами з валідації.

Для кожного об'єкта повинна бути сформована валідаційна група.

Основні завдання валідаційних груп:

- 1) підготовка до випробування (складання протоколів випробувань та ін.);
- 2) проведення випробувань, документування, фіксування відхилень, змін, невиконань, невідповідностей;
- 3) інтерпретація результатів, їх оформлення і аналіз, підготовка висновків і рекомендацій, складання звіту.

### Документація з валідації

#### *1. Валідаційний майстер-план*

Валідаційний майстер-план встановлює перелік об'єктів, що підлягають валідації, визначає відповідальність персоналу, періодичність проведення та вимоги до документального оформлення валідації.

#### Валідаційний майстер-план повинен містити:

- мету проведення валідації;
- організаційну схему діяльності з валідації;
- перелік всіх приміщень, систем, обладнання та процесів, які підлягають кваліфікації/валідації;
- форму документації, яку слід використовувати для протоколів і звітів;
- планування і графік виконання робіт;
- контроль змін;
- посилання на існуючі документи.

#### *2. Валідаційний протокол вимірювань*

Документ, в якому описується предмет кваліфікації/валідації, вид валідації, що проводиться, перераховуються засоби вимірювальної техніки, які повинні використовуватися, кількість виробничих циклів, які необхідні для валідації, критичні параметри процесу, критичні показники якості та пов'язані з ними критерії прийнятності, наводиться склад валідаційної групи.

*Критичний показник якості (Critical Quality Attributes – CQA)* – фізична, хімічна, біологічна чи мікробіологічна властивість або характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл.

*Критичний параметр процесу (Critical Process Parameter – CPP)* – параметр процесу, варіабельність якого може вплинути на критичний показник якості, та який внаслідок цього має бути об'єктом моніторингу та контролю, щоб забезпечити необхідну якість отриманої в результаті цього процесу продукції.

*Критерії прийнятності (Acceptance Criteria)* – числові межі, інтервали чи інші відповідні критерії прийнятності результатів випробувань.

#### *3. Звіт з валідації*

Документ, що містить перехресні посилання на протокол валідації та узагальнює отримані результати, пояснює будь-які виявлені відхилення з відповідними висновками, включаючи рекомендовані зміни для виправлення недоліків. Будь-які відхилення від протоколу валідації мають бути задокументовані з відповідним обґрунтуванням.

### Валідація аналітичних методик

Якщо аналітичні методи, що використовуються, не включені до Державної Фармакопеї України, Європейської Фармакопеї або іншої відповідної фармакопеї, то вони мають пройти валідацію.

Методологія валідації аналітичних методик передбачає визначення таких типових валідаційних характеристик:

*Специфічність (Specificity)* здатність однозначно оцінювати аналізовану речовину в присутності інших компонентів, які можуть бути в зразку. Це можуть бути домішки, продукти розкладання, допоміжні речовини тощо.

*Правильність (Accuracy)* характеризує ступінь відповідності між відомим справжнім значенням або довідковою величиною і значенням, одержаним за цією методикою.

*Прецизійність (Precision)* виражає ступінь близькості результатів для серії вимірювань, виконаних за цією методикою на різних пробах того самого однорідного зразка. Прецизійність аналітичної методики зазвичай характеризують стандартним відхиленням або відносним стандартним відхиленням для серії вимірювань.

*Межа виявлення (Detection limit)* являє собою мінімальну кількість аналізованої речовини в зразку, яка може бути виявлена.

*Межа кількісного визначення (Quantitation limit)* являє собою мінімальну кількість аналізованої речовини в зразку, яка може бути кількісно визначена з потрібною правильністю і прецизійністю. Межа кількісного визначення є валідаційною характеристикою методик кількісного визначення малих концентрацій речовин у зразку і розглядається переважно під час визначення домішок і/або продуктів розкладання.

*Лінійність (Linearity)* здатність методики давати величини, прямо пропорційні концентрації аналізованої речовини в зразку.

