

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI OLIY VA
O'RTA MAXSUS TA'LIM VAZIRLIGI**

V. N. Abdullabekova, Q. A. Ubaydullayev, A. N. Yunusxo'jayev

**“DORI VOSITALARI SIFATINI
TA'MINLASH”**

*O'zbekiston Respublikasi Oliy va o'rta maxsus ta'lim vazirligi
tomonidan 5510500–«Farmatsiya», 5510600–«Sanoat
farmatsiyasi» ta'lim yo'nalishi talabalari uchun
o'quv qo'llanma sifatida tavsiya etilgan*

**TOSHKENT
«YANGI NASHR»
2016**

UO‘K: 821. 224

KBK: 84.5 (50*)

Abdullabekova V

Dori vositalari sifatini ta'minlash. V. Abdullabekova va boshqalar. Dori vositalari sifatini ta'minlash fanidan o'quv qo'llanma. –T.: «YANGI NASHR» 2016. 232 b.

Taqrizchilar:

Z.O.Yo‘ldashev – organik, biologik va toksikologik kimyo kafedrası mudiri, professor;

E.A.Nazarov – Dori vositalarini standartlash ilmiy Markazi direktori, farmatsevtika fanlari nomzodi

Mazkur o'quv qo'llanmada dori vositalari sifatini ta'minlashning tashkiliy-uslubiy asoslari: sifatni ta'minlash konsepsiyasi va uning asosiy elementlari, farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalaridagi sifatni ta'minlash tizimining tashkiliy tuzilishi va bo'linmalari, sifat boshqaruvi tamoyillari, aholini dorilar bilan ta'minlash sohasidagi davlat siyosati va sifatni nazorat etish tizimi, Dori vositalarini ishlab chiqarishning barcha bosqichlarida sifatni ta'minlash uchun mo'ljallangan Milliy qoidalar va standartlar to'g'risida ma'lumotlar keltirilgan.

Kirish

Dori vositalarining sifati deganda ularning inson organizmiga faolligi va bezararligi, chinligi, tozaligi va miqdori bo'yicha talabga javob berishi tushuniladi va u mahsulotning asosiy xususiyatlaridan biri bo'lib, bemor tomonidan qabul qilinayotganda va raqobatbardoshlikni vujudga keltirayotganda muhim omillardan hisoblanadi.

Dori vositalarining (DV) sifatini ta'minlash o'ta murakkab va ijtimoiy hayotdagi muhim ahamiyatga ega bo'lgan muammolardan hisoblanib, jahonning ko'pgina mamlakatlarida Davlat nazorati ostida turadi.

DV sifatini ta'minlash sohasidagi ko'p yillik tajriba shu narsani ko'rsatdiki, mazkur muammoni muvaffaqiyatli yechish uchun farmatsevtika bozoriga tushayotgan faqatgina tayyor mahsulotning sifatini nazorat qilish tartibini kuchaytirish bilan emas, balki uning "hayotiy davri"dagi ya'ni xomashyodan boshlab bemorga yetib borgunigacha bo'lgan barcha bosqichlarini: klinikagacha bo'lgan tadqiqotlar, klinikadan so'nggi sinovlar, ishlab chiqarish va mahsulotni sotishni (ulgurji va chakana savdo), shuningdek tashish, saqlash, qadoqlov vositalari va boshqalarni qattiq tartibga solish orqali amalga oshirish kerak ekan.

Sifatni ta'minlash tizimi farmatsevtika bozorida sifatsiz dori vositalarini paydo bo'lishining oldini oladi va u doimiy ravishda sifatga ta'sir etuvchi omillarni hisobga olib turishi kerak.

Dunyo miqyosidagi globallashuv va farmatsevtika bozorining integratsiyasi jarayonlari, yuqori darajadagi raqobat, dori vositalari muomalasi jarayonidagi o'zaro munosabatlarning ko'payishi, biznesning sotsial javobgarligi va uning iste'molchiga yo'naltirilganligi, farmatsevtik mahsulotning o'ziga xosligi, me'yoriy-huquqiy harakatlar dori vositalarining sifatini ta'minlash

tizimi to'g'risida farmatsevtika oliy ta'lim talabalari uchun o'quv adabiyotini yozish kabi dolzarb vazifani keltirib chiqardi.

Mazkur qo'llanmaning maqsadi – farmatsevtika oliy ta'lim talabalarida nazariy (konseptual) va texnik (hosil qilingan ko'nikmalarni amaliyotga tatbiq eta olish qobiliyati), shuningdek integrallashgan kompetensiya (amaliyotda nazariy hamda ko'nikmalarini birgalikda foydalana olish qobiliyati) ni shakllantirish va rivojlantirishdan iborat.

Ushbu qo'llanmada farmatsevtika bozoridagi sifatni ta'minlash tizimi, dori vositalari sifatini ta'minlash konsepsiyasi, uning asosiy yo'nalishlari va bosqichlari, DV sifatini ta'minlashdagi xalqaro standartlar – GMP, GLP, ISO, ICH va PIC/S, dori vositalari Davlat sifat standartlarining ekspertizasi, korxonalarning nazorat tahlil laboratoriyalarida sifatni boshqarish tizimi, dori vositalarining “hayotiy davri”da sifatni ta'minlash, dori vositalari sifatini nazorat qilish Davlat tizimi, dori vositalarining faolligi va bezararligi to'g'risida ma'lumotlar keltirilgan.

Fanni o'rganish natijasida kerakli bilim va amaliy ko'nikmalariga ega bo'lgan farmatsevt, MH talablari asosida dori vositasining sifatiga baho bera olish malakasini egallashdan tashqari dori vositalarini olishda foydalanilayotgan xomashyo, texnologik jarayondagi oraliq mahsulotlar, jihozlar, binolar, saqlash sharoitlari, tashish sifatini baholash, dori vositasini olinish jarayonida havfsizlikni ta'minlash, har bir jarayon uchun standart operatsion bajarish tartiblarni va texnologik reglamentlarni tuzish, ro'yxatdan o'tkazish kabi masalalarini ham hal eta olishi kerak.

Ushbu qo'llanmani yozishda mazkur sohada to'plangan ilg'or tajribalardan, shuningdek rus tilida yozilgan “Стандартизация и обеспечение качества лекарственных средств” o'quv qo'llanmasi (Е.А.Максимкина, Г.И.Миназова, Н.В.Чукреева), «Комментарий к руководству европейского Союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии» (Под ред. С.Н.Быковского, И.А.Василенко, С.В.Максимов), «Управление качеством в фармацевтической

промышленности» (В.В.Береговых и др.) o'quv-uslubiy qo'llanmasidan foydalanib, ilk bor o'zbek tilida mavjud adabiyotlarni qiyosiy solishtirib, iloji boricha talabalar va o'qituvchilar uchun qulay o'quv adabiyoti yaratishga harakat qilindi.

Qo'lyozmani ko'rib chiqib, bebaho maslahatlar bergan organik, biologik va toksikologik kimyo kafedrası mudiri professor Z.O. Yo'ldashev va DVISM direktori, farmatsevtika fanlari nomzodi E.A.Nazarovga mualliflar o'z minnatdorchiliklarini bildiradilar va qo'llanma haqidagi barcha tanqidiy fikr - mulohazalarni qabul qiladilar.

Qisqartmalar

GLP (Good Laboratories Practice) – yaxshi laboratoriya amaliyoti

GCP (Good Clinical Practice) – yaxshi klinika amaliyoti

GCLP (Good Clinical Laboratory Practices) – yaxshi klinika va laboratoriya amaliyoti

GMP (Good Manufacturing Practice) – yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti

GDP (Good Distribution Practice) – yaxshi ulgurji savdo amaliyoti

GSP // GTDP - // Good Storage Practice // Good Trade and Distribution Practice – yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti

GPP (Good Pharmaceutical Practice) – yaxshi farmatsevtika amaliyoti (dorixona)

G(Q)CLP – (Good (Quality) Control Laboratories Practice) – yaxshi sifatli laboratoriya amaliyoti

GRP (Good Regulation Practice) – yaxshi tartibga solish amaliyoti

GEP (Good Education Practice) – yaxshi ta'lim olish amaliyoti

GACP–Jahon sog'liqni saqlash tashkilotining dorivor o'simliklarni madaniylashtirish va yig'ishning yaxshi amaliyoti bo'yicha yo'riqnoma.

WHO (World Health Organization) – jahon sog'liqni saqlash tashkiloti

PIC/S (Pharmaceutical Inspections Cooperation Scheme) – Farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) bo'yicha hamkorlik konvensiyasi

ICH (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) – Insonlar uchun qo'llaniladigan dori vositalarini

ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan texnik talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) bo'yicha Xalqaro konferensiya

FDA (Food and Drug Administration, USA) – oziq-ovqat va dorilar Adminstratsiyasi

ISO (International Organization of Standardization) – Standartlash bo'yicha Xalqaro tashkilot

CEN (Committee European Normalization) – me'yorlashtirish bo'yicha Yevropa qo'mitasi

FIP (Federal Organization Pharmacies) – farmatsevtlarning federal tashkiloti

BSI (British Standard Institution, Grate Britannia) – Britaniya standartlash bo'yicha instituti

JIS (Japan Industrial Standards Committee, Japan) – Yaponiya sanoat standartlari bo'yicha qo'mita

EMA – (European medicines evaluation agency) – dorilarning rivojlanishi Yevropa agentligi

EFPIA – (European Federation of Pharmaceutical Industries-Associations) – farmatsevtika ishlab chiqaruvchilarining Yevropa federatsiyasi – assotsiatsiyasi

PhRMA – (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) – Amerikaning farmatsevtika sanoati va ilmiy tadqiqotlari

1 - BOB. DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASH KONSEPSIYASI, UNING ASOSIY YO'NALISHLARI VA BOSQICHLARI

Bugungi kunda mahsulotlarning sifatini ta'minlash muammosi inson hayoti xavfsizligini iqtisodiy, sotsial va ekologik jihatdan oshirishning muhim omillaridan hisoblanadi. Mavjud adabiyotlarda va amaliyotda sifat tushunchasiga turlicha ta'rif berilgan.

Masalan, standartlash bo'yicha xalqaro tashkilot ISO 9000:2000 standartida "sifat" tushunchasiga quyidagicha ta'rif beriladi: *sifat* – o'ziga xos xususiyatlarning talablarga mos kelish darajasi.

Dori vositalarining sifat mezonlari (WHO bo'yicha):

-faolligi va xavfsizligi;

-me'yorlar, sinovlar va usullar bo'yicha sifat ko'rsatkichlari talablarga javob berishidir.

Dori vositasining sifati (FDA AQSH):

- qo'llanishga yaroqliligi (xavfsizlik, samaralilik, foydalanish uchun qulayligi);

- mahsulot va jarayonlar haqidagi ilmiy yechimlarning yetarliligi;

- iste'molchilar talablariga mosligi.

Dori vositalarining sifati – dori vositalari Davlat sifat standartiga dori vositalarining mos kelishi (RF ning "Dori vositalari to'g'risida"gi qonuni).

Hozirgi kunda dori vositalari muomalasidagi sifat tushunchasini mustahkamlaydigan asosiy huquqiy hujjat bu O'zbekiston Respublikasining "Dori vositalari va farmatsevtika faoliyati to'g'risida"gi qonunidir (2009-y). Unga ko'ra *dori vositalarining sifati* – dori vositasiga belgilangan maqsadga muvofiq iste'molchilar talablarini qondirish qobiliyatini beruvchi xususiyatlar yig'indisi va uning me'yoriy hujjatlarda ko'rsatilgan talablarga javob berishidir.

Dori mahsulotining talab darajada sifatli bo'lishiga erishmoq

uchun faqatgina uni ishlab chiqarish jarayonini tekshirish yordamida emas, balki tadqiqotlarning har bir bosqichida, ya'ni xomashyo, olinish usuli, foydalanilayotgan reaktivlar va asbob-uskunalar, jihozlar, tahlil usullari, ro'yxatdan o'tkazish, saqlanishi, tashilishi, tarqatilishi, klinikagacha va klinikadan so'nggi tadqiqotlar va boshqa bosqichlarda sifat nazorati olib borilishi kerak bo'ladi. Qayd etilgan bosqichlarning barchasida dori vositasi yoki yarim tayyor mahsulotning sifati saqlanishi lozim. Ana shundagina dori vositasining havfsiz va samarador bo'lishiga erishish mumkin bo'ladi.

Havfsizlik va samaradorlik iste'molchining aynan ma'lum bir dori vositasidan qanoatlanishini ifodalaydigan omillardan hisoblanadi. Ya'ni samaradorlik inson organizmiga dorining ijobiy ta'sirini belgilasa, havfsizlik esa uning bezararligini ifodalaydi. Agar har bir dori vositasining tirik organizmga ma'lum darajada salbiy ta'sir ko'rsatishini e'tiborga oladigan bo'lsak, unda u faqat aynan mo'ljallangan bemorga nisbatan havfsiz deb e'tirof etiladi.

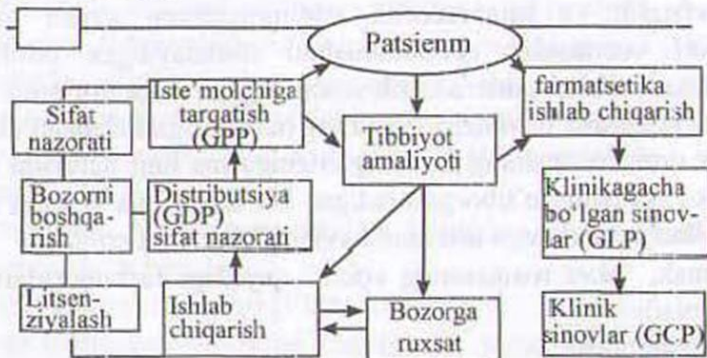
Demak, *"dori vositasining sifati"* quyidagi tushunchalarni o'z ichiga oladi:

- samaradorlik;
- havfsizlik;
- axborot;
- saqlanish muddati;
- qo'llash qulayligi;
- estetikligi.

Bugungi farmatsevtika bozori o'z boshidan globallashuv va integratsiya jarayonlarini o'tkazmoqda. Hech bir davlat kasalliklarni davolash uchun jamiki dorilar hajmini ishlab chiqara olmaydi. Har bir davlatning boshqaruv idoralari o'zida ishlab chiqarilayotgan yoki xorijdan kelayotgan dori vositasini ro'yxatdan o'tkazadi yoki marketingiga ruxsat beradi. Har bir davlat o'zining farmatsevtika muomalasini boshqaruvchi tashkilotga ega va bu tashkilot dori vositalarini ekspertizadan o'tkazgandan so'nggina uni sotishga ruxsat beradi.

1.1. Sifatni ta'minlash konsepsiyasi

Sifatni ta'minlash konsepsiyasi GMP talabi asosida va GXPni hisobga olgan farmatsevtik mahsulotni sotuvga chiqarish tizimi bo'lib, u keng qamrovli tashkiliy jarayonlar yig'indisidan iborat. Mahsulotning hayot siklini to'la ifodalashi, ya'ni uning sifati, yaratilishi, ishlab chiqarilishi, ishlab chiqarish loyihalarini tuzish, sifat nazorati va sotilishi kabi barcha bosqichlarda teng ta'minlashi zarur. Mazkur tizim sifatni erkin nazorat qilishni ta'minlaydi va tartibga solib turadi.



1-rasm. Sifatni ta'minlash konsepsiyasi

Sifatni ta'minlash konsepsiyasining asosiy mazmuni – sifat mahsulot tayyor bo'lgan holda emas balki uning yaratilishi jarayonining barcha bosqichlarida to'la ta'minlanishi kerak.

Sifatni ta'minlash konsepsiyasining omillari

Farmatsevtik sifat tizimining konsepsiyasi, tashkil etilishi va hujjatlashtirilishi tushunarli va ishlatishga qulay, shuningdek konsepsiya elementlari mahsulotning har bir hayotiy bosqichlari uchun mos bo'lishi kerak.

"Sifatni ta'minlash" tushunchasi "sifatni nazorat qilish"dan farq qiladi: sifatni nazorat qilishda oxirgi natijada mahsulotning sifati

qismi sifatsizdan ajratiladi. Sifatni ta'minlash mahsulot sifatini yaxshilash chora-tadbirlarini amalga oshirishdan iboratdir.

Mahsulot sifatini ta'minlash korxona rahbariyatining asosiy vazifalaridan hisoblanib, turli bo'limlar xodimlari, shuningdek distribyutor va ta'minlovchilarning ishlab chiqarishning barcha bosqichlarda ishtirok etishi va javobgarligini talab etadi.

Dori vositalarining sifatini ta'minlash uchun quyidagi tadbirlar amalga oshirilishi kerak:

- dori vositalari GMP va GLP talablari asosida ishlab chiqarilgan va tekshirilgan;
- dori vositalarini tayyorlash va sifatni nazorat qilish jarayonlari aniq yoritilgan va GMP qoidalariga mos kelishi;
- rahbariyatning javobgarligi va vazifalari aniq;
- kerakli xomashyo va materiallarni ishlab chiqarish, yetkazish va ishlatilishi bo'yicha tadbirlar o'tkazilgan;
- yarim tayyor mahsulotning nazorati va validatsiyasi o'tkazilgan;
- tayyor mahsulot to'g'ri ishlab chiqarilgan va tasdiqlangan usullar yordamida tekshirilgan;
- DV uchun ro'yxatdan o'tkazish bo'yicha ishlab chiqilgan ma'lumotnoma (регистрационное досье) talablari asosida har bir dorining turkumi tekshirilgan bo'lishi va tasdiqlangan shaxs ruxsatisiz mazkur mahsulot sotilmasligi;
- DV yaroqlilik muddati, saqlash, tashish, tarqatish va h.k. davrida uning sifati o'zgarishligini kafolatlovchi barcha tadbirlar o'tkazilgan;
- sifatni ta'minlash tizimining yaroqliligi va faolliligini doimiy baholash imkonini beruvchi sifat auditori va/yoki o'z-o'zini tekshirish (samoinspeksiya) tizimi mavjud bo'lishi kerak.

1.2. Farmatsevtika sohasidagi sifat tizimi (FST)

GMP EC, WHO va ISO 9001 sifat menejmenti talablarini integratsiyalash maqsadida namunali farmatsevtik sifat tizimi bo'yicha ICH Q10 tavsiyanomasini ishlab chiqdi.

Unga ko'ra FST ning 3 ta asosiy maqsadi belgilab berilgan:

- Mahsulotni sotish

Bunda patsiyentlar, soha mutaxassislari, huquq-tartibot organlari vakillari tomonidan, ichki va tashqi iste'molchilarga sifatli dozalarni vositasini yetkazib berish uchun tizim ishlab chiqish kerak va bu tizim tatbiq etilishi, qo'llab-quvvatlab turilishi lozim.

- Tizimli nazorat tashkil etish va qo'llab-quvvatlash

Jarayonlarning ishlashini, belgilangan talablarga mos kelishini doimo ta'minlash, mahsulot sifati va ishlab chiqarish jarayonini nazorat etish hamda monitoringini olib boruvchi tizim ishlab chiqish va undan foydalanish kerak.

- Doimiy takomillashtirish

Mahsulot sifati, texnologik jarayonni muntazam yaxshilab borish, o'zgaruvchanligini kamaytirish, farmatsevtik mahsulot sifati sifati modernizatsiyalash va yaxshilash usullarini tanlab olish zarur.

FST quyidagi 4 qismdan tashkil topgan:

- GMP ning asosiy elementi
- ISO 9001:2008 ning asosiy elementi
- ISO 9001:2008 ning qo'shimcha elementi:
 - mahsulot sifati va texnologik jarayon monitoringi
 - tuzatish/ogohlantirish harakati (SARA)
 - rahbariyat tomonidan tahlil qilish
- farmatsevtik sifat menejmentiga kiruvchi yordam beruvchi omillar:

- bilimlarni boshqarish
- sifat sohasidagi havf-xatarlar menejmenti.

Qayd etilgan qismlar farmatsevtik mahsulot hayotiy davrinin barcha bosqichlariga, hattoki farmatsevtik ishlab chiqish jarayoniga ham taalluqlidir.

Farmatsevtika sohasida sifat tizimining rivojlanishi uch bosqichdan iborat: *sifat nazorati, sifatni ta'minlash va sifat menejmenti (boshqarish).*

Sifat tizimi (AQSH) bu mahsulot va xizmatlarni iste'molchilarga

talabini qondirishda sifatililigini ta'minlaydigan resurslar; jarayonlarni tashkillashtiradigan boshqaruvni aniqlaydigan, shakllangan biznes amaliyotidir ("Sifat tizimi: GMP talablari"FDA, sentyabr 2004-y).

Sifat tizimining ahamiyati shundaki, bunda farmatsevtik ishlab chiqarish sohasida GMP talablarini yanada chuqurroq va faolroq qo'llash imkonini yaratadi, shuningdek tekshiruv vaqtida nazoratchi tomonidan faqatgina sifatni ta'minlash tizimining mavjudligi tekshirilmay, balki GMP talablariga to'liq rioya qilinayotganligi ham nazoratga olinadi.

Birinchi bosqich sifat nazorati – *Quality control- QC* bunda asosan boshlang'ich materiallar va tayyor mahsulot sifati nazorat etilar edi. Bu tizim faqatgina ishlab chiqarilgan yaroqsiz mahsulotni aniqlashga asoslangan bo'lib, uning sifatni ta'minlash konsepsiyasi asosini iste'molchi faqat yaroqli mahsulotni olishi kerak degan g'oya tashkil etadi.

Sifat nazorati GMP ning bir qismi bo'lib, u dori vositasining sifatini kafolatlab beruvchi quyidagi vazifalar bilan bog'liq:

- namunalar olish;
- spetsifikatsiyalar;
- spetsifikatsiyalar talablari asosida tajribalarni o'tkazish;
- ishlarni tashkil etish;
- hujjatlashtirish;
- mahsulotlarni sotuvga chiqarish bilan bog'liq bo'lgan tadbirlarni

tashkil etish.

Ikkinchi bosqich **sifatni ta'minlash** *Quality Assurance – QA* XX asrning 20-yillariga to'g'ri keladi. Avvallari dori vositalari faqatgina dorixonalarda sanoqli tayyorlangan va bunda quyidagicha zanjirli bog'lanish kuzatilgan: vrach (retsept yozadi) – farmatsevt (dori tayyorlaydi)–bemor (qabul qiladi), uning sifatini nazorat qilish oson bo'lgan, ya'ni farmatsevt o'zi dori tayyorlagan va o'zi tekshirgan.

Keyinchalik ishlab chiqarishning yuqori texnologiyalarning paydo bo'lishi, kimyo, farmakologiya, mikrobiologiya sohasidagi yutuqlar, kimyoviy sintezning rivojlanishi, dori turlari va

assortimentining ko'payishi natijasida farmatsevtik bozorining murakkab zanjiri yuzaga keldi: ishlab chiquvchi-ishlab chiqaruvchi-vrach-taqsimlash tarmog'i; ulgurji savdo tashkilotlari-dorixon muassasalari -- bemorlar yoki ularning oila a'zolari. Mazkur holatda "sifatni ta'minlash" tushunchasi paydo bo'ldi.

Sifatli mahsulot yaratilishini boshqarish uchun alohida tizim kerak -- ushbu tizim "Sifatni ta'minlovchi tizim" deyiladi. Sifatli mahsulotni ishlab chiqarishni kafolatlash uchun korxonada "Sifatni ta'minlovchi tizim" tashkil etilgan bo'lishi kerak. Ushbu tizim dori vositalari yoki boshqa mahsulotni ishlab chiqarish korxonasidagi yoki xizmat ko'rsatish muassasasida tashkil etilishidan qat'iy nazar bir xil sifatni kafolatlashi aniq.

Faqatgina samarador "Sifatni ta'minlovchi tizim" tashkil etilgan korxonada boshqa standartlar talabiga javob beradigan dori vositasi yoki tibbiyot buyumlarining sifati birdek to'liq kafolatli bo'lishi ta'minlanadi.

Farmatsevtik sifat tizimi quyidagi elementlarni o'z ichiga olishi kerak:

- jarayonlar o'lchamlari va mahsulot sifatining monitoringi;
- oldini olish va tuzatish bo'yicha faoliyat olib borish;
- rahbariyat tomonidan o'zgarishlarni boshqarish va tahlil qilish;
- farmatsevtik sifat tizimi doirasida monitoring olib borishda

indikatorlar tasdiqlangan va foydalanilayotgan bo'lishi kerak.

"Sifatni ta'minlovchi tizim" ning asosiy maqsadi -- bu:

- 1) ishlab chiqariladigan mahsulot xususiy talablarga doimo javob berishini ta'minlash;
- 2) "talabga javob bermaydigan" mahsulotni ishlab chiqarishga imkon qoldirmaslik.

Mahsulot sifatini nima kafolatlay oladi? Ushbu tushuncha ishlab chiqarilgan mahsulotni faqat uni o'ziga xos xususiyatlari talabidan kelib chiqib baholash noto'g'ri va bu tor ko'lamda yondoshishlikni yuzaga keltiradi.

Nafaqat tayyor mahsulot, balki uni ishlab chiqarilishi va sotilishiga taalluqli bo'lgan barcha jarayonlar maxsus talablarga

javob berishi kerak. Ushbu talablar aniq qilib korxonaning ichki hujjatlarida yozilgan bo'lishi lozim: xomashyo va materiallar sifatiga qo'yiladigan xususiy talablar; asbob-uskunalarga qo'yiladigan talablar hamda yarim tayyor va tayyor mahsulotga qo'yiladigan talablar, malakali xodimlar, har bir jarayon rejalashtirilgan, jarayonlarni olib borish sharoitlari, standart ishlab chiqarish va boshqaruv jarayoni, shuningdek boshqa umumiy faoliyatiga qo'yiladigan talablar majmuasi.

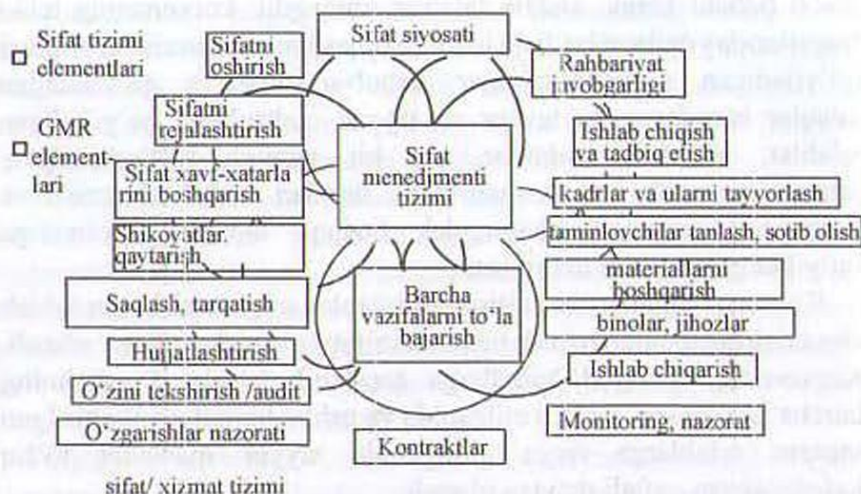
Korxona hujjatlarida keltirilgan talablar majmuasi butun ishlab chiqarish bosqichlari hamda mahsulot sifatiga birdek ta'sir ko'rsatadi. Korxonadagi mavjud hujjatlarga asoslanib ishlab chiqarishning barcha jarayonlari tashkil etilganida va ushbu hujjatlarda keltirilgan maxsus talablarga rioya qilinganida tayyor mahsulot to'liq kafolatlangan, sifatli deb tan olinadi.

Mahsulot sifatini kafolatlash uchun ishlab chiqarish korxonasida mahsulot sifatiga bevosita va bilvosita ta'sir ko'rsatadigan jarayonlar va ushbu jarayonlarda ishtrok etadigan xodimlar keltirilgan talablarga to'liq javob berishi lozim va bunga isbot ham bo'lishi hamda barcha faoliyat hujjatlashtirilishi kerak.

Sifatsiz mahsulot ishlab chiqarmasligi uchun chora-tadbirlar ishlab chiqarilgan va har bir ishlab chiqarish jarayoni bosqichida paydo bo'lgan muammoni to'liq hal etadigan mutaxassislar belgilangan bo'lishi kerak. Ushbu xodimlar vaziyatni to'liq tushinishi, muammoni hal eta olishi hamda yaroqsiz bo'lib qolgan mahsulotni nima qilishni va qayerga joylashtirishni oldindan bilishi kerak. Ushbu tamoyillarga amalda rioya qilinishi korxonada "Sifatni ta'minlovchi tizim" ning mavjudligidan, samaradorligidan hamda xodimlarning o'z vazifasini to'la bajarilishidan dalolat beradi.

Har bir mavjud tizimlar kabi "Sifatni ta'minlovchi tizim" ham korxonada ishlab chiqarilgan mahsulot sifatini ta'minlovchi bir-biri bilan bog'liq bo'lgan va bir-biriga ta'sir ko'rsatadigan boshqa bo'limlar bir butun tizimni tashkil etadi.

Farmatsevtika sohasida sifat tizimi rivojlanishining uchinchi bosqichi bu sifat menejmenti hisoblanadi.



2-rasm. Farmatsevtik ishlab chiqarishda sifat menejmentining asosiy elementlari

Mahsulot sifatini boshqarish tizimining asosiy elementlari

Mahsulot sifatini boshqarish tizimining asosiy elementlariga quyidagilar kiradi:

- mahsulotni sotish uchun ruxsat olish jarayoni;
- xodimlarni boshqarish jarayoni (vazifalari, malakasini oshirish tizimi);
- kerakli hujjatlarni boshqarish;
- ichki audit;
- tashqi audit;
- kontrakt asosida bajariladigan ishlar (texnik ishlanmalarni tuzish va muhokama qilishdagi ishtiroki);
- reklamatsiyalarni ko'rib chiqish;
- qaytarilgan mahsulotlar muomalasi;
- mahsulotni qaytarish tizimi;
- iste'molchi va yetkazib beruvchini tanlash;
- chetlanishlarni boshqarish;
- o'zgarishlarni nazorat qilish;
- kvalifikatsiya va validatsiya ishlarini tashkil qilish;

- tuzatish va oldini olish ishlar bo'yicha tizim (SARA);
- sifat bo'yicha sharhlar;
- sifat uchun havf-xatarlarni boshqarish.

1.3. Sifatni ta'minlovchi elementlar

Ishlab chiqarish korxonasida "Sifatni ta'minlovchi tizim" ni tashkil etishda bir qancha asosiy majburiy elementlar ishtirok etadi. Quyida ushbu elementlarni ko'rib chiqamiz.

Sifat bo'yicha siyosat

"Sifatni ta'minlovchi tizim" ni tashkil etish korxonada sifat bo'yicha siyosatni shakllantirishdan boshlanadi. Korxona rahbariyati, ishlab chiqariladigan mahsulot sifatini ta'minlash maqsadida asosiy yo'nalishi va maqsadni oldindan rejalashtirishi lozim. Ushbu hujjat katta tarbiyaviy ahamiyatga ega, shu sababli uni shior kabi barcha ko'rishi uchun osib qo'yish lozim. Sifat borasidagi korxona siyosati butun korxona ishchilariga tushunarli bo'lishi kerak. Rahbariyat va xodimlar ushbu siyosat bilan tanishgan va qo'llab-quvvatlangan bo'lishi kerak.

Korxonaning ishchi xodimlari "Sifatni ta'minlovchi tizim" ni tashkil etish va amalga oshirishda asosiy bosh bo'g'inlardan biri hisoblanadi. Shuning uchun "Sifatni ta'minlovchi tizim" ni korxonada joriy etishda sifatni oshirish bo'yicha qo'yiladigan talablar barchaga tushunarli bo'lishi ushbu tizimni ijobiy o'zlashtirilishi garovidir. "Sifatni ta'minlovchi tizim" ni samarali ishlashida bir fikrga ega jamoa bo'lishi va o'zgarishlar hamjihatlikda o'ztkazilishi kerak.

Xodimlar javobgarligi va vakolatlari

Ishlab chiqariladigan mahsulot sifatini ta'minlashda ishchi xodimlarning javobgarligi, vakolati va bir-biri bilan ish yuzasidan muloqotga kirishishi aniq bo'lishi, korxonadagi xodimlar vakolati va javobgarligi tashkiliy chizma (sxema) va xodimlarning lavozim yo'riqnomalari asosida belgilangan va hujjat orqali tasdiqlangan bo'lishi kerak.

Korxonaning tashkiliy chizmasi (sxemasi) ni qanday tushunish lozim?

Sifatni ta'minlash tamoyillarini aniqlash uchun ishlab chiqarishda qaysi faoliyat mahsulot sifatiga bevosita taalluqligini aniqlash kerak.

Albatta, bu dastlab – umumiy rahbariyat (direktor) mahsulot sifatiga javob beruvchi shaxs; ishlab chiqarish bo'limi yoki bo'limlari va omborxona, sifat nazorati bo'limlari, hujjatlarni yuritish bo'limi, savdo bo'limi – xomashyo va materiallarni hamda asbob-uskunalarni sotib olish uchun me'yoriy bo'lim, tayyor mahsulotni sotuvga chiqarishga mas'ul – logistika bo'limi – injenerlik xizmati – injenerlik va asbob - uskunalarni o'lchov - nazorati uchun mas'ul bo'lim, marketing bo'limi – iste'molchi bilan ishlash bo'limi. Bu ro'yxatni yanada davom ettirish mumkin. Masalan, ilmiy - ishlab chiqarish korxonasi bo'lsa, unda albatta ilmiy tekshirish bo'limlari bo'ladi va hokazo. Korxona rahbariyati albatta har bir bo'limlardan qay biri ishlab chiqariladigan mahsulot sifatiga ko'proq ta'sir ko'rsatishini biladi va shu sababli o'zi tashkiliy chizmaning tarkibini (elementlarini) belgilaydi. Chizmada bo'limlarni bir-biri bilan bog'lanishi va ularni bir-biriga bo'ysinishi ko'rsatilishi kerak.

Keyingi bosqich – boshqaruv bo'limlari boshliqlari uchun lavozim yo'riqnomasini tuzish va tasdiqlashdir. Lavozim yo'riqnomalarini tuzishda har bir rahbarning yetarli vakolatlar bilan ta'minlanganligiga e'tibor berish kerak. Masalan, 1-jadvalda ishlab chiqarishga javobgar shaxs majburiyatlarining eng minimal ro'yxati keltirilgan. Agar xodim ushbu ro'yxatda keltirilgan vazifalarga ko'ra ko'proq vakolatga ega bo'lsa, unda ro'yxat to'ldirilishi lozim.

Ayrim hollarda lavozim yo'riqnomasiga to'liq amal qilish – korxonada sifatsiz mahsulot ishlab chiqarilishiga ham sabab bo'lishi mumkin. Bunday holatlarda korxona rahbariyati ushbu masalaga yechim topishi zarur va bunda bo'lim boshlig'i vakolatiga putur yetmasligi kerak.

Ishlab chiqarishga mas'ul shaxsning vakolati va majburiyatlari

Majburiyatlar	Vakolatlari
- mahsulot sifatiga javob berish; - hujjat asosida mahsulot ishlab chiqarilishiga mas'ul; - ishlab chiqarish jarayonlarini me'yoriy-texnik va maxsus hujjatlar asosida bajarilishini ta'minlash; - mahsulot, jarayonlar va sifat tizimi bo'yicha yuzaga kelgan muammolarni ro'yxatga olishi; - ishlab chiqarish jarayonini to'g'ri va o'z vaqtida hujjatlashtirilishi; - ishchi xodimlarini havfsizlik texnikasi va sanitariya - gigiyena qoidalariга rioya qilishga mas'ul.	- ishlab chiqarish jarayonini to'xtatishi mumkin, agar: - ishlab chiqarish sharoiti hujjatda keltirilgan sharoitga to'g'ri kelmasa; - kerakli xomashyo bo'lmasa; - bevosita ishlab chiqarish jarayonlarni amalga oshiradigan va kerakli kasbiy mahoratga ega bo'lgan xodimlarni tanlab olishda ishtirok etish; - ishlab chiqarish jarayoni va kerakli texnologik bosqichlarni amalga oshirish uchun hujjatlar tizimi, ularni kelishish yoki tasdiqlash; - o'zi yo'qligida o'z o'rniga o'rinbosar belgilash.

Sifatni ta'minlash uchun amalga oshiriladigan ishlar va vakolatlar taqsimlanganidan so'ng, sifatli mahsulot ishlab chiqarish jarayonini aniq ijro etadigan xodimlar zimmasiga yuklatiladi.

Har bir ishga qabul qilinadigan xodim lavozim yo'riqnomasi bilan tanishishi va o'z roziligini tasdiqlashi kerak. Lavozim egasi bo'lgan xodim o'z majburiyatlari, vazifalari va vakolatlarini bilmasligi mumkin emas. Korxona mavjud yuridik qonun-qoidalarni hisobga olib, yuz berishi mumkin bo'lgan ko'ngilsiz voqealar va mas'uliyatsizlikning oldini olishi lozim.

Ko'pincha shtatida ko'p sonli ishchilar bo'lgan korxonalar tashkiliy chizma va lavozim yo'riqnomalarini tuzishda, ayniqsa, sifatni ta'minlash tizimi talablarini hisobga olib tuziladigan hujjatlarni tuzishda qiynalishadi. Bu vaziyatda bir xodim yakka

tartibda bir nechta vazifani bajarishiga to'g'ri keladi. Vaziyatdan oson chiqib ketish uchun: - birinchi navbatda mahsulot sifatiga bevosita taalluqli vazifalarni aniqlash lozim, keyingi bosqichda aniq bir shaxs, masalan hujjatlar bo'limi boshlig'i, logistika va marketing bo'limini ham boshqarishi mumkin va hokazo. Biroq mavjud xalqaro va mahalliy me'yoriy hujjatlarga asoslangan holda ish yuritilsa – bunda ishlab chiqarish va sifat nazorati bo'limlarini bir xodim boshqara ololmasligi amalda ta'kidlangan.

Sifatni ta'minlash uchun mas'ul shaxs –MSH (уполномоченное лицо-УИ)

Mahsulotning sifati bo'yicha mas'ul xodimni korxona rahbariyati tayinlaydi. Sifat bo'yicha mas'ul shaxsning vazifalariga quyidagilar kiradi:

- korxonada ishlab chiqarish sifatini ta'minlovchi tizimni tashkil etishda standart talablariga rioya qilinishini ta'minlash;
- korxonaning ichki hujjatlarida qayd etilgan ishlab chiqarish sifatini ta'minlovchi tizim talablariga rioya qilish;
- mahsulot, jarayoni yoki "Ishlab chiqarish sifatini ta'minlovchi tizim" ni amalda bajarilmasligi mumkinligi aniqlanganda ro'y bergan noxush holatlarni tuzatish chora-tadbirlarini amalga oshirilishini nazorat qilishi;
- mahsulot sifatini ta'minlash uchun ogohlantiruvchi harakatlarni rejalashtirish;
- korxonaning ishlab chiqarish sifatini ta'minlash tizimini takomillashtirish va yaxshilash uchun chora - tadbirlar ishlab chiqish;
- sifatni ta'minlash bo'yicha rahbariyat majlisini yig'ish va o'tkazish.

Bundan tashqari, ko'rsatilgan vazifalariga qo'shimcha tarzda sifat uchun mas'ul xodim boshqa sifat nazoratini belgilovchi tadbirlarga ham javobgar bo'lishi mumkin, masalan, ichki auditni o'tkazish, ishchilarni o'rgatish va e'tirozlarga javob berish va h.k.

Sifat uchun mas'ul shaxs vazifasini sifat nazorati bo'lim boshlig'i bajarishi mumkin. Biroq ish hajmini hisobga olib ayniqsa ishlab chiqarish sifatini ta'minlovchi tizimni joriy etish jarayonida bu

lavozimni bajarish uchun asosiy shtatdagi alohida xodimni tavsiya etish kerak va uning asosiy vazifasi mahsulot sifatini ta'minlash bo'ladi.

Sifat bo'yicha umumiy majlis o'tkazish sifat uchun mas'ul xodimning asosiy vazifalaridan bariga kiradi.

Sifat masalalari bo'yicha umumiy majlis yiliga bir marta yoki sifatga mas'ul xodim tashabbusi bilan bir yilda bir necha marta o'tkazishi mumkin.

