**Лекция №2**

**Тема:** «Государственное нормирование качества лекарственных средств»

**План:**

1. Руководства по изготовлению лекарственных форм.
2. Государственная Фармакопея, ФС, ВФС, ГОСТы, ОСТы, ТУ.
3. Основные приказы, регламентирующие деятельность производственных аптек.

**1.Руководства по изготовлению лекарственных форм.**

К качеству лекарств или лекарственных веществ (субстанций) и качеству лекарственных препаратов предъявляются очень строгие требования. Они должны быть терапевтически эффективными, чистыми, стабильными, стерильными, с точной дозировкой.

От качества препарата и лекарственной формы зависят не только сила фармакологического эффекта, но и отсутствие побочного, нередко токсического действия.

Система контроля качества лекарственных форм и лекарственных препаратов начала складываться с момента открытия в России первой **Царской аптеки.** В настоящее время приоритет государственного контроля производства, изготовления, качества, эффективности, безопасности лекарственных средств устанавливает ФЗ «О лекарственных средствах». Он регулирует отношения, возникающие в связи с разработкой, производством, изготовлением, доклиническими и клиническими исследованиями лекарственных средств, контроля их качества, эффективности, безопасности и всё связано с торговлей.

Через систему соответствующих учреждений государственная регламентация осуществляется по четырём основным направлениям:

1. Право на фармацевтическую деятельность.
2. Состав лекарственных препаратов.
3. Условия изготовления (обеспечивающие качество препарата, ОТ и ТБ персонала) и собственно технологический процесс.
4. Контроль качества лекарственных препаратов на стадии изготовления и готового препарата.

По каждому из этих направлений издаются нормативные документы (НД), к которым относятся:

1. ГФ IX, X, XI; ГОСТы; ОСТы.
2. Приказы, инструкции; методические указания (рекомендации, утверждённые МЗ РФ).
3. Временные фармакопейные статьи (ВФС) и Фармакопейные статьи предприятий (ФСП), утверждённые фармакопейными комитетами и МЗ РФ.

**2.ГФ, ФС, ВФС, ГОСТы, ОСТы, ТУ.**

Специфика фармацевтического продукта в том, что потребитель не в состоянии установить качество лекарственного препарата.

Качество препарата зависит не только от силы фармакологического эффекта, но и отсутствия побочного не редко токсического действия.

***Государственные регламентации*** представляют комплекс требований, узаконенных соответствующими документами, качеству лекарственных средств вспомогательных веществ и материалов технологическому процессу и изготовленными лекарственными препаратами.

Нормы качества лекарственных средств включены в фармакопею в виде фармакопейных статей.

***Фармакопейная статья*** (ФС)– представляет собой государственный стандарт лекарственного средства, содержащий перечень показателей и методов контроля качества данного лекарственного средства.

***Временная фармакопейная статья*** (ВФС): – это нормативно-технический документ, утверждаемый на период освоения промышленного выпуска лекарственного средства и для отработки промышленной технологии методов определения качества или показателей нового лекарственного средства на срок не более 3 лет.

***Фармакопейная статья предприятия*** (ФСП) - стандарт качества лекарственного средства на лекарственное средство под торговым названием, содержащий перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства производства конкретного предприятия, учитывающий конкретную технологию данного предприятия и прошедший экспертизу и регистрацию в установленном порядке.

***Фармакопея*** – происходит от двух слов: *pharmacon* – лекарство, *poieo* – делать. Дословно – это руководство по изготовлению лекарств.

В ГФ представлены все направления государственной регламентацией. Этот документ является сборником обязательных общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств, вспомогательных веществ, лекарственных форм и лекарственных препаратов. ГФ имеет законодательный характер. Её требования являются обязательными для всех предприятий и учреждений РФ, изготавливающих, хранящих, контролирующих и применяющих лекарственные средства.

В России ГФ стали издаваться с XVIII в. **Первая русская общегосударственная Фармакопея** была издана в 1765 г. на латинском языке. На русском языке первая Фармакопея выпущена в 1866 г.

**Первая Советская Фармакопея** издана в 1925 г. Это было VII издание.

**Фармакопея VIII** была издана в 1946 г.

В 1968 г. вступила в силу ГФ X, а в 1987 г. – ГФ XI (1-й и 2-й выпуск -1990г).