*Діапазон застосування (Range)* інтервал між мінімальною і максимальною концентраціями аналізованої речовини в зразку, для якого показано, що аналітична методика має потрібну прецизійність, правильність і лінійність.

*Робастність (Robustness)* міра здатності аналітичної методики не зазнавати впливу малих заданих (контрольованих) аналітиком змін в умовах виконання методики. Робастність є показником надійності методики під час її використання у звичайних умовах.

#### Валідація очищення

*Валідація очищення (Cleaning validation)* – це документований доказ того, що затверджена процедура очищення буде постійно приводити до видалення з обладнання попереднього препарату або використовуваних миючих засобів до рівня, який нижче за встановлений максимально допустимий рівень залишків, що переносяться.

Звичайно валідація очищення має бути спрямована на стадії процесу, при яких контамінація або перенесення матеріалів становлять найбільшу небезпеку для якості АФІ. Наприклад, на початкових стадіях технологічного процесу може бути не потрібним проведення валідації процедур очищення обладнання, якщо залишкові речовини видаляють на подальших стадіях очищення.

Якщо різні АФІ або різну проміжну продукцію виробляють на одному й тому ж обладнанні, для валідації очищення враховують дані розчинності залишків та складності очищення обладнання, а також граничний вміст залишкових речовин, беручи до уваги їх активність, токсичність і стабільність.

У протоколі валідації очищення має бути описане обладнання, що підлягає очищенню, процедури, матеріали, прийнятні рівні очищення, параметри, що контролюють і регулюють, й аналітичні методи. У протоколі слід також зазначити види проб, які належить отримати, способи їх відбору та маркування.

Процедури очищення слід контролювати через відповідні відрізки часу після валідації, щоб пересвідчитися, що ці процедури є ефективними при їх використанні під час рутинного технологічного процесу.

#### Кваліфікація: визначення поняття, об'єкти

*Кваліфікація* – дії, які засвідчують, що конкретне обладнання працює правильно і дійсно дає очікувані результати.

Об'єкти:

– технічні системи, зокрема: приміщення, класифіковані і не класифіковані за класами чистоти;

- основне технологічне устаткування;
- обладнання для контролю якості;
- інженерні системи забезпечення функціонування виробництва (вода для фармацевтичних цілей, чистий пар, технологічні гази).

До початку робіт з валідації процесу слід завершити належну кваліфікацію обладнання та допоміжних систем.

#### Етапи кваліфікації

##### *Специфікація вимог користувача (User requirements specification – URS)*

В специфікації вимог користувача слід визначити характеристики обладнання, приміщень, систем забезпечення або інших систем. На цьому етапі необхідно закласти основні елементи якості та звести до прийнятного рівня будь-які ризики щодо GMP.

Специфікація вимог користувача має бути орієнтиром протягом життєвого циклу валідації.

##### *Кваліфікація проекту (Design qualification – DQ)*

Наступним елементом кваліфікації обладнання, приміщень, систем забезпечення або інших систем є кваліфікація проекту (DQ), коли слід довести та задокументувати відповідність проекту вимогам GMP. На етапі кваліфікації проекту слід перевірити характеристики, викладені у специфікації вимог користувача та документально підтвердити придатність пропонованого проекту приміщень, систем та обладнання для їх передбачуваного використання.

##### *Приймальні випробування на підприємстві-виробнику (Factory acceptance testing – FAT) / приймальні випробування на виробничій ділянці (Site acceptance testing – SAT)*

Перед доставкою рекомендується здійснити у постачальника оцінку обладнання, особливо призначеного для нової або складної технології, якщо це можливо. Коли можна довести, що транспортування та установка обладнання не впливають на функціональні характеристики, і якщо це є прийнятним і обґрунтованим, можна здійснити огляд документації та провести деякі тести на етапі приймальних випробувань на підприємстві-виробнику (FAT).

Приймальні випробування на підприємстві-виробнику (FAT) можуть бути доповнені здійсненням приймальних випробувань на виробничій ділянці (SAT) після отримання обладнання. Перед встановленням слід підтвердити відповідність обладнання специфікації вимог користувача (URS).