Ushbu majlislarda birinchi navbatda mahsulot sifatiga iste'molchilar tomonidan kelgan e'tirozlar, sifatni yaxshilash rejalari, ichki audit o'tkazish natijalari (ichki taftish) va sifatni ta'minlovchi tizimni ishlash samaradorligi va boshqa sifatga taalluqli masalalar ko'riladi.

Hujjatlar tuzilishi

Hujjatlar tuzilishi – bu sifatni ta'minlashdagi asosiy poydevor hisoblanadi. Sifatni ta'minlovchi hujjatlar tizimini shakllantirishda birinchi navbatda ushbu hujjatlarni ishlab chiqib joriy etadigan mas'ul xodimni belgilash, shuningdek sifatli mahsulotni ishlab chiqarishning kafolatlaydigan hujjatlar majmuasini shakllantirish va ushbu hujjatlar ijrosini ta'minlaydigan tizimni tuzish lozim.

Sifat uchun hujjatlar tizini ijrosini ta'minlash uchun korxonada ishlab chiqariladigan mahsulot sifatiga mas'ul xodimni tayinlash maqsadga muvofiq. Umuman korxonada yuritiladigan hujjatlar uchun xil toifaga bo'linadi.

1- boshqaruv hujjatlari – korxona siyosati va har bir masalada sifatni ta'minlovchi hujjatlar.

2- maxsus va ishchi yo'riqnomalar ishlab chiqarish jarayonini tasvirlovchi yoki nazorat unumlari keltirilgan hujjatlar;

3- jarayon hujjatlari – ushbu hujjatlar turkumiga turli hisobotlar va bayonnomalarni (protokollar) kiritish mumkin. Ushbu hujjatlar va bajarilgan ishlar to'g'risida batafsil ma'lumot berilishi ko'zda tutiladi.

Qo'shimcha tarzda tuziladigan hujjatlarga, olib borilgan izlanishlar va axborot materiallarini kiritish mumkin.

Hujjatlar bilan ishlash jarayonini yengillashtirish uchun har bir

hujjatga nomidan tashqari maxsus kod beriladi va ushbu raqam uning qayd etiladigan shaxsiy raqamiga aylanadi. Hujjatlarni shu tarzda yuritish kerakki – hujjat shakllantirilib, arxivga berilguncha uning tarixi, ya'ni kim tomonidan va qachon tuzilgan, kim tasdiqlagan va qaysi hujjat asosida ish yuritish amalga oshirilganligini aniqlash mumkin bo'lsin. Bundan avval tuzilgan boshqa hujjatlar to'g'risida ham yetarli ma'lumotga ega bo'linsa, qayd etish kodlarini ****tashkil etishda bu alohida muammo chaqirmaydi.

Hujjatlarni yuritish masalalari aniq reglamentga solingan bo'lishi kerak. Bunda alohida e'tibor hujjatlarni yuritishdagi har bir bosqichda mas'ullar shaxsini belgilashga qaratiladi. Jumladan, yangi hujjatlar ishlab chiqish tartibi va uni tasdiqlanishi, hozirgi vaqtda yuritilayotgan asosiy hujjatga o'zgarishlar kiritish, uni korxonada yuritilayotgan hujjatlar tizimiga kiritish, eski hujjatlarni arxivga jo'natish kabi masalalar alohida hujjat – yo'riqnomada ko'rsatiladi.

Korxonada yuritilayotgan hujjatlar tizimini takomillashtirish mavjud hujjatlarni tashqi me'yoriy hujjatlarga mos kelishi nazorat qilinib boriladi.

Xomashyo yetkazib beruvchilar bilan ishlash

Korxonada turli maqsadlar uchun sotib olinadigan mahsulotlar va buyurtma xizmatlar uchun aniq talablar belgilanadi. Xomashyo yetkazib beruvchilar bilan ishlashning muqobil tizimi yo'lga qo'yilishiga e'tibor qaratilsa, ushbu tizim kerakli sifat darajasidagi xomashyo, materiallar va xizmatlar bilan ta'minlanishiga olib keladi.

Kontrakt bo'yicha ishlarni amalga oshirish

Sifatni ta'minlash tamoyillari sifatli ishlash va natijani talab etadi, bunda korxona buyurtmasi – ijrochi rolda bo'lishi mumkin. Bu jarayon faqatgina kontrakt, shartnoma yoki buyurtma rasmiylashtirilganda kuchga kirgan va bu tegishli hujjatda barcha tomonlarning majburiyat va huquqlari keltiriladi. Bunda buyurtmachining barcha xom ashyo yoki ko'rsatiladigan xizmatlarga qo'ygan talablari keltiriladi. Hujjatni ta'minotchi ijrochiga berishi lozim. Buyurtmaga tuziladigan shartnoma faqat barcha masalalar hal bo'lganidagina imzolanishi mumkin. Bunda og'zaki va hujjatdagi

rasmiy kelishuvlar bir biriga mos bo'lishi shart. Shartnoma shartlarini bajarish uchun ijrochi o'z xomashyo zaxirasini to'liq ko'zdan kechirib, chamalaydi va kelishuvga mosligiga iqrar bo'lishi kerak. Buyurtmachi esa ijrochi zaxirasini auditi vaqtida qo'yilgan talablarga mos kelishiga e'tiborni qaratishi kerak bo'ladi.

Reklamatsiya yoki boshqa muammolar paydo bo'lganida javobgarlik to'la buyurtmachi zimmasiga tushadi. Shu sababli buyurtmachi ijrochi tomonidan ishlab chiqarilayotgan mahsulot sifatini tekshirib olishni to'g'ri tashkil etgan bo'lishi lozim.

Korxonada ichki auditni (o'z-o'zini taftish qilish) o'tkazish

Korxonada ichki auditni o'tkazish quyidagi maqsadlarni ko'zda tutadi:

- korxona faoliyati ichki va tashqi me'yoriy hujjatlarga mos kelishini;
- sifat nazorati tizimi va uning tarkibiy qismlarining samaradorligini aniqlashni;
- kelishuvlar va ularga amal qilishdagi faoliyatni tekshirish.

Korxonada ichki auditni o'tkazish uchun mas'ul xodim tayinlanadi. Ushbu xodim vazifalariga audit o'tkazish rejasi, tartibi va ushbu jarayonni ro'yxatga olish va hujjatlashtirish kabilar kiradi.

Audit rejasini tuzish tashkiliy sxemadan kelib chiqib, bir yilda barcha korxona bo'limlari ichki nazoratdan o'tish rejalashtiriladi va bunda sifat nazorati tizimining barcha elementlari hisobga olingan bo'ladi.

Ichki nazorat vaqtida bo'limda uchragan nosozliklarni bartaraf etish uchun bo'lim boshlig'i ularni tuzatish chora - tadbirlarini ishlab chiqishi va auditorlar bilan kelishishi lozim. Audit uchun mas'ul xodim vakolatiga belgilangan tadbirlarni bajarilishi va ularning samaradorligini aniqlash kabi vazifalar kiradi. Audit vaqtida aniqlangan barcha nosozliklar tugatilganidan so'ng audit yakunlangan hisoblanadi.

Ichki auditlar sifatni ta'minlash tizimining muhim elementlari hisoblanib, ularga faqat rasmiy yondoshilmay, balki ular korxona faoliyatiga foyda keltirishi nazarga olinadi. E'loning uchun korxonada

ishonch muhiti yaratilishi, har bir xodim yoki bo'lim o'z xatosini yashirishga intilmasdan, balki muammolarini bartaraf etishga intilishi talab etiladi.

Audit ko'rsatgan zaif tomonlarini kuchli nazoratga olish kerak. Bu esa sifatsiz mahsulotlar ishlab chiqarilishining oldini oladi.

Xodimlarni o'qitish

Sifatni ta'minlashda eng birinchi masala – bu har bir ishchi o'z vazifalarini aniq bilishi kerakligidir. Shu sababli korxona o'z xodimlarining malakalarini oshirish bilan birga mahsulot sifatiga qo'yiladigan talablarni bilishini ham ta'minlay olishi kerak. Bu ikki masala xodimlarni o'qitish tizimida hisobga olinishi shart.

O'qitish tizimini shakllantirishda dastlabki qadam – bu malaka oshirish va o'qitishni tashkil etishga mas'ul xodimni belgilashdir. Bu xodim vazifasiga hujjatli o'qitish tizimini tuzish va uning tashkiliy qismlarini belgilash kiradi. O'qitish uchun mas'ul xodimning keyingi ishlari – o'qitish tizimini korxonada tatbiq etilishi va faoliyatini nazorat qilish va ushbu tizimga yangi o'zgartirishlar kiritish kabi vazifalarni o'z ichiga oladi.

O'qitish tizimi elementlariga – o'quv rejalari, dasturlari, guruhga ajratilgan xodimlar ro'yxati va o'qitish amalga oshirilganligi to'g'risida hujjat va hokazolar kiradi. O'qitish yakunida nazorat va xodimlarni attestatsiyadan o'tkazish kabi vazifalar ham muhim hisoblanadi.

Ishlab chiqarish jarayonida uzviy nazorat etishni ta'minlash

Ishlab chiqarish komponentlarini kodlashtirish hamda korxonada hujjatlar yuritish tizimini to'g'ri tashkil etish mahsulot ishlab chiqarish ketma - ketligini to'liq kuzatish imkonini beradi. Bunda asosiy va qo'shimcha jarayonlar ham hisobga olinadi.

Uzviy nazorat tamoyillariga amal qilinishi oxirgi mahsulotning turkum raqami yoki shaxsiy raqamiga qarab quyidagilarni aniqlash imkonini beradi:

- mahsulot ishlab chiqarilishida qanday xomashyo va materiallar ishlatilganligini;
- mahsulot ishlab chiqarilishidagi nazoratni olib borishda ishlatilgan xomashyo va materiallar;

- ishlab chiqarish va nazoratni amalga oshirishda qanday asbob-uskunalar ishlatilganligi;
- ishlab chiqarishda, nazoratda va qo'shimcha jarayonlarda qaysi xodimlar ishtirok etganligi;
- mahsulot qanday ishlab chiqarish sharoitida tayyorlanganligi;
- sotuvga chiqarishdan oldin mahsulot qanday sharoitda saqlanganligi;
- mahsulot kimga sotilganligi.

Shu kabi uzviy nazoratni tashkil etish kerak. Mahsulotni talabga javob bermasligi qaysi jarayonda aniqlanishidan qat'iy nazar bo'lganida tuzatish, aniqlashtirish va kiritish ishlarini to'g'ri tashkil etish va amalga oshirishda yordam beradi.

Ishlab chiqarish jarayonlarining nazoratini ta'minlash

Ishlab chiqaruvchi mahsulot sifatiga ta'sir etuvchi barcha jarayonlarni aniqlashi va ushbu jarayonlar nazorat ostidaligiga ishonch hosil qilishi kerak. Ya'ni mahsulot talabga javob bermasa, u qaysi jarayonda sodir bo'lganligi qayd etilishi lozim. Bunda "jarayon" tushunchasiga apparatlar bajaradigan ishlar (masalan, avtoklav, flakon va ampulalarga avtomatik ravishda qo'yish) bilan barobar xodimlar bajaradigan vazifalar (masalan, operatorning infuzion mexanik tozaligini tekshirish) kabilar ham kiradi.

Jarayonlarning umumiy nazoratiga quyidagilar kiradi:

- mahsulot sifatiga dahldor barcha jarayonlar aniqlanishi va hujjatlarda yozilgan bo'lishi shart;
- har bir jarayonning qanday ketishini ifodalovchi omillar to'g'ri tanlanganligi aniqlanishi lozim;
- jarayon amalga oshirilishida ushbu omillarning monitoringi olib borilishi to'g'risida ma'lumot;
- har bir jarayoniga taalluqli mahsulot sifatini tavsiflovchi omillar belgilanishi va monitoringdan o'tkazilishi.

Jarayon nazorati bevosita uning omillarini ro'yxatga olish orqali amalga oshiriladi (masalan, harorat, namlik va hokazo) biroq, ko'p hollarda mahsulotni to'g'ridan - to'g'ri sifatini har bir jarayonda kuzatish imkoni bo'lmaydi yoki uning talabga javob bermasligi

mahsulot boshqa ishlab chiqarish jarayoniga o'tib ketganidan keyin aniqlanishi mumkin. Bunday hollarda jarayon bir me'yorda ishlashi validatsiya orqali kafolatlanadi hamda sifatli asbob-uskunalarni ishlatish, jarayonda ishtirok etuvchi xodimlarning validatsiyasi amalga oshiriladi.

Xomashyo, materiallar, yarim tayyor mahsulot va tayyor mahsulotlarning sifat nazorati

Ishlab chiqarish korxonasida ishlatiladigan xomashyo, materiallar, yarim tayyor va tayyor mahsulot sifatiga qo'yiladigan talab va me'yorlar ishlab chiqarilishi va tasdiqlanishi, shuningdek ishchi jarayonlar hamda ularni tasvirlovchi nazorat usullari va olingan natijalarning haqqoniyligini tasdiqlovchi omillar ko'rsatilishi lozim.

Barcha korxonaga olib kelingan xomashyo va materiallar ishlab chiqarish jarayoniga kiritilishidan oldin talab darajasida ekanligi tekshiriladi. Bir nomdagi xomashyoni nazorat testidan o'tkazish tartibi va hajmi xomashyo yetkazib beruvchilarni doimiy ishonchli ta'minotchilar ro'yxatiga kiritilganligiga hamda hujjat bo'yicha nazoratdan o'tkazish tartibi qanday tarzda belgilanishiga bog'liq.

Barcha yarim tayyor mahsulotlar boshqa texnologik jarayonga o'tishidan oldin ularning sifati tekshirilishi kerak.

Agar ishlab chiqarish jarayonining o'ziga xos talabi bo'yicha xomashyo va material darhol ishlatilishi lozim bo'lsa, ishlab chiqaruvchi salbiy nazorati test natijalarini olgan holatda ishlab chiqarish jarayonini to'xtatishi va yarim tayyor mahsulotlarni ajratib olishga imkon berishi kerak. Shu kabi qoidalar bir texnologik bosqichdan ikkinchi bosqichga o'tkaziladigan yarim tayyor mahsulotlarga ham taalluqli. Yarim tayyor mahsulotlarning sifatini tasdiqlovchi test natijalari tayyor bo'lmaganicha tayyor mahsulot sifati tekshirilmaydi.

Ishlab chiqarishga kiritilgan xomashyo va materiallardan boshlab, to barcha bosqich test natijalari va tayyor mahsulotning sifatini tasdiqlovchi natijalar umumiy yakuniy hujjatda keltiriladi, natijalar ijobiy yoki salbiyligidan qat'iy nazar ishlab chiqarish korxonasida xomashyo va materiallarni texnologik bosqichga kiritish va yarim

tayyor mahsulotni boshqa bosqichga o'tkazish uchun maxsus ruxsatnoma tuzish tizimi joriy etilishi kerak. Har bir texnologik bosqich mahsulot sifatiga mas'ul xodimning roziligi olinganidan so'ng to'plangan boshlang'ich va davomiy texnologik jarayon hujjatlari ishlab chiqarish hujjatlari bilan birgalikda, masalan turkum (seriya) bayonnomalari bilan birga saqlanadi.

Korxonada xomashyo mahsulotlarni ularning muhimligiga qarab yoriqlash tizimi joriy etiladi, bunda ularning sifati haqidagi ma'lumot ham keltiriladi.

Har bir ishlab chiqarish jarayon bosqichiga "tasdiqlandi", "taftish o'tkazish", "xulosa kutilmoqda", "brakka chiqarildi" – kabi maqom berilishi mumkin. Ushbu maqomlarni berilganligi korxona hujjatlarida ko'rsatilishi lozim.

Ushbu bo'limda keltirilgan talablarni korxona sharoitida amalga oshirish talabga javob bermaydigan xomashyo va materiallarning ishlatilishini va sifatsiz yarim tayyor mahsulotni texnologik jarayonlar yakunigacha yetib bormasligini kafolatlaydi va natijada ishlab chiqarish sifatini ta'minlovchi tizimning asosiy talabi bajariladi.

Asbob - uskunalar bilan ishlash

Har bir ishlab chiqarish korxonasida ishlab chiqarish sharoitini ta'minlovchi asbob - uskunalar mavjud, ular orasida mahsulot sifatini nazorat qilish uchun mo'ljallangan asboblardan ham bor. Korxonadagi har bir asbob o'z vazifasini bajarishi va maqsadga muvofiq ishlatilishi kerak.

Ishlab chiqaruvchi mahsulot sifatiga ta'sir etuvchi kritik asboblarni ro'yxatini tuzishi lozim. Kritik ro'yxatga kiruvchi asboblardan ishlashdagi asosiy vazifa va talab – bu asbob tavsifi va uning holati mahsulot ishlab chiqarishda bir maromda ishlashi, o'z zimmasiga yuklatilgan vazifani to'liq va sifatli bajarishidan iborat bo'ladi. Buning uchun yangi asbob - uskunalar va kapital remonndan chiqqan asbob - uskunalarni sinovdan o'tkazish tartibi ishlab chiqarilishi lozim. Ishlab chiqarish jarayonida asbob - uskunalar uchun doimiy ko'rik va kichik ta'mirlash rejasi ishlab chiqiladi.

Foydalaniladigan asbob - uskuna uchun ishlab chiqaruvchi hujjatlari asosida ishlatilish bo'yicha yo'riqnoma tuziladi. Bundan tashqari, mutasaddi korxona muntazam kritik asbob - uskunalarining to'g'ri ishlashi bo'yicha metrologik tavsif o'tkazib boradi.

O'lchov uskunalarini ishlatuvchilar tomonidan muntazam kalibrovka qilish va buni ishlash jarayonida ham amalga oshirish mumkin. Asbob - uskunalarni ko'rik - o'lchovdan o'tkazish yoki ta'mirlash kabi ishlar korxonaning umumiy hujjatlarida ko'rsatilishi kerak.

Maqsadga muvofiq bo'lmagan mahsulot bilan ishlash

Korxonada talabga javob bermaydigan xomashyo va tayyor mahsulot bilan ishlashning oldini oladigan tizim barpo etilgan va hujjat bilan tasdiqlangan bo'lishi kerak. Ushbu tizim maqsadga muvofiq bo'lmagan ishlab chiqarish jarayon komponentlarini aniqlash tartibi va undan saqlanishni belgilashi lozim.

Keyingi tadbirlar ishlab chiqarish korxonasi siyosatiga bog'liq bo'lib, unda ishlab chiqarishdagi sifat darajasiga javob bermaydigan har bir komponent va tayyor mahsulotning talabga mos emasligi sabablari aniqlanib, quyidagilarni amalga oshirish kerak:

- talabga javob beradigan qilib qayta ishlash;
- mantiqiy asosnomaga muvofiq keyinchalik qo'llash;
- ishlatish maqsadini o'zgartirish;
- yo'q qilish.

Agar korxona siyosatiga ko'ra maqsadga muvofiq bo'lmagan xomashyo, komponent yoki mahsulot qayta ishlanib va ma'lum doirada talab darajasida iste'molchiga yetkazilsa, bundan iste'molchi ogoh topishi va rozi bo'lishi kerak.

Korxonaning maqsadga muvofiq bo'lmagan xomashyo, ishlab chiqarish komponenti yoki talab darajasida bo'lmagan mahsulotlar uchun qabul qilingan qarorlari va vakolatlari aniqlanishi kerak.

Tuzatuvchi va ogohlantiruvchi harakatlar

Korxonaning tayyor mahsulot sifatini talab darajasiga mos kelmaslik holatlari yoki sifat nazorati tizimining nosozliklarini bartaraf etish bo'yicha bajargan ishlari tuzatuvchi (korreksiya) ishlari

qatoriga kiradi. Talabga mos kelmaslik holatlari ishlab chiqaruvchi tomonidan sifat nazoarti vaqtida yoki texnologik bosqichiga yoki ichki audit vaqtida aniqlanishi mumkin. Mahsulotning talabga javob bermasligi reklamatsiya ko'rinishida iste'molchilar yoki nazorat organlardan kelishi ham mumkin.

Ishlab chiqaruvchi barcha nosozliklarning hisobga olinishini ta'minlashi, o'rganishi, tuzatuvchi tadbirlarni ishlab chiqishi va ularni amalga oshirishi kerak.

Sifatli tuzatuvchi tadbirlar o'tkazilishi bilan mahsulotning talabga mos kelmasligi tuzatildi deb hisoblanishi mumkin. Ushbu tuzatish tadbirlari korxona hujjatlarida qayd etiladi. Talabga javob bermaydigan mahsulot aniqlanishi va jarayondan chiqarilishi uchun qaror qabul qilish vakolati kimga berilishi kerakligi aniqlanishi lozim.

Ishlab chiqaruvchi unga kelib tushgan barcha reklamatsiyalarni ro'yxatga olishi zarur. Har bir reklamatsiya bo'yicha tekshiruv o'tkazilishi kerak. Reklamatsiya bilan to'g'ri ishlash uchun reklamatsiyalarni qayd qilish tizimi va reklamatsiyalar bo'yicha mutasaddi xodim belgilanishi kerak. Reklamatsiya ishi o'rganilib, sabablari aniqlanib, iste'molchiga nosozlik to'g'risida batafsil hisobot berilgandan keyin nosozlik tugatildi deb hisoblanadi.

Tuzatish ishlari aniqlangan nosozlikka to'la mos bo'lishi va ularning noxush oqibatlarining oldini olishi kerak. Agar talabga javob bermaydigan mahsulot iste'molchilar va atrof-muhitga zarar yetkazishi aniqlansa yoki sifatsiz mahsulot ishlab chiqaruvchi korxona obro'yiga putur yetkazadigan bo'lsa, ishlab chiqaruvchi mahsulotni savdodan qayta chiqarib olishi mumkin. Sifatsiz mahsulotni sotuvdan chiqarib olish va buni amalga oshirish chora-tadbirlari ishlab chiqiladi.

Ogohlantiruvchi harakatlarning asosiy maqsadi – bu ishlab chiqarish jarayonida reklamatsiya va “Sifatga” mos kelmaslik holatlarini yuzaga kelishga yo'l qo'ymaslikdir. Faqatgina ogohlantiruvchi harakatlar orqaligina mahsulot ishlab chiqarish jarayoni to'g'risida to'liq ma'lumotlar to'planishi va tahlil qilinishi

mumkin. Bundan tashqari, ishlab chiqarishda mavjud muammolarni aniqlashda ham ogohlantiruvchi harkatlarning tahlili yordam beradi.

Mahsulot sifatiga taalluqli ogohlantiruvchi harakatlar va ishlab chiqarish jarayoni muhokama etiladigan masalalar sifat masalalari bo'yicha rahbarlarning umumiy majlisida ko'rib chiqilishi lozim va bu masala bo'yicha mas'ul shaxs mahsulot sifatiga javobgar xodim sifatida ma'lumot beradi.

Tayyor mahsulotni yetkazib berish

Sifatni ta'minlovchi tizimning ushbu elementi nafaqat ishlab chiqarilgan mahsulotni to'g'ri saqlashni talab etadi, balki mahsulotni saqlash uchun bir qator tadbirlarni ishlab chiqishni taqozo etadi:

- mahsulotni sifatli saqlanishini ta'minlaydi va mahsulotni atrof-muhitini ifloslantirishining oldini oladi;

- uzviy nazoratni ta'minlovchi va iste'molchiga kerak bo'ladigan ma'lumotni saqlovchi yorliqlashni;

- mahsulotni saqlash va tashish bo'yicha ustki yorliqlashni.

Ishlab chiqaruvchining asosiy maqsadi – bu mahsulot sifatini to'liq kafolatlaydigan jihoz va saqlash sharoitini yaratib berishdan iboratdir.

Sifatni qayd etish tizimi

Mahsulot sifatini qayd etish bu korxonada yuritilayotgan hujjatlar tizimining bir qismi bo'lib, u xalqaro me'yoriy hujjatlarda alohida qism qilib ajratilgan. Ishlab chiqarish korxonasining qayd etish hujjatlari – blank shaklida bo'ladi va ularda sifat ko'rsatkichlari qayd etiladi.

Blank shaklidagi hujjatlarni joriy etish, ya'ni tuzish, tasdiqlash, ularni yuritish va saqlash korxona hujjatlar tizimiga monand bo'lishi kerak. Ishlash vaqti mobaynida blanklar kompyuter yordamida yoki qo'lda yozilib, to'ldiriladi. To'ldirilgan blank xodimlar tomonidan imzolanadi–hujjat rasmiylashtiriladi. Asosan mahsulot sifatiga javob beruvchi xodim tasdiqlagan natijalar bo'yicha keyinchalik mahsulotni ishlab chiqarish jarayonida qoladi yoki chiqarib tashlanadi.

Korxonaning ro'yxatga olish hujjatlari qatoriga quyidagilarni kiritish mumkin:

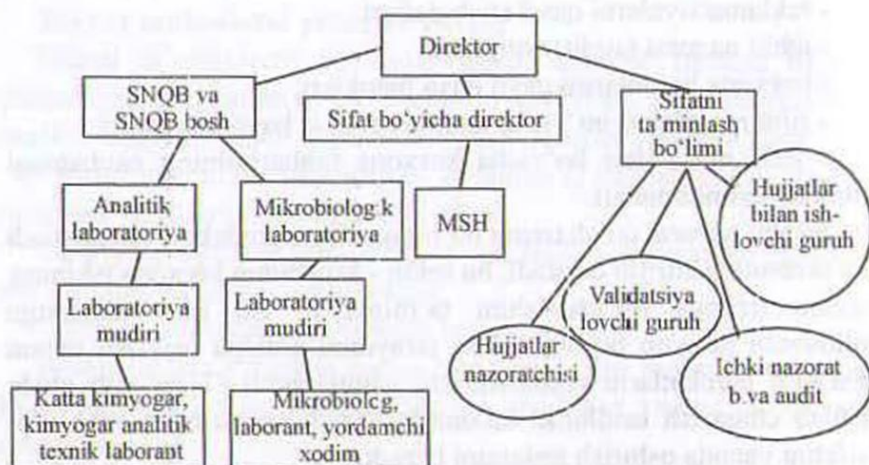
- korxonaga kirib kelgan barcha mahsulotlarni qayd etish blanklari, tahlil natijalari bilan birga;
- asbob-uskunalar va jarayonlarni validatsiyalash bayonnomalari;
- ishlab-chiqarish yozuvlari;
- ishlab chiqarish jarayoni mobaynida o'tkazilgan test natijalari;
- reklamatsiyalarni qayd etish daftari;
- ichki nazorat (audit) natijalari;
- korxona hujjatlarini qayd etish blanklari;
- sifat masalalari bo'yicha umumiy majlis bayonnomalari;
- sifat masalalari bo'yicha korxona rahbarlarining navbatdagi majlis bayonnomalari.

Sifatni nazorat qilish tizimi bir butun organizmdek rivojlantiriladi va takomillashtirilib boriladi, bu sekin - asta butun korxona ishining ushbu tizimga bo'ysunishini ta'minlaydi. Bu ham nazoratga olinuvchi jarayon bo'lib, ushbu jarayonni amalga oshirish uchun ma'lum harakatlarni rejalashtirish, yangi mablag'larni jalb etish, ishlab chiqarish usullarini takomillashtirish va bu bilan mahsulot sifatini yanada oshirish imkonini beradi.

1.4. Sifatni nazorat qilish bo'limi (SNQB)

Sifatni nazorat qilish bo'limi (SNQB, отдел контроля качества-OKK) korxona direktoriga bo'ysunmaydigan erkin faoliyat yurituvchi bo'lim hisoblanadi (sifatni ta'minlash bo'yicha Direktor). Mazkur bo'lim korxona direktori buyrug'iga ko'ra tuziladi yoki tarqatib yuboriladi. Bo'lim boshlig'i korxona direktori buyrug'i asosida tayinlanadi va lavozimidan ozod qilinadi. Bo'lim boshlig'i lavozimiga boshqaruv bo'limida kamida 3 yil faoliyat yuritgan, oliy ma'lumotli farmatsevt, kimyogar-texnolog, biotexnolog va shifokorlarni tayinlash mumkin. SNQB boshlig'i o'z o'rinbosariga ega va uning faoliyati SNQB boshlig'i tomonidan belgilab beriladi. Bo'lim o'rinbosari va boshqa lavozimlarga SNQB boshlig'i tavsiyasi

va direktor buyrug'i asosida ishga qabul qilinadi va lavozimidan ozod qilinadi. Bo'lim o'z faoliyatida korxonaga va sifatni nazorat qilishga oid qonunlar, uslubiy qo'llanmalar, bo'yruqlar va ishlab chiqarishdagi sifatni nazorat qilishga oid hujjatlar bilan ishlaydi. 3-rasmda sifatni nazorat qilish va sifatni ta'minlash bo'limlarining tashkiliy chizmasi keltirildi.



3-rasm. Sifatni nazorat qilish va sifatni ta'minlash bo'limlarining tashkiliy chizmasi

Mavzu yuzasidan savollar

1. O'zbekiston Respublikasining "Dori vositalari va farmatsevtika faoliyati to'g'risida"gi qonunini ayting.
2. Sifatni ta'minlash konsepsiyasi nima?
3. Sifatni ta'minlash konsepsiyasining omillarini ayting.
4. Farmatsevtika sohasidagi sifat tizimini aytib bering.
5. Dori vositalarini ishlab chiqarishning GMP va GLP talablari nima?

6. Sifat nazorati qanday amalga oshiriladi?
7. Sifatni ta'minlash nima?
8. Sifatni ta'minlovchi tizimi nima?
9. Sifat menejmenti qanday?
10. Sifatni boshqarish tizimining asosiy elementlarini aytib bering.
11. Sifatni ta'minlovchi elementlarni sanab bering.
12. Ishlab chiqarishga mas'ul shaxsning vakolati va majburiyatlarini ayting.
13. Sifatni nazorat qilish bo'limi (SNQB-OKK – omdex контроля качества) qanday ishlarni amalga oshiradi?

2 - BOB. DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASHDA XALQARO STANDARTLAR

DV dunyoning barcha mamlakatlarida talab etiladigan universal mahsulot bo'lib, uning sifati inson organizmiga havfsizligi va samaradorligi bilan belgilanadi. DV ning dunyo bozori-dagi narxi 600 milliard AQSH dollardan ortiq baholangan (2009-y), 12% millatlararo farmatsevtik kompaniyalar o'zning mahsuloti bilan qariyb dunyo farmatsevtika bozorining 80% ni qamrab olgan va u DV ga dunyoviy ahamiyatga ega bo'lgan mahsulot sifatida qarashga olib kelmoqda. Bu esa turli hudud va mamlakatlar o'rtasida dori vositalari muomalasi sohasidagi barcha ma'yoriy va qonun chiqaruvchi aktlarni uyg'unlashtirish zarur ekanligini taqozo etmoqda.

Bugungi kunga kelib dori vositalari muomalasi sohasida hujjatlarni tartibga solish bo'yicha bir qancha xalqaro va hududiy tashkilotlar faoliyat yuritmoqdalar, masalan Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO), farmatsevtik injenering xalqaro assotsiatsiyasi ("International Society for Pharmaceutical Engineering"- ISPE), "farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) hamkorlik sxemasi" ("Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme"-PIC/S), xalqaro farmatsevtik tashkilot (FIP), hududiy: DV ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan texnik talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) bo'yicha Xalqaro konferensiya – ICH (International Conference of harmonization, www.ich.org), Osiyo janubi-sharqiy davlatlarining hamdo'stlik tashkiloti (ASEAN), Yevropa farmakopeyasini yaratish bo'yicha Konvensiya va b.

Dunyoning ko'pgina davlatlarida tibbiyotda qo'llashga ruxsat etilgan va foydalanishga kirib kelayotgan DV ning sifati ularni ishlab chiqarish jarayonini litsenziyalash orqali ta'minlanmoqda. Bunda DV yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti - GMP - Good Manufacturing

Practice (DV ishlab chiqarish va sifatini nazorat qilishni tashkil etish qoidalari) tamoyillarining talablari asosida ishlab chiqarilishi kerak bo'ladi.

Dori vositalarining dunyo bozori talablariga mos kelishini tasdiqlash uchun muayyan sertifikatlashtirish jarayonini o'tkazish zarur. DV muomalasi sohasidagi sertifikatlashtirish ularning sifati, havfsizligi va samaradorligi, shuningdek sifatni ta'minlash va sifatni boshqarishning mosligini tasdiqlash bilan bog'liq. Xalqaro bozordagi savdo-sotiq uchun DV ni sertifikatlashtirish tizimi WHO tomonidan ishlab chiqilgan bo'lib, uning asosiy qismi bo'lib GMP talablariga mos kelishi hisoblanadi. GMP talablariga rioya qilishdan tashqari ishlab chiqaruvchilar uchun mamlakatda dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazuvchi va ularni doimiy tekshiruvchi (2 yilda 1 martadan kam bo'lmagan) inspeksiya tizimi tashkil etilgan va faoliyat ko'rsatayotgan bo'lishi zarur.

2.1. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO)

1948-yilda Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO) Birlashgan millatlar tashkilotining maxsus agentligi sifatida tashkil topdi. Bugungi kunda 192 ta davlat mazkur tashkilotga a'zo. Uning faoliyatini dunyoning ayrim hududlarida joylashgan 6 ta hududiy byurodan tashkil topgan shtab-kvartira sekretariati boshqaradi. Tashkilotning salmoqli ishlari a'zo-davlatlar tomonidan olib boriladi. Mazkur ishlarni Sog'liqni saqlash vazirliklari, markazlar, WHO ekspertlari va boshqa manfaatdor tashkilotlar va mutaxassislar bajaradilar.

WHO ning strategik maqsadi quyidagilardan iborat:

- o'lim, kasallanish va ishga layoqatsizlikni kamaytirish;
- sog'lom hayot kechirish tarzini qo'llab quvvatlash, atrof-muhit va kasalliklar bilan bog'liq bo'lgan havf-xatar omillarini kamaytirish;
- sog'liqni saqlash tizimini rivojlantirish;
- ilg'or sog'liqni saqlash tashkilotlarining siyosatini yurgazish va tashkil etish.

WHO ning Ustaviga (Konstitutsiyasi) binoan uning vazifalariga

eng avvalo oziq-ovqat, dori, biologik va boshqa mahsulotlar uchun xalqaro standartlarni ishlab chiqish kiradi. Uning me'yoriy hujjatlari majburiy hisoblanmaydi, balki ulardan foydalanish xarakteri milliy darajada, ya'ni WHO ga a'zo har bir davlatning qaroriga ko'ra majburiy, tafsiiya darajasida hal etiladi. Tashkilot takliflar, uslubiy ko'rsatmalar va olib borilgan ishlar yuzasidan ma'ruzalar tayyorlaydigan ekspertlar qo'mitalarining ishlarini tashkil etadi va rahbarlik qiladi.

DV uchun ishlab chiqilgan talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiya) uchun taklif etilgan tashkilot materiallaridan GMP va GCP qoidalari, farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish tartib - qoidalari bo'yicha takliflar, turg'unligi va bioekvivalentlikni o'rganish bo'yicha uslublar, dori vositalarini ishlab chiqarish korxonalari va ularni tarqatish yo'llarini inspeksiya (tekshiruv) dan o'tkazish, Xalqaro farmakopeyalar, xalqaro biologik standartlarni tuzish kabi faoliyatini alohida e'tiborga loyiq deb takidlash joiz.

2.2. Insonlar uchun qo'llaniladigan dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan texnik talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) bo'yicha Xalqaro konferensiya (ICH)

Butun dunyoda farmatsevtik ishlab chiqarishda globallashtirish jarayonining rivojlanib ketishi, turli davlatlardagi har xil milliy standartlarning mavjudligi dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishni qiyinlashishiga olib keldi va bu 1989-yilda WHO ning Parijda dori vositalarini tartibga solish bo'yicha bo'lib o'tgan konferensiyasida mazkur masala o'z yechimini topishiga sabab bo'ldi. 1990-yilda AQSH, Yevropa hamjamiyati (YeH) va Yaponiya davlatlari agentligining tartibga solish organlari namoyondalari va ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasi tomonidan garmonizatsiyalash bo'yicha Xalqaro konferensiya – ICH tashkil etildi (www.ich.org) (ICH Jenevadagi farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Xalqaro federatsiyasi shtab-kvartirasida joylashgan).

Bugunga kunga kelib ICH tarkibiga 6 ta a'zo, 3 ta nazoratchi (ovoz berish huquqiga ega emas) va farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Xalqaro federatsiyasi (IFPMA) kirgan.

ICH boshqaruv organida YeH, AQSH va Yaponiyadan ikkitadan vakil, bittasi davlatning nazorat organi tomonidan, ikkinchisi esa mazkur davlatning innovatsion farmatsevtika ishlab chiqaruvchilari assotsiatsiyasi tomonidan faoliyat yurgazadilar. Shuning uchun ushbu tashkilotni ba'zida "uch tomonlama tashabbus" deb ham ataladi.

1. YeH dan:

- dori-darmonlarni baholash bo'yicha Yevropa agentligi (EMA);
- farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasining Yevropa federatsiyasi (EFPIA);

2. AQSHdan:

- dori vositalari va oziq-ovqat mahsulotlari bo'yicha Adminstratsiyasi (FDA);
- AQSH farmatsevtika ishlab chiquvchi va ishlab chiqaruvchilari assotsiatsiyasi (PhRMA);

3. Yaponiyadan:

- Yaponiya SSV (MHW)dori vositalari va tibbiy texnika, mehnat va ijtimoiy masalalar bo'yicha Agentligi va sog'liq sohasi bo'yicha Milliy ilmiy instituti;
- Yaponiya farmatsevtik ishlab chiqaruvchilar assotsiatsiyasi (JPMA).

ICH ning kuzatuvchilariga WHO, erkin savdo qilish Yevropa Assotsiatsiyasi va Kanada SSV kiradi.

Bugungi kunga kelib ICH rahbariyati quyidagi 4 ta asosiy yo'nalish bo'yicha faoliyat yuritmoqda:

- havfsizlik – S (Safety, безопасность)
- samaradorlik – E (Efficacy, эффективность)
- sifat – Q (Quality, качество)
- tohalararo hujjatlar – M (междисциплинарные документы)

ICH ning asosiy maqsadi:

- inson, biologik va material resurslardan tejamkorlik bilan foydalanish;

- innovatsion preparatlarni tatbiq etish jarayonidagi qiyinchiliklarni bartaraf etish;

- sifat, samaradorlik va havfsizlikni ta'minlashga rioya qilgan holda yangi dori vositalardan ko'proq foydalanishni amalga oshirish.

ICH ning vazifalari:

- dori vositalarini amaliyotga tezlik bilan kirib kelishini va bemorlarga tez yetib borishini ta'minlash maqsadida tartibga soluvchi organlar va ishlab chiqaruvchilar o'rtasida konstruktiv dialog olib borish maqsadida forumlar tashkil etish (dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishdagi farqlar);

- dori vositalarining monitoringini olib borish va uyg'unlashgan (garmonizatsiya) texnik talablarni yangilash;

- uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) yordamida terapiya va yangi texnologiyalarni rivojlantirish maqsadida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish texnik talablardagi farqni olib tashlash;

- uyg'unlashtirilgan (garmonizatsiyalash) yo'riqnomalarni tushuntirish va tarqatish;

- talablarni umumlashtirish.

Insonlar uchun dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan texnik talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) texnik muhokamalar, Davlat nazorati, ICH doirasidagi konsultatsiyalar, matnlarni tayyorlash va tasdiqlash, ICH qarorlarini milliy organlar tomonidan qabul qilinishi orqali amalga oshiriladi. ICH doirasida dori vositasining havfsizligini - klinikagacha bo'lgan sinovlar (zaharlilik, kanserogenlik, farmakokinetika, toksikokinetika, reproduktiv zaharlilikni o'rganish), klinik sinovlarni o'tkazish bo'yicha rejalarni tuzish, havfsizlik monitoringini olib borish, klinik sinovlarni o'rganish rejasini tuzish va nazorat qilishda kommunikatsiya muammolari (faolliligi) va sifat (turg'unlikni o'rganish, analitik usullar validatsiyasi, yot moddalarga sinovlar o'tkazish, farmatsevtik ishlab chiqarish va spetsifikatsiya) kabi savollarga yechim topiladi.