В отличие от предыдущих изданий ГФ XI издаётся в 2-х частях, состоящих из отдельных томов.

**ГФ X состоит из нескольких разделов:**

1. Введение.
2. 1 часть. Препараты. Эта часть содержит частные статьи на лекарственные средства и некоторые лекарственные препараты.

Частные статьи расположены в алфавитном порядке. Частная статья построена следующим образом:

 А) латинское название;

 Б) русское название;

 В) синонимы;

 Г) формула;

 Д) физические свойства, описание;

 Е) подлинность: определение чистоты;

 Ж) количественное определение;

 З) хранение, дозы;

 И) краткое применение.

После некоторых частных статей идут частные статьи на их препараты. Например, после статьи «Цинка окись» идёт частная статья «Мазь цинковая».

Кроме частных статей имеются *групповые статьи на лекарственные формы:*

* порошки;
* жидкие лекарственные формы;
* суппозитории.

В этих статьях отражена технология изготовления этих лекарственных форм кратко, но все самые главные правила.

1. 2 часть. Это методы исследования лекарственных средств и препаратов. Всё это касается химии.
2. 3 часть. Приложение, где имеются:
	* таблица доз (высших разовых и высших суточных), для взрослых, детей и животных;
	* алкоголеметрические таблицы;
	* таблицы плоскостей.
3. Оглавление.

**ГФ XI** Выпуск I. «Общие методы анализа». Состоит из следующих разделов:

1. Введение.
2. Правила пользования фармакопейными статьями.
3. Единицы измерения и сокращения.
4. Физические, физико-химические и химические методы анализа.

Выпуск II. Содержит разделы:

1. Общие методы анализа (также), но перечислены частные статьи на лекарственное растительное сырьё.
2. Статьи о методах стерилизации лекарственных форм.
3. Общие, групповые статьи на лекарственные формы и лекарственные препараты.

 **ГФ ХII** (1 том - 2007г, 2 том - 2010г)

XII издание Государственной фармакопеи Российской Федерации включает пять частей. В первой части описаны общие положения, методы анализа, требования, предъявляемые к фармацевтическим субстанциям, и фармакопейные статьи на субстанции.
Последующие части посвящены:
- продолжению описания физических, физико-химических и химических методов анализа. В эту часть вошли статьи "Статистическая обработка результатов химического эксперимента и биологических испытаний", "Валидация аналитических методик", а также фармако-технологические и другие испытания;
- описанию общих требований к лекарственным формам, перечень которых по сравнению с ГФ XI расширен;
- лекарственному растительному сырью и препаратам на его основе: методам анализа и предъявляемым требованиям.
 Впервые в Государственную фармакопею включили стандарты качества на гомеопатические лекарственные препараты, которым будет посвящена одна из частей.
 1 часть ГФ XII содержит 45 ОФС и в отличие от ГФ XI издания - 77 фармакопейных статей (ФС) на фармацевтические субстанции, наиболее часто используемые в России, в том числе входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств.
По сравнению с ГФ XI в первую часть включены новые ОФС: "Оборудование", "Осмолярность", "Ионометрия", "Остаточные органические растворители", "Бактериальные эндотоксины", "Определение эффективности антимикробных консервантов лекарственных средств", "Радиофармацевтические препараты", "Фармацевтические субстанции", "Сроки годности лекарственных средств".
 Остальные ОФС переработаны и дополнены с учетом современных требований и достижений в области фармацевтического анализа.
В "Правилах пользования фармакопейными статьями" в отличие от ГФ XI приведены рекомендации по описанию веществ, предусматривающие указание структуры (крупнокристаллический, кристаллический, мелкокристаллический или аморфный) и цвета. Определение степени кристалличности порошков соотнесено с определением кристалличности ситовым анализом и размером отверстий применяемых сит. Приведены условия определения цвета порошка, унифицированные с зарубежными фармакопеями термины для используемых в фармакопейном анализе температурных интервалов и расшифровка рекомендуемых температурных условий хранения препаратов, точность измерений и вычисление результатов испытания, даны рекомендации по фильтрованию, использованию стандартных образцов, применяемых в фармакопейном анализе.
 Вместо единиц измерений и сокращений, применяемых в Государственной фармакопее XI издания, в настоящем издании приведены единицы международной системы СИ, используемые в фармакопее, и их соответствие другим единицам.