*Кваліфікація монтажу (Installation qualification – IQ)* – документоване підтвердження того, що змонтовані чи модифіковані технічні засоби, системи й обладнання відповідають затвердженому проекту та рекомендаціям виробника.

*Кваліфікація функціонування (Operational qualification – OQ)* – документоване підтвердження того, що змонтовані чи модифіковані технічні засоби, системи й обладнання функціонують належним чином в межах заданих робочих діапазонів.

Кваліфікація функціонування (OQ) має включати випробування для підтвердження верхньої та нижньої меж робочих параметрів та/або за умов «найгіршого випадку».

*Кваліфікація експлуатаційних властивостей (Performance qualification – PQ)* – документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи й обладнання при використанні разом можуть функціонувати ефективно та з відтворюваними результатами на підставі затвердженого методу ведення процесу і специфікації на продукцію.

Кваліфікація експлуатаційних властивостей (PQ) має включати:

- випробування з використанням застосовуваних у виробництві матеріалів, замінників або моделюючого препарату з аналогічними властивостями за нормальних робочих умов з виготовленням серій розмірами, що належать до умов «найгіршого випадку».
- випробування, що включають весь діапазон робочих параметрів запланованого процесу.

*Повторна кваліфікація (рекваліфікація)* – кваліфікація з відповідною частотою обладнання, приміщення, системи забезпечення та інших систем, щоб підтвердити, що вони залишаються в контрольованому стані.

**Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:**  
презентаційні матеріали до лекції.

**Питання для самоконтролю:**

1. Валідація, при якій серії, вироблені під час виконання протоколу валідації, дозволяють до реалізації, це:

- A. Ретроспективна валідація
- B. Перспективна валідація
- C. Повторна валідація
- D. Супутня валідація
- E. Кваліфікація

2. Параметр процесу, варіабельність якого може вплинути на критичний показник якості:

- A. Критерій прийнятності
- B. Критичний параметр процесу
- C. Критичний показник якості
- D. «Найгірший випадок»
- E. Діапазон застосування

3. Під здатністю ідентифікувати аналізовану речовину в присутності інших речовин, які можуть бути в зразку, розуміють таку валідаційну характеристику аналітичної методики:

- A. Правильність
- B. Специфічність
- C. Відтворюваність
- D. Прецизійність
- E. Лінійність

4. Документоване підтвердження того, що обладнання або системи, змонтовані чи модифіковані, відповідають затвердженому проєкту, це:

- A. Кваліфікація проєкту
- B. Кваліфікація монтажу
- C. Кваліфікація функціонування
- D. Кваліфікація експлуатаційних властивостей
- E. Акредитація

**Список використаних джерел:**

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ, МОЗ України, 2020.

2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 Лікарські засоби. Валідація процесів. Київ, МОЗ України, 2016.

3. Належні практики у фармації: навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / В. О. Лебединець, О. В. Ткаченко, Ю. І. Губін та ін. Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. 296 с.

## Лекція № 10

### Тема 8. Аудити фармацевтичних систем якості

**Актуальність теми.** Сучасне фармацевтичне підприємство являє собою доволі складну, і в той же час, досить налагоджену систему. Одним із найбільш поширених інструментів оцінки функціонування зазначеної системи є проведення аудитів, оскільки ця процедура визначена як правилами належної виробничої практики, так і вимогами ISO 9001:2015.

**Мета:** сформувати у здобувачів вищої освіти теоретичні знання про аудити фармацевтичних систем якості.

**Основні поняття:** аудит, об'єкт аудиту, група аудиту, внутрішній аудит, зовнішній аудит, комбінований аудит, спільний аудит, критерії аудиту, доказ аудиту, програма аудиту.

#### План і організаційна структура лекції:

1. Поняття аудиту, класифікація аудитів, критерії та докази аудиту.
2. Принципи проведення аудиту.
3. Послідовність виконання робіт щодо керування програмою аудиту, методи аудиту.
4. Послідовність виконання робіт щодо проведення аудиту.
5. Виконання подальших дій за результатами аудиту.