Q1A(R): tayyor mahsulot va yangi substansiyalarning turg'unligini o'rganish;

Q1V: tayyor mahsulot va yangi substansiyalarning yorug'likka turg'unligini o'rganish;

Q1S: yangi dozalangan dori shakllarining turg'unligini o'rganishga qo'yilgan talablar;

Q1D: tayyor mahsulot va yangi substansiyalarning turg'unligini o'rganishda natijalarni tuzish va guruhlariga ajratish bo'yicha ko'rsatmalar;

Q1E: turg'unligini o'rganish bo'yicha olingan ma'lumotlarni baholash;

Q1F: klinikalarda ro'yxatdan o'tkazish uchun turg'unligini o'rganish bo'yicha olingan ma'lumotlar bo'yicha hisobot;

Q2A: Analitik usullar validatsiyasi: atamalar va terminlar;

Q2V: Analitik usullar validatsiyasi – metodologiya;

Q3A(R): yangi substansiyalar tarkibida yot moddalarni aniqlash bo'yicha ko'rsatmalar;

Q3V(R): yangi substansiyalar tarkibida yot moddalarni aniqlash;

Q3S: erituvchilar (yot aralashmalar) ning qoldiq miqdorini aniqlash;

Q4: Farmakopeyalarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiya);

Q6A: spetsifikatsiyalar: kimyoviy substansiyalar. Substansiyalar uchun mezonlar(критерии приемлемости) va sinovlardan o'tkazish usullari;

Q6V: spetsifikatsiyalar: biotexnologik substansiyalar. Biotexnologik substansiyalar uchun mezonlar(критерии приемлемости) va sinovlardan o'tkazish usullari;

Q7A: Faol farmatsiyevtik ingridiyentlar (активные фармацевтические ингредиенты) yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti.

ICH Q10- maqsadlari:

- "Mahsulotning bozordagi aylanmasi"- ishlab chiqarish, iste'molchi talablarini ta'minlash (регистрационное досье)
- mahsulot sifati va nazoratning jarayonga nisbatan holati
- yaxshilanishlarning uzluksizligi ta'siri

- GMP talablarining ICH bilan bog'liqligi.
Dori vositalari sifatini nazorat qilish
- ICH Q9 (управление рисками качества) «Sifat: mahsulot ishlab chiqarish va iste'molchiga yetib borguncha bo'lgan jarayonni talabga javob berish darajasi» (ICH Q6A)
- ICH Q6A «Talablar: bemorlar kutayotgan natijalarni beradigan talablar va mahsulot ishlab chiqarish va iste'molchiga yetib borguncha bo'lgan jarayonga qo'yilgan talablar».
- ICH Q6A «Sifat: qo'llanishga tavsiya qilingan dori moddasi va dori preparatining yaroqliligi».

Shunday qilib, ICH doirasidagi uslubiy qo'llanmalarни tuzishda asosan WHO, Yaponiya, Yevropa ittifoqi davlatlari va AQSH ning klinik sinovlarni o'tkazish bo'yicha qoidalardan (GSP) foydalanilgan va unda mazkur hujjatlarning uyg'unlashuvi o'z ifodasini topgan.

2.3. Standartlash bo'yicha xalqaro tashkilot (ISO)

Standartlash bo'yicha Xalqaro tashkilot (**International Organization of Standardization- ISO**) (www.iso.org) Birlashgan millatlar tashkiloti (OON) tomonidan 1946-yil oktabr oyida tashkil etilgan.

Uning asosiy vazifasi – xalqaro savdo-sotiq va ilmiy-texnikaviy taraqqiyot rivojlanishiga ko'maklashadigan xalqaro standartlarni (tavsiyanomalar) ishlab chiqish. Jami ISO tarkibida 100 qo'mita-a'zolar, ulardan tashqari a'zo-muxbirlari bor (rivojlanayotgan mamlakatlar uchun). Xalqaro standartlarni (tavsiyanomalar) ishlab chiqish uchun qator komissiya va qo'mitalar tashkil etilgan va tasdiqlangan Bularga:

- Xalqaro elektrotexnika komissiyasi (MEK) tibbiyot elektrotexnika vositalarining havfsizligini belgilab beradigan standartlarni ishlab chiquvchi qo'mita.
- Me'yorlashtirish bo'yicha Yevropa qo'mitasi (EKN);
- Elektrotexnikaviy me'yorlashtirish bo'yicha Yevropa qo'mitasi (EKEN);

- Sifatni nazorat qilish bo'yicha Yevropa tashkiloti (EOKK) va boshqalar kiradi.

MEK va ISO da jami tashkil etilgan:

Tibbiyot mahsulotlarini standartlash bo'yicha 14 texnika qo'mitasi; sekretariatlar – 7 tasini Germaniya, 3 – AQSH, 2 – Buyuk Britaniya, 1–Shvetsiya va 1– Daniya olib boradi.

ISO ilk bor 1987-yil Britaniya standarti 5750 asosida ISO 9000 sifat tizimi bo'yicha xalqaro standartini ishlab chiqdi. 1994, 2000 va 2008-yil mazkur standart qayta ko'rib chiqildi va unga standart sifatida emas balki sifat menejmenti tizimi (SMT) sifatida qaraladigan bo'ldi.

ISO ning tashkiliy tizimi rahbar organlar va. texnik qo'mitalardan iborat. Rahbar organlarga General assambleya va kengash kirsa, texnik qo'mitalarga texnik rahbar byuro, komitetlar osti va texnik konsultativ guruhlar kiradi.

ISO 9000 seriya qoidalarini 190 tadan ortiq mamlakatlar qabul qilgan. ISO 9000 seriya qoidalari mahsulotning hayotiy davrining barchasini o'z ichiga olib, unda sifatga qo'yiladigan talablar iste'molchining shaxsan ishtirokida ishlab chiqiladi. Sifatni ta'minlashning an'anaviy usullarida sifat bilan bog'liq bo'lgan muammolarni turli xil tuzatishlar kiritish yordamida hal etilar edi. Endilikda mazkur qoidalarga muammolarni yechish bo'yicha talablar kiritildi.

Shuningdek, audit jarayoniga ham o'zgartirishlar kiritildi. Agar avvalari auditorning vazifasi faqatgina sifatning qo'yilgan standartda keltirilgan talablarga mos kelishini tekshirishdan iborat bo'lsa, endilikda ISO standartlarining yangi tahririda SMT tarkibiga sifatni doimiy ravishda mukammallashtirish jarayonini kiritib borish talab etiladigan bo'ldi. Shunday qilib, auditor faqatgina sifatning qo'yilgan standartda keltirilgan talablarga mos kelishini tekshiribgina qolmay, balki olingan natijalarni tahlil etib, doimiy ravishda sifatni oshirib borish ustida ham o'ylashi talab etildi.

Bugungi kunda yangi ISO 15378:2006 hujjat ishlab chiqildi. Mazkur standart farmatsevtika sohasi ekspertlari ishtirokida ishlab chiqilgan bo'lib, u sifat menejmenti ISO 9001:2000 va tibbiyot mahsulotlarini ishlab chiqish, ishlab chiqarish va birlamchi o'ram materiallarni yetkazib berish bo'yicha GMP tamoyillarini o'z ichiga olgan.

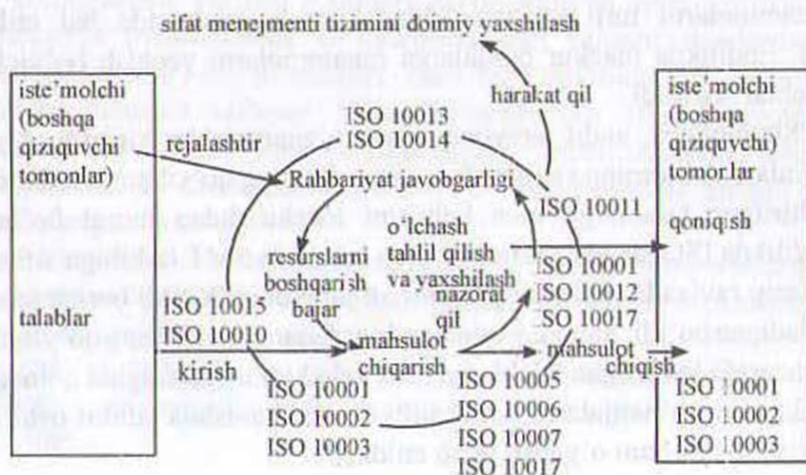
ISO 9000 – 3 ta asosiy standart va turli xil rahbar yo'riqnomalarni o'z ichiga oladi.

- ISO 9000:2005 Sifat menejmenti tizimi – Asosiy qoidalar va lug'at;

- ISO 9001:2008 Sifat menejmenti tizimi – talablar (sertifikatlashtirish uchun qo'llaniladigan xalqaro standart);

- ISO 9004:2009 Sifat menejmenti tizimi – faoliyatni yaxshilash bo'yicha takliflar (doimiy yuqori yutuqlarga erishish uchun tashkilot rahbariyati sifat menejmenti tizimidan qanday foydalanish kerakligi ifodalangan).

ISO 9004:2009 da ICHQ10 dan foydalanish takliflari berilgan bo'lib, uning asosida PDCA (Plan-reja, Do-bajar, Check-tekshir va Act - harakat qil (vozdeystvuy)) majmuasi yotibdi.



ISO standarti va GMP qoidalarini taqqoslash jadvali

№	Tavsifi	GMP	ISO	qislatma
1.	Foydalanishning majburiyligi	majburiy, standartning qonun (direktiva) tomonidan belgilab berilgan davlatlarda	majburiy emas	faramatsevtik mahsulot sifatini davlat tomonidan muvofiqlashtirishda (сертификация) GMP to'g'ri keladi
2.	Ishlatilish sohasi	faqat faramatsevtika ishlab chiqarish sohasiga tegishli va aniq tarifga ega	ishlab chiqarishning barcha sohasiga tegishli	
3.	Asosiy maqsadi	dori vositalarining sifati va turg'unligini ta'minlash	jarayonlar va mahsulot turini (assortiment) doimiy ravishda takomillashtirish	CMP qoidalarida, asosan ishlab chiqarishning turg'unligi ko'zda tutilgan
4.	Dori vositalarining sifati va turg'unligini isbotlash uchun qo'llanilishi	asosiy qo'llanilishi	ishlatilmaydi	
5.	Dori vositalarining sifatini isbotlash uchun sertifikatlash-tirish tizimidan (декларирование) 3-tomon sifatida foydalanish	foydalaniladi	foydalanilmaydi	
6.	Sertifikat beruvchi tashkilot	akkreditlash-tirish yoki/ va davlat organlari tomonidan berilgan attestatga ega bo'lgan turli mulkiylik turiga ega bo'lgan	akkreditlashtirish organlari tomonidan berilgan attestatga ega bo'lgan	
7.	Ishlab chiqarishning standart talablariga mos kelishini tekshirish	sertifikatlashtirish organlari va davlat inspektorlar tomonidan o'tkaziladi	faqat sertifikatlashtirish tomonidan o'tkaziladi	
8.	O'zaro almashtirish	yo'q	yo'q	

2-jadvalning davom

9.	Sertifikatni olishdan maqsad	dori vositalarining sifati va turg'unligini isbotlash, raqobatbardoshligi	Raqobatbardoshlik torxoni	ISOstandarti GMP standartini to'ldiradi va ishlatishni chiqarishning moliyaviy, umumrahbariy va xo'jalik faoliyatini yaxshilaydi
10.	Me'yoriy talablarga nisbatan sifati past bo'lgan mahsulotni ishlab chiqarish	mumkin emas	mumkin	
11.	Standartda rasmiyatchilikning mavjudligi	juda kam	tor	

2.4. Farmatsevtik inspeksiylar (GMP bo'yicha inspektorlar bo'yicha hamkorlik konvensiyasi (PIC)

Mazkur Konvensiya 10 ta Yevropa davlatlari va Avstraliyaning Sog'liqni saqlash milliy organlari tomonidan 1970-yilda imzolangan PIC ning asosiy maqsadi:

- GMP bo'yicha inspeksiylalarni o'zaro tan olish;
- GMP talablarini uyg'unlashtirish;
- farmatsevtik inspeksiylar tizimining bir xilligini ta'minlash;
- GMP inspektorlarini tayyorlash;
- ma'lumotlar bilan almashish;
- o'zaro ishonch.

O'tgan asrning 90-yillar boshlarida Yevropa ittifoqi va PIC o'rtasida kelishmovchiliklar yuzaga keldi. Bunga sabab PIC a'zosi bo'lgan ba'zi Yevropa ittifoqi davlatlariga Konvensiyaga a'zo bo'lmoqchi bo'lgan Yevropaga kirmagan davlatlar bilan bitirish tuzishga ruxsat berilmadi. Bu vaqtda mazkur davlatlar bilan bitirish huquqi faqat PIC a'zosi bo'lmagan Yevropa Komissiyasiga berilgan edi. Shuning uchun PIC ni kengaytirish maqsadida 1992-yilda farmatsevtik inspeksiylar bo'yicha hamkorlik sxemasi PIC/S tuzildi. PIC/S tarkibiga davlatlar emas balki GMP qoidalariga rioya qilishni ta'minlovchi PIC/S a'zosi bo'lgan 26 ta davlatning inspektorlari kirdi.

PIC/S ning maqsadi:

- GMP bo'yicha inspeksiyalar sohasidagi mas'ul davlat organlari o'rtasidagi o'zaro hamkorlikni mustahkamlash;
- mas'ul davlat organlari o'rtasida ma'lumotlarni taqdim etish va tajriba almashish;
- GMP inspektorlari va ekspertlarini tayyorlashni muvofiq-lashtirish;
- dori vositalarini ishlab chiqaruvchilarni inspeksiyalash jarayonlari va texnik standartlari, shuningdek dori vositalari sifatini nazorat qilish laboratoriyalaridagi nazoratni uyg'unlashtirish va takomillashtirish;
- GMP ni rivojlantirish, uyg'unlashtirish va qo'llab-quvvatlashda ko'maklashish;
- global uyg'unlashtirish maqsadida ekvivalent standartlar va jarayonlar hisobiga mas'ul davlat organlari o'rtasida kooperatsiyani kengaytirish.

PIC/S dori vositalarini ishlab chiqaruvchi korxonalarning GMP talablariga javob berishini tekshiruvchi davlat organlarini inspeksiyalovchi nufuzli xalqaro organ bo'lib, inspeksiyalash tizimi, GMP talablariga mos kelishi haqida xulosa berish; qonuniy talablarning bajarilishi yuzasidan nazoratni, shuningdek inspektorlar va ekspertlarni tayyorlashni ta'minlaydi.

3-jadval

PIC va PIC/S farqlovchi tomonlari

Ko'rsatkich	PIC	PIC/S
qabul qilingan shakli	konvensiya	sxema (tizim)
davlatlarning hamkorlik shakli	rasmiy shartnoma	tasdiqlanmagan shartnoma (norasmiy)
huquqiy status	bor	yo'q
hamkorlik obyektlari	mamlakatlar	sog'liqni saqlash tashkilotlari
asosiy maqsadi	GMP talablari bo'yicha tekshirishlarni tan olish	ma'lumotlar almashinuvi

2.5. Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti – GMP - Good Manufacturing Practice

GMP – bu sifatni ta'minlash tizimining bir qismi bo'lib, mahsulotni doimiy ishlab chiqarilishini va sifat standartlari asosida nazorat etilishini ta'minlaydi. GMP qoidalari birinchi navbatda haqiqiy bir farmatsevtik ishlab chiqarishda bo'lishi mumkin bo'lgan va tayyor mahsulotning nazorat partiyalarini tekshirishlar yordamida yo'qotib bo'lmaydigan havf-xatarni kamaytirishga qaratilgan.

GMP ning ilk qoidalari 1963-yilda AQSH da qabul qilingan va tatbiq etilgan. Unga ko'ra:

- dori vositasi sifati tayyor mahsulot tahlili orqaligini ta'minlanmaydi;
- u dori vositasini ishlab chiqarish jarayonida ta'minlanishi lozim;
- bu jarayonni nazorat qilish lozim;
- GMP farmakopeyaviy nazoratni oshiradi.

Ya'ni GMP bu:

- faqtgina eng yaxshi mahsulotlarni ishlatish;
- o'z vazifalarini to'liq va siddiqdan ado etadigan yuqori malaka xodimlar;
- sifatni ta'minlash;
- bajarilishi lozim bo'lgan jarayonlarni rasmiylashtirish, ular asosida bajarish va nihoyat bajarilgan ishlarni rasmiylashtirish;
- hujjatga mos ravishda sifatli mahsulotni ishlab chiqarish kafolatini beruvchi texnologiyalardan foydalanish;
- havf-xatarning oldini olish;
- tozalik va gigiyenaga amal qilishdir.

Bugungi kunda GMP qoidalaridan 40 tadan ortiq mamlakatlar foydalanmoqdalar va 140 taga yaqin mamlakatlar tan olganlar. Ishtirokchi mamlakatlarning mahalliy GMP qoidalari ham mavjud. «Соглашения по фарм контролю» (GMP PIC), Yevropa Ittifoqi davlatlarining GMP qoidalari (GMP EU), GMP ASEAN (Janubiy sharqiy Osiyo davlatlari ishtirokchilarning Assotsiatsiyasi).

shuningdek WHO ning xalqaro talablari (**GMP WHO**) shular jumlasidandir.

GMP elementlari DV hayotiy davrining barcha bosqichlarida tatbiq etilmoqda, ya'ni yaxshi laboratoriya amaliyoti GLP- Good Laboratory Practice, G(Q)CLP- Good (Quality) Control Laboratories Practice, GCP -Good Clinical Practice – yaxshi klinika amaliyoti, GDP-Good Distribution Practice – yaxshi ulgurji savdo amaliyoti (распределение), GSP // GTDP – // Good Storage Practice // Good Trade and Distribution Practice – yaxshi saqlash, sotish va distributsiya amaliyoti, GPP – Good Pharmaceutical Practice – yaxshi farmatsevtika amaliyoti(apteka), GRP – Good Regulation Practice– yaxshi tartibga solish amaliyoti, GEP – Good Education Practice– yaxshi ta'lim olish amaliyoti va GxP– Good X Practice (kodekslar standarti).

GMP talablari asosida ishlab chiqarishning qat'iy nizomlari:

- GMP talablari asosida dori preparatlarini ishlab chiqarish (sifatini nazorat qilish, sifat xatoliklari boshqaruvi) orqali dori vositalari sifatini ta'minlash;
- sifat standartlari asosida mahsulot ishlab chiqarilayotganligi va nazorat qilinayotganligini bildiradigan, sifatni ta'minlovchi tizim mavjudligi.

GMPEU (EMEA)–PIC/S talablari-(Directive 2003/94/EC) (PE-009, Part I)

I qism. Dori vositalarini ishlab chiqarishdagi asosiy talablar:

- sifat boshqaruvi (Quality Management)
- xodimlar (Personal)
- jihozlar va joy (Premises and equipments)
- hujjatlashtirish (Documentation)
- texnologik jarayon (Production)
- sifatni nazorat qilish (Quality Control)
- shartnoma asosida ishlash (Contract manufacture and analysis)
- reklama qilish (Complains and product recall)
- ichki nazorat (Self Inspection)

II qism. Dori vositalari ishlab chiqarishda faol farmatsevtik tarkibga qo'yilgan talablar (API):

sifat boshqaruvi (*Quality Management*)

- sifatni ta'minlash
- ishlab chiqarishga qo'yilgan talablar (GMP)
- mahsulot sifati tahlili
- sifat menejmenti (yo'l qo'yilishi mumkin bo'lgan xatoliklar)

xodimlar (*Personal*)

- umumiy talablar
- asosiy xodimlar
- malakasini oshirish
- xodimlar gigiyenik talablari

jihozlar va joylar (*Premises and equipments*)

- joy
- umumiy talablar
- ishlab chiqarish zonasi
- saqlash zonasi
- sifatni nazorat qilish zonasi
- qo'shimcha zonalar
- uskunalar

Hujjatlashtirish (*Documentation*)

- umumiy talablar
- zaruriy hujjatlashtirish
- spetsifikatsiyalar
- ishlab chiqarish texnologiyasi va texnologik instruksiya
- qadoqlash instruksiyasi
- ishlab chiqarilgan seriya bayonnomasi

Texnologik jarayon (*Production*)

- umumiy talablar
- validatsiya
- xomashyo
- oraliq texnologik jarayon va qadoqlanmagan mahsulot
- qadoqlash materiallari
- qadoqlash jarayoni

- tayyor mahsulot
- sifatsiz va qaytarilgan mahsulotlar

Sifatni nazorat qilish (*Quality Control*)

Sifatni nazorat qilish laboratoriyasi talablari

- hujjatlashtirish
- namuna olish
- tahlil o'tkazish
- barqarorligini o'rganish

Shartnoma asosida ishlash (*Contract manufacture and analysis*)

- buyurtmachi
- ijrochi
- shartnoma

Reklama qilish va so'rovlar (*Complains and product recall*)

- tamoyil
- reklama qilish
- so'rovlar

Ichki nazorat (*Self Inspection*)

Tamoyilari

GMP WHO (WHO, TRS № 908, 2003) talablari

- dori ishlab chiqarishda sifat boshqaruvi
- sifatni ta'minlash
- farmatsevtik preparatlarni talablar asosida ishlab chiqarish
- sanitariya va gigiyena
- kvalifikatsiya va validatsiya
- reklama qilish
- mahsulot to'g'risida so'rovlar
- shartnoma asosida ishlab chiqarish va nazorat tahlilini o'tkazish
- Ichki nazorat va audit
- xodimlar
- malaka oshirish
- xodimlar gigiyenasi
- joy
- uskunalar
- xomashyo va mahsulot bilan muomala

- hujjatlashtirish
- ishlab chiqarish jarayonining asosiy qoidalari (технологический процесс)

Mavzu yuzasidan savollar

1. *Dori vositalari muomalasi sohasida hujjatlarni tartibga solish bo'yicha Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti roli qanday?*
2. *Dori vositalari sifatini ta'minlashda xalqaro standartlar GMP qoidalarini aytib bering.*
3. *GMP talablari asosida ishlab chiqarishning qat'iy nizomlarini keltiring.*
4. *Dori vositalari sifatini ta'minlashda xalqaro standartlar va ICH tavsiyalarini ayting.*
5. *Tayyor mahsulot va yangi substansiyalarning turg'unligini o'rganishda ICH tavsiyalari qanday?*
6. *Dori vositalari sifatini ta'minlashda xalqaro standartlar va ISO talablarini ayting.*
7. *Farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) bo'yicha hamkorlik konvensiyasi-PIC vazifasini ayting.*
8. *Farmatsevtika sohasiga xalqaro standartlarni joriy etishni muvofiqlashtirish bo'limi va uning vazifalarini ayting.*

3 - BOB. FARMATSEVTIK MAHSULOTLARNI RO'YXATDAN O'TKAZISH. XALQARO TAJRIBA

Dori vositalarini ishlab chiqish, ularning xususiyatlarini (fizik-kimyoviy, farmakologik) o'rganish, ishlab chiqarish, sotish va b. sohadagi globallashuv jarayonlari dori vositalari havfsizligi, faolligi va sifatiga qo'yilgan xalqaro talablarning kuchayishiga, shuningdek uyg'unlashuviga olib kelmoqda.

Farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish dori bozorining barcha ko'rsatkichlari bo'yicha muvofiqlashtirishda asosiy vazifalardan biri bo'lib hisoblanadi: ruxsat etilgan vositalar ro'yxati, ularning faolligi, havfsizligi va sifati, vrachlar va bemorlar uchun yo'riqnomalar va b. Farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazishning hozirgi kundagi asosiy maqsadi ishlab chiqaruvchining bergan ma'lumotlari asosida mazkur mahsulotni bozorga chiqarishga ruxsat berish kabi muammoni hal etishdan iborat va u GMP qoidalari bilan uzviy bog'langan.

WHO ning ma'lumotlariga ko'ra ko'pgina davlatlar farmatsevtik mahsulotlar muomalasi sohasida kuchli nazorat tizimiga ega.

3.1. Farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish

Farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish quyidagi vazifalarni o'z ichiga olgan: huquqiy asosi, qayd etish siyosati, ro'yxatdan o'tkazish talabnomasining turlari va hajmi, ro'yxatdan o'tkazish uchun tayyorlanadigan hujjatlarni rasmiylashtirishi bo'yicha uslubiy ko'rsatmalar, ro'yxatdan o'tkazish jarayoni, ro'yxatdan o'tkazgandan keyingi o'zgartirishlar va ro'yxatdan o'tkazuvchi tashkilot.

Hugungi kunda dori vositalarini qayd etish jarayoni quyidagi vazifalarni o'z ichiga oladi:

- 1) qonuniy asoslari;
- 2) qayd etish siyosati;
- 3) ro'yxatdan o'tkazish uchun talabnoma turlari va ko'rinishi;
- 4) qayd etish uchun to'plangan hujjatlarni tayyorlash bo'yicha uslubiy ko'rsatmalar;
- 5) qayd etish jarayoni;
- 6) ro'yxatdan o'tgandan keyingi o'zgartirishlar;
- 7) qayd etuvchi organ.

Mazkur ketma-ketliklarni amalga oshirishda ma'lum hududiy va milliy farqlar ham mavjud, masalan, Amerika, Yevropa va boshqa mustaqil (Norvegiya, Avstraliya va b.) modellarni olish mumkin. Ba'zi davlatlarda ushbu jarayon farmatsevtik mahsulotlarni litsenziyalash, ba'zilarida – ularni sotish yoki olish uchun ruxsat berish, yoki maqullash (AQSH) deyiladi. Yevropada bu jarayon milliy va hududiy bosqichlarda amalga oshiriladi va YeH davlatlarining barchasiga taalluqli bo'lib, uni mustaqil ekspertlar amalga oshiradi.

Dori vositalarini qayd etishning qonuniy asoslari. Dori vositalarini qayd etish jarayoni dori vositalari to'g'risidagi qonunlarning markaziy qismini tashkil etadi. Davlat dori vositalarini sotish va tarqatishni, shuningdek qaysi dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish kerakligini tartibga soladi. Rivojlangan mamlakatlarda ro'yxatdan "dori vositasi" emas balki "farmatsevtik (yoki dorivor) mahsulot", ya'ni ma'lum ishlab chiqaruvchining tayyor dori vositasi o'tkaziladi. Substansiyalar esa ro'yxatdan o'tkazilmaydi, ammo farmakopeya talablari (yoki master-fayl) asosida baholanadi. Qonunda qayd etish organlarining vazifalari, qayd etish hujjatlari va ularga qo'yilgan talablar, ularni ko'rib chiqish qoidalari va muddatlari belgilangan bo'ladi.

Dori vositalarini qayd etish siyosati. Dori vositalarini qayd etish siyosati dori vositalari to'g'risidagi qonunlarda belgilab berilgan. Bu siyosat liberal (YeH davlatlarida kabi) yoki cheklovchi bo'lishi mumkin. Masalan, Yevropa direktivalariga ko'ra dori vositasi faqat faolligi, havo'sizligi yoki sifati bo'yicha talablarga to'g'ri kelmasa qaytarilishi mumkin. Boshqacha aytganda, dori vositasining

farmatsevtik bozorda xuddi shunday o'xshashi bo'lganligi yoki narxi balandligi sababli ro'yxatdan o'tkazmasligi mumkin emas (bunday davlatlarda qayd etilgan dori vositalarining soni 25–25 mingtani tashkil etadi). Norvegiyada esa faqatgina yangi original dori vositalari ro'yxatdan o'tkaziladi (qayd etilgan dori vositalarining soni 5 mingga).

Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish uchun talabnoma turlari va ko'rinishi. Bugungi kunda qayd etish organlarida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish maqsadida talabnomaning 3 xil ko'rinishi mavjud:

- to'liq talabnoma (innovatsion yoki original preparat uchun);
- qisqartirilgan talabnoma (djeneriklar uchun);
- qayd etilgan preparat talabnomasiga o'zgartirishlar yoki qo'shimchalar.

Djeneriklar uchun qayd etish jarayoni qisqartirilgan ko'rinishda amalga oshiriladi va odatda "havfsizlik" va "faollik" bo'yicha hujjatlar talab etilmaydi. Taqdim etilayotgan hujjatlar to'plami "ro'yxatdan o'tkazish uchun dose – регистрационное досье" deb yuritiladi. Ro'yxatdan o'tkazish uchun dose 4 ta asosiy bo'limlardan iborat: "rezyume dose- dose rezyumesi"(mahsulot va uni ishlab chiqaruvchi to'g'risida ma'lumot), "sifat"(mahsulotning fizik, kimyoviy va farmakologik xususiyatlari, ishlab chiqarish va nazorat to'g'risida ma'lumotlar), "havfsizlik"(klinikagacha bo'lgan sinovlar, hayvonlarda yoki b. o'rganilgan tibbiy-biologik xususiyatlar) va "faollik" (klinik sinovlar natijalari).

Hozirgi kunda ICH talablari asosida "Umumiy texnik hujjat" (общий технический документ-CTD Директива евросоюза 2003/63/EC от 25 июля 2003 г) ishlab chiqilgan.

"Umumiy texnik hujjat"(CTD) 5 moduldan tashkil topgan:

- 1-modul – hududiy adminstrativ ma'lumot;
- 2-modul – sifat, klinikagacha va klinika bo'yicha rezyume va umumlashtiruvchi ma'lumot;
- 3-modul – "sifat" bo'limi;
- 4-modul – klinikagacha bo'lgan sinovlar to'g'risida hisobot;

5-modul – klinik sinovlar to'g'risida hisobot.

Shu yerda rezyume va umumlashtiruvchi ma'lumot to'g'risida aytib o'tish joiz. Rezyume mustaqil ekspert tomonidan tuziladi va imzolanadi, unda ro'yxatdan o'tkazish maqsadida ma'lum bo'lim ma'lumotlarining yaroqliligini baholash natijalari keltirilgan bo'ladi. Umumlashtiruvchi ma'lumot esa ariza bergan tashkilot tomonidan ishlab chiqiladi va bunda dose tarkibi umumlashtiriladi.

Qayd etish uchun to'plangan hujjatlarga talablar. Qayd etish uchun to'plangan hujjatlarning tarkibi va hajmi, shuningdek tayyorlash bo'yicha uslubiy ko'rsatmalar ko'pgina davlatlarda qonunosti aktlarda belgilagan bo'ladi. Mazkur talablar sifat tizimining muhim elementlaridan hisoblanadi. Ro'yxatdan o'tkazish uchun dose (регистрационное досье – RD) tayyorlangan hujjatlarini tekshirish, ro'yxatdan o'tkazish jarayonini yengillashtiradi va tezlashtiradi.

Talablarni 2 ta toifaga bo'lish mumkin:

1) bor bo'lgan ma'lumotlar (ishlab chiqarish jarayonining bayoni, tatqiqotlarni (turg'unlik, biosamaradorlik, farmakologik, toksikologik va b.) olib borish uslublari va ularning natijalari keltirilgan;

2) YeH ning instruktiv-uslubiy ko'rsatmalari. Ular bir qancha bo'limlarda (A.I.S va D) yoritilgan bo'lib, o'nlab hujjatlarni o'z ichiga olgan. Mazkur hujjatlarda yangi preparatlarning farmatsevtik, farmakologik, ekologik va klinik tatqiqotlar muammolari, shuningdek ishlab chiqarishga tayyorlash va sifatni ta'minlash kabi masalalar yoritilgan bo'ladi.

Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish jarayoni. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish jarayoniga taqdim etilayotgan hujjatlarni ko'rib chiqish qoidasi va muhlati, to'liq talabnoma (innovatsion yoki orginal preparat uchun), qisqartirilgan talabnoma (djeneriklar uchun), qayd etilgan preparat talabnomasiga o'zgartirishlar yoki qo'shimchalar kiritish, apel'atsiya mexanizmining mavjudligi, qayd etish to'lovlari va boshqa elementlarni kiritish mumkin.

Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishda ba'zida qisqartirilgan

jarayoni qo'llaniladi, bunda dori vositasining farmatsevtika bozorida tezlik bilan paydo bo'lishi tibbiyot yoki sotsial amaliyotda muhim ahamiyatga ega bo'ladi. Bunday dori vositalari uchun ro'yxatdan o'tkazishning barcha bosqichlarida ushlanib turishlar olib tashlanadi, klinik sinovlarning 3-fazasi tugallanmasdan sotish huquqi beriladi. Ushbu holatda klinik sinovlarning 3 -fazasi 4-fazaga aylanadi.

Talabnomalarni ko'rib chiqish tashqi ekspertlar va nazorat tizimi tomonidan amalga oshiriladi. AQSH da bunday ishlar ni davlat organlari amalga oshiradi. Ba'zan taqdim etilayotgan hujjatlar to'plami bir necha nusxalarda bo'ladi va bunda ular turli rangdagi jildlarga joylashtiriladi. Masalan, spetsifikatsiyalar va analitik uslublar qizil rangdagi jildga, ishlab chiqarish bayoni – ko'k jildga, farmakologik – yashil rang va h.k. Bunday saralash registratsion organlarning texnik xizmatchilariga qulaylik yaratadi, ya'ni ularni rangiga qarab osongina taqsimlash imkoni bo'ladi: spetsifikatsiyalar – nazorat-tahlil laboratoriyalariga, ishlab chiqarish bayoni – GMP inspektorlariga va h.k. Shu tufayli bunday hujjatlarni tekshirish tezlashadi.

Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish jarayonida eng qiyin tomonlaridan biri bu talabnomalarni ko'rib chiqish muhlatidir. Belgilangan 6 oy muhlat o'zini oqlamadi, shuning uchun qayd etish jarayonini bosqima-bosqich ko'rib chiqish tizimi joriy etildi (talabnoma hujjatlarini ko'rib chiqish reglamenti – Yevropacha tizim), ya'ni har bir bosqichga alohida vaqt ajratiladi (jami 210 kun), yetishmayotgan hujjatlarni yetkazish uchun ketgan vaqt umumiy vaqtdan olib tashlanadi ("soatning to'xtab qolishi" tamoyili).

Ro'yxatdan o'tgandan keyingi o'zgartirishlar. AQSH va YeH davlatlarida sifatsiz mahsulotlarni chiqarish havfi va iste'molchiga havf tug'dirishi darajasiga qarab ruxsat etilgan o'zgartirishlarning aniq tasnifi keltirilgan.

YeH davlatlarida o'zgartirishlar 2 turga bo'lingan: muhim bo'lmagan I (A va B) jami 47 turi va II-muhim bo'lgan (yangi talabnoma talab etiladi). Bunday hollarda tartibga soluvchi organ bilan dastlabki ruxsat kelishib olinadi, muhim bo'lmagan hollarda esa to'g'ridan - to'g'ri o'zgartirish kiritiladi.

- Agar dori vositasi uchun yangi tarkib tanlangan bo'lsa, yangi talabnoma taqdim etiladi, yangitdan qayd etiladi va yangi shaxodatnoma beriladi, shaxodatnoma muhl原因 unga berilgan vaqtdan boshlab hisoblanadi.

- Muhim bo'lmagan o'zgartirish yoki qo'shimchalar uchun tartibga soluvchi organdan ruxsat olinadi va o'zgartirish uchun talabnoma taqdim etiladi. Bunda avvalgi qayd etish raqami qoladi va muhl原因 o'zgartirilmaydi.

- Muhim bo'lgan o'zgartirishlar haqida tartibga soluvchi organga xabar beriladi va agar organdan rad etish javobi olinmasa (masalan, 2 oy), unda o'zgartirishlar organning ruxsatisiz ham amalga oshiriladi.

- Unchalik muhim bo'lmagan o'zgartirishlar so'nggi xabarlarida keltiriladi va ular yillik hisobotlarga kiritiladi.

Ro'yxatdan o'tkazish organi. Rivojlangan mamalakatlar tajribasi va WHO ning tavsiyalariga ko'ra dori vositalarining ro'yxatdan o'tkazish organi SSV qoshida bo'lib, sohaga taalluqli bo'lgan barcha masalalarni o'z qo'liga olgan institut yoki agentlik ko'rinishidagi mustaqil organ bo'lishi kerakligini ko'rsatdi. Aksariyat hollarda mazkur nazorat organlarining nomi va vazifalari qonunlashtirilgan bo'lib, ularning budjeti parlament tomonidan tasdiqlanadi. Organning rahbari SSV dan ham yuqori darajada bo'lgan tashkilot tomonidan tayinlanadi va olib tashlanadi. Ya'ni SSV nazorat organining faoliyatiga ta'sir ko'rsata olmaydi.

Masalan, AQSH ning oziq-ovqat va dori mahsulotlari bo'yicha Adminstratsiyasini olaylik, 1988-yilda qonunda aniq ko'rsatib berildi, ya'ni Adminstratsiya amerika Departamenti (SSV) tarkibiga kiritildi, shu bilan birgalikda Adminstratsiya rahbari (komissar) Prezident tomonidan saylanib parlamentning yuqori palatasi (Senat) tomonidan tasdiqlanadigan bo'ldi, adminstratsiyaning budjeti esa Kongress tomonidan belgilandi. Xuddi shunday tizim farmatsevtik ishlab chiqarishi rivojlangan boshqa davlatlarda, jumladan Buyuk Britaniya, Fransiya, Shvetsiya, Avstraliya va b. mavjud.

SSV asosan organning faoliyati, talabnomalarni ko'rib chiqish muddatlari, qabul qilinayotgan qarorlar yuzasidan umumiy nazorat olib boradi, tibbiyotga kerak bo'lgan dori vositalarini qaytarilmasligi

va faolligi kam bo'lgan dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazmaslikni kuzatib turadi.

Dori vositasini qayd etish uchun taqdim etilayotgan hujjatlar konfendensial bo'lib, ularni hattoki farmakopeya qo'mitasi va komissiya ham ko'rishga yoki ekspertiza qilishga haqqi yo'q, garchi spetsifikatsiyalar loyihalarini tekshirishda tegishli mutaxassislar qatnashishlari mumkin. Shuning uchun organ xodimlari va tashqi ekspertlar tegishli shartnomalarni imzolaydilar.

3.2. AQSH da dori vositalarini qayd etish

AQSH da dori vositalarini qayd etish, ishlab chiqarish korxonalar inspeksiyasi, mahalliy va import qilinayotgan barcha mahsulotlar sifatini nazorat qilish bo'yicha FDA – food and drug Administration shug'ullanadi. Umuman olganda AQSH da dori vositalarini qayd etish tizimi majud bo'lmay, u yerda "maqullash" deb ataladi va dori vositalarining reestri ham mavjud emas. Nazorat markazlashgan holda olib boriladi. Federal ahamiyatga ega bo'lgan qonunlar va farmoyishlarni AQSH kongressi (milliy davlat organi) tasdiqlaydi, uning ijrosi esa FDA tomonidan ta'minlanadi. Dori vositalarining sifatini nazorat etish bo'yicha 4 ta federal qonun ishlab chiqilgan:

1. Federal Food, Drug and Cosmetic Act.
2. Generic Drug Enforcement Act.
3. Fair Packigning and Labelling Act.
4. Public health Services Act.

Dori vositalarini qayd etish quyidagi ketma-ketlikda amalga oshiriladi:

- yangi dori vositasining klinik sinovlarini o'tkazish uchun talabnoma (IND);
- yangi dori vositasi uchun arznoma (NDA);
- yangi dori vositasi (jenerik) uchun qisqartirilgan arznoma (ANDA);
- dori vositasining master-fayli uchun talablar (DMF).

3.3. Yevropa Hamdo'stlik davlatlarida farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish tartibi

Yevropa Hamdo'stlik davlatlarida farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazishda quyidagi huquqiy asoslarga tayaniladi:

Qarorlar (постановление—regulations) barcha YeH davlatlariga majburiy hisoblanadi va ular milliy standartlar tarikibiga kiritilishi shart emas.

Qoidalar (rules) va ko'rsatmalar (guidelines) barcha YeH davlatlariga majburiy hisoblanadi.

Direktivalar (directives) barcha YeH davlatlariga majburiy hisoblanadi va ular milliy standartlar tarikibiga kiritilishi shart.

Qarorlar (dicisions) barcha YeH davlatlariga majburiy hisoblanadi

Takliflar (recommendations) barcha YeH davlatlariga majburiy emas, ammo ulardan foydalanish maqsadga muvofiqdir.