 **Государственная Фармакопея Российской Федерации XIII** (2015г) издания введена в действие с 1 января 2016 года приказом Минздрава России № 771 от 29 октября 2015, состоит из 3-х томов. В новом издании фармакопеи представлено 408 статей: 229 общих фармакопейных статей и 179 фармакопейных статей. Сотрудники Института Фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (далее – Институт Фармакопеи) и других подразделений учреждения участвовали в разработке статей, их научном редактировании и в последующей экспертизе при рассмотрении на заседаниях Совета Минздрава России по государственной фармакопее.

 Фармакопея представляет свод общих фармакопейных статей (ОФС) на методы анализа лекарственных средств, общие требования к лекарственным формам и методам их испытаний, методам оценки качества лекарственных средств растительного и биологического происхождения и др. и фармакопейные статьи (ФС) – стандарт качества конкретных лекарственных средств. В новом издании фармакопеи среди 229 общих фармакопейных статей 99 новых общих фармакопейных статей впервые вводятся в практику российского фармакопейного анализа. Введение 229 ОФС Государственной фармакопеи ХIII издания отменяет большинство ОФС, содержащихся в ГФ предыдущих изданий. Среди фармакопейных статей XIII издания фармакопеи 20 фармакопейных статей впервые введены в государственную фармакопею РФ.

 В XIII издании фармакопеи опубликованы уникальные статьи по требованиям к иммунобиологическим препаратам и методам оценки их качества (15 ОФС и 2 ФС), разработанные российскими учеными. Эти статьи не представлены ни в одной из фармакопей мира.

 **Государственная Фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) XIV** издания утверждена приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2018 г. № 749 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России» и вступила в действие с 1 декабря 2018 года.

 ГФ РФ XIII издания продолжит действовать в течение переходного периода, который установлен до 1 января 2022 года.

 В XIV издание ГФ РФ вошли 319 общих фармакопейных статей (ОФС) и 661 фармакопейная статья (ФС). Впервые введены 72 ОФС, среди которых 5 ОФС регламентируют общие положения, 16 описывают методы анализа, 18 – лекарственные формы, 1 – методы  определения фармацевтико-технологических показателей лекарственных форм, 1 – метод анализа лекарственного растительного сырья и фармацевтических субстанций растительного происхождения, 21 – группы биологических лекарственных средств и методы их анализа (включая лекарственные препараты, полученные из крови и плазмы крови человека), 1 – генотерапевтические лекарственные препараты, 3 – лекарственное сырье различного происхождения, используемое в гомеопатической практике, и 6 – лекарственные формы, в которых применяются гомеопатические лекарственные препараты.

 Впервые в ГФ РФ XIV издания вводятся 164 ФС, среди которых 40 ФС описывают фармацевтические субстанции синтетического и минерального происхождения, 75 – лекарственные препараты на основе этих субстанций, 8 – биологические лекарственные препараты различного происхождения (в том числе получаемые из крови и плазмы крови человека), 41 – гомеопатические фармацевтические субстанции растительного и минерального происхождения.

 В последнее издание ГФ РФ включены часть действовавших до настоящего времени ОФС и ФС Государственной фармакопеи СССР (ГФ СССР) X и XI издания, ГФ РФ XII (часть 1) и XIII изданий, которые были пересмотрены и дополнены материалами с учетом современных требований, научных и практических достижений в области фармакопейного анализа. Ряд ОФС и ФС, ранее представленных в ГФ СССР X и XI изданий, ГФ РФ XII издания (часть 1), исключены из практики современного фармакопейного анализа.

 Государственная фармакопея РФ XIV издания состоит из 4-х томов, гармонизирована с требованиями зарубежных фармакопей и полностью соответствует современному уровню развития фармацевтической индустрии.

 Государственная фармакопея XV издания утверждена приказом МЗ РФ от 20.07.2023 №377 и введена в действие с 01.09.2023 г.

 ГФ XV издания содержит 313 общих фармакопейных статей, из которых 102 ОФС введены впервые.

564 фармакопейные статьи (ФС), из которых 253 введены впервые.