#### Зміст лекційного матеріалу

##### Поняття аудиту, класифікація аудитів, критерії та докази аудиту

Процедура проведення аудитів функціонування фармацевтичного підприємства (систематичний аналіз системи) визначена правилами GMP та вимогами ISO 9001:2015 *Quality management systems. Requirements*. [ДСТУ ISO 9001:2015 Системи управління якістю. Вимоги (ISO 9001:2015, IDT)]. Настанови щодо проведення аудитів систем управління та оцінювання компетентності осіб, залучених до процесу аудиту представлено у стандарті ISO 19011:2018 *Guidelines for auditing management systems* [ДСТУ ISO 19011:2019 Настанови щодо проведення аудитів систем управління (ISO 19011:2018, IDT)].

*Аудит* – систематичний, незалежний та задокументований процес отримання об'єктивних доказів та їх об'єктивного оцінювання, щоб визначити ступінь дотримання критеріїв аудиту.

##### Класифікація аудитів

*Внутрішні аудити (аудити першою стороною)* проводить сама організація чи за її дорученням певна особа.

До *зовнішніх аудитів* належать аудити другою стороною та аудити третьою стороною.

Аудити другою стороною проводять сторони, що мають певний інтерес до діяльності організації, наприклад, замовники або інші особи за їхнім дорученням.

Аудити третьою стороною проводять зовнішні незалежні аудиторські організації, наприклад, ті, які здійснюють сертифікацію/реєстрацію відповідності, чи державні органи.

*Комбінований аудит* – аудит, який проводять одночасно на одному об'єкті аудиту стосовно двох або більше систем управління.

*Спільний аудит* – аудит, який проводять на одному об'єкті аудиту дві чи більше аудиторських організацій.

##### Критерії та докази аудиту

*Критерії аудиту* – сукупність вимог, які використовують як еталон, з яким порівнюють об'єктивний доказ.

*Доказ аудиту* – протоколи, виклади фактів чи інша інформація, що стосуються критеріїв аудиту, на відповідність яким здійснюється перевірка.

Аудит проводять на відповідність низки критеріїв аудиту, окремо чи в поєднанні:  
— вимоги, визначені в одному чи в кількох стандартах на системи управління;  
— політики та вимоги, визначені відповідними заінтересованими сторонами;  
— законодавчі та регламентувальні вимоги.

#### Принципи проведення аудиту

Проведення аудиту ґрунтується на 7 принципах:

1. Дотримання етичних норм — засади професіоналізму.

Аудитори та особа, яка керує програмою аудиту, мають:

— виконувати свою роботу етично, чесно та відповідально;

— проводити аудиторську діяльність тільки тоді, коли вона є компетентною для цього;

— виконувати свою роботу неупереджено, тобто залишатися справедливими та безсторонніми у всіх своїх діях;

— бути здатними протистояти будь-якому тиску, який міг би вплинути на їхні судження під час проведення аудиту.

2. Чесність у поданні результатів — зобов'язання правдиво та точно звітувати.

Треба, щоб дані аудиту, висновки аудиту та звіти про аудит правдиво й точно відображали аудиторську діяльність. У звітах треба наводити суттєві перешкоди, які мали місце під час аудитування, а також неузгодженості в судженнях між особами, що проводять аудит (*група аудиту*), та організацією, які піддається аудиту (*об'єкт аудиту*).

3. Належна професійна ретельність — прояв старанності та розсудливості під час проведення аудиту.

Аудитори мають виявляти належну старанність відповідно до важливості виконуваного ними завдання та довіри до них з боку замовника аудиту й інших заінтересованих сторін. Важливою особливістю виконання їхньої роботи з належною професійною ретельністю є здатність висловлювати обґрунтовані судження в усіх ситуаціях, пов'язаних з аудитом.

4. Конфіденційність — захищеність інформації.

Аудитори мають виявляти обачність у використанні інформації, отримуваної під час виконання своїх обов'язків, та забезпечувати її конфіденційність.