Dori vositalari ustidan Davlat nazorati YeH ga a'zo mamlakatlarining davlat organlari hamda farmatsevtik inspeksiya (faoliyat PIC/S tomonidan muvofiqlashtiriladi) tomonidan amalga oshiriladi. Dori vositalari muomalasini muvofiqlashtiruvchi qoidalar 9 jildda ifoda etilgan. Masalan, 2 jildda dori vositasini qayd etish uchun kerak bo'ladigan hujjatlar ro'yxati, qayd etish dosesi (общий технический документ-common technical document-CTD), 3 jildda dori vositasining sifati, bezararlighi va faollighi bo'yicha ICH ning yo'riqnomasi, 4 jild-GMP ning umumiy va xususiy talablari va b.

Yevropa davlatlarida farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazishda mintaqaviy va milliy standartlar uyg'unlashtirilgan va ahamiyatli joyi shundaki, mahsulot ro'yxatdan o'tkazilayotganda talabnomaga ishlab chiqaruvchiga bog'liq bo'lmagan ekspertlarning mazkur dori vositasining "sifat", "havfsizlighi" va "faollighi" to'g'risida bergan xulosalari ilova qilinishi kerak. Shuningdek, yevropa modelining o'ziga xos tomonlaridan biri bu "sifat" bo'limining "farmatsevtik ishlab chiqarish" qismi, sifat "dose" bo'limida spetsifikatsiya qismini Yevropa farmakopeyasini hisobga

olgan holda baholash, dozalangan dori vositalari uchun xomashyo sifatida foydalaniladigan farmatsevtik substansiyalarning sifatini ta'minlashning o'ziga xos xususiyatlari – "Master-fayl" (DMF) ning Yevropacha varianti va "Yevropa farmakokeyasining sertifikat"i dir.

Yevropa Davlatlarida farmatsevtik mahsulotlarning yagona bozorini tashkil etish maqsadida EES/2309/93 qaror bilan 1995-y Yevropa parlamenti tomonidan tibbiyot mahsulotlari sifatini nazorat etish bo'yicha Yevropa agentligi tashkil etildi – The European Agency for the Evaluation of Medical Products – EMEA.

EMEA asosiy vazifasi:

- tibbiyot mahsulotlarining sifatini obyektiv baholashni ta'minlash muammolari bo'yicha shug'ullanayotgan ilmiy salohiyotdan foydalanish;

- soha mutaxassislari va iste'molchiga dori vositalari haqida kerakli ma'lumotlarni taqdim etish;

- yagona Yevropa bozoriga kirib kelayotgan yangi dori vositasini iste'molchiga yetib borishi jarayonini ishlab chiqish;

- Farmakonadzor tashkiloti tomonidan dori vositalari havfsizligini nazorat etish.

EMEA 2 ta ilmiy qo'mita va doimiy faoliyat yurituvchi sekretariatdan tashkil topgan (dori vositalarini patentlash va veterinariya uchun qo'llaniladigan mahsulotlar bo'yicha).

Yevropa Davlatlarida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish va sotish uchun litsenziya olish bo'yicha 4 jarayon qabul qilingan: markazlashgan va markazlashmagan, milliy va o'zaro tan olish jarayoni.

Markazlashgan jarayon asosan biotexnologik va innovatsion yo'l bilan olingan hamda orfan (kam uchraydigan kasalliklar) dori vositalari uchun qo'llaniladi. Farmkompaniya EMEA ni qayd etishdan 7 oy oldin markazlashgan jarayon asosida o'z dori vositasini ro'yxatdan o'tkazishi haqida xabardor qiladi. Mazkur davlatning nazorat etuvchi organining eksperti hujjatlarni ilmiy o'rganib chiqadi va hisobot tayyorlaydi. Hujjatlar STD formatda tayyorlanadi. Ro'yxatdan o'tish uchun tayyorlangan hujjatlar taqdim etilayotgan

ma'lumotlarning to'liqligiga yaxshilab tekshiriladi (210 kun). Agar davlat mazkur dori vositasiga ehtiyoj sezsa u ekspertiza jarayonining tezlashtirilgan turidan foydalanishi mumkin (150 kun). Ekspertiza tugagandan so'ng arizachiga xulosalarni jo'natadi. Xulosa ijobiy yoki aksi bo'lishi mumkin. Agar javob ijobiy bo'lsa, dori vositasi uchun ro'yxatdan o'tganligi to'g'risida shaxodatnoma beriladi va 5 kundan so'ng talabgor dori vositasi to'g'risida ma'lumot, yorliqlash va tibbiyotda qo'llash bo'yicha yo'riqnoma (YeH 20 xil tilda) taqdim etishi kerak bo'ladi. EMEA har yili ro'yxatdan o'tkazish bo'yicha olib borgan ishlari yuzasidan ma'lumotlarni chop etadi.

Har bir YeH davlati o'zining qayd etuvchi milliy organi va tizimiga ega. Bunda farmkompaniya YeH xohlagan davlatida o'z mahsulotini qayd etishi mumkin.

Markazlashmagan jarayonda farmkompaniya dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish maqsadida bir vaqtning o'zida talabnomani bir necha davlatlarga taqdim etishi mumkin. Dori vositasi bir davlatda ro'yxatdan o'tgandan so'ng keyinchalik YeH ning boshqa davlatida ham tan olinishi mumkin (o'zaro tan olish). Dori vositasini ilk qayd etgan mamlakat referent davlat bo'lib xizmat qiladi va u boshqa davlatlarga bu xaqda habar beradi. Dori vositasining sifati, havfsizligi va faolligi bo'yicha olingan xulosalar nusxalarini boshqa qiziqqan davlatlarga yetkazadi. Dori vositalarini bozorda sotishga ruxsat olish uchun ularni ro'yxatdan o'tkazish uchun kerak bo'ladigan barcha hujjatlar taqdim etiladi: javobgar shaxs, kerak bo'lsa ishlab chiqaruvchi korxonaning doimiy turar joyi, dori vositasining nomi, sifati to'g'risida ma'lumotlar, olinish texnologiyasi, terapevtik faolligi, dozasi va b., shuningdek o'zi yashayotgan davlatda dori vositasini sotish uchun olgan ruxsatnomasi, uchinchi davlat tomonidan mazkur dorini sotish uchun berilgan boshqa ruxsatnomalar, ekspertlarning hisobotlari va hujjatlar ekspertizasi.

EMEA taqdim etilgan hujjatlarni yaxshilab tekshiradi, kerak bo'lsa boshqa ekspertlarni taklif etadi. Ruxsatnoma 5 yilga beriladi. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish va litsenziya olishning markazlashmagan turida bir davlatda dori vositasini sotish uchun

litsenziya olgan farmatsevtik kompaniya Yevropa Hamdo'stligi a'zosi bo'lgan boshqa davlatlariga olingan ruxsatnomani tan olishlarini so'rab murojaat etadi.

Havf xatarlarning oldini olish maqsadida YeH davlatlaridagi doimiy ravishda ishlab chiqaruvchi korxonalarida GMP talablari bo'yicha tekshiruvlar olib boriladi.

3.4. Rossiya Federatsiyasida dori vositalarining sifatini nazorat etish va ro'yxatdan o'tkazish

Rossiya Federatsiyasida dori vositalarining sifatini nazorat etish quyidagi ketma-ketlikda amalga oshiriladi: ro'yxatdan o'tkazish, ishlab chiqarish va mahsulotni sotish (realizatsiya).

RF da dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish "Dori vositalari haqida" gi Federal qonuni (1998-y 22-iyun -86 FZ, o'zgartirishlar kiritilgan 2003-y) "Правила государственной регистрации лекарственных средств" 19 maqolasi harada 2000-y 2-yanvardagi №5-FZ "О внесении изменения и дополнения" asosida olib boriladi. Bunda ishlab chiqaruvchi dori vositasining bezararliligi va faolligini kafolatlashi va isbotlashi kerak, shuningdek mahsulot ekspertiza qilinib tasdiqlangan bo'lishi kerak. Ekspertizani RF SSV qoshidagi dori vositalari va tibbiy texnika sifati, havfsizligi, faolligini nazorat etish Davlat nazorati Departamenti amalga oshiradi. Ro'yxatdan o'tgan dori vositasi reestrda kiritiladi va 5 yildan so'ng qayta ro'yxatdan o'tkazilishi kerak. Departament tarkibiga dori vositalarining davlat nazorati, ekspertiza milliy markazi, farmakologik qo'mita, farmakopeya qo'mitasi, etika bo'yicha qo'mita va boshqa ixtisoslashgan komissiyalar, shuningdek klinik sinovlar olib boruvchi bo'lim, qayd etish bo'limi, qayd etilgan dori vositalari muomalasini muvofiqlashtiruvchi bo'lim, muhim va zarur DV ning narxini qayd etuvchi bo'limlar kirgan.

Ro'yxatdan o'tayotgan dori vositasi Departament tomonidan klinik sinovlar va analitik tahlildan o'tkaziladi va shundan so'ng reestrda qayd etilib, shaxodatnoma beriladi.

Oxirgi mahsulot sifatining nazorati akkreditatsiyadan o'tgan laboratoriyalar tomonidan amalga oshiriladi (sertifikatlashtirish). 1998-yil 16-aprelda sertifikatlash tizimi joriy etildi. Unga ko'ra dori vositalarning bezararliligi va faolligi ishlab chiqaruvchi tomonidan kafolatlanishi, sertifikatlashtirish orqali tasdiqlanishi belgilab berildi. Dori vositasini sertifikatlashtirish ishlarini markaziy organ - RF SSV dori vositasini sertifikatlashtirish bo'yicha Markaz va dori vositalarining nazorati Instituti (Departament qoshidagi) olib boradi.

Chetdan kirib kelayotgan dori vositasi ro'yxatdan o'tayotgan vaqtda tasdiqlangan MH asosida, mahalliy dori vositasi esa FM, VFM, KFM va ba'zan chet el farmakopeyalari asosida sertifikatlashtiriladi. Dori vositasini ro'yxatdan o'tkazish va sertifikatlashtirishdan tashqari ishlab chiqarish korxonalari doimiy ravishda tekshirib turiladi.

RF da qayd etishning tezlashtirilgan jarayoni mavjud bo'lib, unga ko'ra RF da muomalada bo'lgan ilgari ro'yxatdan o'tgan dori vositalari, o'simlik xomashyosidan yoki sintetik yo'l bilan olingan dori vositalarini olish uchun mo'ljallangan moddalar kabi mahsulotlar SSV tomonidan 3 oy muhlat ichida qayd etiladi.

Qayd etish jarayoni 5 ta bosqichda amalga oshiriladi.

1-bosqich. Qayd etish dosesini tayyorlash (KFM yoki MX asosida).

2-bosqich. RF SSV ga qayd etish dosesini taqdim etish.

3-bosqich. Farmakologik qo'mita va dorilarni klinikagacha va klinik ekspertizasini o'tkazuvchi Institutida dosening klinik-farmakologik ma'lumotlarni ekspertiza qilish.

4- bosqich. Farmakopeya qo'mitasi va dori vositalarini standartlash Instituti (ISLS) tomonidan me'yoriy hujjat (MH) loyihasi va dori vositasining sifatiga qo'yilgan talablarni ekspertiza qilish.

5-bosqich. Qayd etish shaxodatnomasini berish (5 yilga).

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori sohasidagi standartlash ishlari qanday tashkil etiladi va muvofiqlashtiriladi?

2. Farmatsevtik mahsulotlari ro'yxatdan qanday o'tkaziladi?
3. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish uchun talabnoma turlari va ko'rinishi qanday?
4. Dori vositalarini qayd etishning qonuniy asoslarini ayting?
5. Dori vositalarini qayd etish siyosati nima?
6. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish uchun talabnoma turlari va ko'rinishini tushuntiring.
7. Qayd etish uchun to'plangan hujjatlarga qanday talablar qo'yiladi?
8. Ro'yxatdan o'tgandan keyingi o'zgartirishlarni ayting.
9. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish jarayonini tushuntiring.
10. Farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish va xalqaro tajribalarni ayting.

4 - BOB. MAHALLIY VA CHET ELDAN KIRIB KELAYOTGAN DORI VOSITALARINI RO'YXATDAN O'TKAZISH TARTIBI

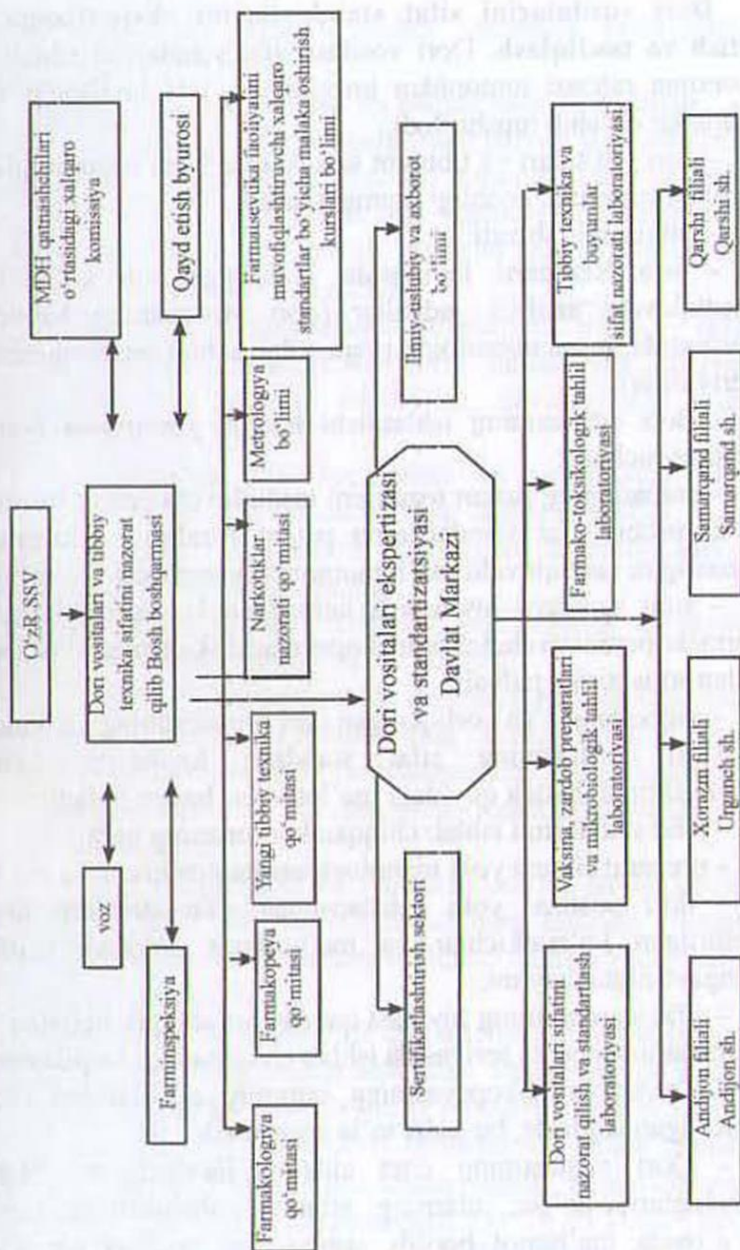
4.1. O'zbekiston Respublikasida dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish tartibi

O'zbekiston Respublikasida dori sohasidagi standartlash ishlarini tashkil etish va muvofiqlashtirish, tibbiyot mahsulotlari, tibbiyot buyumlari, dori vositalari hamda Respublikada ishlab chiqarilgan va import qilingan dori vositalari tarkibidagi inson salomatligi uchun zararli moddalar miqdorini aniqlash masalalari bo'yicha – O'zRSSV qoshidagi dori vositalari va tibbiyot texnikasi sifatini nazorat qilishi Bosh boshqarmasi (DVTTSNQ Bosh boshqarmasi) tomonidan amalga oshirib kelmoqda.

DVTTSNQ Bosh boshqarmasi O'zR Vazirlar mahkamasining 1995-yilning 5-maydagi 181-sonli qarori asosida tashkil etilgan bo'lib, uning zimmasiga dori va tashxis qo'yish vositalari, tibbiyot texnikasi, tibbiyot buyumlari ustidan davlat nazoratini olib borish, tibbiyot texnikasi va dori vositalarini ekspertiza qilish, standartlash, ro'yxatga olish va sertifikatsiyalash bilan shugullanuvchi tashkilotlar ishini boshqarish va muvofiqlashtirish ishlari yuklatilgan.

Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish Bosh boshqarmasi qoshida 4 ta qo'mita (farmakopeya qo'mitasi, farmakologiya qo'mitasi, narkotik moddalarni nazorat qilish qo'mitasi, yangi tibbiyot texnikasi qo'mitasi) va 3 ta bo'lim (farm nazorat bo'limi, sertifikatsiya va ro'yxatga olish bo'limi) faoliyat yuritadi.

O'zbekiston Respublika Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish Bosh boshqarmasi tizimiga kiradigan tashkilotlar



Dori vositalarini sifat standartlarini ekspertizaga tavsiya etish va tasdiqlash. Dori vositasi sifat standartini ishlab chiqqan korxona rahbari tomonidan imzolangan MH loyihasiga quyidagi hujjatlar qo'shib topshiriladi:

- dori vositalari va tibbiyot texnikasi sifatini nazorat qilish Bosh boshqarmasining boshligi nomig'a ariza;

- aniqlashtirish xati;

- sifat standarti loyihasida keltirilgan son ko'rsatkichlarni tasdiqlovchi analitik jadvallar (dori vositasining kamida 5 ta seriyasida, immunobiologik preparatlar uchun esa namunaning 3 ta seriyasida);

- dori vositasining ishlatilishi haqida yuriqnoma (yangi dori vositasi uchun);

- preparatning patent tozaligini tasdiqlovchi patent formularlari yoki ushbu sifat standartining patent tozaligini tekshirish shart emasligini tasdiqlovchi ma'lumotnoma (yangi dori vositasi uchun);

- sifat standarti loyihasida keltirilgan ko'rsatkichlarni, Davlat farmakopeyasi va chet el farmakopeyalarida keltirilgan ko'rsatkichlar bilan solishtirish jadvali;

- qadoqlangan va yoriqlangan dori preparatining namunalari.

Dori vositasining sifat standarti loyihasiga beriladigan aniqlashtirish hatida quyidagi ma'lumotlar bayon etiladi:

- sifat standartini ishlab chiqqan korxonaning nomi;

- preparat sintezi yoki texnologiyasi haqida qisqacha ma'lumot;

- dori vositasi yoki substansiyasi sifat standarti loyihasida keltirilgan ko'rsatkichlar va me'yorlarni aniqlash usullarining kengaytirilgan bayoni;

- sifat standartining loyihasi qanday texnologik hujjatlar asosida namunaning nechta seriyasida ishlab chiqilganligi haqida ma'lumot;

- Davlat farmakopeyasining umumiy talablaridan chetlanish kuzatilgan taqdirda, bu holat to'la asoslanadi;

- Dori vositasining chet elda qo'llaniladigan o'xshashlari (analoglari) bo'lsa, ularning sifatini solishtirib aniqlanganligi to'g'risida ma'lumot berilib, ushbu dori vositasi qaysi chet el

farmakopeyasida yoki boshqa adabiy manbada keltirilganligi ko'rsatiladi.

Agar dori vositasi yangi bo'lsa, bu haqida ham ko'rsatiladi.

Aniqlashtirish xati va tahlil natijalarining jadvali sifat standartini loyihasini ishlab chiqqan korxona rahbari tomonidan imzolandi.

Dori vositasining sifat standarti dori vositalari ekspertizasining Davlat markazi tomonidan tekshirilib, lozim bo'lgan taqdirda boshqa ixtisoslik muassasalari ham jalb etiladi.

Sifat standartining ekspertizasida loyiha ning ilmiy - texnik saviyasi, uning dori vositalari me'yoriy hujjatlariga qo'yilgan zamonaviy talablarga mosligi tekshirilib, quyidagilarga e'tibor qaratiladi:

- dori vositasining sifat me'yorlari va iste'molchi uchun qadoqlanishi DF va boshqa standartlarning talabiga mosligi;
- sifat me'yorlari qiymatlari, keltirilgan ko'rsatkichlar va yaroqlilik muddatining asoslanganligi;
- kimyoviy nomenklatura, fizikaviy birliklarning qiymatlari, keltirilgan atamalarning aniqligi va bir xildaligi.

Me'yoriy hujjatning ekspertizasida ishtirok etgan shaxslar ushbu ish jarayonida olingan ma'lumotlarning konfidensialligi uchun mas'uldirlar. UFM, FM va KFM farmakopeya qo'mitasi tomonidan, Davlat farmakopeyasi esa O'zbekiston Respublikasining SSV tomonidan tasdiqlanadi.

Dori vositalari ekspertizasi va standartlashtirish davlat markazi (Tibbiy mahsulotlarni sertifikatlashtirish) ning hududiy organlari mavjud bo'lib, ular viloyatlarda dori vositalari va tibbiy texnikaning sifatini nazorat etib turadilar.

O'zbekiston Respublikasida GMP qoidalarini tatbiq etish bo'yicha ishlar boshqa HD bilan bir vaqtda boshlandi va 1996-yilda xalqaro, hududiy va milliy talablar asosida milliy rahbariy hujjat RD Uz 19-01-96 tasdiqlandi. Keyinchalik O'zR farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalari sonining o'sishi (140 tadan oshdi) natijasida yangi hujjat ishlab chiqildi GMP – soha standarti TSt 19-01:2003 "Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti (GMP)". O'zR Prezidentining 2012-yil

26-martdagi PQ -1731 qarori va VM ning 2012-yil 10-apreldagi 23-sonli bayonnomasida mamlakat iqtisodiyotining farmatsevtik sektoridagi asosiy vazifalar va yo'nalishlar belgilab berildi. Unga ko'ra mahalliy farmatsevtika ishlab chiqarish mahsulotlarini eksport qilish potensialini kuchaytirish ko'zda tutilgan. Shuningdek, O'zR SSV, "Uzfarmsanoat"DAK va "Uzstandart"Agentligiga WHO GMP qoidalari asosida mahalliy farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarining bosqichma - bosqich o'tishi, milliy standartlarni xalqaro standartlar bilan uyg'unlashtirish va sohani yuqori malakali kadrlar bilan ta'minlash rejasini ishlab chiqish yuklatildi. Mazkur rejaning ijrosi sifatida O'zR SSV dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish bosh Boshqarmasi qoshida farmatsevtika sohasiga xalqaro standartlarni joriy etishni muvofiqlashtirish bo'limi tashkil etildi. Ushbu bo'lim VM ning 2014-yil 10-fevraldagi 12-sonli qarori 2.7-bandiga binoan farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida tasdiqlangan milliy standartlar GMP, GLP, GCP, GDP va GSP talablariga rioya etilayotganligini inspeksiya qilish va mosligi to'g'risida sertifikatlar berish hamda yuqorida qayd etilgan standartlar asosida milliy inspektorat tayyorlash bo'yicha ma'sul organ etib tayinlandi. Mazkur bo'limga quyidagi vazifalar yuklatildi:

- Xalqaro talablar asosida me'yoriy hujjatlarini takomillashtirish;

- Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalariga xalqaro standartlarni joriy etish jarayonini tezlashtirish;

- Mahalliy ishlab chiqaruvchilar sonini ko'paytirish;

- Tasdiqlangan milliy standartlar GMP, GLP, GCP, GDP va GSP talablariga rioya etilayotganligini inspeksiya qilish ;

- Soha mutaxassislarini tayyorlashni takomillashtirish va ularning malakasini xalqaro miqyosga ko'tarish.

Hozirda O'zR SSV tomonidan mahalliy farmatsevtika ishlab chiqaruvchilarning pasportlari tuzildi.

Bugungi kunga kelib xalqaro standartlar (Yevropa GMP si) bilan uyg'unlashtirilgan O'zR ning Davlat standartlari ishlab chiqildi va 2013-yil 13-fevralda 42-sonli O'zR SSV tomonidan tasdiqlandi,

“O‘zstandart” Agentligida ro‘yxatdan o‘tkazildi:

■ GMP - “Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti” GMP Oz DSt 2766:2013 (**Yevropa GMP si**)

■ GLP - “Yaxshi laboratoriya amaliyoti” GLP Oz DSt 2762:2013 (**RF GLP**)

■ GCP - “Yaxshi klinika amaliyoti” GCP Oz DSt 2765:2013 (**ICH GCP**)

■ GDP - “Yaxshi distribyuterlik amaliyoti” GDP Oz DSt 2764:2013 (**Yevropa GDP si**)

■ GSP - “Yaxshi saqlash amaliyoti” GSP Oz DSt 2763:2013 (**WHO tavsiyalari**)

O‘zbekiston Respublikasining qonunlari:

O‘zbekiston Respublikasining «Mahsulot va xizmatlarni sertifikatlashtirish to‘g‘risida»gi qonuni (28-dekabr 1993-y.)

O‘zbekiston Respublikasining «Fuqarolar sog‘lig‘ini saqlash to‘g‘risida» gi qonuni(29-avgust 1996-y.)

O‘zbekiston Respublikasining «Standartlash to‘g‘risida» gi qonuni (29-avgust 1996-y.)

O‘zbekiston Respublikasining «Giyohvandlik vositalari va psixotrop moddalari to‘g‘risida» gi qonuni (19-avgust 1999-y.)

O‘zbekiston Respublikasining «Faoliyatning ayrim turlarini litsenziyalash to‘g‘risida» gi qonuni (25-may 2000-y.)

O‘zbekiston Respublikasining «Iste‘molchilar huquqini himoya qilish to‘g‘risida» gi qonun (26-aprel 1996-y.)

O‘zbekiston Respublikasining «Dori vositalari va farmatsevtika faoliyati to‘g‘risida» gi qonuni (21-aprel 1997-y.)

O‘zbekiston Respublikasining «Metrologiya to‘g‘risidagi» qonuni (29-avgust 1996-y.)

O‘zbekiston Respublikasining «Reklama to‘g‘risida» gi qonuni (25-dekabr 1998-y.)

O‘zbekiston Respublikasida 1997-yil 25-aprelda qabul qilingan «Dori vositalari va farmatsevtik faoliyat to‘g‘risida»gi qonunida (1999-yil 15-aprelda o‘zgartirish va qo‘shimchalar kiritilgan) asosiy tushunchalar belgilab berilgan.

O'zR Vazirlar Mahkamasining 2014-yil 22-dekabrda 352-son qaroriga binoan dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish hamda ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasini berish tartibi to'g'risida Nizom tasdiqlandi.

Ushbu Nizom «Dori vositalari va farmatsevtika faoliyati to'g'risida» va «Tadbirkorlik sohasidagi faoliyati ruxsat berish tartib-tamoyillari to'g'risida»gi O'zbekiston Respublikasi qonunlariga muvofiq dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish hamda ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasini berish tartibini belgilaydi. Nizom quyidagi bo'limlardan iborat:

I. Umumiy qoidalar.

II. Ruxsat berishga doir talablar va shartlar.

III. Ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasini olish uchun zarur bo'lgan hujjatlar va namunalar.

IV. Ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasi berish to'g'risidagi arizani ko'rib chiqish, guvohnoma berish yoki berishni rad etish to'g'risida qaror qabul qilish.

V. Ro'yxatdan o'tkazish hujjatlariga o'zgartirish va qo'shimchalar kiritish.

VI. Ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasini qayta rasmiylashtirish, uning amal qilish muddatini uzaytirish, dublikatlar berish.

VII. Ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasining amal qilishini to'xtatib turish, to'xtatish va uni bekor qilish.

VIII. Berilgan ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomalari reestri.

Dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish hamda ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasi berish O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni saqlash vazirligining Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish bosh boshqarmasi (keyingi o'rinlarda Bosh boshqarma deb ataladi) tomonidan quyidagi sxema bo'yicha amalga oshiriladi.

**Dori vositalari va tibbiy buyumlarni davlat ro'yxatidan o'tkazish va ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasi berish tartibi to'g'risidagi nizomga 1-ILOVA Dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish
SXEMASI**

Bosqich- lar	Subyektlar	Tadbirlar	Bajarish muddatlari
1-bosqich	Tadbirkorlik subyekti	Dori vositalari va tibbiy buyumlarning ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasini olish uchun zarur bo'lgan hujjatlarni va namunalarni tayyorlaydi, ularni Dori vositalari va tibbiy texnika sifatini nazorat qilish Bosh boshqarmasiga (keyingi o'rinlarda Bosh boshqarma deb ataladi) taqdim etadi.	Ariza beruvchining xohishiga ko'ra
2-bosqich	Ro'yxatdan o'tkazish bo'limi	Ariza beruvchi tomonidan taqdim etilgan ro'yxatdan o'tkazish, amal qilish muddatini uzaytirish yoki ro'yxatdan o'tkazish hujjatlariga o'zgartirishlar kiritish uchun ariza, hujjatlar va namunalarni qabul qilish va birlamchi (dastlabki) ekspertizadan o'tkazish.	5 ish kunigacha
3-bosqich	Ro'yxatdan o'tkazish bo'limi	1. Ariza beruvchi va Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat markazi (keyingi o'rinlarda Davlat markazi deb ataladi) o'rtasida shartnoma tuzilishini ta'minlaydi va hisob yaraqasini rasmiylashtiradi. 2. Taqdim etilgan hujjatlarini tarkibiy bo'linmalarga yuborish.	1) birlamchi (dastlabki) ekspertiza o'tkazilgandan keyin 1 ish kunida 2) tadbirkorlik subyekti tomonidan yig'im summasi to'langandan keyin 1 ish kunida

1-ilovanning davomi

	Davlat markazi laboratoriyalari	Laboratoriya tahlillarini o'tkazish, Bosh boshqarmaning boshqa tarkibiy bo'linmalariga xulosalar taqdim etish.	1) ro'yxatdan o'tkazish — 60 ish kunigacha amal qilish muddatini uzaytirish va ro'yxatdan o'tkazish hujjatlariga o'zgartirishlar kiritish — 30 ish kunigacha
4-bosqich	Farmakologiya qo'mitasi Farmakopeya qo'mitasi Yangi tibbiy texnika qo'mitasi	Taqdim etilgan hujjatlarni ekspertizadan o'tkazish, ularni Davlat markazi laboratoriyalarining xulosalari bilan taqqoslash.	85 ish kunigacha
	Narkotiklar nazorati qo'mitasi	Taqdim etilgan hujjatlar ekspertizasini utkazish (dori vositalarining tarkibida giyohvandlik vositalari, psixotrop moddalar va prekursorlar bo'lgan hollarda).	
	Farminspeksiya	Ishlab chiqarish sharoitini baholash maqsadida inspeksion tekshiruv o'tkazish (zarur bo'lganda).	
	Farmatsevtika sohasiga xalqaro standartlarni joriy etishni muvofiklashtirish bo'limi	Dori vositalari va tibbiy buyumlar ishlab chiqaruvchi tashkilotlarning xalqaro standartlar talablariga muvofiqligi to'g'risida xulosa tayyorlash (zarur bo'lganda).	
5-bosqich	Farmakopeya qo'mitasi Farmakologiya qo'mitasi Yangi tibbiy texnika qo'mitasi	Ekspertlar kengashi majlisida ko'ribchiqish va muhckama qilishnatayyorlash.	20 ish kunigacha
6-bosqich	Ekspertlar kengashi	Dori vositalari va tibbiy buyumlarni tibbiyot amaliyotida qo'llashga ruxsat berish yoki rad etish to'g'risida qaror qabul qilish.	6 ish kunigacha
	Bosh boshqarma	Ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasini berish yoki berishni rad etish to'g'risida Bosh boshqarmaning buyrug'ini chiqarish.	1 ish kunida
7-bosqich	Ro'yxatdan o'tkazish bo'limi	Dori vositasi va tibbiy buyumning ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasini rasmiylashtirish va ariza beruvchiga berish (yoki yuhorish).	1 ish kunida

Ro'yxatdan o'tkazish uchun umumiy belgilangan 180 ish kunigacha bo'lgan muddatga quyidagilar kiritilmaydi:

- dori vositalari va tibbiy buyumlarni ekspertizadan o'tkazish jarayonida aniqlangan karnchiliklarni ariza beruvchi tomonidan bartaraf etish va tegishli hujjatlarni taqdim etish uchun belgilangan 45 ish kunidan oshmaydigan muddat;

- dori vositalari va tibbiy buyumlarning namunalari, klinik sinovlar o'tkazish uchun ariza beruvchi tomonidan tegishli tartibda kelishilgan klinik bazalarda o'tkaziladigan klinik sinovlar dasturlarini taqdim etish uchun belgilangan 45 ish kunidan oshmaydigan muddat; bevosita klinik sinovlarning o'tkazilish muddati.

Xorijiy dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish hamda ular uchun ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasini berish Nizomga muvofiq amalga oshiriladi.

O'zR SSV DVTTSNQBB da dori vositalari sifatini nazorat qilish bosqichlari:

Dastlabki Davlat nazorati:

- Qayd etish uchun to'plangan hujjatlarning birlamchi ekspertizasi;
- Tahlil usullarining qaytaruvchanligini laboratoriya sharoitida aprobeitsiyasi;

DV MH ning ekspertizasi;

- Ekspert kengashi tomonidan ro'yxatdan o'tkazish tartibini ko'rib chiqish.

Keyingi o'tkaziladigan nazorat:

Substansiyalar, yordamchi moddalar va qadoqllov vositalarining kirish nazorati;

DV sifatini bosqichma -bosqich nazorat etish;

Ishlab chiqarishda tayyor mahsulotning sifat nazorati;

DV sertifikatga uchun sinovlardan o'tkazish.

Qayd etish dosesi (результативное досье)

1- qism. Umumiy hujjatlar

2- qism. Kimyoviy, farmatsevtik va biologik hujjatlar

3- qism. Farmakologik va toksikologik hujjatlar

4- qism. Klinik hujjatlar

Ekspertiza va ro'yxatdan o'tkazish

- 1 - qism.** Ekspertiza maqsadi va hajmini aniqlash
- 2 - qism.** Ro'yxatoldi ekspertizasi
- 3 - qism.** Tashqi ekspertiza (talab etilganda)
- 4 - qism.** DV ni ro'yxatdan o'tkazish bo'yicha qaror

Ro'yxatdan o'tkazish uchun zarur bo'lgan hujjatlar va namunalar.

Ro'yxatdan o'tkazish uchun Bosh boshqarmaga quyidagilar taqdim etiladi:

a) ariza;

b) belgilangan tartibda yig'ilgan, qismlar bo'yicha guruhlangan, betlari qismlar bo'yicha raqamlanib, mos ravishda ariza beruvchi tadbirkorlik subyekti rahbarining imzosi va muhri bilan tasdiqlangan dori vositalari yoki tibbiy buyumlarning ro'yxatdan o'tkazish hujjatlarining bir xildagi ikki nusxasi;

d) dori vositalari va tibbiy buyumlarning me'yoriy hujjatlar talablariga muvofiqligini aniqlash maqsadida dori vositalarining uchta sanoat seriyalarida (xorijiy dori vositalari uchun bitta seriya) uch marotaba sinovlar o'tkazilishi uchun zarur bo'lgan miqdordagi va tibbiy buyumlarning me'yoriy hujjatlariga muvofiq sinovlar o'tkazilishi uchun zarur bo'lgan miqdordagi standart namunalari, substansiyalar (dori moddalari), yot va o'xshash moddalar standartlari, maxsus reaktivlar va ularning sifat sertifikatlari.

Bosh boshqarma dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish ishlarini belgilangan tartibda, tegishli bo'limlar orqali amalga oshiradi.

Bosh boshqarma dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasi berish to'g'risidagi arizasini ariza qabul qilingan sanadan boshlab 180 ish kunidan oshmagan muddatda ko'rib chiqadi, ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasi beradi yoki berishni rad etadi.

Bosh boshqarma dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish hujjatlarini baholash doirasida ishlab chiqarish sharoitlarini, dori vositalari va tibbiy buyumlarning hujjatlar talablariga

muvofigligini, sifati, samaradorligi va havfsizligi, qo'llashda kutilayotgan samaraning inson salomatligi havfiga nisbatini dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish to'g'risida qaror qabul qilish maqsadida mustaqil ravishda yoki uchinchi tomonni yoxud holis ekspertlarni jalb etgan holda quyidagi ekspertiza ishlari, tekshiruvlar, sinovlar, tahlillar, tadqiqotlar, o'rganishlar va ilmiy-texnik baholashlarni o'tkazadi:

- dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish hujjatlarini ekspertizadan o'tkazish;

- dori vositalari va tibbiy buyumlarni ishlab chiqarish sharoitlari, ishlab chiqaruvchi muassasaning ishlab chiqarishni tashkil etish va sifat nazoratini olib borish qoidalari talablariga muvofiqligini, sifatni boshqarish tizimini (dori vositalarining sifatini muvofiqlashtiruvchi xalqaro standartlar ishlab chiqaruvchi tashkilotda joriy etilgan bo'lsa) baholash, aniqlash maqsadida inspeksion tekshiruvlar o'tkazish;

- dori vositalari va tibbiy buyumlarning laboratoriya sinovlari va tahlillarini o'tkazish;

- tarkibida giyohvandlik vositalari, psixotrop moddalar va prekursorlar bo'lgan dori vositalari hujjatlarini ekspertizadan o'tkazish;

- farmakologik, toksikologik tadqiqotlar o'tkazish;

- klinikadan oldingi tadqiqotlar, bioekvivalentlik sinovlar o'tkazish.