Структура: предисловие, введение, перечень ОФС, перечень ФС, ОФС, фармацевтические субстанции, лекарственные препараты.

 Выпускается **Международная Фармакопея** – это справочный материал, не имеет никакого законодательного характера.

 **ГОСТ** — это государственный стандарт, который формулирует требования государства к качеству продукции, работ и услуг, имеющих межотраслевое значение. ГОСТы устанавливаются на основе применения современных достижений науки, технологий и практического опыта с учетом последних редакций международных стандартов или их проектов.

Система ГОСТов была разработана и запущена еще в СССР. С 1992 года государственный стандарт Российской Федерации имеет обозначение ГОСТ РФ. Он подтверждает, что продукция прошла проверку и отвечает всем требованиям безопасности. В 2003 году государственные стандарты, принятые Госстандартом России до 1 июля 2003 года, признаны национальными.

 **ОСТ** — это стандарт, устанавливающий требования к качеству продукции в какой-либо конкретной отрасли. Такие стандарты разрабатываются в тех сферах деятельности, где ГОСТы отсутствуют, либо их требования нуждаются в уточнении. Таким образом, основное отличие между данными понятиями заключается в сфере их действия. Если положения и требования ГОСТа обязательны для всех участников рынка, то ОСТ распространяется лишь на конкретную отрасль деятельности и смежные с ней сегменты. ОСТ принимается отраслевым государственным органом.

 В процессе перехода экономики к рыночным отношениям были введены **ТУ** (технические условия), целью которых стало регламентировать производство товаров, которые не попадали под действие ГОСТа. ТУ разрабатываются предпринимателями-производителями и являются их собственностью. Требования, установленные ТУ, не могут противоречить обязательным требованиям ГОСТов, распространяющихся на данную продукцию. Как правило, технические условия представляют собой уточнения к государственным стандартам по тем данным, которые недостаточно описаны.

ТУ разрабатываются в том случае, когда необходимо внести изменение в уже существующую технологию производства, либо в состав продукта, для обеспечения его индивидуальности на рынке или по причинам, связанным с особенностями его производства.

 В 2003 году в России был принят закон «О техническом регулировании», который определяет понятие **технического регламента** с целью защиты жизни или здоровья граждан, а также предупреждения действий, вводящих в заблуждение приобретателей. Технический регламент устанавливает обязательные условия хранения, перевозки, реализации товаров. Основное отличие ГОСТа от технического регламента состоит в том, что первый характеризуется количественными параметрами выпускаемой продукции, а второй — условиями использования готового изделия. Обязательное применение того или иного ГОСТа или отдельного его раздела (положения) указывается в техническом регламенте.

**3.Основные действующие приказы, регламентирующие деятельность производственных аптек.**

1. Приказ Минздрава [России N 249-н](https://citofarma.ru/load/prikazy_mz_rf/prikaz_minzdrava_rossii_ot_26_10_2015_n_751n/5-1-0-136) вступил в силу с 22.05.2023

"Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность"

 Регламентирует правила изготовления, контроль качества, правила оформления экстемпорально изготовленных лекарственных форм. Предусматривает порядок изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов.

2. Приказ Минздрава России [N 1081н от 22.11.2021](https://citofarma.ru/load/prikaz_minzdrava_rossii_ot_02_06_2016_n_334n/1-1-0-130)– Положение об аккредитации специалистов

3. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 декабря 2020 г. № 44 "[Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678 - 20 "Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг](http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202012310005?index=0&rangeSize=1)

[ПРИКАЗ МЗ РФ от 21 октября 1997 г. N 309](https://citofarma.ru/load/prikazy_mz_rf/prikaz_ot_21_oktjabrja_1997_g_n_309_ob_utverzhdenii_instrukcii_po_sanitarnomu_rezhimu_aptechnykh_organizacij_aptek/5-1-0-36)
Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек), **носит рекомендательный характер.**

Содержит основные требования, предъявляемые к санитарному режиму аптечного производства и личной гигиене работников аптек.