5. Незалежність — засада неупередженості аудиту та об'єктивності висновків аудиту.

Аудитори мають діяти так, щоб уникати упередженості та конфлікту інтересів. Аудитори мають зберігати об'єктивність протягом усього процесу аудитування для забезпечення того, щоб дані та висновки аудиту базувалися лише на доказі аудиту.

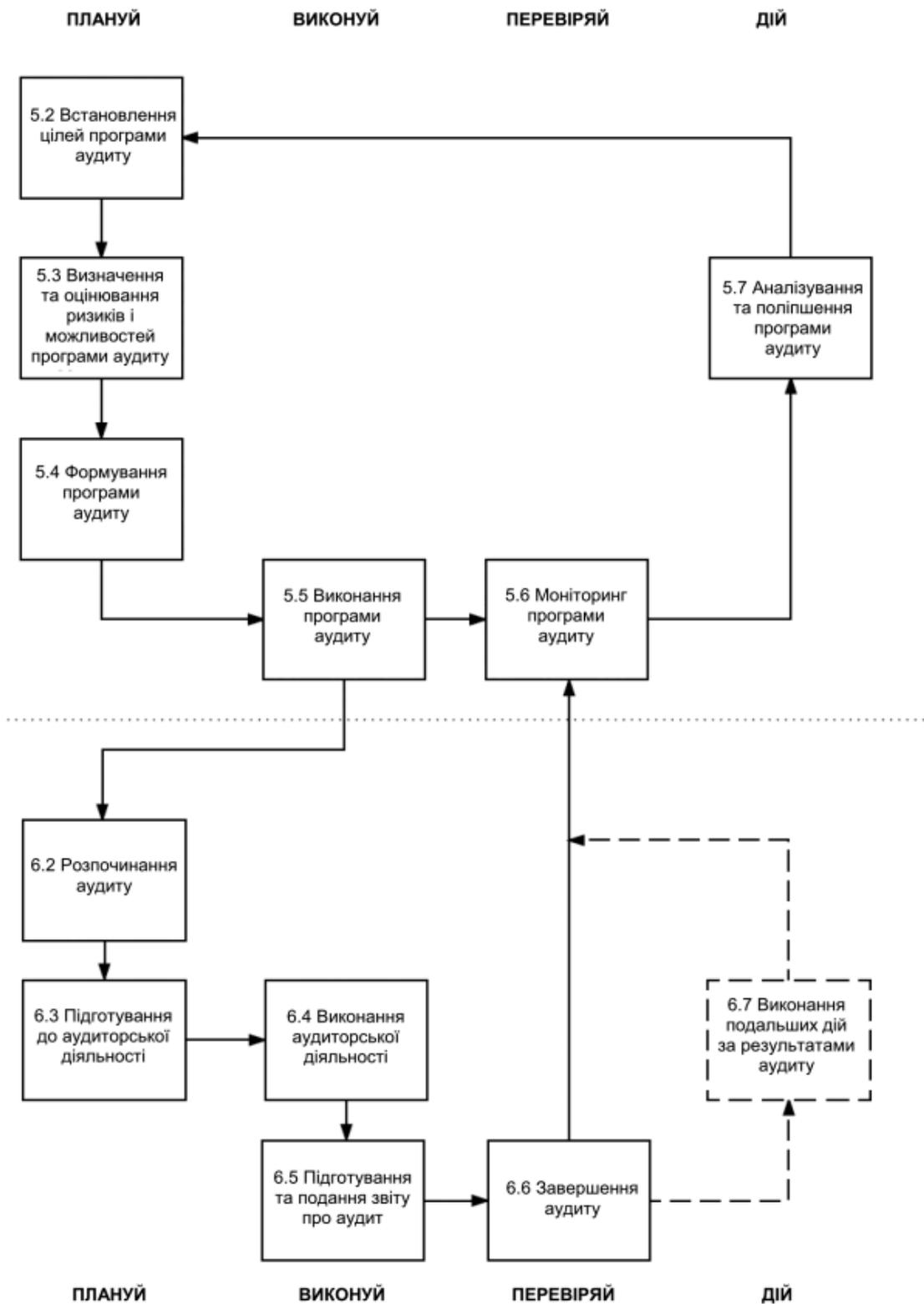
6. Підхід, що ґрунтується на доказі — це раціональний метод формування надійних та відтворюваних висновків аудиту в систематичному процесі аудиту.