Dori vositalari yoki tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazishda Bosh boshqarma bo'limlari belgilangan tartibda quyidagilarni amalga oshiradi:

a) ro'yxatdan o'tkazish bo'limi:

- dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish uchun ariza qabul qilingandan so'ng ariza hamda unga ilova qilingan dori vositalari va tibbiy buyumlarning namunalari va ro'yxatdan o'tkazish hujjatlarini birlamchi (dastlabki) ekspertiza (tekshiruv)dan o'tkazadi. Ekspertiza jarayonida ariza va hujjatlarni taqdim etishning maqsadi, dorining turi va farmakoterapevtik guruhiga muvofiq talab etilgan hujjatlar to'plami ko'rib chiqiladi;

- dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish uchun ariza hamda ilova qilinadigan dori vositalari va tibbiy buyumlarning namunalari va ro'yxatdan o'tkazish hujjatlarini ekspertizadan o'tkazish uchun Davlat markaziga, Farmakologiya, Farmakopeya, Yangi tibbiy texnika qo'mitalariga, shuningdek Narkotiklarni nazorat qilish qo'mitasiga (dori vositalari tarkibida giyohvand vositalar, psixotrop moddalar va prekursorlar mavjud bo'lgan taqdirda) taqdim etadi;

b) Davlat markazi laboratoriyalari:

- dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish hujjatlarining ma'muriy, kimyoviy, farmatsevtik, biologik va texnik qismlarini ekspertizadan o'tkazadi;

- me'yoriy hujjatlarni baholaydi, dori vositalari va tibbiy buyumlar namunalari me'yoriy hujjatlar talablariga muvofiqligini aniqlash bo'yicha sinovlar o'tkazadi;

- sinovlar bayonnomalarini, dori vositalari yoki tibbiy buyumlar hujjatlarini Farmakopeya, Farmakologiya va Yangi tibbiy texnika qo'mitalariga taqdim etadi;

d) Farmakopeya qo'mitasi:

- dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish hujjatlarining ma'muriy, kimyoviy, farmatsevtik va biologik qismlarini, laboratoriya sinovlari bayonnomalarini ekspertizadan o'tkazadi;

- fan va texnikaning zamonaviy yutuqlarini, shuningdek ta'sir etuvchi va yordamchi moddalarning fizik-kimyoviy xossalari hisobga olgan holda, ariza beruvchidan me'yoriy hujjatlarga muqobil usullarni, qo'shimcha tahlil qilish ko'rsatkichlari va usullarini kiritishni yoki ularni almashtirishni talab qiladi;

- mustaqil ekspertlarni jalb etgan holda ro'yxatdan o'tkazish hujjatlarini ekspertizadan va takroriy ekspertizadan o'tkazadi;

- tekshirish usullarini takrorlash mumkin bo'lmaganda, ularning o'ziga xos xususiyatlari, sezgirligi va aniqligi yetarli bo'lmaganda qo'shimcha sinovlar, shuningdek me'yoriy hujjatlar usullariga sinovdan o'tkazish talab qiladigan o'zgartirishlarni kiritish uchun Davlat markazining tegishli laboratoriyalariga dori vositalarining namunalari va hujjatlarini yuboradi;

- dori vositalari va tibbiy buyumlarning me'yoriy hujjatlarini tasdiqlaydi;

- taqdim etilgan hujjatlar va ekspertlar xulosalari asosida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish yoki ro'yxatdan o'tkazishni rad etish to'g'risida Ekspertlar kengashiga tavsiyalar beradi;

e) Farmakologiya qo'mitasi:

- farmakologiya va (yoki) dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish hujjatlarining ma'muriy, farmakologik, toksikologik va klinik qismlarini ekspertizadan o'tkazadi;

- mustaqil ekspertlarni jalb etgan holda farmakologik va (yoki) dori vositalarining hujjatlarini ekspertizadan yoki qayta ekspertizadan o'tkazadi;

- sinov turlarini belgilaydi, klinik sinovlar o'tkazish uchun tegishli klinik bazalarni ma'qullaydi, klinik sinovlar dasturlarini ishlab chiqish bo'yicha tavsiyalar beradi va ularni ma'qullaydi;

- taqdim etilgan ma'lumotlar va ekspertlar xulosalari asosida Ekspertlar kengashiga klinik sinovlarsiz yoki klinik sinovlar asosida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish yoki ro'yxatdan o'tkazishni rad etish to'g'risida tavsiyalar beradi;

- dori vositalarini qo'llash bo'yicha yo'riqnomani yoki ularga kiritiladigan o'zgartirishlarni tasdiqlaydi;

- farmakologik ogohlik bo'yicha faoliyatni amalga oshiradi;

f) Yangi tibbiy texnika qo'mitasi:

- ro'yxatdan o'tkazish hujjatlarining ma'muriy, kimyoviy, biologik, texnik qismlarini, laboratoriya tahlillari bayonnomalarini, shuningdek klinik (tibbiy) sinovlar materiallarini ekspertizadan o'tkazadi;

- mustaqil ekspertlarni jalb etgan holda tibbiy buyumlarning ro'yxatdan o'tkazish hujjatlarini ekspertizadan va takroriy ekspertizadan o'tkazadi;

- tibbiy buyumlarning o'ziga xos xususiyatlaridan kelib chiqqan holda, akkreditatsiyadan o'tgan laboratoriyalarda yoki tibbiy buyumlarning o'rnatilgan joyida sinovlarning amalga oshirilishini ta'minlaydi;

- klinik (tibbiy) sinovlar dasturlarini ishlab chiqish bo'yicha tavsiyalar beradi va klinik (tibbiy) sinovlar dasturlarini kelishadi;
 - sinov turlarini belgilaydi, klinik (tibbiy) sinovlar o'tkazish uchun tegishli klinik bazalarni ma'qullaydi;
 - tibbiy buyumlarning klinik sinovlari o'tkazilishini nazorat qiladi;
 - tibbiy buyumlarni qo'llash va markirovka qilish bo'yicha yo'riqnomalarni yoki ularga kiritiladigan o'zgartirish yoki qo'shimchalarni tasdiqlaydi;
 - tibbiy buyumlarning me'yoriy hujjatlarini kelishisiga yoki tasdiqlashga tayyorlaydi;
 - taqdim etilgan hujjatlar va ekspertlarning xulosalari asosida Ekspertlar kengashiga tibbiy buyumlarni klinik sinovlarsiz yoki klinik (tibbiy) sinovlar asosida ro'yxatdan o'tkazish yoki ro'yxatdan o'tkazishni rad etish haqida tavsiyalar kiritadi;
- g) Narkotiklarni nazorat qilish qo'mitasi:
- tarkibida giyohvand vositalar, psixotrop moddalar va prekursorlar mavjud bo'lgan dori vositalarining ro'yxat o'tkazish hujjatlarini ekspertizadan o'tkazadi;
 - tarkibida giyohvand vositalar, psixotrop moddalar va prekursorlar mavjud bo'lgan dori vositalarini ekspertizadan o'tkazishda davlat nazoratida bo'lgan giyohvand vositalar, psixotrop moddalar va prekursorlar ro'yxatida ushbu moddalarning mavjudligini, ularni tibbiyotda qo'llashga ruxsatnomalarni, shuningdek ularni shifokor retsepti bo'yicha berish zarurligini ko'rib chiqadi hamda Farmakologiya va Farmakopeya qo'mitalariga takliflar kiritadi;
- h) Farminspeksiya:
- yangi dori shakli yoki tibbiy buyumning turini ishlab chiqarish, sifatini nazorat qilish tashkil etilgan taqdirda dori vositalari va tibbiy buyumlarni ishlab chiqarish korxonalarida ishlab chiqarish va sifatni nazorat qilish sharoitlarining ishlab chiqarishni tashkil etish hamda sifatni nazorat qilish qoidalariga muvofiqligini tekshiradi;
 - tekshirish natijalariga ko'ra dori vositasi va tibbiy buyumning

tegishli turini ishlab chiqarish va sifatini nazorat qilish sharoitlarining mavjudligi to'g'risida ma'lumotnoma beradi;

i) Xalqaro standartlarni farmatsevtika sohasiga joriy etishni muvofiqlashtirish bo'limi tekshirish natijalariga ko'ra dori vositalari va tibbiy buyumlarni ishlab chiqarish korxonasining xalqaro standartlar talablariga muvofiqligi to'g'risida xulosa beradi.

4.2. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish va ularni sotish uchun litsenziyani olish CTD formati

2002-yilda ICH doirasida huquqiy hujjat – umumiy texnik hujjat (UTH) - (общий технический документ – CTD -Common Technical Documentation) ishlab chiqildi. Mazkur hujjatda qayd etish (registratsion) dose tuzilishi va dori vositalarini sotish maqsadida tovar litsenziyasini olish talabnomasini taqdim etishning umumiy qoidalari belgilangan. Shuningdek, ushbu hujjatda doseni tayyorlash vaqtida qanday rahbariy hujjatlardan foydalanish, ularni qay tarzda tuzish kerakligi, tadqiqotlarni olib borish tartiblari bo'yicha ko'rsatmalar keltirilgan. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish va ularni sotish uchun litsenziyani olish CTD formati ("Информация для заявителей", редакции 2001 г, том 2V, <http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/home.htm>) asosan YeH davlatlari uchun ishlab chiqilgan edi. 2003-yil 1-iyuldan boshlab mazkur hujjatdan xalqaro tan olingan eng yaxshi namuna sifatida foydalanish, ICH doirasidagi AQSH, Yaponiya va YeH davlatlarida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish uchun hujjatlarni qayd etilgan ko'rinishda taqdim etish belgilandi.

UTH 5 ta moduldan tashkil topgan. 1-modulning tarkibi Yevropa Komissiyasi tomonidan YeH davlatlarining mas'ul organlari hamda Yevropa Agentligi bilan hamkorlikda ko'rib chiqilgan. 2–5 modullar barcha ED uchun bir xil tarkibga ega.

1-modulda (administrativ ma'lumotlar) ma'muriy, hududiy va milliy ma'lumotlar berilgan (sotish uchun litsenziyaning shakli, dori preparatining qisqacha xususiyati, arizachi taklif etgan, yorliqlash,

annotatsiya – qo'shimcha varaqa, ekspertlar haqida ma'lumotlar, sertifikatlar va b.).

2-modulga (CTD rezyumesi) dastlabki rezyume –sifat bo'yicha umumiy rezyume, malakali va tajribaga ega bo'lgan mutaxassislar tomonidan tayyorlangan klinikagacha va klinik sinovlar haqida qisqacha umumlashtiruvchi ma'lumot, ekspertlarning qisqacha xulosasi va ularning imzosi, ekspertlarning (ichki yoki tashqi) rezyume-xulosasi (hisobotlar) va imzosi, arizachi –firma (sponsor) tomonidan tayyorlangan bo'limning qisqacha umumlashtiruvchi ma'lumoti kabi hujjatlar kiritilgan.

3-modulda (sifat) preparatning fizikaviy, kimyoviy va biologik xususiyatlari to'g'risida ma'lumotlar keltiriladi. Ushbu ma'lumotlar ICH Harmonized Tripartite guideline, the CTD, Module 2: Quality Overall Summary (QOS) Module 3: Quality, 2000 M4G yo'riqnomasi talablari asosida ishlab chiqilgan bo'lishi kerak.

4-modul klinikagacha bo'lgan sinovlar to'g'risidagi hisobotlarga bag'ishlangan. Toksikologik va farmakologik tadqiqotlarga tegishli hujjatlar (preparatning faol substansiya va tayyor dori shakli asosida ishlab chiqilgan) matn formatida klinikagacha bo'lgan ma'lumotlar rezyumesi (2-moduldan) va klinikagacha bo'lgan tadqiqotlar hisobotida (4-modul) keltirilgan bo'lishi kerak. Ushbu hisobotlar ICH Harmonized Tripartite guideline, the CTD for the registration of Pharmaceuticals for human use, Safety: Nonclinical Summaries and Organisation of Module 4, 2000 M4S yo'riqnomasi talablari asosida taqdim etilishi kerak.

5-modul klinik sinovlar to'g'risidagi hisobotlarga bag'ishlangan. Klinik tadqiqotlarga tegishli hujjatlar (preparatning tayyor dori shakli asosida ishlab chiqilgan) matn formatida klinik sinovlar ma'lumotlari rezyumesi (2-moduldan) va klinik tadqiqotlar hisobotida (5-modul) keltirilishi kerak. Ushbu hisobotlar ICH Harmonized Tripartite Guideline, the CTD for the Registration of Pharmaceuticals for human use, Efficacy: Module 2: Clinical Overview and Clinical Summary, Module 5: Clinical Study Reports, 2000 M4E yo'riqnomasi talablari asosida taqdim etilgan bo'lishi kerak.

4.2.1. Dori moddasi uchun CTD formatning tarkibi

1. Nomlanishi (MNN, farmakopeyaviy nomi, kompaniya yoki laboratoriya kodi, milliy nomi, masalan Yaponiyadagi yoki Amerikadagi, qayd etish raqami);
2. Tuzilishi (tuzilish formulasi, stereoizomeri, molekular massasi, nisbiy molekular massasi);
3. Umumiy xossalari (fizikaviy, kimyoviy, biologik va b.)
4. Ishlab chiqarish. Ishlab chiqarish jarayonining bayoni (ishlab chiqarish sxemasi, reaksiya tenglamalari, reaktivlar, oraliq mahsulotlar va b.)
5. Biotexnologik jarayonlar uchun hujayralarni ekish va ularni yig'ish
6. Tozalash va modifikatsiyalash reaksiyalari;
7. Biotexnologik mahsulotlar uchun to'ldirish, saqlash va tashish;
8. Materiallarni nazorat etish (dori vositasini ishlab chiqarishda foydalaniladigan barcha mahsulotlar: xomashyo, yordamchi vositalar va h.k.
9. Xomashyo sifatining nazorati
10. Oraliq mahsulot va kritik bosqichlar nazorati
11. Jarayon validatsiyasi va/yoki uni baholash
12. Ishlab chiqarish jarayoni
13. Tuzilishini isbotlash va boshqa tavsiflari
14. Yot aralashmalar
15. Dori moddasi sifatining nazorati
16. Analitik uslublar
17. Analitik uslublar validatsiyasi
18. Seriyalar (turkumlar) tahlili
19. Spetsifikatsiyalarni asoslash
20. Qadoqlash tizimi
21. Turg'unligi
22. Yaroqlilik muddati va saqlanish sharoiti haqidagi ma'lumotlar

4.2.2. Dori preparati uchun CTD formatning tarkibi

Preparatning tarifi va tarkibi, uning eritmasini tayyorlash uchun tavsiya etilayotgan erituvchilar

1. Farmatsevtik ishlab chiqish
2. Dori preparatini tashkil etuvchi moddalar. Dori substansiyasi
3. Yordamchi moddalar
4. Tarkibni ishlab chiqish.
5. Fizik-kimyoviy va biologik xususiyatlari
6. Ishlab chiqarish jarayonini ishlab chiqish
7. Qadoqlash tizimi
8. Mikrobiologik xususiyatlari
9. Ayni vaqtda bir-biriga mos kelishi (Совместимость)
10. Ishlab chiqarish. Seriya (turkum) uchun tarkib
11. Ishlab chiqarish jarayonining bayoni va jarayon nazorati
12. Oraliq mahsulot va kritik bosqichlar nazorati
13. Jarayon validatsiyasi va/yoki uni baholash
14. Spetsifikatsiyalar
15. Analitik uslublar
16. Analitik uslublar validatsiyasi
17. Spetsifikatsiyalarni asoslash
18. Yordamchi moddalar (o'simlik yoki hayvondan olingan)
19. Yangi yordamchi moddalar
20. Standart namunalar va moddalar
21. Qadoqlash tizimi
22. Turg'unligi haqidagi rezyume
23. Yaroqlilik muddati va saqlanish sharoiti to'g'risidagi ma'lumotlar

Mavzu yuzasidan savollar

1. O'zbekiston Respublikasida dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish tartibi qanday?
2. Dori vositalarining sifat standartlari ekspertizaga qanday tavsiya etiladi va tasdiqlanadi?

3. Mahalliy va chet eldan kirib kelayotgan dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish tartibi qanday?

4. O'zR Vazirlar Mahkamasining 2014-yil 22-dekabrda 352-son qarorini ayting.

5. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish uchun zarur bo'lgan hujjatlar va namunalarni ayting.

6. Dori vositalari sifatini nazorat qilish bosqichlarini keltiring.

7. Dori vositalarini qayd etish dosesi nima?

8. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish va ularni sotish uchun litsenziyani olish CTD formati nima?

9. Dori moddasi uchun CTD formatning tarkibini ayting.

10. Dori preparati uchun CTD formatning tarkibini keltiring.

5 - BOB. FARMATSEVTIK KORXONALARNING NAZORAT TAHLIL LABORATORIYALARIDA SIFATNI BOSHQARISH TIZIMI

5.1. Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish

Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish deganda mahsulotni belgilangan tartibda ishlab chiqarilishini ta'minlash va tayyor dori vositasini ishlab chiqarish hayotiy davrini nazorat etib borish tushiniladi va u quyidagi qismlardan iborat:

- sifatni ta'minlash;
- yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti;
- sifatni nazorat qilish.

Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida seriyalab (turkum) chiqarilayotgan dori vositalarining texnologiyasi va sifatini nazorat qilishda asosiy hujjat bu ishlab chiqarish reglamentidir. Mazkur reglament ishlab chiqaruvchi korxona bilan sohaning ilmiy-tadqiqot institutlari hamkorligida ishlab chiqiladi. Reglament tarkibida dori vositasining sifatiga qo'yilgan talablar keltiriladi va ular xuddi FM, VFM va KFM kabi huquqiy hujjat bo'lib hisoblanadi. Belgilangan talablarni bajarilishi sifatni nazorat qilish bo'limiga yuklatiladi. Sanoat reglamenti bosqichma-bosqich ishlab chiqiladi:

1. Laborator reglamenti (laboratoriya sharoitida ishlab chiqarish).
2. Tajriba – sanoat reglament va loyiha hujjatlari asosida (tajriba uchastkasida dori vositasini ishlab chiqarish va uning sifatini baholash).
3. Tajriba-sanoat reglamenti va texnik-iqtisodiy ko'rsatkichlari asosidagi loyiha hujjatlari bo'yicha yangi dori moddasi yoki dori shaklini ishlab chiqish (пусхавой регламент).
4. Sanoat reglamenti.

Sanoat reglamenti bir necha qismlardan iborat, jumladan texnik va analitik nazorat o'tkazish qismi. Mazkur qismda sifatni nazorat etish tartibi aniq qilib belgilangan, ya'ni nazorat obyekti va vositalari, nazorat etilishi shart bo'lgan o'lchamlar, ularning me'yorlari, tozalash usullari va takrorlanishi.

Mazkur reglamentning "ishlab chiqarish nazorati" qismida nazoratning bosqichma-bosqich o'tkazilish tartibi va ketma-ketligi bayon etiladi. Texnologik jarayonning tahlil uchun namuna olish nuqtalari va namunalarni tahlil qilish usullari, shuningdek tekshirilishi shart bo'lgan o'lchamlar ro'yxati keltiriladi. Reglamentda yana xomashyo, yarim tayyor, oraliq mahsulot, yordamchi vositalar va tayyor mahsulotlarni nazorat qilish tizimi yoritiladi, xomashyo va yordamchi vositalar nazorati ishlab chiqarishdan avval olib boriladi.

Reglamentning "oxirgi (tayyor) mahsulot tavsifi" bo'limida mahsulotning xossalari, turi va qadoq shakllari, turg'unligiga ta'sir etuvchi omillar (yorug'lik, namlik, kislorod va karbonat angidridi, bosim, pH va h.k.) va b. bayon etiladi.

Qayd etilgan holatlarda eng muhim o'rinni analitik tahlil usullari egallaydi. Analitik tahlil 3 xil darajada olib boriladi:

Birinchi lokal daraja – faqat bitta jarayon (bitta reaksiya, bug'latish, filtrlash va b.) nazorat etiladi. Mazkur holatda oraliq mahsulot hosil bo'ladi va u keyingi tozalash bosqichiga o'tkaziladi. Bunday holatlarda tezkor usullar, ya'ni jarayonni to'xtatib qo'yolmaydigan refraktometriya, kolorimetriya, pH metriya, GSX va YUSSX uslublardan foydalaniladi.

Ikkinchi bosqichda nazorat yoki analitik tahlil texnologik jarayonning barcha bosqichlarida, shuningdek tozalash va ajratib olish kabi jarayonlarda olib boriladi. Ushbu bosqichda yarim tayyor mahsulot hosil bo'ladi. Ushbu holatlarda selektiv fizik-kimyoviy usullardan foydalanish maqsadga muvofiqdir: xromatografiyaning barcha turlari, spektrofotometriya, polarografiya, potensimetrik filtrlash va b. Mazkur nazoratning maqsadi keyinchalik ishlab chiqarishda tuzatish mumkin bo'lgan o'lchamlarni aniqlashdir.

Nazoratning eng yuqori 3-darajasida tayyor mahsulotning sifati va sonini, shuningdek xomashyo va energiya ning sarf-xarajatini ham aniqlash imkonini berishi lozim. Tahlillar MH (FM, VFM, KFM) asosida olib boriladi va bunda usulning selektivligi hamda aniqligi ahamiyatga ega bo'ladi.

Ishlab chiqarishning barcha bosqichlarida analitik nazoratni olib borish sifatni nazorat qilish bo'limi yoki texnik nazorat bo'limi (SNQB) zimmasiga yuklatiladi. SNQB yuqori malakali xodimlar, zamonaviy asbob-uskunalar to'plami, reaktivlar, MH da keltirilgan analitik usullar va bosqichli nazoratni o'tkazish yo'riqnomalari bilan ta'minlangan bo'lishi kerak.

SNQB xodimlari tasdiqlangan yo'riqnomalar asosida xomashyo, yordamchi va qadoqlovchi mahsulotlar, yarim tayyor va tayyor mahsulotlardan namuna oladilar va MH muvofiqligi bo'yicha kirish nazoratini olib boradilar.

SNQB tarkibi ishlab chiqarish hajmi va xususiyatlaridan kelib chiqqan holda aniqlanadi. Uning tarkibiga ko'pincha nazorat tahlil (контрольно-аналитическая), biologik, toksikologik va boshqa laboratoriyalar kiradi. SNQB korxona direktoriga bo'ysunmaydigan erkin faoliyat yurituvchi bo'lim hisoblanadi (sifatni ta'minlash bo'yicha Direktor). Bo'lim korxona direktori buyrug'i asosida tuziladi va tarqatib yuboriladi. SNQB boshlig'i korxona direktori buyrug'i asosida tayinlanadi va lavozimidan ozod qilinadi. SNQB bo'limi boshlig'i sifatida boshqaruv bo'limida 3 yil faoliyat yuritgan, oliy ma'lumotli farmatsevt, kimyogar-texnolog, biotexnolog va tibbiyot xodimlarini tayinlash mumkin. SNQB boshlig'i o'z o'rinbosariga ega va uning faoliyati SNQB boshlig'i tomonidan belgilab beriladi. O'rinbosar va boshqa lavozimlarga xodimlar SNQB boshlig'i tavsiyasi va direktor buyrug'i asosida ishga qabul qilinadi va lavozimidan ozod qilinadi. Bo'lim o'z faoliyatida korxonaga va sifatni nazorat qilishga oid qonunlar, uslubiy qo'llanmalar, buyruqlar va ishlab chiqarishdagi sifatni nazorat qilishga oid hujjatlar bilan ishlaydi.

3.2. Sifatni nazorat qilish bo'limi faoliyatining tamoyillari

Farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarida yaxshi laboratoriya amaliyoti sifatni ta'minlash tizimining eng asosiy bo'limlaridan biri hisoblanadi, u GMP talablari asosida tashkil etilgan va faoliyat ko'rsatishi kerak. Korxonada sifatni ta'minlash tizimi faol ishlashi uchun sifatni nazorat qilish bo'limi (SNQB) va sifat nazorati laboratoriyasi tashkil etilgan bo'lishi kerak. Sifatni nazorat qilishga qo'yilgan talablar sifat menejmenti tizimining bo'linmas qismi hisoblanadi.

Korxonada sifatni nazorat qilish uchun tegishli tuzilish, shtat va hujjatlar mavjud bo'lishi kerak, chunonchi:

- instruksiyalar va ishlarni to'g'ri bajarish uchun SOJ (SOP);
- xizmat vazifasi bilan bog'liq bo'lgan instruksiyalar;
- hujjatlar aylanishining tartib qoidalari;
- uslubiy ta'minot.

SNQB va laboratoriya kerakli xonalar, jihozlar, asbob-uskunalar, reaktivlar, standart namunalar, jonivorlar va materiallar bilan ta'minlangan bo'lishi kerak.

SNQB ning asosiy vazifalariga quyidagilar kiradi:

- kirish nazorat;
- ishlab chiqarishning bosqichli (постадийный-операционный) nazorati;
- xodimlar nazorati;
- atrof-muhit nazorati;
- ishlab chiqarish binolari va jihozlarining nazorati;
- tayyor mahsulot nazorati;
- to'g'rilash harakatlarining nazorati;
- shikoyatlar nazorati.

Taroqlar turgan joy vibratsiya va elektromagnit nurlanishlardan yiroqda joylashgan; namunalar olinadigan va xromatografik asbob-uskunalar joylashgan xonalarda tortadigan mo'rilar bilan ta'minlangan; namunalar olinadigan, spektral va xromatografik asbob-uskunalar joylashgan xonalar bir - biridan ajratilgan,

shuningdek, arxiv namunalar, reaktivlar, standart namunalarni saqlash xonalari alohida joylashgan bo'lishi lozim.

Mikrobiologik va fizik-kimyoviy tahlil laboratoriyalari alohida-alohida joylashgan, mikrobiologik laboratoriya xonasi havoni tozalovchi blok va havoni tortib oluvchi mo'ri bilan jihozlangan bo'lishi kerak.

Laboratoriyalarda foydalanilayotgan asbob-uskunalar, tahlil usullari barchasi validatsiyalangan bo'lishi lozim. Shuningdek, asbob-uskunalar, barcha qo'llanilayotgan kimyoviy o'lchov idishlari Davlat standartining reestriga kiritilgan va sertifikatlashtirilgan bo'lishi talab etiladi. O'lchov asboblari yilda bir marta kalibrlanib turilishi kerak.

Nazorat tamoyillari:

- malakali xodimlarning bo'lishi;
- rahbariyatga so'zsiz bo'ysinish;
- sifatli ish;
- ichki audit.

SNQB korxonaning boshqa bo'limlari, jumladan korxona rahbariyati, mas'ul shaxs va sifatni ta'minlash kabi bo'limlar bilan hamkorlikda ishlaydi. Laboratoriyalarda faoliyat yuritayotgan xodimlar doimiy ravishda o'z malakalarini oshirib borishlari lozim. Buning uchun malaka oshirish rejasi tuziladi, malaka oshirish imtixonini topshiriladi va attestat olish bilan tugallanadi.

SNQB ning vazifalari:

- Dori vositalari ishlab chiqarishini tashkil etish, loyihasini tuzish, muhandislik tizimi, jihozlanganlik darajasi, atrof-muhit ta'siri, namuna tanlash, tajribalarning olib borilishi, usullarni validatsiyalash va hujjatlashtirish;
- Hujjatlar asosida har bir ishlab chiqarilayotgan mahsulot seriyasining sifatini ta'minlash;
- VFM talabiga javob bermaydigan dori vositalarining ishlab chiqarishni to'xtatish;
- Analitik tahlilda har bir jarayonning standartlar asosida to'liq bajarilishini ta'minlash;

- Ishlab chiqarishda sifatini ta'minlaydigan jarayonlarning samaradorligini oshirish;
- Xomashyo, qadoqlov materiallari va yarim tayyor mahsulotlarning sifatliiligini ta'minlash;
- Tayyor mahsulot sifatini nazorat qilish, saqlanish jarayonidagi turg'unligini kuzatish;
- Xomashyo, qadoqlov materiallari va yarim tayyor mahsulotlarning sifatliiligini hujjatlashtirish;
- Ishlab chiqarish jarayonida yuzaga keladigan muammolarni boshqaruv bo'limiga ma'lum qilib, ularni hal etish yoki jarayonni to'xtatish;
- Ishchi instruksiyalarni ishlab chiqish (SNQB faoliyatiga tegishli standart operatsion jarayon – SOI).
- Texnologik reglamentlar asosida dori vositalari sifatini ta'minlanayotganini ichki nazorat va audit o'tkazish bilan aniqlash;
- Joy va jihozlarning validatsiyasida qatnashish;
- Xodimlarning malakasini oshirish va attestatsiya jarayonida qatnashish;
- Ishlab chiqarilayotgan dori vositasi uchun me'yoriy hujjatlar ishlab chiqish (FSP, texnologik reglamentlar, spetsifikatsiyalar) va o'zgartirishlar kiritish;
- Mahsulot sifati hisobi, ishlab chiqarilgan mahsulot talabga javob bermagan taqdirda tahlil xatoliklarini aniqlash, ishlab chiqarishdagi muammolarni hal qilish va hisobini olib borish;
- Dori vositalari ishlab chiqarishda mikrobiologik monitoring o'tkazish;
- Texnologik jarayonda ishlatiladigan maxsus kiyimlar nazorati;
- Tozalangan va inyeksiya uchun ishlatiladigan suvning biologik, fizik-kimyoviy nazorati;
- Sifatsiz bo'lgan dori vositalarning yo'qotilishini ta'minlash;
- Har bir seriya mahsulotlarning namunalarini talab etilgan sharoitlarda arxivda saqlash;
- Yangi analitik tahlil usullar sifatini nazorat qilishni ta'minlash va ularni validatsiyalash;

- Qadoqlash va yorliqlashni nazorat qilish;
- Mahsulot turg'unligi nazoratini ta'minlash;
- Mahsulot sifatiga tegishli reklamatsiyalar ishlab chiqish.

Nazorat tahlil laboratoriyasi ixtiyorida mahsulot sifatiga qo'yilgan talablar va ularni tahlil usullari keltirilgan hujjatlar, me'yoriy hujjatlar (FM, VFM, KFM, DF, TH), o'lchov vositalari va asboblarni ishlatish bo'yicha, tadqiqotlar natijalari va ma'lumotlarni saqlash tizimini belgilovchi va tahlillarni olib borish tartibi keltirilgan hujjatlar bo'lishi kerak. Shuningdek, qayd etish tizimiga, jumladan tahlil uchun tushgan dori vositalarining namunalari, tahlil natijalari, hisoblari, tahlil protokollari, namunalarni olgan shaxslarni qayd etish va h.k.

5.3. Nazorat tahlil laboratoriyalarida (dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari) dori vositalari sifatini nazorat qilish

Dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari (yoki laboratoriyalar) hududiy akkreditatsiyadan o'tkazilgan bo'lishi va u tashkiliy-uslubiy, shuningdek ishlab chiqarish kabi faoliyat yurgazadi. Markaz faoliyati bo'yicha litsenziyaga, xodimlari esa akkreditatsiyadan o'tgan bo'lishi kerak. Uning vazifalari SSV tomonidan belgilangan bo'lishi kerak.

Kimyo-farmatsevtik, radiofarmatsevtik, hayvon va o'simliklardan olingan gormonlar, vitaminlar, ferment preparatlar, antibiotiklar, tashxis qo'yish uchun mo'ljallangan vositalarning davlat nazorati SSV qoshidagi bosh boshqarmasi tomonidan dori vositalarini standartlash va ekspertiza qilish Davlat markazi yoki boshqa akkreditatsiyadan o'tgan Markazlar orqali amalga oshiriladi.

Davlat nazoratidan O'zbekistonda ishlab chiqarilgan va import orqali kelayotgan barcha dori vositalari, tibbiyot texnikasi va tibbiyotda ishlatiladigan mahsulotlar o'tkaziladi.

Dori vositalari sifatining Davlat nazorati quyidagi tartibda olib boriladi:

- dastlabki nazorat;

- keyingi tanlab nazorat o'tkazish;
- arbitraj nazorat.

Dastlabki nazoratdan quyidagi dori vositalari o'tkaziladi:

- O'zRSSV tomonidan birinchi marta tibbiyotda ishlatishga ruxsat etilgan;
- sanoatda birinchi marta seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- birinchi marta yangi texnologiya bo'yicha olingan yangi dozada, dori shaklda va tarkibda seriyalab ishlab chiqarilayotgan;
- sifati yomonlashgani sababli Bosh Boshqarma tomonidan shu nazoratdan o'tkazish talab etilgan dori vositalari.

Ishlab chiqaruvchi korxona yangi dori vositasini ishlab chiqarish haqida bosh Boshqarmaga ma'lum qilib, undan dastlabki nazorat o'tkazish va preparatni qayd etish haqida ruxsatnoma olishi, dastlabki seriyalardan (5 ta dan kam bo'lmagan) namunalar yuborishi kerak.

Seriyalardan dastlabki nazorat uchun namunalar olish ishlab chiqaruvchi korxonadagi nazorat qiluvchi xizmat tomonidan olib boriladi. Namunalar Boshqarmaga tasdiqlangan ro'yxat bo'yicha yuboriladi. Inyeksion eritmalar va ko'z tomchilari mavjud instruksiyalar talabiga binoan «Механические включения» ko'rsatkichi bo'yicha tekshirilgan bo'lib, olingan natijalar nazorat tahlil laboratoriyalari tomonidan Boshqarmaning ko'rsatmalariga asosan yozma ravishda keltirilgan bo'lishi kerak, hamma ishlab chiqarilgan dori vositalarining namunalari Boshqarmaga O'zRSSV da qayd etilgan ularning dori moddasi (substansiya), shuningdek ularning sifatini baholovchi hujjat bilan birgalikda taqdim etiladi. Qayd qilish guvohnomasini yoki ruxsatnomasini olmaguncha barcha seriyalab ishlab chiqarilgan dori vositalari sotuvga ruxsat etilmaydi. Dori vositasi sifatida (5 ta seriyadan kam bo'lmagan) me'yoriy hujjat (MH) talablariga javob bergan taqdirdagina Boshqarma tomonidan ushbu dori vositasi dastlabki nazoratdan keyingi nazoratga o'tkaziladi. (yozma ravishda "qayd qilish varaqasi").

Agar dori vositasining sifati talabga javob bermasa, u dastlabki nazoratdan yana qayta o'tkaziladi, bunda seriyalar soni Boshqarma tomonidan ko'rsatiladi. Dastlabki nazorat shartnoma asosida ekspertiza markazi tomonidan o'tkaziladi.

Keyingi tanlab o'tkaziladigan nazoratdan barcha seriyalab chiqariladigan dori vositalari o'tkaziladi.

Ushbu nazoratdan o'tkazish uchun namunalar ishlab chiqaruvchi korxonaning sifatini baholovchi mutaxassislar tomonidan dori vositasini olishning barcha bosqichlarida, ya'ni xomashyodan tortib to saqlash jarayonigacha olib boriladi.

Tayyor mahsulot sifatni baholovchi Davlat standarti – Davlat farmakopeyasining "Tabletkalar", "Inyeksion dori turlari" va boshqa umumiy maqolalari, shuningdek xususiy me'yoriy hujjatlar (VFM, FM) bo'yicha baholanadi.

Hozirgi kunda sanoatda ishlab chiqarilgan dori vositalari dorixona retsepturasining 95% dan oshig'ini tashkil etib, ularning ishlatilishi yanada oshib bormoqda. Sanoatda ishlab chiqariladigan dori vositalarining farmatsevtik tahlili birinchi navbatda ishlab chiqaruvchi korxonaning NTB (nazorat texnik bo'limi (OTK)) da, keyinchalik NTL (nazorat tahlil laboratoriyalarda (KAL)) olib boriladi.

Sanoatda ishlab chiqariladigan dori shakllari, individual dori moddalardan farq etib, ular ko'p komponentli, ya'ni ta'sir etuvchi moddalar bitta bo'lmay, bir nechta, shuningdek ular tarkibida to'ldiruvchilar – shakar, kraxmal, talk, glukoza, natriy gidrokarbonat va boshqalar ham bo'lishi mumkin. To'ldiruvchilar indifferent bo'ladilar, ammo ularning fizik-kimyoviy xossalari tanlangan tahlil usuliga, dori vositasining turg'unligiga, tashqi ko'rinishiga, saqlanishiga ta'sir etishi mumkin. Shuning uchun sanoatda ishlab chiqariladigan dori vositalarining tahlil usullarini tanlash nihoyatda katta ahamiyatga ega va bunda ushbu dori vositasi tarkibiga kirgan har bir dori moddaning fizikaviy-kimyoviy xususiyatlari e'tiborga olinishi kerak.

Namunalar ushbu korxonaning nazorat qiluvchi xizmati va Boshqarmaning (farminspeksiya) vakillari bilan birgalikda olinadi. Namunalarni shuningdek Boshqarmaning ko'rsatmasiga binoan boshqa korxonalarning vakillari bilan birgalikda ham (davolash korxonalari, dorixonalar) olish mumkin.

Namunalar qadoqlangan birliklar bo'yicha tashqi ko'rikdan (qadog'i va yorlig'i buzilmagan) o'tgandan so'ng 3 ta bosqichda olinadi:

1-bosqich: qadoqlangan o'ramlardan (yashik, qop, korobka va b.) birlik olish;

2-bosqich: o'ramlar ichidagi qadoqlangan (flakon, banka, korobka va b.) birlik olish;

3-bosqich: birlamchi qadoqdagi mahsulotdan namuna olish (ampula, flakon, tub va b.).

Birlamchi qadoqdagi mahsulotning tashqi ko'rinishi tekshirilgandan so'ng sifatni MH asosida sinovlardan o'tkazish maqsadida namuna tahlillar olib borish uchun yetarli miqdorda olinadi.

O'rtacha namuna olish "o'rtacha namuna olish akt"i bilan tugallanadi. Aktda dori vositasining nomi, seriya tartib raqami, dori vositasining tahlil uchun olingan umumiy miqdori ko'rsatilishi shart. Akt SNQB boshlig'i va nazorat-tahlil laboratoriyasi vakili (yoki talabgor) kiritilgan hayot tomonidan tuziladi va imzolanadi.

Namunalar korxonaning xati, o'rtacha namunani olish haqidagi akti hamda ushbu dori vositasining sifatini tasdiqlovchi hujjatlar bilan birgalikda Markazga yuboriladi. Dori vositasining sifati talabga javob bermagan taqdirda Boshqarma ishlab chiqaruvchi korxonaga yozma xulosa va tahlil bayonnomasini taqdim etadi.

Arbitraj nazorat o'tkazish. Dorilar sifati to'g'risida shubha tug'ilib, uni yetkazib beruvchi korxona bilan qabul qilib oluvchi muassasa o'rtasida kelishmovchiliklar bo'lganda arbitraj nazorat o'tkaziladi.

Davlat inspeksiyasi tibbiyot sanoati va farmatsiya birlashmasiga qarashli barcha muassasalarda dori moddalari sifati ustidan nazorat o'tkazishni tashkil qiladi va uning qay darajada yo'lga qo'yganligi, korxonalarning dorilar ishlab chiqarish jarayonida Davlat standartlari, texnik shartlar, Davlat farmakopeyasi va boshqa me'yoriy hujjatlar talabiga rioya qilishini tekshirib turadi. Davlat nazorat inspeksiyasi me'yoriy hujjati bo'lmagan yoki unda ko'rsatilgan talablarga to'la

javob bermagan dori-darmon va tibbiyotga zarur texnika vositalarini ro'yxatdan chiqarish hamda ularni taqiqlash huquqiga ega.

Kirish nazoratidan korxona omborxonasiga kelib tushgan barcha xomashyo va yordamchi mahsulotlar o'tkaziladi. Ulardan namunalar olinadi. Namunaning bir qismi tahlil uchun ishlatiladi, ikkinchi qismi esa 3 yildan kam bo'lmagan muddatda saqlanadi. Yordamchi mahsulotlar 3 yil saqlanadi.

Tahlil natijalari ijobiy bo'lgan taqdirda material-texnik ta'minoti bo'limiga xomashyoni ishlab chiqarish bo'limiga o'tkazish uchun ruxsat beriladi. Bunda xomashyoni "ishlatish mumkinligi to'g'risida xabar xati" rasmiylashtiriladi.

Agar tahlillar natijasi salbiy bo'lsa SNQB ga xabar beriladi, SNQB "talablarga javob bermasligi to'g'risida xabar xati" rasmiylashtiriladi va xomashyo seriyasi "yaroqsiz" deb yoriqlanadi. Yaroqsiz deb topilgan mahsulotga akt tuziladi va uni buyurtmachi, ta'minlovchi va arbitraj nazorati vakillari imzolaydilar.

Bosqichma-bosqich (operatsion) korxona ichidagi nazoratini o'tkazish tartibi. Mazkur nazorat ishlab chiqarish tarkibiga kirib, u jarayonni nazorat etish va kerak bo'lganda ishlab chiqarish parametrlarini tuzatish uchun mo'ljallangan jarayondir. Bosqichma-bosqich korxona ichidagi nazorat ishlab chiqarish reglamentiga texnologik jarayonlarning mosligini tekshirish va parametrlardan chetlanishlarni o'z vaqtida aniqlashni amalga oshiradi.

Tanlab nazoratni o'tkazishda quyidagi vazifalar amalga oshiriladi:

- me'yoriy hujjat talablariga uskunalar tavsifi va nazorat-o'lov apparatlarining mos kelishi;
- texnologik jarayonlarning rioya etilishi va oraliq mahsulotlarning sifati;
- texnik hujjat talablariga xom ashyo va yordamchi mahsulotlarning mos kelishi;
- ish joylarida me'yoriy hujjatlarning mavjudligi va ularning holati;
- ish joylari va sexlarning sanitar holatlari.

Mazkur nazorat bevosita ishlab chiqarish sexlarida sex xodimlari, kerak bo'lsa sex yoki uchastka boshlig'i ishtirokida olib boriladi.

Nazoratlarning yana bir turi bu xodimlar nazoratidir. Bunda ularning belgilangan talab asosida ishlab chiqarishdagi o'z kasbiga mosligi, gigiyenasi, texnologik kiyimini kiya olish va undan foydalana olishi kabi tomonlari nazorat etiladi.

Xodimlarning kvalifikatsiyasiga qo'yilgan talablar korxonalarda ishlab chiqilgan kasbiy yo'riqnomalarda, gigiyenik talablar esa korxonadagi ichki farmoyishlarda belgilangan bo'ladi va ular xodimlarga yetkaziladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. *Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifat boshqarish nima?*

2. *Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida analitik tahlil qanday o'tkaziladi?*

3. *Sifatni nazorat qilish bo'limi faoliyatining tamoyillarini ayting.*

4. *SNQB ning asosiy vazifalari nimalardan iborat?*

5. *Nazorat tahlil laboratoriyalarida (dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari) dori vositalari sifatini nazorat qilish qanday amalga oshiradi?*

6. *Dori vositalari sifatining dastlabki nazorati nima?*

7. *Dori vositalari sifatining keyingi tanlab nazorati nima?*

8. *Dori vositalari sifatining arbitraj nazoratini ayting.*

9. *Kirish nazoratini o'tkazish tartibi qanday?*

10. *Bosqichma-bosqich (operatsion) korxona ichidagi nazoratini o'tkazish tartibi qanday?*

6- BOB. DORI VO'SITALARINING SIFATINI TA'MINLASHDA QO'LLANILADIGAN TAHLIL USULLARINING TAVSIFI

Analitik usullar quyida keltirilgan tavsiflar bo'yicha belgilanadi va aniqlanadi. Ushbu tavsiflarning hammasi qo'llanilishi shart bo'lmay, ko'p narsa usulni qo'llashdan ko'zlangan maqsadga bog'liq bo'ladi:

- aniqligi yoki to'g'riligi (accuracy);
- o'zaro mosligi (repeatability), takroriyliigi (takroriylik, laboratoriya ichidagi takroriylik va qaytaruvchanlik);
- o'zgarmasligi yoki ishonchliligi (robustness or ruggedness)
- chiziqliligi (linearity);
- diapazoni (range);
- o'ziga xosligi (precision);
- sezgirligi (sensitivity);
- aniqlash chegarasi (detection limit - DL);
- moddaning miqdorini aniqlash chegarasi (quantification limit);
- tanlanganligi (selectivity).