Устанавливает:

- основные термины и определения;

- санитарные требования к помещениям и оборудованию аптек;

- санитарные требования к помещениям и оборудованию асептического блока;

- санитарное содержание помещений, оборудования, инвентаря;

- санитарно-гигиенические требования к персоналу аптек;

- санитарные требования к получению, транспортировке и хранению очищенной воды и воды для инъекций;

- санитарные требования при изготовлении лекарственных средств в асептических условиях;

- санитарные требования при изготовлении нестерильных лекарственных форм;

- объекты микробиологического контроля в аптеках.

4.[Приказ МЗ РФ от 23 августа 2010 г. N 706н](https://citofarma.ru/load/prikazy_mz_rf/prikaz_mz_rf_ot_23_avgusta_2010_g_n_706n/5-1-0-28)
"Об утверждении Правил хранения лекарственных средств"

5. [ПРИКАЗ МЗ РФ № 377 от 13.11.1996](https://citofarma.ru/load/prikazy_mz_rf/prikaz_ot_13_nojabrja_1996_g_n_377/5-1-0-30)
"Об утверждении требований к организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения”

6.[ПРИКАЗ МЗ РФ  № 318 от 05.11.1997](https://citofarma.ru/load/prikazy_mz_rf/prikaz_5_nojabrja_1997_g_n_318/5-1-0-31)
"Об утверждении Инструкции о порядке хранения и обращения в фармацевтических (аптечных) организациях с лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, обладающими огнеопасными и взрывоопасными свойствами”

7.Федеральный закон Российской Федерации
[от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ](https://citofarma.ru/load/prikazy_mz_rf/fz_rf_ot_12_aprelja_2010_g_n_61_fz_quot_ob_obrashhenii_lekarstvennykh_sredstv_quot/5-1-0-39)
"Об обращении лекарственных средств"

регулирует отношения, возникающие в связи с обращением — разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, со стандартизацией и с контролем качества, производством, изготовлением, хранением, перевозкой, ввозом на территорию Российской Федерации, вывозом с территории Российской Федерации, рекламой, отпуском, реализацией, передачей, применением, уничтожением лекарственных средств.

8.[Приказ МЗ РФ  от 31 июля 2020 г. N 780н](https://citofarma.ru/load/prikazy_mz_rf/prikaz_mz_rf_ot_27_ijulja_2010_g_n_553n/5-1-0-42)
Об утверждении видов аптечных организаций

9. Приказ Минздрава РФ № 1093-н от 24.11.21г «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

10.Приказ Минздрава России от 24.11.2021г N 1094-н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения"

11. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. N 646н "Об утверждении Правил надлежащей практики хранения и перевозки лекарственных препаратов для медицинского применения"

12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 августа 2016 г. № 647н “Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения**”**

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1. Что является основной нормативной документацией по регламентации лекарственных средств?

2. Зафиксируйте структуру ОФС «Порошки» и ФС «Дифенгидрамина гидрохлорид», используя ГФ XV.

3. Выпишите все виды внутриаптечного контроля , используя приказ 249-н

**Рекомендуемая литература**

Обязательная:

Фармацевтическая технология : учеб. пособие для студентов учреждений сред. проф. образования В. А. Гроссман. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019.-с.27-38

Дополнительная:

1.Технология лекарственных форм : учебник / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Т. В. Денисова, В. И. Скляренко ; под ред. И. И. Краснюка, Г. В. Михайловой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. С.170-184

2. Фармацевтическая технология.: Учеб.пособие для колледжей/под ред.

 В.И. Погорелова.- Ростов на Дону: Феникс, 2019, с.89-100,41-53.

3.Фармацевтическая технология.:Технология лекарственных

 форм: Уч.пос./под ред. И.И. Краснюка, Г.В. Михайловой.

 -2-е изд. -М: Академия, 2021.-592 с.

4. ФЗ от 12.04.2010г № 61 – ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

5. ФЗ от 25.12.2012г № 262 – ФЗ О внесении изменений в ФЗ «Об обращении ЛС» ФЗ «О техническом регулировании».

Электронные ресурсы:

1. Фармацевтическая библиотека [Электронный ресурс].

URL:http://pharmchemlib.ucoz.ru/load/farmacevticheskaja\_biblioteka/farmacevticheskaja\_tekhnologija/9

2. Фармацевтические рефератики - Фармацевтический образовательный портал [Электронный ресурс]. URL: http://pharm-eferatiki.ru/pharmtechnology/