Треба, щоб протоколи, виклади фактів чи інша інформація, що стосуються критеріїв аудиту (*доказ аудиту*), можна було перевірити.

7. Ризик-орієнтований підхід — підхід до аудиту, що враховує ризики та можливості.

Ризик-орієнтований підхід має суттєво впливати на планування, провадження аудитів та складання звітів про аудити з тим, щоб забезпечити зосередженість аудиту на питаннях, які є важливими для замовника аудиту.

На схемі представлено послідовність виконання робіт щодо керування програмою аудиту (у т.ч. проведення аудиту)



*Програма аудиту* – сукупність заходів для проведення одного чи кількох аудитів, запланованих на конкретний період часу та спрямованих на досягнення конкретної цілі.

1. Послідовність виконання робіт щодо керування програмою аудиту

1.1 Встановлення цілей програми аудиту

Замовник аудиту має забезпечити встановлення цілей програми аудиту.

Цілі програми аудиту може бути встановлено на основі:

- потреб та очікувань відповідних заінтересованих сторін як зовнішніх, так і внутрішніх;
- вимог системи управління;
- потреби щодо оцінювання зовнішніх постачальників;
- виявлених ризиків та можливостей щодо об'єкта аудиту;
- результатів попередніх аудитів.

1.2 Визначення та оцінювання ризиків і можливостей програми аудиту

Особа, яка керує програмою аудиту, має визначити та описати замовнику аудиту ризики, а також вимоги щодо ресурсів з тим, щоб їх можна було належно врахувати.

1.3 Формування програми аудиту

Особі, яка керує програмою аудиту, має визначити обсяг програми аудиту та ресурси програми аудиту (фінансові та часові ресурси, наявність аудиторів і технічних експертів, компетентність яких відповідає конкретним цілям програми аудиту тощо).

1.4 Виконання програми аудиту

Після розробки програми аудиту та визначення потрібних ресурсів особа, яка керує програмою аудиту, має:

- подати інформацію відповідним заінтересованим сторонам про відповідні частини програми аудиту;
- координувати та складати графіки проведення аудитів та інших робіт, доцільних для програми аудиту;
- забезпечувати необхідну компетентність групи аудиту;
- забезпечувати групи аудиту необхідними індивідуальними та загальними ресурсами;
- забезпечувати належне керування та підтримання в актуалізованому стані відповідної задокументованої інформації щодо аудиторської діяльності.

Методи аудиту

За місцем перебування аудитора розрізняють:

*Аудитування на місці* проводять на місці перебування об'єкта аудиту:

- Проведення опитувань.
- Заповнення переліків контрольних запитань та анкет за участю об'єкта аудиту.
- Аналізування документів за участю об'єкта аудиту.
- Вибіркове перевірення.

*Дистанційне аудитування* здійснюють у будь-якому місці, окрім місця перебування об'єкта аудиту, незалежно від відстані за допомогою інтерактивних засобів обміну інформацією.

За ступенем залученості аудитора та об'єкта аудиту розрізняють:

*Інтерактивна аудиторська діяльність* передбачає взаємодію між персоналом об'єкта аудиту та групою аудиту.

*Неінтерактивна аудиторська діяльність* не передбачає безпосереднього спілкування з особами, які представляють об'єкт аудиту, але передбачає взаємодію з документацією.

### 1.5 Моніторинг програми аудиту

Особа, яка керує програмою аудиту, має забезпечити оцінювання:

- дотримання графіку аудиту;
- здатність груп аудиту виконувати план аудиту;
- відгуки від представників об'єкта аудиту, аудиторів.

### 1.6 Аналізування та поліпшення програми аудиту

Особа, яка керує програмою аудиту, має проаналізувати програму аудиту, щоб оцінити чи було досягнуто її цілі.