6.1. Usulning aniqligi yoki to'g'riligi (accuracy) va o'zaro mos kelishi (precision)

Usulning aniqligi yoki to'g'riligi (accuracy) – ushbu usul yordamida olingan natijalarning haqiqiy qiymatga mos kelishi yoki qay darajada yaqinligi bilan belgilanadi. Mazkur ko'rsatkich etalon (farmakopeyaviy) usul bilan taqqoslash orqali aniqlanadi.

A. Miqdoriy tahlil usulining aniqligi yoki to'g'riligi (assay)
Substansiyalar uchun usulning to'g'riligini belgilash.

1. Tozalik darajasi ma'lum bo'lgan etalon moddani baholash va olingan natijani aniq qiymat bilan solishtirish;

2. Avvaldan aniqligi ma'lum bo'lgan boshqa va muqobil usullar yordamida olingan qiymatlarni solishtirish yo'li bilan;

3. Usulning qaytaruvchanligi, chiziqliligi va xususiyligi ma'lum bo'lgan taqdirda uning aniqligi yoki to'g'riligi haqida xulosa beriladi.

Tayyor dori turlari uchun usulning to'g'riligini belgilash

1. Aniq miqdordagi substansiya saqllovchi dori vositasini baholash;

2. Dori vositasi tarkibida aniqlanayotgan ingridiyentlar miqdori qo'shimchalar qo'shish yordamida, yot birikmalarning namunalari bo'lmaganida yoki ularning tuzilish formulasi noma'lum bo'lgan hollarda to'g'riligi aniq bo'lgan boshqa analitik usuldan foydalanib olingan qiymatlarni solishtirish yo'li bilan;

3. Usulning qaytaruvchanligi, chiziqliligi va xususiyligi ma'lum bo'lgan taqdirda uning aniqligi yoki to'g'riligi haqida xulosa beriladi.

D. Dori turidagi yot aralashmalar tarkibiga aniq miqdorda yot aralashma qo'shilgan substansiya namunalari yoki dori vositasini baholash yoki to'g'riligi aniq bo'lgan boshqa analitik usuldan foydalanib olingan qiymatlarni solishtirish yo'li bilan aniqlanadi.

C. Usulning to'g'riligini aniqlash mezonlari. To'g'rilik 9 tadan kam bo'lmagan tahlil natijalariga ko'ra analitik soha atrofida kamida uch xil konsentratsiyada baholanishi lozim (3 xil konsentratsiyada 3 martadan qaytarilib). Usulning to'g'riligi analit usulda topilgan modda miqdorini ma'lum bo'lgan qiymatga nisbatan olingan foiz miqdori hisoblanadi. Usulning o'zaro mos kelishi (precision) – o'rtacha qiymatdan ayrim olingan natijalarning chetlanishi bilan o'lchanib, odatda, standart chetlanish bilan ifodalanadi. Bir xil material namunalarining natijalari asosida 3 xil darajada aniqlanadi.

- **takroriyligi (repeatability)** – bir xil sharoitda (aynan bir xil reaktivlar, uskunalar, o'lchamlar, laboratoriya) bitta analitikning qisqa vaqt oralig'ida tahlil usulini qo'llash natijasida olingan qiymatlari orasidagi yaqinlikdir (hamma sharoit bir xil);

- **laboratoriya ichidagi takroriylik** – qaytariluvchanlik turli sharoitda, odatda, bitta laboratoriyalarda bir xil turkum modda namunasini, turli tahlilchilar, turli xil uskunalaridan foydalanilgan holda har xil vaqtda tahlil qilishi natijasida olingan qiymatlarning bir-biriga mos kelishi orqali baholashdan iborat (bitta laboratoriya, har xil sharoit);

- **laboratoriyalar ichidagi qaytaruvchanlik** – qaytariluvchanlik turli sharoitda, odatda, turli laboratoriyalarda bir xil turkum modda namunasini, turli tahlilchilar, turli xil uskunalaridan foydalanilgan holda har xil vaqtda tahlil qilishi natijasida olingan qiymatlarning bir-biriga mos kelishi orqali baholashdan iborat (turli laboratoriyalarda).

Takroriylik (repeatability): bir xil sharoitda qiymatlarning o'zgarish darajasi bo'lib, u 2 xil usulda aniqlanishi mumkin:

- kamida 9 ta namunadan 3 xil konsentratsiyada (masalan, 85, 100 va 105% har biri uchun 3 tadan namuna);

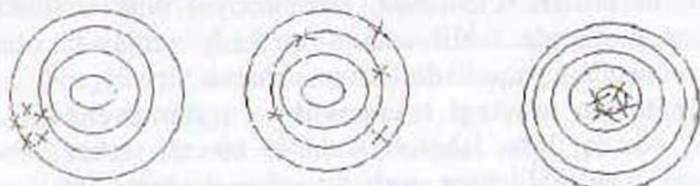
- yoki 100% konsentratsiyada 6 ta namunaning miqdoriy tahlili o'tkaziladi.

Namunalar iloji boricha bitta analitik tomonidan bir xil sharoitda olinishi kerak.

Mohiyati – usulning chetlanishini baholashdan iborat.

Laboratoriya ichidagi takroriylik (intermediate precision) bir xil sharoitda omillarning ta'siri natijasida tahlil qiymatlarining o'zgarish darajasi hisoblanadi.

Qaytariluvchanlik (reproducibility) – tahlil qiymatlarining o'zgarish darajasi hisoblanadi, u standart chetlanish, qiymatning o'zgarish koeffitsiyenti va ishonchlilik oralig'i bilan ifodalanadi. Qaytariluvchanlik mazkur usulni ishlab chiqish jarayonida aniqlanib, tanlangan o'lchamlarda usulning ishonchli ekanligini tavsiflaydi. Tahlil sharoitida olingan o'lchamlar bir-biridan farq qilgan taqdirda tahlil usuliga tegishli izoh beriladi. Xromatografik usullarda qaytariluvchanlik erituvchilar sistemasining yaroqlilik o'lchamlari bilan kafolatlanadi.



Usulning mos kelishi Usulning mos kelishi Usulning mos kelishi va
yuqori, aniqligi past va aniqligi past aniqligi yuqori
4 - rasm. Usulning aniqligi va mos kelishi o'rtasidagi farqi

6.2. Usulning o'zgarmasligi (turg'unligi) yoki ishonchliligi (robustness or ruggedness) – tahlil sharoitining (ish sharoiti yoki tashqi sharoit omillarining) o'zgarishidan qat'iy nazar tahlil usulidan foydalanib bir xil turkum modda namunasi tahlil qilinganda, tegishli (yuqori darajada) to'g'rilikdagi va aniqlikdagi qiymatlarini olib bilishdan iborat.

Mazkur ko'rsatkich usulni ishlab chiqish jarayonida aniqlanadi va u konsentratsiyaga bog'liq. Bir xil turkum modda namunasi turli sharoitlarda tahlil qilinadi va kerak bo'lganda sharoitlar sun'iy tarzda o'zgartirilishi mumkin.

Agar usul tashqi sharoit yoki boshqa omillarga (analitikning tajribasi, havoning namligi va temperaturasi, reagentlar, pH muhiti, qo'zg'aluvchan faza va b.) ta'sirchan bo'lsa, unda usul bayonida ushbu holat ko'rsatilishi kerak. Agar mazkur holatlar ko'rsatilmagan bo'lsa, masalan harorat, u holda quyidagi (Yevropa farmakopeyasi) qiymatlardan foydalaniladi:

- liofil quritish -15 gradusdan past;
- sovutkichda 2 dan 8 gradusgacha;
- sovutkich yoki boshqa sovuq sharoit 15 dan 25 gradusgacha.

6.3. Usulning chiziqliligi va diapazoni (linearity u range), o'ziga xosligi yoki tanlanganligi (specificity, selectivity)

Usulning chiziqliligi–namunalardagi tahlil qilinayotgan modda konsentratsiyasiga to'g'ri proporsional bo'lgan qiymatlar bera olish qobiliyatidir. Usulning diapazoni esa tahlil qilinayotgan moddani tegishli to'g'rilik, aniqlik va chiziqlikda aniqlay olishning quyi va yuqori konsentratsiyalari oralig'idir.

Bu tavsiflar tegishli diapazondagi turli konsentratsiyalarga ega bo'lgan modda namunalarini (kamida 5 ta) ushbu usul yordamida tahlil qilish orqali aniqlanib, agar moddaning konsentratsiyasi va olingan natija orasidagi nisbat chiziqli bo'lsa (to'g'ri chiziqlarning qiyalik burchagi), standartlash kalibrlangan grafik yordamida ta'minlanadi.

Usulning o'ziga xosligi yoki tanlanganligi (specificity, selectivity) –tahlil namunasidagi boshqa komponentlar ta'siridan xoli ravishda tahlil qilinayotgan moddani aniqlay olish qobiliyatidir. Boshqa komponentlar texnologik aralashmalar, moddaning parchalanish mahsulotlari, tahlil qilinishi lozim bo'lgan moddadan boshqa ingradiyentlar bo'lishi mumkin.

Tanlanganlikning mavjudligi yoki mavjud emasligi tegishli miqdordagi boshqa komponentlar qo'shib va qo'shmasdan olingan natijalarni o'zgarish birligi bilan baholanadi. Boshqa komponentlar ma'lum va ular bor bo'lgan taqdirda, namunani berilgan tahlil usuli yordamida tahlil qilish orqali olingan natijalarni tahliliga xalaqit berishi mumkin bo'lgan moddalarni qo'shmasdan tayyorlangan model namuna tahlili natijalari bilan solishtirib tanlanganlik aniqlanadi. Qo'shimcha komponentlar identifikatsiyalanmagan yoki ularni topish qiyin bo'lgan hollarda esa toza aniqlanuvchi moddani ajratib olib tanlanganlik o'lchanadi.

Tanlanganlik tekshiriluvchi namuna va dori shaklidagi dori moddani identifikatsiyalash, yot aralashmalar va miqdorini aniqlashda qo'llaniladigan usullarni validatsiya qilinganda aniqlanadi.

6.4. Usulning sezgirligi (sensitivity) va analitik sohasi

Usulning sezgirligi (sensitivity) – konsentratsiyadagi eng kichik o'zgarishlarni ham qayd eta olish qobiliyati bo'lib, kalibrlangan grafikdagi og'ish demakdir. Usulning sezgirligi moddaning chinligini aniqlash chegarasi va miqdorini aniqlash chegarasi bilan ifodalanadi.

A. Moddaning chinligini aniqlash chegarasi (Limit of detection) – tahlil qilinayotgan moddani indentifikatsiyalash mumkin bo'lgan miqdoridan iborat bo'lib, aniqlash talab etilayotgan tajriba sharoitida turli usullarda (vizual, signal/shum, natijalarning standart chetlanishi va og'ish burchagi, kalibrlangan grafik yordamida) olib boriladi. Bu miqdoriy chegara namunadagi aniqlanuvchi moddaning

konsentratsiyasi bilan (masalan, mkg/l larda) ifodalanadi. Aniqlash uskuna yordamida olib borilsa, fondagi xalaqit beruvchi omillarni (signal-shum) ham e'tiborga olish lozim. Moddaning chinligi aniqlanganda uning aniqlash chegarasi foizlarda yoki grammning millionadan bir ulushlarida *rrm* ifodalanishi ham mumkin. Uskunaviy usullarda moddani aniqlash chegarasi vizual usul bilan aniqlansa, uskunaviy usullarda esa tahlil qilinayotgan moddani qayd etish mumkin bo'lgan eng kichik konsentratsiya belgilanadi. Bunda moddaning analitik va fon signallarining nisbati 2:1 yoki 3:1 bo'lishi kerak. Uskunaviy usullar uchun moddani aniqlash chegarasi standart chetlanish qiymati va kalibrlangan grafikdagi og'ish burchagi bilan belgilanadi:

$$DL = 3,3\sigma / S,$$

bunda σ – natijalarning standart chetlanishi; S – kalibrlangan grafikning og'ish burchagi.

B. Moddaning miqdorini aniqlash chegarasi (quantification limit). Tegishli aniqlik va qaytaruvchanlikda moddaning eng kam (minimal) miqdorini aniqlash mumkin bo'lgan xususiyat. Moddaning miqdorini aniqlashning chegarasi tahlil qilinayotgan moddaning namunadagi konsentratsiyasi (foizlarda yoki *rrm*) bilan ifodalanadi.

Ushbu o'lcham namunadagi konsentratsiyasi juda kichik bo'lgan moddaning miqdorini aniqlash usulini tavsiflaydi (dori moddasidagi yoki dori shaklidagi yot aralashmalarni) va tahlil qilinishi lozim bo'lgan moddaning miqdori kamayib boruvchi namunalarda, tegishli to'g'rilik darajasiga erishish mumkin bo'lgan eng kam miqdoriy darajani aniqlash orqali o'lchanadi. Bu o'lcham vizual yoki uskunaviy usul bilan standart chetlanish kattaligi va kalibrlangan grafikdagi og'ish burchagini hisoblash yo'li bilan aniqlanishi mumkin:

$$QL = 10\sigma / S,$$

bunda σ – natijalarning standart chetlanish; S – kalibrlangan grafikning og'ish burchagi.

Ko'pchilik hollarda modda miqdorini aniqlash chegarasi, uni identifikatsiyalash chegarasi qiymatidan kamida ikki marta ko'p bo'ladi.

Usulning analitik sohasi – tegishli to'g'rilik va qaytariluvchanlikni ta'minlovchi, chiziqli bog'lanish kuzatilgan, tahlil qilinayotgan moddaning konsentratsiyadagi yuqori va quyi chegaralari oralig'idan iborat. Odatda, usulning analitik sohasi ham tahlil natijalari ifodalangan birliklarda – foizlarda yoki million bo'laklarda ifodalanadi. Usulning analitik sohasi aniqlanganda quyidagilarga e'tibor qaratish lozim:

- namunadagi yoki dori turidagi tahlil qilinayotgan moddaning miqdorini aniqlash uchun aniqlanuvchi qiymatning 80 – 120 %;
- «bir xilda dozalanganligi» ko'rsatkichi uchun aniqlanuvchi qiymatning 70 – 130% i;
- me'yoriy hujjatda keltirilgan «eruvchanlik» ko'rsatkichini aniqlash uchun aniqlanuvchi qiymatning $\pm 20\%$ oralig'ida;
- dori moddasi tarkibidagi yot aralashmalarni aniqlash uchun aniqlanuvchi qiymatning 50 – 120% i oralig'ida.

Agar dori moddasining miqdori bilan uning tarkibidagi yot aralashmalar bir vaqtda aniqlanadigan bo'lsa va buning uchun 100% li standart namunadan foydalanilsa, usulning analitik sohasi me'yoriy hujjatda ko'rsatilgan darajada uning 120% igacha oraliqda belgilanadi.

Tizimning yaroqliligi – ko'pgina analitik usullarning integral hosilasi bo'lib, tahlilni bajarish sharoitida uning qay darajada ishonchli ekanligini ko'rsatadi.

Tizim yaroqliligining o'lchamlari tahlil jarayonida ba'zi bir ichki laboratoriya o'zgarishlari bo'lgan holatda ham usulning validligiga amal qilinishini ta'minlaydi. Masalan, YUSSEX usulida tahlil qilinuvchi eritmaning barqarorligi, qo'zg'aluvchan fazaning pHi, uning tarkibi, kolonkalarining turi, harorat, oqim tezligi kabi o'zgarish ehtimolligi ko'proq bo'ladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalarining sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan tahlil usullarining tavsifini ayting.
2. Usulning aniqligi yoki to'g'riligi (accuracy) qanday?
3. Substansiyalar uchun usulning to'g'riligi qanday aniqlanadi?
4. Usulning to'g'riligini aniqlash mezonlarini ayting.
5. Usulning o'zaro mos kelishini tushuntiring.
6. Usulning qaytariluvchenligi nima?
7. Usulning o'zgarmasligi (turg'unligi) yoki ishonchliligini tushuntirinig.
8. Usulning chiziqliligi va diapazoni nima?
9. Usulning sezgirligini ayting.
10. Usulning analitik sohasi nima?

7 - BOB. DORI VOSITALARINING SIFATINI TA'MINLASHDA QO'LLANILADIGAN TAHLIL USULLARIGA QO'YILGAN TALABLAR

Farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarida muhim bo'g'inlardan biri bu nazorat tahlil laboratoriyalari va ularda qo'llaniladigan tahlil usullari hisoblanadi. Tahlil usullari nafaqat materiallar, oraliq va tayyor mahsulotlar sifatini baholashda, balki tozalash jarayonlarini attestatsiya qilish va boshqa holatlarda ham qo'llaniladi.

Farmatsevtik vositalar yoki dori preparatlaridagi ayrim ingridiyentlar uchun ularning saqlanish muddati davomidagi havfsizligi va samaradorligini kafolatlovchi analitik nazorat usullari bo'lishi shart.

Aslida bunday nazorat dori preparatini ishlab chiqish vaqtida qabul qilinib, validatsiyadan o'tkazilgan usullarga binoan amalga oshiriladi. Bu esa sifat spetsifikatsiyasining farmatsevtik mahsulot tarkibidagi ta'sir etuvchi moddaning biologik tavsifini belgilash bilan bir qatorda sotuvga chiqarilgan tayyor dori vositalari uchun ham qo'llash mumkinligini kafolatlaydi. Preparatning biotibbiy ekspertizasi tugallangach, mahsulotning barcha keyingi turkumlarining sifati ushbu sertifikatlar bo'yicha baholanadi. Analitik validatsiyadan asosiy maqsad tarlab olingan analitik usul yordamida ishonarli va qaytariluvchan natijalar olishga erishishdan iboratdir. Usulning qo'llanish sharoiti va usulni qo'llashdan ko'zlangan maqsad aniq belgilab olinib, bu tamoyillar ishlab chiqarish korxonalarida qo'llaniladigan barcha farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullarga tegishli bo'ladi.

Analitik usul turli sharoitlarda, turli xil asboblarda va turli xodimlar tomonidan bajarilganda bir xil natijalar berishi kerak. Buning uchun usulning o'zi unga qo'yilayotgan talablarga javob berishi, asoslangan va tasdiqlangan bo'lishi, asbob-uskunalar ko'zda tutilgan tartibda ishlashi, xodimlar o'z sohasini bilishi va vijdonan

ishlashi lozim. Shuningdek, analitik usullar, jihoz va asbob-uskunalar attestatsiyadan (validatsiyadan) o'tgan, aynan ushbu usul hamda asbob-uskunalarini tekshirish imkonini beruvchi usulning ishlash qobiliyati baholangan bo'lishi kerak.

Analitik usullar va asbob-uskunalarini attestatsiyadan o'tkazish tartibi keskin farq qiladi. Analitik usullar farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullarga bo'linadi.

Farmakopeyaviy usullar farmakopeyalarda keltirilgan bo'lib, ular turli davlatlarda har xildir. Bugungi kunda farmakopeyaviy usullarga bir xil umumiy yondashuv talab etilmoqda. Bunday yondashuvlar AQSH farmakopeyasi (USP), Yevropa farmakopeyasi, shuningdek WHO va ICH hujjatlarida keltirilgan. Farmakopeyaviy usullar "compendial method" deb ataladi.

AQSH va Yevropa farmakopeyalarida, boshqa hujjatlarda keltirilgan farmakopeyaviy va boshqa amaliyotda o'zini oqlagan usullar asoslangan va attestatsiyadan o'tgan bo'ladi. Bunday usullarni foydalanish joyida attestatsiyadan o'tkazish talab etilmaydi. Ushbu ko'rsatmalar AQSH va Yevropa farmakopeyalarida, shuningdek GMP qoidalarida keltirilgan. Ammo ularning muayyan joyda ishlash qobiliyati tekshiriladi. Farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullarning muayyan joyda ishlash qobiliyatini tekshirish tartibi turlicha bo'lib, ular 4 - jadvalda keltirilgan.

4 - jadval

Farmakopeyaviy va nofarmakopeyaviy usullarning muayyan joyda ishlash qobiliyatini tekshirish tartibi

Analitik usul	Ishlab chiquvchilar	Foydalanuvchilar
farmakopeyaviy:		
attestatsiya (validatsiya)	Ishlab chiqish tarkibiga kiritilgan	yo'q

- ishlash qobiliyatini tekshirish	ha*	ha
nofarmakopeyaviy :		
-attestatsiya (validatsiya) - ishlash qobiliyatini tekshirish	Ishlab chiqish tarkibiga kiritilgan Ha* Ishlab chiquvchi foydalanuvchi bo'lib xizmat qiladi.	

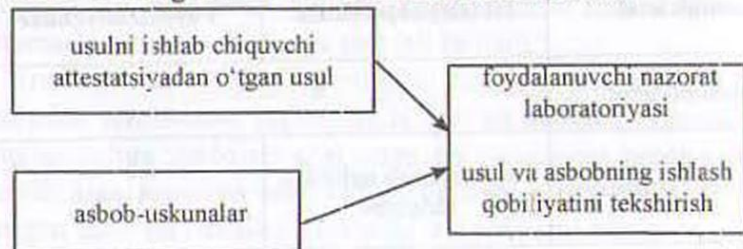
* attestatsiya vaqtida usulning ishlash qobiliyati tekshiriladi.

USP ga muvofiq yangi ishlab chiqilgan usulga ishlab chiquvchi quyidagi ma'lumotlarni taqdim etishi lozim.

- usulni ishlab chiqishning asoslanishi (rationale), uning imkoniyatlari (capability) va ma'lum usul bilan solishtirishi, uning boshqa usuldan afzallik tomonlari;
- usulning batafsil bayoni, operatorning uni takroriy o'tkazish imkoniga egaligi; reaktivlarni tayyorlash, hisoblash formulalari, ehtiyotkorlik choralari va b.;
- usulga qo'yilgan talablarni asoslab beruvchi attestatsiya uchun zarur bo'lgan sinchiklab tuzilgan barcha hujjatlar.

Foydalanuvchining vazifalari:

– korxona o'zi tahlil usulini ishlab chiqmaydi, u faqat ishlab chiqilgan va tasdiqlangan usulni o'z sharoitida tekshirib ko'radi (asbob-uskunalar, xodimlar, hujjatlashtirish va b.) va uni to'g'ri ishlayotganligini ko'rsatib beradi. Bu jarayon "verification", ya'ni analitik usulning ishlatilishini tekshirish deb ataladi.



Farmakopeyaviy usulning ishlamaslik sabablari: yomon asbob-uskuna, xodimlar o'rgatilmagan, kerakli materiallarning yo'qligi va b.

Nofarmakopeyaviy usullar – bu yuqorida qayd etilgan hujjatlar tarkibiga kiritilmagan usullar. Mazkur usullar asosan yangi dori vositasini ishlab chiqish, klinik sinovlarni o'tkazish vaqida ishlab chiqiladi va attestatsiyadan o'tkaziladi. Agar ushbu yangi dori vositasini korxonada ishlab chiqarish ko'zda tutilayotgan bo'lsa, u holda ishlab chiqilgan tahlil usulidan foydalanish mumkinligini isbotlashi kerak bo'ladi. Nofarmakopeyaviy usullar dori vositalarini ishlab chiqaruvchi yoki boshqa tashkilot tomonidan ishlab chiqilishi mumkin, u nazoratchi organ tomonidan tasdiqlangan va registratsiya uchun dose tarkibiga kiritilgan bo'lishi kerak. Bunday usullar uchun farmakopeyalarda attestatsiyadan o'tkazish tartibi belgilangan bo'ladi (masalan, mikrobiologik tahlil usullari uchun AQSH va Yevropa farmakopeyalarida).

Ba'zi hollarda muqobil usullardan ham foydalanish mumkin. Bunda ushbu usuldan foydalanishning sababi va asoslanishi kerak bo'ladi.

7.1. Analitik usullarning ishlash qobiliyatini tekshirish

Analitik usullarning ishlash qobiliyatini tekshirish tartibi (verification procedure) USP (1226) da keltirilgan bo'lib, unga ko'ra:

- laboratoriyada kerakli asbob-uskunaning mavjudligi, to'g'ri o'rnatilgan, kalibrovka qilingan, ishga solingan va sozlangan;
- xonalar yoki joylarning tozaligi, tahlil natijalariga halal bermasligi;
- farmakopeyada keltirilgan reaktivlardan foydalanilgan;
- usullar bo'yicha hujjatlar;
- ishning nazorati yo'lga qo'yilgan va olingan natijalarning ikkinchi shaxs tomonidan tasdiqlangan (o'z ko'zi bilan ko'rib);
- tahlil usuli bo'yicha aniq va to'g'ri ishlayotgan va o'rgatilgan xodimlar;

- etalon materiallar bo'yicha ishlash qobiliyati tekshirilgan;
- tahlil natijalari to'g'ri rasmiylashtirilgan bo'lishi kerak.

Qayd etilgan ishlar bayonnoma bilan rasmiylashtiriladi.

Ba'zi hollarda usulning murakkabligiga yoki xodimlarning tayyorgarlik darajasi yoki tajribasi yetarli bo'lmaganda qo'shimcha ishlar bajariladi yoki hammasi ham tekshirilavermaydi.

7.2. Analitik usullar attestatsiyasi (validatsiyasi)

Analitik usullar attestatsiyasi ushbu usulni ishlab chiqqan shaxs yoki korxona xodimlari tomonidan olib boriladi. Attestatsiya – bu usulning o'rnatilgan talablarga mos kelishini tasdiqlashdir. Analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish uchun qo'yilgan umumiy talablar ICH va WHO dasturlarida, xususiyl talablar esa farmakopeya maqolalarida (monografiyalari) keltirilgan.

Dori vositasining sintez jarayoni, tayyor dori vositasi tarkibi va analitik usulga o'zgartirishlar kiritilganda takroriy attestatsiya o'tkaziladi.

5 - jadval

ICH va WHO dasturlari asosida usullarning attestatsiyadan o'tkazish tavsiflari

Analitik usul tavsifi	Chinligini aniqlash	Yot aralashmalarni aniqlash		Tahlil: -eruvchanligi(faqat o'lash) -tarkib/faolligi
		miqdorini aniqlash	me'yori bo'yicha nazorat	
Aniqligi	-	+	-	+
ishonchliligi: -takroriyli	-	+	-	+
-laboratoriya ichidagi o'xshashligi		+(1)	-	+(1)

5 - jadvalning davomi

xususiyligi (2)	+	+	+	+
aniqlash chegarasi	-	-(3)	+	-
miqdoriy tahlil me'yori	-	+	-	-
Chiziqliyligi	-	+	-	+
Diapazon	-	+	-	+

Shartli belgilar:

- odatda, baholanmaydi;

+ odatda, baholanadi;

(1) qaytaruvchanlik aniqlansa laboratoriya ichidagi aniqlik tekshirilmaydi;

(2) bitta analitik usulning xususiyligi yetarli darajada bo'lmasa boshqa yordamchi usul bilan kompensatsiyalanadi;

(3) ba'zi hollarda talab etiladi.

6 - jadval

USR asosida usullarning attestatsiyadan o'tkazish tavsiflari

Tavsifi	I kategoriya	II kategoriya		III kategoriya	IV kategoriya
		Miqdorini aniqlash	Me'yori bo'yicha nazorat		
Aniqligi	ha	ha	*	*	yo'q
mos kelishi	ha	ha	yo'q	ha	yo'q
Xususiyligi	ha	ha	ha	*	ha
Aniqlash chegarasi	yo'q	yo'q	ha	*	yo'q
Miqdoriy tahlil me'yori	yo'q	ha	yo'q	*	yo'q
Chiziqliyligi	ha	ha	yo'q	*	yo'q
Diapazon	ha	ha	*	*	yo'q

* aniq test uchun talab etilishi mumkin

I kategoriya – qadoqlanmagan dori moddalar hamda tayyor dori vositasi tarkibidagi ayrim faol ingridiyentlarni tekshirishga mo'ljallangan usullar.

II kategoriya – dori moddasi hamda tayyor dori turi tarkibidagi yot aralashmalar miqdorini aniqlashga mo'ljallangan usullar.

III kategoriya – tayyor dori turining sifatini baholash uchun «Eruvchanlik», «bir xilda dozalanganligi» kabi ko'rsatkichlarni aniqlash maqsadida foydalaniladigan usullar.

IV kategoriya – identifikatsiyalash uchun testlar.

7 - jadval

**Balk formadagi kimyoviy substansiyalar uchun
foydalaniladigan analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish
mezonlari**

Usul	Aniq- ligi	Chi- ziqli- ligi	Tak- rorla- nishi	Qay- taruv- chanlik	O'ziga xosligi	Aniq- lash chega- rasi	Modda miqdorini aniqlash chegarasi	Analit va tizim tur- g'un- ligi	Tur- g'un- ligi
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Identifika- tsiyalash	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Fiz-kim tahlil -yorug'likni yutish	-	-	+	-	-	-	-	-	-
-zarralar kattaligi	-	-	+	-	-	-	-	-	-
-va b.	-	-	+/-	-	-	-	-	-	-
Yot moddalar (sulfatli kul, og'ir metallar)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

7 - jadvalning davomi

Kation va anionlar tarkibi: -eruvchanlik testi	+	-	+	-	+	+	+	-	-
-ionoselektiv elektrod	+	+	+	-	+	+	+	-	-
-atom spektroskopiya	+	+	+	-	+	+	+	-	-
Tarkib: -yupqa qatlam xromatografiya (YUQX)	+	-	+	+	+	+	-	+	+
YUSSX	+	+	+	+	+	+	+	+	+
GX	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Suv miqdori: - quritishda massaning yo'qotilishi	+	-	+	-	-	-	-	-	-
-K. Fisher bo'yicha titrlash	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Kimyoviy tahlil: -titrlash	+	-	+	+	-	-	-	+	-
yorug'likni yutish	+	+	+	+	-	-	-	+	-
xromatografiya	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Erituvchilar qoldig'ini aniqlash GX	+	+	+	+	+	+	+	+	+

**Tayyor dori vositalari uchun foydalaniladigan analitik
usullarni attestatsiyadan o'tkazish mezonlari**

Usul	Aniqligi	Chiziqliligi	Takrorlanishi	Qayta-ruvchanlik	O'ziga xosligi	Aniqlash chegarasi	Modda miqdorini aniqlash chegarasi	Analit va tizim turg'unligi
Identifikatsiyalash	-	-	-	-	+	-	-	-
Eruvchanlik: - tarkibni o'zgartirmay	+	+	+	+	+	-	-	+
- tarkibni o'zgartirib	+	+	+	+	+	-	-	+
Konservantlar tahlili: - yorug'likni yutish	+	+	+	+	-	-	-	+
- xromatografiya	+	+	+	+	+	-	-	+
Tarkib: - yupqa qatlam xromatografiya (YUQX)	+	-	+	+	+	+	-	+
YUSSX	+	+	+	+	+	+	+	+
GX	+	+	+	+	+	+	+	+
Faol ingridiyentlar tahlili: - yorug'likni yutish	+	+	+	+	-	-	-	+
- xromatografiya	+	+	+	+	+	-	-	+

7.3. Analitik usullarga qo'yilgan talablar

Ayrim ingradient (dori moddasi yoki yordamchi modda) yoki dori shakli uchun spetsifikatsiyani asoslash uchun analitik usullar bo'yicha tavsiya etilgan har qanday ma'lumot uchta asosiy bo'limni o'z ichiga oladi.

1. Tadqiqot uchun tavsiya etilgan usul boshqa usullar bilan solishtirilib ko'rilgan bo'lishi kerak. Agar tavsiya etilayotgan usul o'zgacha bo'lsa, ilmiy asoslab berilishi lozim. Amaldagi usul boshqa usulga almashtirilgan taqdirda, solishtirish ma'lumotlari ko'rsatiladi.

2. Usulning bayoni to'liq berilib, yetarli malakaga ega bo'lgan xodim osonlik bilan bajara oladigan bo'lishi kerak. Talab etilayotgan reaktivlarni tayyorlash atroflicha yoritilgan yoki chop etilgan manbalarga ishora berilgan bo'lib, lozim bo'lgan standart namunalarni haqida to'la ma'lumot berilgan bo'lishi kerak. Usul analitik kimyoning barcha ma'lum bo'lgan tamoyillariga asoslangan bo'lsa, natijalarni hisoblash formulalarini keltirish shart emas, ammo usul nisbatan murakkab hollarda hisoblash formulasi keltirilib, formulaga kirgan belgilarning tavsifi ko'rsatiladi.

3. Validatsiya ma'lumotlari qo'llanilayotgan ma'lum bir usulga tegishli bo'lgan har bir analitik tavsif, tajriba ma'lumotlari bilan muhokama qilinib mustahkamlanadi. Dori preparatini ro'yxatga olish uchun tavsiya etilgan ma'lumotlar belgilangan farmakopeyaviy usullarni qo'llash natijasida olingan va bu farmakopeyaviy usullar avval tegishli tartibda validatsiyadan o'tkazilgan bo'lsa, validatsiyani tasdiqlovchi ma'lumotlar tavsiya etilmasa ham bo'ladi. Tadqiqot materiali dori shakli bo'lgan taqdirda olingan ma'lumotlarni tasdiqlovchi ma'lumotlar bo'lishi kerak.

Analitik usul bayonida quyidagilar bo'lishi kerak:

- namunalarni olish tartibi (namunaning hajmi va miqdori, namunani olish metodikasi, namunalarni joylashtiriladigan konteynerlar, namunalarga dastlabki ishlov berish ko'rsatmalari va b.);

- kerak bo'lganda namunalarni ayrim saqlash sharoitlari;

- reagentlarga talablar;
 - asbob-uskunalarining bayoni;
 - asbob-uskunalarining ishlash qobiliyatini tekshirish uslubi (metodika);
 - usulning ishlash qobiliyatini tekshirish uslubi (metodika);
 - nazoratni olib borish sharoitiga talablar, reaksiyalarni olib borish sharoiti va ulardan foydalanish;
 - ehtiyotkorlik choralari.
- Olingan natijalarga ishlov berish, kerak bo'lganda statistik usul, etalon namuna va materiallar ko'rsatiladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan farmakopeyaviy usullarni ayting.
2. Dori vositalarining tahlilida qo'llaniladigan nofarmakopeyaviy usullarni keltiring.
3. Analitik usullarning ishlash qobiliyatiganday tekshiriladi?
4. Analitik usullar attestatsiyasi (validatsiyasi) nima?
5. Tahlil usullarining attestatsiyadan o'tkazish tavsiflarini tushuntiring.
6. Balk formadagi kimyoviy substansiyalar uchun foydalaniladigan analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish mezonlarini ayting.
7. Tayyor dori vositalari uchun foydalaniladigan analitik usullarni attestatsiyadan o'tkazish mezonlarini tushuntiring.
8. Analitik usullarga qanday talablar qo'yiladi?

8- BOB. DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASHDA QO'LLANILADIGAN ANALITIK ASBOBLAR KVALIFIKATSIYASI

Nazorat tahlil laboratoriyalarida ko'pgina jihoz va asbob-uskunalaridan foydalaniladi: oddiy (tarozi, bug'latuvchi asboblari) va murakkab kompyuter tizimli va nazorati bilan birgalikdagi asboblari.

Odatda, asboblari dori vositasining sifat ko'rsatkichlariga ta'sir etganligi sababli attestatsiya/kvalifikatsiyadan o'tkaziladi. Masalan, tayyor mahsulotni saqlash va tashishda belgilangan haroratni doimiy ta'minlash uchun sovutkich kameralari, omborxona, konteynerlar yoki DV ishlab chiqarishda mikser va tabletka mashinasi kvalifikatsiya (validatsiya)dan o'tishi kerak, chunki ushbu qurilmalar dori moddasi bilan bevosita kontaktda bo'lib, ular bilan ishlashning noto'g'ri olib borilishi, DVi xossalari (komponentlar proporsiyasi, DM massasi, yot moddalarning aralashib qolishiga va boshqalarning) o'zgarishiga olib keladi. Shunday qilib, DV larini ishlab chiqarish jarayonining har bir tarkibiy qismi o'zida nazorat jarayonlarini mujassamlashtirishi lozim, ya'ni har bir jarayon attestatsiya/kvalifikatsiya (validatsiya) dan o'tkazilishi kerak.

Ularning sifatiga qo'yilgan talablar WHO, ICH yo'riqnomalari va AQSH Farmakopeyasida (Analytical Instrument Qualification - AIQ) keltirilgan.

Asboblari to'g'ri ishlashi kerak. Ba'zi asboblari (tarozi, manometr, gigrometr va h.k.) uchun kalibrovka o'tkazishning o'zi yetarli hisoblanadi va shu bilan ularni attestatsiya (validatsiya) qilish shart emas.

Murakkab asboblari uchun esa muayyan uslublar talab etiladi.

Asboblari attestatsiyasi (validatsiyasi) – asbobning o'z vazifasiga mosligini rasmiylashtirilgan tasdig'idir. «Attestatsiya» atamasi

PMA (Pharmaceutical Manufactures Association) tomonidan CSVS (Computer system Validation Committee) hamkorligida kiritilgan bo'lib, o'z ichiga IQ, OQ, PQ kabi tushunchalarni olgan. Keyinchalik, 1995-yilda (Pharmaceutical Analytical Science Group) tomonidan DQ atamasi ham kiritilgan.

Asboblarning attestatsiyasini o'tkazish bosqichlari

Asboblarning attestatsiyadan o'tkazish jarayonida quyidagi ishlar amalga oshiriladi:

- loyiha attestatsiyasi – DQ – Design Qualification (dizayn kvalifikatsiyasi) – asbob-uskunalar GLP talablari darajasida rejalashtirilgan ishlarga mosligining tahlili va rasmiy xulosa;

- o'rnatilgan asbob attestatsiyasi – IQ – Installation Qualification (installatsiya kvalifikatsiyasi) – asbob-uskunalar o'rnatish ishlarini GLP talablari darajasiga mosligining tahlili va rasmiy xulosa;

- jihozlangan holatdagi attestatsiyasi – OQ – Operation Qualification (operatsion kvalifikatsiya) – asbob-uskunalar ishlash imkoniyatini MH talablariga mosligining tahlili va rasmiy xulosa;

- ishlayotgan holatdagi attestatsiyasi – PQ – Performance Qualification (ekspluatatsiya kvalifikatsiyasi) – asbob-uskunalar ishlatish jarayonini MH talablariga mosligining tahlili va rasmiy xulosa.

Ta'kidlash joizki, hamma asboblarning ham qayd etilgan bosqichlardan o'tishi shart emas. 9-jadvalda qay holatlarda asbob-uskunalar attestatsiyadan o'tishi kerakligi keltirilgan.

Attestatsiya ning turli bosqichlaridagi olib boriladigan ishlar tarkibi

loyiha attestatsiyasi - DQ	O'rnatilgan asbob attestatsiyasi- IQ	Jihozlangan holdagi attestatsiya- OQ	Ishlayotgan holdagi attestatsiya- PQ
Attestatsiya o'tkazish vaqti va ishlatilish sohasi			
Qabul qilishdan avval	Asboblarni o'rnatish jarayonida (yangi yoki avval foydalanilgan)	O'rnatilgandar yoki murakkab ta'mirlashdan so'ng	Har bir asbob uchun belgilangan vaqtlarda
harakatlar			
Asboblarni ishlab chiqaruvchining hujjatlari asosida xususiyatlarini tekshirish	Texnik hujjatlar tekshiruv	↔ Belgilangan parametrlar	Texnik xizmat ko'rsatish va ta'mirlash
Asboblarni ishlab chiqaruvchining yordamining mavjudligini tekshirish	Ehtiyot qismlarining mavjudligini tekshirish		Foydalanish, texnik xizmat ko'rsatish, kalibrovka qilish va o'zgarishlarni nazorat qilish bo'yicha yo'riqnomalarning mavjudligi
Laboratoriyada foydalanish imkoniyati va zarurligi	Energotashuvchi va o'rnatish joyining mavjudligini tekshirish	↔ Atrof muxit sharoitini tekshirish	
	Yig'ish va o'rnatish		
	Ma'lumotlarni tarqatish va saqlash	↔ Ma'lumotlarni saqlashning havfsizligi, zaxira va arxivlashtirish imkoniyatlarining mavjudligi	
	Attestatsiyani o'tkazish va bayonnomani rasmiylashtirish	→ Ishlash qodiliyatini tekshirish ↔	Ishlash jarayonidagi tekshiruv

Jihozlar kvalifikatsiyasida quyidagi hujjatlar rasmiylashtiriladi: kvalifikatsiya o'tkazish rejasi (master-plan), kvalifikatsiya o'tkazish bayonnomasi (protokol), kvalifikatsiya o'tkazish hisoboti (otchet).

Asbob-uskuna xususiyatlarini tekshirish. Design Qualification (DQ) – loyiha hujjatlarining kvalifikatsiyasi – loyiha hujjatlarining GMP talablariga mosligining tahlili va rasmiy xulosa. Bunda ta'minlab beruvchi, kerakli asbob-uskuna va qo'shimcha ehtiyot qismlarini tanlash kabi ishlarni o'z ichiga oladi va bu ishlar asbob-uskunani sotib olishdan oldin amalga oshiriladi.

Bugungi kunda nazorat-tahlil laboratoriyalari uchun kerakli bo'lgan asbob-uskunalarini ishlab chiqaruvchilar talaygina bo'lib, ularning ichidan qay birini tanlashda quyidagilarga ahamiyat berish kerak:

- ishlab chiqaruvchining nomenklaturasida kerak bo'lgan asbobning mavjudligi;
- mahsulotning texnik darajasi va ishlab chiqaruvchining bozordagi reputatsiyasi;
- ishlab chiqaruvchining mamlakatda namoyondasining (predstavitel) mavjudligi va asbobdan foydalanish vaqtidagi ta'minlash (podderjka) tartibi.

O'rnatilgan uskuna attestatsiyasi. O'rnatilgan uskunaning attestatsiyasi (IQ) quyidagi holatlarda amalga oshiriladi:

- yangi yoki oldin ishlatilgan uskunalar olinganida, korxona ichida uskunalar joydan joyga ko'chirib o'tkazilganda. Attestatsiya uskuna ishlatilish joyiga olib o'tilganidan so'ng amalga oshiriladi. O'rnatilgan uskuna attestatsiyasi ishlab chiqaruvchi ko'rsatmasiga yoki standartga binoan amalga oshiriladi. Bunda:

- uskunaning buyurtma asosida ekanligi va uning hujjatlari tekshiriladi;
- uskunani o'rnatish uchun avvaldan joy tayyorlanadi;
- kerakli kommunikatsiyalar olib kelingani yoki mavjudligi tekshiriladi;
- uskunalar buyurtmachi tomonidan unga mo'ljallangan joyda qadog'idan olinadi va shu joyning o'zida buyurtmachi talablari

asosida yig'iladi. Uskuna qadoqlari ehtiyot shartdan olib qo'yiladi (kerak bo'lsa uskunani ishlab chiqaruvchiga qaytarish uchun). Uskunalar ishlab chiqaruvchining maxsus vakili tomonidan yoki maxsus tayyorgarlikka ega tashkilot vakili tomonidan yig'iladi;

- kompyuter tarmoqlari tashkil etiladi yoki kompyuterga ulanadi. Kompyuterga uskunalarni ulash ishlab chiqaruvchi tomonidan amalga oshirilishi ma'quldir, chunki har xil noxush voqealar sodir bo'lishi mumkin.

Attestatsiya protokoli o'z ichiga quyidagilarni oladi:

- buyurtmachi tashkilot, sex yoki laboratoriya nomi;
- uskuna haqidagi ma'lumot (uskuna nomi, tipi, ishlab chiqaruvchi tashkilot nomeri, seriya raqami, ishlab chiqarilgan sana, programma ta'minoti dasturi);
- uskunaning kompletatsiyasi haqida ma'lumotlar yoki akt, uskunaning opsiyalari, ehtiyot qismlari haqida va boshqa ma'lumotlar;
- uskunaning o'rnatilish joyini to'g'ri tanlanganligi, kommunikatsiyalarning mavjudligi haqida ma'lumotlar yoki akt;
- uskunaning kalibrlanganligi (tekshirilganligi) haqidagi hujjat, uning sanasi, irochilar, rahbarlar va tekshiruvchilarning imzolari.

Jihozlangan uskuna attestatsiyasi. Operatsion kvalifikatsiya OQ (Operation Qualification) o'rnatilgan asbob yoki jihozning attestatsiyasi ijobiy o'tkazilganda olib boriladi. Vaziyatga qarab mazkur jarayon IQ bilan birga to'liq yoki qisman olib borilishi mumkin. Bunda asbob yoki jihozning qayd etilgan (o'zgarmaydigan) ko'rsatkichlari, dasturiy ta'minot va funksional sinovlarni ishlab chiqaruvchining yo'riqnomasi yoki standarti asosida tekshirish.

Ekspluatatsiya qilinayotgan uskuna attestatsiyasi. Eksploatatsiya kvalifikatsiyasi PQ (Performance Qualification) IQ va OQ ijobiy o'tkazilganda olib boriladi. Ushbu jarayon foydalanish vaqtida asbobning to'g'ri ishlayotganligini tasdiqlash maqsadida olib boriladi. Bunda asbobning nazorat namunadan foydalanib ishlash qobiliyati, OQ testi, faqat keng ko'lamda tekshiriladi.

Keyinchalik bu jarayon ishlab chiqaruvchining yo'riqnomasi asosida vaqti-vaqti bilan olib boriladi. Masalan, har foydalanishdan oldin.

Foydalanuvchi olib borilayotgan ishlar natijalarini rasmiylashtiradi va ularni arxivda saqlashi kerak.

Dasturiy ta'minot attestatsiyasi. Analitik asboblarni boshqarish 3 guruhga bo'linadi:

- asbob tarkibidagi boqarish va nazorat qilish bloki (mirosxema), uning attestatsiyasi talab etilmaydi; kerak bo'lsa asbobning attestatsiyasi o'tkazilayotgan vaqtda olib boriladi;

- asbobning ishlashi, ma'lumotlarni to'plash va ularga ishlov berishni boshqarish bo'yicha dasturiy ta'minot; aynan ushbu asbob uchun alohida dasturiy ta'minot ishlab chiqiladi va kompyuterga o'rnatiladi, shundan so'ng ishlab chiqaruvchi tomonidan attestatsiya jarayoni (DQ) o'tkaziladi. Olingan natijalar asbobning yetkazib berish komplektiga kiritiladi;

- asbob kerakli joyga o'rnatilgandan so'ng dasturiy ta'minot ishga tushirish ishlari tarkibida attestatsiyadan o'tkaziladi. IQ - OQ - PQ larni bosqichma-bosqich o'tkazish shart emas. Ularni bir bosqichda o'tkazish mumkin. Attestatsiyadan o'tkazish jarayonining dasturi ishlab chiqaruvchi tomonidan havola etiladi.

O'zgarishlarni nazorat qilish. Asbobdan foydalanish vaqtida ba'zi o'zgartirishlar kiritish mumkin. O'zgartirishlar kiritilgandan so'ng asbobning ishlash qobiliyati tekshiriladi va rasmiylashtiriladi. Kerak bo'lganda IQ - OQ - PQ lar o'tkaziladi.

Asbob hujjatlari, attestatsiya bayonnomalari va texnik xizmat jurnallari alohida xonalarda saqlanadi.

Asbobning texnik xizmati ishlab chiqaruvchining yo'riqnomasi va korxonada ishlab chiqilgan reja asosida olib boriladi:

- vaqti-vaqti bilan asbob ko'rsatkichlarini tekshirish, ularni sozlash;

- ishlash qobiliyatini tekshirish;

- tozalash;

- kalibrlash;

- qismlarni reja asosida almashtirish va b.

8.1. Asboblarning kategoriyalari

Asboblarning attestatsiyasi har biri uchun o'ziga xos bo'lib, ularning murakkabligiga bog'liq. Uskunalarining eng sodda ko'rinishi uchun faqat vizual ko'rik va amalga oshirilgan ishlarni (asbobning nomlanishi, seriya raqami, ishlatilishga tushgan sanasi va boshqalar) rasmiylashtirish yetarli bo'ladi. Murakkab asboblarning uchun esa attestatsiyaning hamma bosqichlarida kompleks ishlarni olib borish talab qilinadi.

USP da attestatsiya qilinishi shart bo'lgan asboblarning kategoriyalari keltirilgan:

A guruhi. O'lchash yoki kalibrlash funksiyalari bo'lmagan standart uskunalarni o'z ichiga oladi (azot bug'latkichlari, magnitli aralashtirgichlar, sentrifugal). Bunday asboblarning attestatsiyasi vizual ravishda olib boriladi. Asbobning texnik xarakteristikalarining tuzilishi bilan qat'iy aniqlangan.

B guruhi. Bu guruhga davriy kalibrovkani (tekshiruvni) talab qiluvchi standart nazorat-o'lchov uskunalar kiradi. Bu asboblarning texnik xarakteristikalarining ularning konstruksiyasi bilan belgilanadi. Bunday uskunalar tarozilar, optik mikroskoplar, suyuqlik nuqtasini aniqlash uchun mo'ljallangan uskunalar, refraktometrlar, termometrlar, viskozimetrlar, uskunalar esa mufel pechlari, muzlatkichlar va muzxonalar, suv hammomlari, nasoslari, suyuqlik tashuvchilar va boshqalar kiradi.

Kalibrovka va attestatsiya (agar kerak bo'lsa) ishlab chiqaruvchining ko'rsatmasi asosida olib boriladi.

C guruhi o'z ichiga analitik asboblarni va kompyuter orqali boshqariladigan tizimlarni oladi, shunda ishlatuvchining talablari spetsifik, standart bo'ladi, ularning bajarilishi har bir qo'llash jarayoni uchun attestatsiya jarayoni bilan tasdiqlanadi. Bu asboblarni attestatsiyadan o'tkazish uslubi ishlab chiqaruvchi tomonidan belgilanib, asbob komplekti ichiga kiritiladi. C guruhiga kiruvchi asboblarning:

- atom- absorbsion spektrometrlar;

- differensial skaner qiluvchi kalorimetrlar;
 - elektron mikroskoplar;
 - mass-spektrometrlar;
 - yuqori bosimda ishlovchi suyuqlik xromatograflari;
 - gaz xromatograflari va boshqalar.
- Asboblarning to'liq ro'yxati USP (1058)da keltirilgan.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan asboblarning kvalifikatsiyasi qanday?
2. Analitik asboblarning dizayn kvalifikatsiyasi qanday?
3. O'rnatilgan uskuna attestatsiyasi nima?
4. Jihozlangan uskuna attestatsiyasi nima?
5. Analitik asboblarni ekspluatatsiya qilish vaqtidagi kvalifikatsiyasini ayting.
6. O'rnatilgan uskuna attestatsiyasi nima?
7. Validatsiya nima?
8. Kvalifikatsiya nima?
9. Attestatsiya nima?
10. Qanday hollarda DQ, IQ, OQ, RQ qo'llaniladi?
11. Asboblarning kategoriyalarini ayting.
12. Asboblarning attestatsiyasini o'tkazish hujjatlarini ayting.

9 - BOB. DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASHDA INSTRUMENTAL TAHLIL USULLARINING QO'LLANILISHI. SUBSTANSIYALAR SIFATINI BAHOLASH

Ko'pgina xorijiy davlatlarda substansiyalarga tayyor mahsulotlarni olishda foydalaniladigan yordamchi moddalar kabi xomashyo sifatida qaratiladi. Ularni ba'zi xorijiy manbalarda faol ingridiyentlar deb atalmoqda. Bunga tibbiyot amaliyotida sanoatda ishlab chiqarilayotgan tayyor dori vositalarining (95% gacha) hamda dorixonalarda ekstemporal tayyorlanadigan dori vositalarining (5% gacha) ishlatilayotganligi, shuning hisobiga substansiyalardan dori vositasi sifatida kam foydalanilayotganligi sabab bo'lmoqda. Shuning hisobiga substansiyalarning sifatiga e'tibor kamayib ketdi. Substansiyalarning sifatiga javobgarlik asosan tayyor dori vositalarini ishlab chiqarayotgan ishlab chiqaruvchilar zimmasiga yuklatilgan. Farmatsevtik mahsulot ishlab chiqaruvchilar turli yo'llar bilan olingan substansiyalarning fizik-kimyoviy va texnologik (yot aralashmalar, polimorfizm, kristallar ko'rinishi va b.) xususiyatlarini o'rganish yuzasidan izlanishlar olib bormoqdalar. Olingan natijalar asosida spetsifikatsiyalar tuzib chiqiladi.

Bugungi kunda substansiyalarning sifatiga qo'yilayotgan talablar tayyor dori vositasining sifatiga qo'yilayotgan talablar bilan bir qatorda oshib bormoqda: miqdori 0,1% dan ortiq bo'lgan barcha organik yot moddalarni identifikatsiyalash, o'ta havfli aralashmalarni aniqlash, erituvchilar qoldig'i, radionuklidlar, og'ir metallar va b. miqdorini aniqlash, shuningdek tahlil usullarni takomillashtirish, validatsiyalash, standart namunalardan foydalanish va h.k.

Xorijda substansiyalar tayyor dori vositalari kabi ro'yxatdan o'tkazilmaydi. Ko'pgina davlatlarda tibbiyotda foydalanishga ruxsat berilgan substansiyalar (listed) ro'yxati mavjud. Ular o'zi emas balki

boshqa preparatlar tarkibiga kiritilgan holda ro'yxatdan o'tkaziladi.

Shu bilan birgalikda, sanoati yuqori darajada rivojlangan davlatlarda ro'yxatdan o'tkazish uchun talab etilayotgan hujjatlar tarkibida faol ingridiyentlarning sifat spetsifikatsiyasi, olinish manbai, olinish texnologiyasi, kirish nazorati kabi ma'lumotlar talab etiladi. Ko'pincha tayyor dori vositasini ishlab chiqaruvchi korxona substansiyalarni sotib oladi. Bunda nazorat organiga substansiyalarni ishlab chiqaruvchi ta'minlovchi yetishmayotgan hujjatlarni (drug master file-dori preparati uchun asosiy dose) taqdim etadi. Shu kabi hujjatlar yordamchi moddalar, yorliqlovchi mahsulotlar uchun ham tavsiya etiladi. Eng qiziqi shundaki bunday hujjatlar muvofiqlashtiruvchi organlar tomonidan tekshirilmaydi va tasdiqlanmaydi. Ammo ular ishlab chiqarish korxonasini inspeksiya qilinayotganda e'tiborga olinadi.

Substansiyalar ishlab chiqaruvchi korxonalarga litsenziya berish va inspeksiya qilish turli industrial davlatlarda turlicha olib boriladi. Ba'zi davlatlarda (AQSH) litsenziya berilmaydi, lekin doimiy inspeksiya qilinadi. Ba'zi yevropa davlatlarida (Finlyandiya, Angliya, Italiya) ham litsenziya beriladi, ham inspeksiya qilinadi. Sifatini nazorat qilish qoidalari turli davlatlarda turlicha, masalan AQSH da namunalar olish va ularni tekshirish shart, ayniqsa agar ular chet davlatlarida ishlab chiqarilgan bo'lsa, Yevropa davlatlarida esa xususiy laboratoriyalar tomonidan substansiyalar tanlab tekshiriladi.

Farmatsevtik ishlab chiqarishning 6 ta tizimi mavjud:

- xomashyo;
- joy va jihoz;
- ishlab chiqarish;
- tahlil laboratoriyasi;
- qadoqlash.

"Farmatsevtik ishlab chiqarish" haqida ICH ning ICH Q8 bo'limida alohida to'xtalib o'tilgan bo'lib, unga ko'ra mahsulot va uni ishlab chiqarish to'g'risida to'liq ma'lumotga ega bo'lish tartibga soluvchi organlarga ishlab chiqarishning qaysi holatlarini qanday nazorat etish kerakligi va shunga yarasha moslashuvchi yo'l topish imkonini yaratadi.

Mazkur mahsulotni ishlab chiqaruvchi davogar uning dozasi, shakli va texnologiyasi aynan ushbu preparat uchun yaroqli ekanligi to'g'risida to'liq ma'lumot berishi kerak. Bunda faol farmatsevtik ingridiyent (FFI) haqida, to'ldiruvchilar, qadoq va ishlab chiqarish to'g'risida ma'lumot beriladi. Mazkur vositalar mahsulotning sifatiga bevosita ta'sir ko'rsatadi va natijada nazorat strategiyasini belgilab beradi.

10-jadval

ICH Q8 ga muvofiq dori preparatini ishlab chiqish jarayonida inobatga olinishi kerak bo'lgan jihatlar

Dori preparati komponentlari	Inobatga olinishi kerak bo'lgan jihatlar
Faol farmatsevtik ingridiyent	Faolligi yoki texnologiyasiga (eruvchanlik, suv miqdori, zarralar kattaligi, kristallar xususiyatlari, biologik faolligi va o'tkazuvchanlik) ta'sir etuvchi har qanday fizik-kimyoviy va biologik xususiyatlar. Ushbu xususiyatlar orasidagi bog'liqlik. Dori vositasi tarkibidagi ta'sir etuvchi moddalarning (agar tarkibda bir emas bir necha birikmalar saqlasa) bir-biriga mos kela olishi. Dori vositasi tarkibidagi ta'sir etuvchi moddalar va to'ldiruvchilarning bir-biriga mos kela olishi.
To'ldiruvchilar, yordamchi moddalar	Mahsulot sifatiga (turg'unligi, biologik jihatidan bir-biriga mos kela olishi, texnologikligi) ta'sir etishi mumkin bo'lgan to'ldiruvchilarni hamda ularning konsentratsiyasi va xususiyatlarini tanlash. Bir necha to'ldiruvchilardan foydalanilganda ularning bir-biriga mos kela olishi. Saqlanish muddati davrida to'ldiruvchining o'zgarmaslik xususiyati. To'ldiruvchining bezararligi to'g'risidagi ma'lumot adabiyotlardagi ma'lumotlar bilan tasdiqlangan bo'lishi kerak.

Texnologiyani ishlab chiqish	Ishlab chiqish jarayonlari bo'yicha dastlabki konsepsiyadan oxirgi loyihagacha bo'lgan kritik sifat ko'rsatkichlarini aniqlashni o'z ichiga olgan rezyume. Substansiya texnologiyasiga kirgan to'qiruvchilarni asoslash. Klinik bezararligi, ta'sir faolligi, biologik jihatdan bir-biriga mos kela olishi, biologik ekvivalentligi asosida foydalanilgan texnologiyalar bo'yicha tadqiqotlar rezyumesi. Klinik sinovlar va dastlabki foydalanilgan texnologiyalar shuningdek savdoga mo'ljallangan texnologiyalar o'rtasidagi har qanday o'zgarishlarni tushintirish. Savdoga mo'ljallangan texnologiyalar munosabati bilan ichki va tashqi qo'llanish bo'yicha olib borilgan solishtirma tadqiqotlar rezyumesi. Har qanday dizayn xususiyatlarining bayoni va undan foydalanishning asoslanishi.
Ruxsat etilgan dozadan yuqori doza (передозировка, которая не одобряется)	Mahsulot faolligi va bezararligi, ruxsat etilgan dozadan yuqori dozani asoslash va uning qiymatlariga ta'rif berish.
Ishlab chiqarish jarayoni	Ishlab chiqarish jarayonining sodda variantini, shuningdek foydalanish uchun mo'ljallangan jihozlarni tanlash sabablarini asoslash. Ishlab chiqarish jarayonini takomillashtirish maqsadida validatsiyalash va uzluksizligini o'rganish. Jarayonning monitoringi va nazoratini talab etuvchi kritik parametrlarini aniqlash. Har qanday o'zgarishlarni o'rganish va muhokama qilish. Talab etilgan sifatga ega bo'lgan mahsulotni ishlab chiqarish tizimini baholash.
Qadoqlash tizimi (saqlash sharoiti va katta miqdordagi mahsulotni tashish)	Qadoqlash tizimini asoslash (saqlash sharoiti va katta miqdordagi mahsulotni tashish) shartlari

9.1. Substansiyalarning fizik xususiyatlari

Bugungi kunda DV 90% xoriждан keltirilayotgan substansiyalar ishlab chiqarilmoqda (asosan, Xitoy va Xindiston davlatlari).

Ma'lumki, DV sifati substansiyaning sifati bilan uzviy bog'liqdir. Substansiyalarning asosiy ko'rsatkichlaridan biri bu zarralar shakli va kattaligi, ularning polimorf xususiyatidir.

Substansiyalarning kristallari katta, kichik va amorf bo'lishi mumkin. Moddalarning amorf ko'rinishi kristallik turiga qaraganda rivojlangan yuzaga ega, shuning uchun ular havo kislorodi yoki namlik ta'siri natijasida tezlik bilan destruksiyaga uchraydi.

USP substansiyalarning kristallik holatini mikroskop yordamida aniqlash usuli keltirilgan (97 monografiya). RF da esa u "tasvirlanishi" ko'rsatkichining ichiga kiritilgan va faqat ma'lumot uchun keltirilgan.

Substansiyalarning polimorfligi ularning farmako-texnologik, biofarmatsevtik xususiyatlari va turg'unligiga ta'sir ko'rsatadi. Polimorf moddalar turlicha farmakologik faollikka ega. Polimorfizm molekular massasi 350 dan kam va suvda kam eriydigan moddalarga xos. Masalan, karbomazalin, rimantadin gidroklorid, indometatsin va b.

Substansiyalarning ushbu holati rentgenostruktur va difrak-tometriya tahlil usullarida, shuningdek erish haroratini aniqlash yordamida amalga oshiriladi. Hozirda 140 taga yaqin moddalar uchun polimorfizm xosligi aniqlangan (indometacin, nimodipin, Phenobarbital, pentobarbital, tetracaine hydrochloride va b.).

ICH Q6A da polimorflik xususiyatiga ega bo'lgan substansiyalar uchun talablar keltirilgan. Unga ko'ra agar dori moddasi uchun polimorflik aniqlangan bo'lsa (elektron mikroskopiya, differensial skanerlash kolorimetriya usuli, termooptik tahlil, IQ-spektroskopiya, rentgenostruktur tahlil usullari yordamida), u holda ularning farqlari

(eruvchanlik, erish harorati, turg'unligi bo'yicha) belgilangan va havfsizlik, faollik va boshqa farmakologik xossalari o'rganilgan bo'ladi.

Substansiyalarning polimorfligini nazorat qilishda "yot moddalar", "eruvchanlik", "moddalar turg'unligin o'rganish" usullaridan foydalaniladi.

Ma'lumki, tabletkalarni ishlab chiqarishda ta'sir etuvchi va yordamchi moddalarning sochiluvchanligi, to'kiladigan massasi, presslanishi kabi ko'rsatkichlar aniqlanadi. Bu ko'rsatkichlar ularning zarralari kattaligi va dispersligi bilan bog'liqdir. Masalan, to'g'ridan-to'g'ri presslash usuli uchun izometrik shaklga ega bo'lgan kristallar eng maqbul hisoblanadi. Aminalon tabletkalari uchun kristallar kichik bo'lishi kerak. Glibenklamid uchun esa mikronizirlangan kristallar to'g'ri keladi. Xuddi shu holat atsetilsalitsil kislotasi uchun ham xos ekan, bunda uning qo'shimcha xossasi kamayib farmakologik faolligi kuchayadi.

Etambutol gidrokslorid (suvda yaxshi eriydi) va rifampitsin (suvda kam eriydi) shamcha va surtna tarkibidan ajralib chiqishiga zarralar kattaligi 65–90 mkm oralig'ida bo'lishi kerak.

Agar zarralar kattaligi moddaning eruvchanligi, turg'unligi, va biologik samaradorligiga ta'sir ko'rsatib, mahsulotni ishlab chiqarish texnologiyasining kritik ko'rsatkichi bo'lib hisoblansa, uni MH tarkibiga kiritish zarur.

Moddalar dispersligi elash, mikroskopiya, zarralarning lazer analizatori, lazer difraktometriya usullari yordamida aniqlanadi.

Ko'pgina substansiyalar xiral moddalar hisoblanadi. Ularning ratsemat yoki enantiomerlari mavjud bo'lib, faqat bittasi DV tarkibiga kiritilgan.

Ratsematlarning farmakologik faolligi past, bitta enantiomer saqlagan DV kichik dozalarda chiqariladi (amlodipin besilat – levamlodipin, omeprazol – ezomeprazol va b.).

EF da agar ham ratsemat ham enantiomer ruxsat etilgan bo'lsa,

ratsemat monografiyasiga "burish burchagi" ("testlar") hamda "identifikatlash" bo'limida esa kerakli havola beriladi. Agar faqat enantiomer berilgan bo'lsa, unda "identifikatlash" bo'limida "burish burchagi" yoki "enantiomer tozalik" testiga havola etiladi. Xiral birikmalar xiral suyuqlik xromatografiyasi usuli yordamida aniqlanadi.

9.2. Substansiyalarning sifatiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar va ularning tahlili

Substansiyalarning yana bir sifat ko'rsatkichlaridan biri bu ularning tozaligi (kimyoviy va mikrobiologik).

Kimyoviy yot moddalar (YOM) quyidagi guruhlariga bo'linadi:

- organik (sintez va substansiyalar texnologiyasi bilan bog'liq bo'lgan, parchalanish mahsulotlari);
- noorganik (sulfatlar, xloridlar);
- erituvchilar qoldig'i.

EF da organik YOM "related substances" test nomi bilan keltirilgan. Agar ushbu test bilan organik YOM ni aniqlash imkoni bo'lmasa, u holda boshqa spetsifik test yordamida aniqlanadi.

EF va ICH Q6A da yo'riqnomalarida YOM ularning zaharliyligi, farmakologik faolligi, kunlik maksimal dozasi, qabul qilish davomiyligiga qarab kiritiladi. Agar YOM miqdori belgilangan me'yordan yuqori bo'lsa, uni nazorat etish talab etiladi. Agar uning miqdori $>0,10\%$ va kunlik maksimal dozasi $>1,0$ mg bo'lsa, u faqat identifikatsiya qilinadi.

Agar YOM miqdori belgilangan $>0,15\%$ yoki kunlik maksimal dozasi $>1,0$ mg bo'lsa, unda u faqat kvalifikatsiya qilinadi, ya'ni YOM ning biologik xavfsizligi yoki belgilangan me'yordagi YOM larning profilini belgilovchi umumiy zaharlilik, genotoksik sinovlar, klinik muhim qo'shimcha ta'sirlari to'g'risida ma'lumotlar olinadi va baholanadi.

YOM me'yorini aniqlash va o'rnatish mezonlari

DV tarkibidagi substansiyaning maksimal kunlik dozasi, kun'g	YOM nazorati talab etiladi, agar uning miqdori, %	Identifikatlash zarur, agar uning miqdori	Kvalifikatsiyalash kerak, agar uning miqdori
≤ 2	$> 0,05$	$> 0,10\%$ yoki kunlik iste'mol $> 1,0$ mg bo'lsa (2 dan kam) $> 0,05\%$	$> 0,15\%$ yoki kunlik iste'mol $> 1,0$ mg bo'lsa (2 dan kam) $> 0,05\%$
> 2	$> 0,03$		

EF ga "Specified impurity", "unspecified impurity" va "other detectable impurities" tushunchalar kiritilgan.

"Specified impurity" – "Specified impurity" monografiyasida atroflicha ko'rsatilgan va me'yori belgilangan yet modda bo'lib, u identifikatsiya qilingan yoki qilinmagan bo'lishi mumkin.

"Unspecified impurity" – monografiyasida individualno ko'rsatilmagan va uning miqdori umumiy me'yor bilan belgilanadi. Masalan, "har qanday yet modda", "har qanday boshqa yet modda", "boshqa yet moddalar", "har qanday dog'" va b.

"Other detectable impurities" – kimyoviy tuzilishi aniq muayyan yet moddalar. Ularni aniqlash usuli monografiyada keltiriladi (jadval) va miqdori belgilangan me'yordan oshmaydi. Bunda yet moddalarning eng kichik miqdorni ham aniqlash imkonini beruvchi xromatografik usullar (YUSSX, YUSSX mass-spektrometrik detektor bilan) va standart namunalardan foydalaniladi. Ba'zida qimmat baho standart namunalardan foydalanish o'rniga substansiyalarni "sun'iy eskirtirish" – stress sharoitlarda moddalarni qisman degradatsiya qilish usulidan foydalaniladi. Mazkur usul RF ning DF 12 nashirida drotoverin gidroksid, amlodipin, nalgin, kaptopril va b. moddalar tarkibidagi yet moddalarni aniqlash uchun keltirilgan.

Noorganik yet moddalar. Mazkur yet moddalar substansiyalarning kimyoviy sintezi jarayonida foydalanilgan

kuchli ishqor va kislotalar, katalizatorlar, jihozlarning elementlari, boshlang'ich mahsulot, reaktivlar, filtr materiallarning qoldiqlari va b.

Ushbu yot moddalar (xloridlar, sulfatlar) o'zi zaharli emas, ammo ularni aniqlash substansiyalarning tozaligini belgilaydi. Agar kationlarni individual aniqlash ehtiyoji bo'lmasa, unda "sulfatli kul" (0,1% dan oshmasligi kerak) sinovi o'tkaziladi. Ba'zida kationlarni zaharli bo'lganlari sababli aniqlash talab etiladi "og'ir metallar" ko'rsatkichi qo'rg'oshin, qalay, vismut, kadmiy, kumush, mis, molibden, vanadiy, ruteniy, platina, palladiy va b. Ularni aniqlash usuli rangli cho'kmalarni (sulfidlar) hosil bo'lishiga asoslangan.

EMEA va Ph Eur me'yoriy hujjatlarida YOM ning substansiyadagi miqdori va me'yori DV ning kunlik dozasi, davolash davomiyligi, qo'llash usulubiga qarab belgilanadi.

Agar substansiya sintezida metall katalizatordan foydalanilgan bo'lsa, u holda metallni aniqlash atom-absorbsion yoki emission spektrometriya usullari substansiya spetsifikatsiyasi tarkibiga kiritiladi (12-va 13-jadvallar).

12- jadval

Og'ir metallar me'yorini aniqlash va o'rnatish mezonlari

Kunlik doza, kun/g	Davolash davomiyligi, kun	"Og'ir metallar" ko'rsatkichini kiritish
>0,05	>30	kiritiladi, me'yor – 20 ppm
>0,05	>30	kiritiladi, me'yor – 10 ppm
>0,05	>30	kiritiladi, agar parenteral dori preparatini tayyorlash uchun mo'ljallangan bo'lsa, me'yor – 10 ppm, boshqa vaqtlarda - me'yor – 20 ppm
>0,05	>30	kiritilmaydi

Og'ir metallarning substansiyadagi ruxsat etilgan me'yorlari

Sinf	Dori preparatin: kiritish yo'li				
	Peroral qo'llash		Parenteral kiritish		Ingalyatsiya
	PDE*, mkg/kun	Me'yor, ppm	PDE, mkg/ kun	Me'yor, ppm	PDE, mkg/ kun
1-sinf: sezilarli havf tug'diruvchi metallar					
1A-sinf: Pt, Pd	100	10	10	1	Pt:70
1B-sinf: Ir, Rh, Ru, Os	100**	10**	10**	1**	-
1C-sinf: Mo, Ni, Cr, V	250	25	25	2,5	Ni:100 Cr(VI):10
2-sinf: havfliligi past metallar Cu, Mn	2500	250	250	25	-
3-sinf: havfliligi juda past metallar Fe, Zn	13000	1300	1300	130	-

Izoh:

*-Ruxsat etilgan kunlik doza

** -Qayd etilgan sinf metallar yig'indisining miqdori
ko'rsatilgan me'yordan oshmasligi kerak.

Agar DV 30 kundan kam bo'lgan muddatda qo'llanilsa, YOM ning yuqori me'yori belgilanadi. DV ni ishlab chiqarish jarayonida YOM lar yo'qligi isbotlangan bo'lsa, u holda doimiy tanlab o'tkaziladigan

nazoratga almashtirilishi mumkin. Mazkur holatda DV ning 6 ta tajriba seriyasi yoki ketma-ketlikda ishlab chiqarilgan 3 ta sanoat seriyasi tarkibidagi YOM miqdori belgilangan me'yorning 30% dan oshmasligi to'g'risidagi ma'lumotlar taqdim etiladi.

Organik erituvchilar qoldig'i. Ushbu YOM me'yori organik erituvchilarning zaharliligi, har kundagi ruxsat etilgan miqdori, DV ning maksimal kunlik dozasi va davolinishning davomiyligi bilan aniqlanadi. Agar erituvchi 2 sinfga mansub bo'lib, undan foydalanish DM ni tozalash jarayonigacha ko'zda tutilgan bo'lsa va uning yo'qligi isbotlansa, erituvchi qoldig'ini nazorat qilish talab etilmaydi.

Odatda, substansiya xoriждан olinadi va uning ishlab chiqarilishi nazorat etilmaydi, shu sababli foydalanilgan barcha 1-va 2-sinf erituvchilari qoldig'ini nazorat qilish (gaz xromatografiyasi) me'yoriy hujjatga kiritilishi shart.

Dori moddalarning sifat ko'rsatkichlarini va/yoki havfsizligini kimyoviy, fizikaviy yoki fizik - kimyoviy usullar bilan bir qatorda biologik tahlil usullaridan ham foydalaniladi.

9.3. Substansiyalarning havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar va ularning tahlili

Biologik tahlillar qo'yilgan maqsadga qarab 2 sinfga ajratiladi:

➤ dori moddalar havfsizligini baholash uchun qo'llaniladigan usullar;

➤ dori moddalarning biologik yoki farmakologik faolligini aniqlash usullari.

Birinchi guruh usullar umumiy farmakopeya maqolalarida keltirilgan bo'lib, ular asosan dori moddalarning havfsizligini nazorat qilishda qo'llaniladi.

Ikkinchi guruh usullar esa har bir dori modda uchun individual bo'lib, uning xususiy farmakologik xususiyatlariga bog'liq bo'ladi va dori moddaning miqdori uning (standart moddalardan foydalanib) faolligiga qarab baholanadi.

Mikrobiologik tozalik. Sterillik. Ushbu ko'rsatkich substansiya steril dori shaklini olish uchun qo'llanilganda tekshiriladi.

Ko'pgina substansiyalar (neyrotrop, antidepressan, sedativ, antigistamin, gipotenziv va b.) mikrobiologik tozalikni tekshirish jarayonida antimikrob xususiyatga ega bo'lishi mumkin. Shuning uchun ularning antimikrob xususiyatlari test-shtammlarda o'rganilishi shart, mikrobiologik tozalikni tekshirish jarayonida ularning antimikrob xususiyatini neytrallash lozim.

ICH yo'riqnomasida "mikrobiologik tozalik" ko'rsatkichini spetsifikatsiya tarkibiga kiritish, substansiyaning har bir seriyasini testdan o'tkazish yoki tanlab nazorat qilishning "yechim daraxti" usuli keltirilgan. Bungi kunda barcha chetdan kirib kelayotgan substansiyalarning mikrobiologik tozaligini tekshirish majburiydir.

Pirogenlik va bakterial endotoksinlar. Mazkur sinovlar parenteral (inyeksiya uchun va infuzion) preparatlar yoki ularni tayyorlashga mo'ljallangan substansiyalar uchun majburiy farmakopeyaviy test hisoblanadi va dori vositalarining sifati hamda tegishli havfsizligini ta'minlaydi. Sinov natijalari hattoki farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarining texnologik madaniyatining darajasini belgilaydi va undan texnologik jihozlar, shuningdek ba'zi tibbiyot texnikasining tozaligini tekshirishda foydalaniladi.

Pirogen moddalar yok pirogenlar bu – tashqaridan kirgan yoki organizmda hosil bo'lgan bezgak yoki isitmani chaqiruvchi moddalardir. "Pirogen" – grekcha so'z bo'lib, "pyretos" – harorat, "pyros" – olov ma'nosini bildiradi. Bu ibora ilk bor 1876 - yil chirigan go'shtdan olingan moddaga nisbatan qo'llanilgan. 1923-yil ushbu modda bakterial kelib chiqishga (bakterial endotoksinlar, kimyoviy jihatdan protein kompleksi - lipopolisaxaridlar) egaligi ekanligi va u qon tizimiga tushganda isitmani chaqirishi aniqlangan. Bakterial endotoksinlar mikroorganizmlarning hayoti va parchalanishidan hosil bo'lib, ularning ta'siri juda kuchli, haroratning ko'tarilib ketishiga hatto 10–9 ham yetarlidir. Ushbu moddalar nafaqat isitma chaqiradi, balki organizmning immun tizimini ham ishdan chiqaradi.

Pirogenlikni aniqlash uchun quyonlardan foydalaniladi. Mazkur test ko'pgina farmakopeyalarning tarkibiga kiritilgan. Ammo ushbu usulning kamchiliklari bor, masalan:

- faqat sifat o'zgarishlari (ruxsat beriladi yoki yo'q), hayvonlarning holatiga bog'liq;

- quyonlarda pirogenlarga individual sezgirlik mavjud, bu sezgirlik vaqtga qarab o'zgarishi mumkin;

- ba'zi inyeksion dori vositalari, texnologik jihozlar va materiallarning pirogenligini aniqlash mumkin emas: radiofarmatsevtik preparatlar, spetsifik haroratni ko'taruvchi (vaksinalar, platsenta preparatlari, metilen ko'ki va b.) yoki tushiruvchi (kalsiy glyukonat, kortikosteroidlar, neyroleptiklar va b.) preparatlar, hayvonlar fiziologik holatini o'zgartirib yuboradigan preparatlar (narkoz uchun, tinchlantiruvchi va sedativ vositalar, yurak glikozidlari va b.) organizm sezgirlikiga ta'sir etuvchi preparatlar va b.

Hozirda pirogenlikni aniqlashda yuqorida qayd etilgan usul bilan bir qatorda "bakterial endotoksinlar" testidan foydalanilmoqda. Ushbu usul bakterial endotoksinlarni qonni ivishini chaqirishiga asoslangan.

LAL (Limulus Amebocyte Lysates)-test (gel-tromb test). Gramm-manfiy bakterial endotoksinlar (lipopolisaxaridlar) miqdorini aniqlash. LAL-test hozirgi kunda dori moddalarning pirogenligini aniqlashda eng ishonarli, kelajagi bor usul bo'lib xizmat qilmoqda. Bu usul yuqori sezgirlikka egaligi, oddiyligi, ishonchlilik, qaytaruvchanligi bilan katta ahamiyatga ega. Bunda sinovlar qisqa vaqt ichida bajariladi. Bu esa uning arzonligini ko'rsatadi, shuningdek inyeksion dori moddalarni ishlab chiqarishda pirogenligini bosqichma-bosqich nazorat etishga imkon beradi.

Amyobalar lizatining endotoksinlar bilan beradigan reaksiyasi 1964-yilda AQSH da aniqlangan bo'lib, u amyobotsit *Limulus polyphemus* (qadimgi dengiz hayvoni-mechexvost) lizati va endotoksin o'rtasidagi reaksiyaga asoslangan. *Limulus polyphemus* qon tomirlari ichiga bakteriyalarning kiritilishi qonning ivishiga va uning natijasida hayvonning o'limiga olib kelgan.

Reaksiya natijasida endotoksin lizatrning loyqalanishiga olib keladi va gel hosil qiladi.

Ilk bor bu test 1980-yilda AQSH ning XX Farmakopeyasiga "bakterial endotoksinlarni aniqlash" nomi bilan kiritilgan.

LAL-test – tekshirilayotgan eritma tarkibidagi endotoksin miqdorini aniqlashga imkon beradi. Buning uchun noma'lum miqdorda endotoksin saqlagan eritmaning LAL-reaktiv bilan hosil qilgan reaksiyasi solishtiriladi. Konsentratsiya 1 ml (TB/ml) endotoksin birligida o'lchanadi.