## 2. Послідовність виконання робіт щодо проведення аудиту

### 2.1 Початок аудиту

За проведення аудиту відповідає призначений керівник групи аудиту.

Керівник групи аудиту має забезпечити встановлення зв'язку з об'єктом аудиту з тим, щоб:

- підтвердити способи обміну інформацією з представниками об'єкта аудиту;
- підтвердити повноваження щодо проведення аудиту;
- подати відповідну інформацію про цілі, сферу, критерії, методи та склад групи аудиту, зокрема про технічних експертів;
- підтвердити згоди з об'єктом аудиту щодо ступеня розголошення конфіденційної інформації та поводження з нею;
- вжити організаційних заходів щодо аудиту, зокрема скласти графік проведення аудиту.

### 2.2 Підготування до аудиторської діяльності

#### 2.2.1 Аналізування задокументованої інформації

Належну задокументовану інформацію системи управління об'єкта аудиту треба проаналізувати з тим, щоб зібрати інформацію для розуміння видів робіт об'єкта аудиту.

#### 2.2.2 Планування аудиту

Керівник аудиторської групи повинен підготувати план аудиту на основі інформації, що міститься в програмі аудиту та в документації, наданій об'єктом аудиту.

Треба, щоб у плані аудиту було зазначено безпосередньо або наведено посилання на:

- цілі аудиту;
- сферу аудиту, зокрема ідентифікацію організації та функційних підрозділів, а також процесів, аудит яких проводитимуть;
- критерії аудиту та будь-яку задокументовану інформацію, на яку є посилання;
- місця розташування, дати, очікувані час і тривалість аудиторських робіт, які треба виконати, зокрема нарад з керівництвом об'єкта аудиту;
- використовувані методи аудитування;
- ролі та відповідальність членів групи аудиту, а також супроводжувачів, спостерігачів і перекладачів.

#### 2.2.3 Визначення робочих завдань для групи аудиту

Керівник групи аудиту має встановити для кожного члена групи відповідальність за проведення аудиту конкретних процесів, видів робіт, функційних підрозділів або ділянок.

#### 2.2.4 Підготування задокументованої інформації щодо аудиту

Члени групи аудиту мають зібрати та проаналізувати інформацію, доречну для їхніх робочих завдань з аудиту, та підготувати задокументовану інформацію щодо аудиту.

### 2.3 Виконання аудиторської діяльності

#### 2.3.1 Визначення ролей і відповідальності супроводжувачів та спостерігачів

Супроводжувачі та спостерігачі можуть супроводжувати групу аудиту за погодженням з керівником групи аудиту, замовником аудиту та/або об'єктом аудиту.

Вони мають бути відповідальними за:

- сприяння аудиторам у визначенні осіб для участі в опитуваннях і підтвердженні часу та місця їх проведення;
- організацію доступу для відвідування конкретних ділянок об'єкта аудиту.

### 2.3.2 Проведення вступної наради

Вступну нараду проводять для:

- підтвердження погодження плану аудиту з усіма сторонами;
- представлення членів групи аудиту та їхніх ролей;
- забезпечення можливості виконання всіх запланованих аудиторських робіт.

### 2.3.3 Обмін інформацією під час аудитування

Під час проведення аудиту керівник групи аудиту має періодично інформувати об'єкт аудиту про хід проведення аудиту, будь-які суттєві дані та будь-які проблеми. Про зібрані під час аудитування докази, які свідчать про безпосередній і значний ризик, треба негайно повідомляти об'єкт аудиту.

### 2.3.4 Наявність та доступність інформації для аудиту

Для проведення аудиту критично важливо, де, коли і як отримати доступ до інформації. Місце розташування інформації може бути фізичним та віртуальним.

### 2.3.5 Аналізування задокументованої інформації під час проведення аудиту

Доречно задокументовану інформацію об'єкта аудиту треба проаналізувати, щоб визначити відповідність системи критеріям аудиту.

### 2.3.6 Збирання та перевірення інформації

Під час аудитування інформацію, доречно для цілей, сфери та критеріїв аудиту треба збирати за допомогою належної вибірки та перевіряти, наскільки це практично можливо.

### 2.3.7 Підготування даних аудиту

Щоб визначити дані аудиту, треба оцінити доказ аудиту за критеріями аудиту. Дані аудиту можуть вказувати на відповідність або на невідповідність критеріям аудиту. Невідповідності та їхні підтверджувальні докази аудиту треба протоколювати.

### 2.3.8 Формування висновків аудиту

У висновках аудиту може бути висвітлено ступінь відповідності системи управління критеріям аудиту та її надійність.

Будь-які розбіжності в судженнях групи аудиту та об'єкта аудиту стосовно даних або висновків аудиту треба обговорити і за змоги врегулювати. Неврегульовані розбіжності треба запротоколювати.

### 2.4 Підготування звіту про аудит

Керівник групи аудиту має звітувати про висновки аудиту відповідно до програми аудиту. Звіт про аудит треба подати відповідним заінтересованим сторонам, визначеним у програмі аудиту.

### 2.5 Завершення аудиту

Аудит вважають завершеним, якщо виконано всі роботи за планом аудиту.

### 3. Виконання подальших дій за результатами аудиту

Залежно від цілей аудиту у вихідних даних аудиту може бути зазначено потребу в коригуванні чи коригувальних діях або можливості для поліпшення. Ці дії зазвичай визначає та виконує об'єкт аудиту протягом узгодженого строку. Повноту виконання та результативність цих дій треба перевіряти. Цей контроль може бути частиною наступного аудиту.

**Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:**  
презентаційні матеріали до лекції.

### **Питання для самоконтролю:**

1. Аудит фармацевтичного підприємства, який здійснює державний орган з метою оцінки відповідності вимогам GxP, належить до такого виду аудиту:
  - A) Комбінований аудит
  - B) Аудит третьою стороною
  - C) Аудит другою стороною
  - D) Внутрішній аудит
  - E) Спільний аудит
2. При проведенні аудиту фармацевтичного підприємства з метою оцінки відповідності вимогам належної виробничої практики яку документацію використовують в якості критерію аудиту?
  - A) GMP
  - B) Всі документи фармацевтичного підприємства
  - C) Документи фармацевтичного підприємства, які регламентують діяльність, що впливає на якість продукції
  - D) Документи, обіг яких регламентується внутрішніми вимогами фармацевтичного підприємства
  - E) Документовані процедури підприємства
3. При проведенні аудиту фармацевтичного підприємства яку документацію використовують в якості доказу аудиту?
  - A) GMP
  - B) Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами
  - C) Документи фармацевтичного підприємства
  - D) Всі варіанти є правильними
4. Хто визначає обсяг та ресурси програми аудиту?
  - A) Особа, яка представляє об'єкт аудиту
  - B) Група аудиторів
  - C) Замовник аудиту
  - D) Особа, яка керує програмою аудиту
  - E) Технічний експерт

### **Список використаних джерел:**

1. ДСТУ ISO 9001:2015 (ISO 9001:2015, IDT). Системи управління якістю. Вимоги. Київ, ДП «УкрНДНЦ», 2016.
2. ДСТУ ISO 19011:2019 (ISO 19011:2018, IDT). Настанови щодо проведення аудитів систем управління. Київ, ДП «УкрНДНЦ».
3. Належні практики у фармації: навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / В. О. Лебединець, О. В. Ткаченко, Ю. І. Губін та ін. Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2017. 296 с.
4. Лебединець В. О., Карамаврова Т. В. Аналіз функціонування процесу внутрішнього аудиту на вітчизняних фармацевтичних підприємствах. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2017. № 03 (03). С. 58–65.
5. Карамаврова Т. В., Лебединець В. О., Пляка Л. В. Визначення підходів до оцінки особистісних якостей аудиторів фармацевтичних систем. Соціальна фармація в охороні здоров'я. 2018. № 4 (03). С. 1–9.