LAL-test yana suvda karn eriydigan birikmalarning pirogenligini tekshirishda, farmatsevtik moddalarni tayyorlash, eritmalar, xom-ashyolarni validatsiyalash, standart (konsentratsiyasi aniq bo'lgan) endotoksin eritmasi bilan hosil qilgan reaksiyasi bilan farmatsevtika ishlab chiqarishda, shuningdek bosqichli nazorat uchun ishlatiladi.

Ushbu usulning kamchiliklaridan biri bu gramm-musbat bakterial endotoksinlar va nobakterial pirogen moddalarni aniqlash imkoniyatining yo'qligidir.

Nafaqat DV balki substansiyalar tarkibidagi pirogen moddalarni aniqlash zarur. Sababi ba'zi pirogen moddalar issiqlikka chidamli bo'lib, ularni yuqori haroratda inaktivatsiya qilish kerak. Ammo steril DV ishlab chiqarishda bunday haroratni qo'llab bo'lmaydi. Shuningdek, ba'zi bakterial pirogenlar 250°C haroratda bosim ostida 30 minut davomida inaktivatsiyaga uchraydi. Ko'pgina endotoksinlar kataklari 0.22 mkm membranali filtrlar orqali o'tib ketadi.

Agar klinikagacha bo'lgan sinovlar yordamida substansianing apirogenligini va ishlab chiqarish jarayonida nobakterial pirogenlar bilan ifloslanmasligi isbotlangan bo'lsa, u holda uning sifati LAL test usulida nazorat etiladi. Bu ma'lumotlar qayd etish dosesida keltirilgan bo'lishi zarur.

Me'yoriy hujjatlarda faqat bitta test: yoki pirogenlik, yoki bakterial endotoksinlarga o'tkaziladi.

"Anomal zaharlilik" – belgilangan tartibda ruxsat etilgan zaharlilik me'yoridan oshib ketish darajadir.

DV ning sifati yomonlashganda anomal zaharlilik kuzatiladi.

Bu ko'rsatkichni aniqlashda sichqonlardan foydalaniladi. Anomal zaharlilik 2 xil holatda kuzatilishi mumkin: fiziko-kimyoviy yo'l bilan nazorat etiladigan va etilmaydigan.

Birinchi holatda ta'sir etuvchi modda miqdorining oshib ketishi, texnologik yot moddalar, zaharli erituvchilar qoldiqlari, dori vositasini noto'g'ri saqlaganda hosil bo'luvchi zaharli yoki noma'lum yot moddlar.

Odatda, anomal zaharlilik qon, inson yoki hayvon a'zolari yoki to'qimalaridan, mikroorganizmlar yoki ularning hayoti davomida paydo bo'luvchi mahsulotlar, dorivor o'siliklardan olingan va parenteral DV olish uchun mo'ljallangan substansiyalarda tekshiriladi.

Shuningdek, DV ni ishlab chiqarish jarayonining GMP talablari asosida olib borilmagan taqdirda ushbu ko'rsatkich aniqlanishi lozim.

Gistamin (depressor moddalar) ni aniqlash. Bu ko'rsatkich faqat qon tornirlari ichiga yuboriladigan substansiyalarda bemorlarning dori vositasini qabul qilganida arterial bosimni tushib ketishining oldini olish maqsadida aniqlanadi (ishlab chiqarish jarayonida bexosdan dori vositasi tarkibida gipotenziv (depressor) modda hosil bo'lishi ehtimoli).

Bunday hollarda hayvon va inson to'qimalaridan yoki mirobiologik sintez yo'li bilan olingan organopreparatlar (antibiotiklar) ayniqsa havfli hisoblanadi. Ular tarkibida yuqori faol depressiv moddalar – gistamin, bradikinin, peptidlar va b. bo'lishi mumkin. Masalan, platsenta ekstraktlari, antibiotiklar va b.

Gistaminga o'xshash ta'sirni aniqlash dengiz cho'chqasining ajratib olingan ichagida (gistamin) (1-usul) – *in vitro* olib boriladi. *in vitro* (2-usul) mushuklarda (depressor moddalar) 1-usulda olingan natijalarni to'ldirish uchun olib boriladi.

Saqlanish muddati (3 yildan kam bo'lgan) 20% ga o'tib ketgan va muddati (3 yildan ko'p bo'lgan) 70% ga qolgan substansiyalardan DV ni ishlab chiqarishda foydalanishga ruxsat etilgan. Ammo xalqaro

tajribaga ko'ra, faqatgina turg'un bo'lmagan, biologik/biotexnologik yo'l bilan olingan substansiyalar va antibiotiklarning saqlanish muddati o'rnatiladi. Boshqa vaqtlarda qayta nazorat davri (re-test period) belgilanadi. Agar u to'g'ri belgilangan tartibda saqlangan bo'lsa, bu davr ichida spetsifikatsiyada keltirilgan ko'rsatkichlar saqlanish jarayonida o'zgarmasligi kerak va bu substansiya DV ishlab chiqarishda ishlatilishi mumkin. Belgilangan davr o'tgandan so'ng substansiya MH talablari asosida to'sifati yaroqsiz bo'lguniga qadar qayta tekshiriladi. Agar qayta nazorat davri o'rnatilgan bo'lsa, u holda ishlab chiqaruvchi substansiyaning sifatini har doim ham foydalanishdan oldin tekshirishi shart emas.

Mavzu yuzasidan savollar

- 1. Dori vositalari sifatini ta'minlashda instrumental tahlil usullarining qo'llanilishi nima?*
- 2. Substansiyalar sifatiga ta'sir etuvchi omillarni keltiring.*
- 3. Farmatsevtik ishlab chiqish nima?*
- 4. Dori preparatini ishlab chiqish jarayonida inobatga olinishi kerak bo'lgan jihatlarni ayting.*
- 5. Dori vositalarining havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlarni ayting.*
- 6. Dori vositalari faolligiga ta'sir etuvchi sifat ko'rsatkichlarini ayting.*
- 7. Substansiyalar tarkibida uchraydigan yot aralashmalar nima?*
- 8. Substansiyalar sifatini baholashda qo'llaniladigan tahlil usullarini tushuntiring.*
- 9. Substansiyalarning polimorfizmi nima?*
- 10. Substansiyalarning biologik tahlil usullarini tushuntiring.*

10- BOB. DORI VOSITALARINING HAYOTIY DAVRIDA SIFATNI TA'MINLASH

Dori preparatlariga 2 xil tarafdin qarash mumkin:

1. Dori preparati – bu sotiladigan mol;
2. Dori preparati – iste'molchiga xizmat.

Dori vositalarining asosiy xususiyatlari:

- xavfsizlik (zahariligi, nojo'ya ta'siri);
- samaradorlik (oldini olish, tashxis qo'yish, davolash);
- sifat (Farmakopeya, me'yoriy hujjat);
- hammabop (narxi, dorixonalarda mavjudligi).

Dori preparati iste'molchiga yetib borilguniga qadar bir necha hayotiy davrdan o'tadi. Uning sifatli bo'lib chiqishida hayotiy davrning ((lifecyle)) barcha bosqichlari nazoratda bo'lishi va ta'minlanishi kerak bo'ladi.

Dori preparatini yaratish va ishlab chiqish davrini ko'rib chiqamiz.

10.1. Dori vositalarining hayotiy davri

Dori preparatini yaratish va ishlab chiqishning 4 ta asosiy davri bor.

I – davr. Faol substansiyani aniqlash va uni o'rganish konsepsiyasini ishlab chiqish.

II – davr. Klinikagacha bo'lgan tadqiqotlar.

III – davr. Klinika sinovlar.

IV – davr. Ro'yxatdan o'tkazish va bozorga chiqarish.

I – davr. Faol substansiyani aniqlash va uni o'rganish konsepsiyasini ishlab chiqish

Mazkur davrda quyidagi tadqiqot maqsadlari qo'yiladi: tadqiqotlar rejasi, tibbiy maqsad, tijorat maqsadi, kimyoviy tuzi-

lishini rejalashtirish, adabiyotlarni o'rganish, patent tozaligini o'rganish, modda tuzilishini tanlash va sintezini rejalashtirish. Keyinchalik faol substansiyani laboratoriya sharoitida sintez qilish, hayvonlar modelini tanlash kabi vazifalar bajariladi. Bu ishlarni amalga oshirish uchun kamida 2 yil ketadi va bu vaqtda taxminan 8000–10000 ta potensial nomzodlar ishlab chiqiladi.

II – davr. Klinikagacha bo'lgan tadqiqotlar (2 – 4 yil ketadi)

1. **Skrining.** 20–30 ta tanlangan substansiyalar asosiy farmakologik va biologik skriningdan o'tkaziladi, tanlangan substansiya patentlanadi.

2. **1-faza.** 18 ta tanlab olingan substansiyaning o'tkir zaharliliigi hayvonlarning 2 xil modelida o'rganiladi, keyinchalik chuqur boshqa farmakologik (terapevtik faolligi, qo'shimcha faolligi, terapevtik faollikning muddati), fizik-kimyoviy xususiyatlari va turg'unligi o'rganiladi.

3. **2-faza.** 10 ta tanlangan substansiyaning farmakokinetikasi (absorbsiya, tarqalishi, metabolizmi, ajralib chiqishi), zaharlilikni yana bir bor tekshirish, mutagenlikni o'rganish, faol substansiyaning sanoat sharoitida sintez qilish, dozalangan shaklini ishlab chiqish, dozalangan shaklini analitik baholash va turg'unligini o'rganish, klinik namunalarni ishlab chiqarish.

III – davr. Klinik sinovlar (6 – 7 yil ketadi)

1-klinik faza. 4–7 ta tanlangan faol substansiyalar klinik testlardan o'tkaziladi (ko'ngillilarda): dorini ko'tara olishi, dorining eng yuqori dozasini ko'tara olishi, faol eng kichik doza, “doza/ta'sir”, davolash ta'sirining muddati, qo'shimcha ta'siri, insonlardagi farmakokinetikasi, zaharliliigi (boshqa hayvon namunalarda), qo'shimcha farmakologik xususiyatlarni o'rganish, tayyor dori shakllarini patentlash kabi vazifalarni o'z ichiga oladi.

2-klinik faza. 2–3 ta tanlangan faol substansiyalar klinik testlardan o'tkaziladi: patsiyentalardagi ta'sirni o'rganishning

birinchi nazorat tadqiqotlari, surunkali zaharlilik, kanserogenlikni o'rganish, qo'shimcha farmakologik tadqiqotlar.

IV – davr. Ro'yxatdan o'tkazish va bozorga chiqarish (2 – 4 yil sarflanadi)

1 ta tanlangan faol substansiya ro'yxatdan o'tkaziladi: hujjatlar (klinik, farmakologik, toksikologik, analitik-farmatsevtik sinovlarni baholash); ishlab chiqarishga tayyorlash, marketing rejasi, chakana savdoni baholash, farmatsevtlar, vrachlar va ko'tara savdochilarga ma'lumotlar tayyorlash, o'ramlarni tayyorlash; dozalangan tayyor dori shaklini ishlab chiqarish va mahsulot sifatini nazorat etish.

10.2. Dori preparatini ishlab chiqish

Dori preparatini ishlab chiqishda quyidagi 4 ta darajani belgilash mumkin:

1. Dori vositasi paydo bo'lishining boshlag'ich darajasi – ehtiyoj, g'oya. G'oya – ilmiy gipotezaning mahsul va/yoki bozor talabi.
2. Dori vositasini ishlab chiqish – mahsulotni yaratish.
3. Dori vositasi – ishlab chiqarish faoliyatining mahsul:
 - ma'lum xomashyodan olingan;
 - o'ziga xos xususiyatlarga ega;
 - muayyan shakl, dozaga ega;
 - patentlangan va nopatent nomi bor;
 - qo'llanilishi to'g'risidagi yo'riqnomasiga ega;
 - narxi belgilangan.
4. Dori vositasi – bozor iqtisodiyoti subyekti, ya'ni preparat ishlab chiqaruvchidan iste'molchiga yo'naltirilgan. Bunda u bozor subyektlari – vrachlar, distribyuterlar, iste'molchilar, muvofiq-lashtiruvchi organlar bilan birgalikda harakatlanadi.

Dori vositasi bozor iqtisodiyotining subyekti sifatida o'zining savdo nomi va markasi, ishlab chiqarish manbayi, sifat va xossalari, qo'llanilishi bo'yicha yo'riqnomasi, kafolat va yetkazib berish tizimiga ega bo'lishi kerak.

Ma'lum bo'lgan va qaytadan sintez qilingan moddalar orasida faol substansiyani ochish va o'rganish konsepsiyasini ishlab chiqish bosqichi izlanish yo'nalishi va tadqiqotlar modeli aniqlanadi, tadqiqotlar rejasi, adabiyotlar va patent izlanishlar shakllantiriladi.

Qanday preparat yangi deyiladi? Yangi preparat bu: yangi ta'sirli yangi molekula; ma'lum ta'sirga ega bo'lgan yangi molekula; ma'lum formula modifikatsiyasi; ma'lum preparatning yangi tashqi ko'rinishi; dori preparatining yetkazib berish tizimini ishlab chiqish.

Yangi dori preparatini yaratishda g'oyalar manbai bo'lib tasodifiy ixtirolar, yangi fundamental gipotezalar, kasallikni borishiga yangicha qarash, tabiiy xomashyolar va qaytadan sintez qilingan moddalar orasida deimiy qidirish kabilar xizmat qiladi.

Yangi topilgan birikmalar orasidan olimlar avval bir qanchasini, keyinchalik esa faqat bittasini skrining qilib oladilar. Agar boshlang'ich davrlarda izlanishlar to'g'ridan - to'g'ri izlanuvchilar tomonidan olib borilgan bo'lsa, klinikagacha bo'lgan, farmakologik va klinik sinovlar esa faqatgina GLP – yaxshi laboratoriya amaliyoti va GCP – yaxshi klinika amaliyoti talablari asosida olib borilishi kerak bo'ladi.

Klinik sinovlar uchun namunalar GMP talablari asosida ishlab chiqilgan bo'lishi kerak. Klinik sinovlar yuqorida qayd etilgan 2 ta fazadan tashqari yana 3- klinik faza mavjud bo'lib, unda keng klinik tadqiqotlar olib boriladi.

Keyingi bosqich bu dori preparatining ro'yxatdan o'tkazish jarayonidir. Dori vositalari ro'yxatdan o'tmasdan turib bozorga chiqarilmaydi. Dori vositalarini qayd etish ishlab chiqaruvchilarning GMP, GLP va GCP talablariga amal qilishlari bilan bog'liq.

Dori vositalarini qayd etish jarayoni bilan bir vaqtda preparatni ishlab chiqarishga tayyorgarlik ishlari olib boriladi – bozor tahlili (marketing), farmatsevtlar, vrachlar va ko'tara savdochilarga ma'lumotlar tayyorlash, o'ramlarni tayyorlash.

Dori vositalarini qayd etish jarayoni tugagandan so'ng mahsulotni chiqarishga tayyorgarlik ishlari olib boriladi: xomashyo va

yordamchi mahsulotlarni sotib olish, dori shaklini ishlab chiqarish rejasini tuzish, dori preparatini ishlab chiqarish, mahsulot sifatini nazorat etish, chakana savdochilarga mahsulotni jo'natish. Ishlab chiqaruvchidan to iste'molchigacha bo'lgan zanjir GDP yaxshi distribyuterlik amaliyoti asosida olib borilishi kerak.

Dori preparatining hayotiy davri (sikli) da uning bozorga chiqish davri alohida ahamiyatga ega. Bunda farmatsevtlar, vrachlar va ko'tara savdochilarga dori preparati to'g'risida ma'lumotlar tayyorlash ishlari olib boriladi.

Dori preparati haqida adabiyotlar chiqariladi, konferensiyalar o'tkaziladi, reklamalar va vrachlar uchun dori preparatlarining namunalari tayyorlanadi. Dori vositasining xayotiy davrining bu bosqichida har bir kompaniya ishlab chiqaruvchi va brend preparatni muomalaga kiritish va shakllantirish borasida alohida ustuvorlikni belgilaydi.

Dori preparatini ishlab chiqishdan boshlab to sotilguniga qadar taxminan 10 yil ketadi. Bugungi kunda qayd etilgan preparatlarning soni dunyo bo'yicha 200–250 tani tashkil etmoqda.

Orginal preparatlar patent bilan himoyalanaadi. Patent davri tugashi bilan dori preparatining keyingi davri boshlanadi, ya'ni ushbu preparatni xohlagan boshqa kompaniya ishlab chiqarishi mumkin bo'ladi. Endi bu preparat qayta ishlab chiqarilgan preparatlar "jeneriklar" qatoriga o'tadi.

Orginal va jenerik preparatlarni ro'yxatdan o'tkazish talablari bir oz farq qiladi. Odatda, jenerik preparatlar uchun klinikagacha bo'lgan va klinik sinovlar talab etilmaydi.

Bu talab mikroba qarshi preparatlarga tegishli emas, chunki orginal preparatning patent davrida mikroorganizmlar uning ta'siriga nisbatan turg'un bo'lib qoladi, ular mutatsiyaga uchraydi. Shuning uchun ular albatta klinikagacha bo'lgan va klinik sinovlardan o'tadi.

Saqlanish muddati o'tgan, qalbaki, sifatsiz va kontrafakt dorilar qonun, qonunosti aktlarda belgilangan talablar asosida sotuvdan olib tashlanadi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalarining hayotiy davri nima?
2. Sifat tushunchasiga ta'rif bering.
3. Dori preparatining ishlab chiqish darajasi qanday?
4. Original va jenerik preparatlarni ro'yxatdan o'tkazish talablari qanday?
5. Dori vositalarining asosiy xususiyatlarini ayting.
6. "Yaxshi ishlab chiqarish amaliyotini"ning mazmun va mohiyatini ayting.
7. "Yaxshi laboratoriya amaliyotining"ning mazmun va mohiyatini keltiring.
8. "Yaxshi klinika amaliyotining"ning mazmun va mohiyati nima?
9. "Yaxshi distributerlik amaliyotining mazmun va mohiyati nima?
10. "Yaxshi saqlash amaliyotining"ning mazmun va mohiyati nima?

II - BOB. TABIIY XOMASHYODAN TAYYORLANGAN DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASH

Dorivor o'simlik preparatlari murakkab tarkib va turli xil xususiyatlarga ega, shuning uchun ularni ishlab chiqarishda alohida e'tibor dastlabki materiallar, saqlash sharoitlari va qayta ishlash sharoitlariga qaratilishi kerak.

Dastlabki material bu dorivor o'simlik xomashyosidir. Uning sifati talab darajasida bo'lib, ular ta'minlovchi tomonidan tegishli tartibda taqdim etilishi kerak. Ma'lumki, o'simlik xomashyosi sifatiga turli xil omillar (terish vaqti, quritish usuli, tuproq sifati va b.) ta'sir ko'rsatadi, shu sababli sifatni ta'minlash maqsadida o'simlikni o'stirish usuli haqida batafsil ma'lumot talab etilishi mumkin. Sifatli mahsulotni yetishtirish uchun Yevropa agentligining o'simlik xomashyosini o'stirish va yig'ib olish qoidalari bo'yicha yo'riqnomaga (GACP) amal qilinishi kerak.

14 - jadval

O'simlik xomashyosini o'stirish va yig'ib olish qoidalari bo'yicha yo'riqnomaning o'ziga xos tomonlari

Faoliyat turi	GACP qoidasi	Qoidaning II qismi	Qoidaning I qismi
O'simliklar, suv o'tlari, lishayniklarni o'stirish va yig'ish			
O'simliklar, suv o'tlari, lishayniklarni quritish va maydalash			
O'simliklarni maydalash, ekstraksiyalash, fraksiyalarga ajratish, substansiya ni tozalash, quyug'lashtirish yoki fermentlash			
Dori shaklini olish uchun keyingi ishlov berishlar, qadoqlash			

Dorivor o'simlik xomashyosi alohida havosi almashinib turadigan toza xonalarda (hayvonlar, kemiruvchilar, mikroorganizmlar, ikki yoqlama kontaminatsiyalar va b.) saqlanishi va karantin zonalarini belgilab berilishi kerak. Mazkur xonalarda namlik, harorat va yorug'likdan himoya etish choralari ko'rilgan va nazorat ostida bo'lishi kerak. Namunalar olish jarayonida changlanib ketadi, shuning uchun ularni olish uchun alohida xonalarda olib boriladi va ifloslanishning oldini olish choralari ko'rilishi kerak bo'ladi.

Ishlab chiqarishda foydalaniladigan asbob-uskunalar ekstraksiya jarayonida qo'llaniladigan erituvchilar bilan o'zaro ta'sirlashmasligi kerak (kerak bo'lmagan turli reaksiyalarni oldini olish uchun).

11.1. Dastlabki xomashyo spetsifikatsiyasi

Ishlab chiqaruvchi kerakli sifatga ega bo'lgan aynan dorivor xomashyosi ekanligiga to'liq ishonch hosil qilishi va ushbu xomashyo **GACP** Qoidalarini asosida tayyorlangan, shuningdek u xomashyoning qayd etish (registratsiya) dosesi tarkibida bo'lishi kerak. Xomashyoni yetkazib beruvchi ta'minotchi to'g'risida GACP talablari asosida mukammal hujjatga ega bo'lishi lozim. Mazkur ishlarni ta'minotchi yoki uning tavsiyasiga ko'ra boshqa shaxslar bajarishi mumkin.

Spetsifikatsiyada:

- o'simlikning ilmiy nomi (oilasi, turi, mualliflari va b.);
- o'simlikning kelib chiqish (jumladan vatani, madaniylashtirilganligi, yig'ish vaqti va usuli, foydalanilgan pestitsidlar, radioaktiv ifloslanish ehtimolligi);
- o'simlikning ishlatilish organi yoki organlari yoki o'simlikning o'zi to'g'risida ma'lumotlar;
- agar xomashyo quritilgan bo'lsa, uning quritilish usuli haqida ma'lumot;
- dorivor o'simlik xomashyoning tavsifi hamda makro va mikroskopik tadqiqotlar natijalari;
- chinligini (terapevtik faolligini belgilovchi ingridiyentlar

yoki markyorlar bo'yicha) aniqlash natijalari. Agar xomashyoni qalbakilashtirish imkoni bo'lsa, unda unga xususiy differensial tadqiqotlarning o'tkazilish imkoniyatlari. Chinlikni aniqlash va taqqoslash uchun auten namuna bo'lishi kerak;

- namlik miqdori farmakopeya talabi asosida;

- miqdorini (terapevtik faolligini belgilovchi ingridiyentlar yoki markyorlar bo'yicha) aniqlash usuli (attestatsiyadan o'tgan) va natijalari, mezonlari;

- zamburug' va/ yoki mikrobl kontaminatsiya, aflatoksin, boshqa mikoroksinlar va parazitlar invaziyasini aniqlash usuli, me'yori, talab qilinganda;

- zaharli metallar, kontaminantlar va yot moddalarni aniqlash usullari, talab qilinganda;

- g'ayritabiiy materialni aniqlash usullari, talab qilinganda.

Barcha ishlar batafsil hujjatlashtiriladi. Hujjatlarda texnologiya, namunalar olish, ularni tahlil qilish, amal qilinadigan yo'riqnomalar, tozalash usullari, ekstraktsiya uchun foydalanilayotgan erituvchilar va b. haqida ma'lumotlar keltirilishi zarur.

Dorivor o'simlik xomashyoning har bir seriyasining sifati me'yoriy hujjat asosida dorivor o'simlik xomashyosi, oraliq mahsulot yoki o'simlik asosida olingan preparatlar chinligi, yot aralashmalar va biologik faol moddalarni aniqlash bo'yicha tajriba va ko'nikmaga ega bo'lgan xodim tomonidan baholanadi. Dorivor o'simlik xomashyoning seriyasidan olingan namunalar saqlanib qo'yiladi.

Namuna oluvchi xodimlar quyidagi ko'nikmalarga ega bo'lishi kerak:

- namunalarni olish tartibi;

- namunalarni olish bo'yicha yo'riqnoma;

- namunalarni olishda qo'llaniladigan usullar va asboblari;

- bir vaqtda bir necha moddalar bilan ifloslanish (kontaminatsiya) havf-xatari;

- turg'un bo'lmagan va (yoki) steril moddalarga nisbatan ko'riladigan ehtiyotkorlik choralari;

– materiallar, yorliqlar va o'ramlarning (qadoqlar) tashqi ko'rinishini vizual baholash natijalarini e'tiborga olishning muhimligi;

– har qanday kutilmagan yoki favqulodda vaziyatlarni hujjat bilan rasmiylashtirishning muhimligi.

Quyidagi jihatlar inobatga olinishi kerak:

– ishlab chiqaruvchi va ta'minlovchilar haqida ma'lumotlar (ularning turi va shu kundagi ahvoli), shuningdek qo'yilgan talablar;

– dastlabki xomashyoni ishlab chiqaruvchida sifatni ta'minlash tizimining mavjudligi;

– dastlabki xomashyoni ishlab chiqarish sharoiti va uning nazorati;

– dastlabki xomashyo va undan olinadigan preparatlarning tabiati va xususiyatlari.

Yuqorida qayd etilgan tizimdan o'tgan (jihatlari va validatsiya jarayonlari amalga oshirilgan) dastlabki mahsulot chinlikni tekshirishdan ozod etiladi. Quyidagi mahsulotlarga mazkur tizim maqbul:

– faqat bitta ishlab chiqaruvchidan yoki bitta ishlab chiqarish maydonidan olingan dastlabki xomashyo;

– to'g'ridan-to'g'ri ishlab chiqaruvchidan kelayotgan yoki muxrlangan idishdan olingan dastlabki xomashyo, qachonki ta'minlovchi benuqson obro'ga ega bo'lsa, sifatni ta'minlash tizimi doimiy auditlardan (akkreditatsiya organi yoki preparatlarni ishlab chiqaruvchilar tomonidan) o'tkazib turilsa.

Har bir mahsulot MH bo'yicha tashqi nazoratdan o'tkaziladi.

O'simlik xomashyosining sifatini tekshirish uchun partiyaning shikastlanmagan joyidan namuna olinadi.

15 - jadval

Xomashyoning miqdor birligi, kg	Namuna hajmi
1 – 5	Hammasi
6 – 50	5 ta birlik
50 dan ortiq	partiya ning 1% birligi

Namunalar tashqi belgilari bo'yicha nazoratdan o'tkaziladi butunligi, maydalik darajasi, rangi, hidi, ifloslanganligi, mog'orlanmaganligi, shamollatilganda ham ketmaydigan qo'lansa hidi, zaharli o'simliklar bilan ifloslanganligi va mineral aralashmalar (tosh, qum, tuproq va b.) tekshiriladi. Agar dorivor o'simlik xomashyosi tashqi tekshirishdan o'tkazilganda MH talabiga to'g'ri kelmasa, tozalanib ikkinchi marta topshirilishi mumkin.

Ammo ombor zararkunandalar bilan II va III darajada zararlangan, yo'qolmaydigan hidga va zaharli yot o'simliklar bilan zararlangan bo'lsa, bunday xomashyo ikkinchi marta qabul qilinmaydi.

Namuna olish. Har bir birlikdan 3 ta xomashyo qadog'ining yuqori, pastki va o'rtasidan namuna olinadi.

Olingan namunalar aralashtiriladi. Aralashtirilgan namunadan kvadrat usuli bilan o'rtacha namuna olinadi. Bunda xomashyo namunasi tekis kvadrat ko'rinishda yoyiladi va diagonal bo'yicha 4 ta uchburchakka bo'linadi, qarama - qarshi uchburchaklar tashlab yuboriladi, qolgan 2 tasi aralashtiriladi. Yuqorida keltirilgan jarayon MH da keltirilgan og'irlikgacha qaytariladi.

O'rtacha (olingan namunalarning ortib qolgan qismi olib qo'yiladi) namunadan yuqoridagi usul yordamida analitik namuna olinadi. Analitik namuna og'irligi MH da keltirilgan jadvalga to'g'ri kelishi kerak.

Analitik namuna quyidagi aniqlikda tortiladi:

0,01 g – namuna og'irligi 50 g gacha;

0,1 g – namuna og'irligi 100 dan 500 g gacha;

1,0 g – namuna og'irligi 500 dan 1000 g gacha;

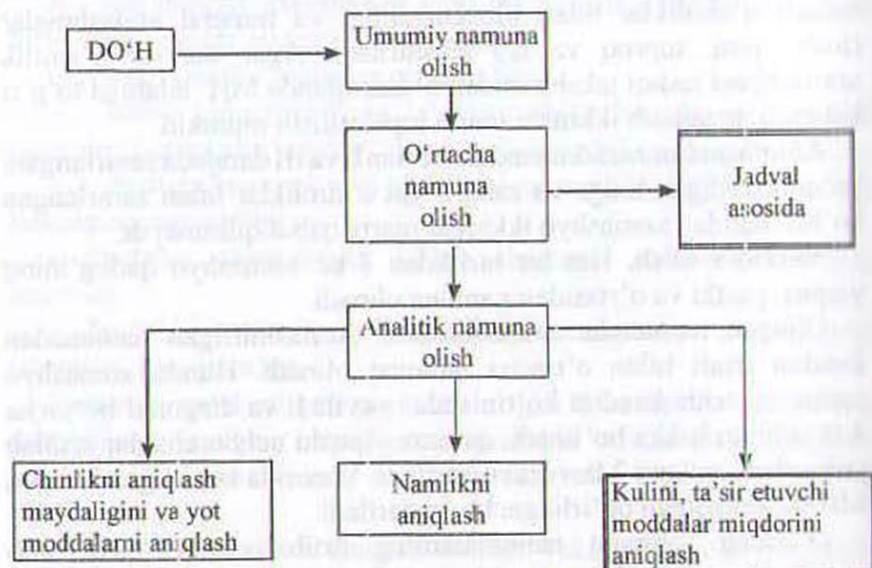
5,0 g – 1000 g dan ortiq.

Qadoqlangan xomashyodan namunalar yuqorida ko'rsatilgani kabi olinadi. Qadoqlangan xomashyo turkurlab (10 t dan oshmagan holda) qabul qilinadi.

11.2. Fitopreparatlar tahlili

Damlama va qaynatmalar – bu quruq yoki suyuq ekstrakt (konsentrat)lar, dorivor o'simliklardan tayyorlangan suvli ajratmalardir.

Damlama va qaynatmalar agar dorivor o'simlik miqdori ko'rsatilmagan bo'lsa 1:10 nisbatda, valeriananing ildizlaridan, adonis o'tidan 1:30 nisbatda tayyorlanadi.



Tarkibida kuchli ta'sir etuvchi moddalar saqllovchi dorivor o'simliklarning damlama va qaynatmalari ekstrakt (konsentrat) lardan 1:400 nisbatda tayyorlanadi.

Tindirmalarni olishda turli usullardan foydalaniladi: matseratsiya, kasrli matseratsiya, perkolyatsiya va b.

Tindirmalar quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha tahlil qilinadi:

- spirt miqdori yoki zichligi;
- quruq qoldiq;
- og'ir metallar;
- ta'sir etuvchi moddalar (xususiyl maqolada ko'rsatilgan bo'ladi).

Quruq qoldiqni aniqlash

5 ml nastoyka (tindirma) og'irligi oldindan o'lchangan byuksga solinadi, suvli hammomda quruq qoldiqgacha bug'latiladi, $102,5 \pm 2,5$ °C haroratda ikki soat davomida quritiladi. Eksikatora 30 min sovutiladi va og'irligi o'lchanadi.

Og'ir metallarni aniqlash

5 ml nastoyka quruq qoldiqgacha quritiladi, 1 ml konsentrlangan sulfat kislotasi qo'shib asta-sekin yondiriladi, kuydiriladi. Qoldiq qaynab turgan 5 ml to'yingan ammoniy atsetat eritmasi bilan ishlanadi, kulsiz filtr qog'oz orqali filtrlanadi, 5 ml suv bilan yuviladi va filtratning hajmi 100 ml gacha yetkaziladi; 10 ml hosil bo'lgan eritma og'ir metallarga sinovdan o'tkaziladi. Og'ir metallar miqdori 0,001% dan oshmasligi kerak.

Buning uchun 10 ml tarkibida og'ir metallar saqlovchi etalon eritma va 10 ml tekshiriluvchi eritmalarga 1 ml dan suyultirilgan sirkas kislotalari, 1–2 tomchidan natriy sulfidi eritmasidan solinadi, 1 minutdan keyin eritmalar bir - biri bilan solishtiriladi. Solishtirish oq fonda vertikal holda olib boriladi. Tekshirilayotgan eritmada hosil bo'lgan rang etalon eritma rangidan oshmasligi kerak.

Ekstraktlar – o'simlik xomashyosidan olingan konsentrlangan ajratmalardir. Ekstraktlar 3 xil bo'ladi:

1. Suyuq ekstraktlar – Extracta fluida;
2. Quyuq ekstraktlar – Extracta spissa (namligi 25% dan oshmasligi kerak);
3. Quruq ekstraktlar – Extracta sicca (namligi 5% dan ko'p bo'lmasligi kerak).

Ekstraktlar sifati tarkibidagi ta'sir etuvchi moddasi, og'ir metallar, suyuq ekstraktlar tarkibidagi spirt miqdori yoki zichligi, quruq qoldiq miqdori, quyuq va quruq ekstraktlar esa namligi va tarkibidagi biologik faol birikmalari bo'yicha baholanadi.

Quruq qoldiqni aniqlash

5 ml suyuq ekstrakt og'irligi oldindan o'lchangan byuksga solinadi, suvli hammomda bug'latiladi, 3 soat davomida $102,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ haroratda quritiladi, so'ngra eksikatorida sovutiladi (30 min) va og'irligi o'lchanadi.

Namlikni aniqlash

0,5 g (aniq og'irlik) preparat $102,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$ haroratda 5 soat davomida quritkichda quritiladi, so'ngra 30 minut davomida eksikatorida sovutiladi va og'irligi o'lchanadi.

Og'ir metallarni aniqlash

1 ml suyuq ekstraktga yoki 1 g quyuq yoki quruq ekstraktga 1 ml konsentrlangan sulfat kislota qo'shib, asta - sekin yoqiladi, kuydiriladi.

Qoldiq ammoniy atsetatning 5 ml to'yingan eritmasi bilan ishlanadi, kulsiz filtr qog'oz orqali filtrlanadi, 5 ml suv bilan yuviladi va filtrat hajmi 20 ml gacha yetkaziladi. Tayyorlangan eritmada 10 ml olib og'ir metallarga sinov o'tkaziladi (0,01% dan oshmasligi kerak).

Mavzu yuzasidan savollar

1. *Dorivor o'simlik preparatlari tahlilining o'ziga xos tomonlarini ayting.*
2. *Dastlabki xomashyo spetsifikatsiyasi nima?*
3. *Dorivor o'simlik xomashyosining seriyasidan qanday namunalar olinadi?*
4. *Fitopreparatlar qanday tahlil qilinadi?*
5. *Dorivor o'simlik xomashyosi tahlilida xromatografiya usullari nima?*
6. *Fitopreparatlar sifatini baholashda optik tahlil usullarini ayting.*

12 - BOB. ME'YORIY HUJJATLARNI METROLOGIK EKPERTIZASINI TASHKIL QILISH VA O'TKAZISH TARTIBI

Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertiza qilish dori vositalarini ishlab chiqish va chiqarishni metrologik ta'minlashni takomillashtirishda, aniqlik va bir xillikni ta'minlovchi o'lchovlar samaradorligini oshirishda muhim ahamiyatga ega.

O'z vaqtida va sifatli o'tkazilgan metrologik ekspertiza xatoliklarni topish va ularni o'z vaqtida yo'qotishga hamda metrologik me'yor va qoidalarni buzish bilan ishlab chiqilayotgan texnik yechimlar hujjatlariga kirib borishga imkon beradi.

Me'yoriy hujjatlarning metrologik ekspertizasi – bu o'lchanayotgan parametrlarni tanlash bo'yicha texnik yechimlarni tahlil qilish va baholash, o'lchovlar aniqligiga talablarni o'rnatmoq, o'lchovlar vositalari va usullarini tanlash, ularga metrologik xizmat ko'rsatish demakdir.

Me'yoriy hujjatlarning metrologik ekspertizasi texnologik va loyihaviy hujjatlarni ishlab chiqishni metrologik ta'minlash bo'yicha olib borilayotgan kompleks ishlarning bir qismi hisoblanadi. Metrologik ekspertizada xato yoki noto'g'ri qabul qilingan qarorlar aniqlanadi va ularni bartaraf etish bo'yicha takliflar ishlab chiqiladi. Metrologik ekspertizada metrologik nazorat olib boriladi, unga ko'ra me'yoriy hujjat aniq metrologik talablarga mos kelishi tekshiriladi. Masalan, fizik kattaliklarning ifodalari, nomlanishi, metrologik terminlar va b.

Metrologik ekspertizaning maqsadi bu metrologik ta'minlashning samaradorligini oshirish, umumiy va aniq talablarni oqilona usullar va vositalar bilan bajarishdir.

Me'yoriy hujjatlarning metrologik ekspertizasi hujjatlarni ishlab chiqish, tasdiqlash va qaytadan ko'rish jarayonida tashkilotning (korxona) metrologik xizmati, metrologiya bo'yicha asosiy

tashkilot (me'yoriy hujjatni kelishish vaqtida) tomonidan olib boriladi. Ekspertiza 10 kun ichida olib borilishi kerak. Barcha ishlab chiqilayotgan va qayta ko'rib chiqilayotgan hujjatlar ekspertizadan o'tkazilishi kerak.

Murakkab texnologik obyekt uchun mo'ljallangan hujjat kelib tushganda ekspertiza o'tkazish bo'yicha korxonaning rahbari tomonidan mutaxassislar guruhi tashkil etiladi. Guruhga metrologik xizmat vakillari ham jalb etiladi.

Birlamchi ekspertiza o'tkazilganda ishlab chiqaruvchiga tanqidiy mulohazalar va ularni bartaraf etish bo'yicha takliflar ro'yxati beriladi. Oxirgi ekspertizada esa hujjatni tasdiqlashdan avval bosh metrolog tomonidan imzolanadi va ekspert xulosasi rasmiylashtiriladi.

Ekspertizaga tushgan hujjat ro'yxatdan o'tkaziladi. Agar ekspertiza vaqtida hujjatga o'zgartirishlar kiritilsa, ular ham ekspertizadan o'tkaziladi.

Ekspertiza vaqtida ekspert:

- talablarga javob bermaydigan hujjatlarni ishlab chiquvchilarga qaytarib berish;

- ishlab chiquvchilardan qo'shimcha hujjatlar va ma'lumotlarni so'rash;

- metrologik ta'minlash qismida texnik yechimlarni takomillashtirish bo'yicha takliflar berish;

- xatoliklar va metrologik norma va qoidalarini buzilish holatlarini tuzitish va kerak bo'lganda hujjatni qayta ishlab chiqishga qaytarish huquqiga ega.

Ekspertiza vaqtida ekspert majburiyati:

- metrologik norma va qoidalar belgilab berilgan amaldagi davlat standartlaridan va boshqa me'yoriy hujjatlardan foydalanishga;

- metrologik ekspertizaning vazifalarini bilishi, ularni hal etish ko'nikmalariga ega bo'lishi, aniq hujjatni ko'rish vaqtida muhim savollarni aniqlashni bilishi, asosiy metrologik qoidalar, metrologik huquqiy va metodik hujjatlarni bilishi va ulardan foydalana olishi kerak;

- metrologik ta'minlash bo'yicha texnik yechimlarni ishlab chiqishda amaliy yordam berish;

- xatoliklar va ularni bartaraf etish bo'yicha takliflar ro'yxatini olib borish, ekspertizadan o'tgan hujjatlarni imzolash.

Ishlab chiqaruvchi va ekspert o'rtasidagi kelishmovchiliklar korxonaning texnik rahbari tomonidan ko'rib chiqiladi.

Hujjatlarni o'z vaqtida yetkazib berish javobgarligi hujjatni ishlab chiqqan bo'limlar rahbarlariga, ularni o'z vaqtida va sifatli ko'rib chiqish esa bosh metrolog zimmasiga yuklatiladi.

12.1. Metrologik ekspertizadan o'tishi kerak bo'lgan hujjatlar

1. Texnik topshiriqlar. Konstruksiya, texnologiya, boshqarish tizimi va boshqa obyektlarni ishlab chiqish jarayonida metrologik ta'minlash bo'yicha dastlabki ma'lumotlar tahlil qilinadi. Agar mazkur hujjatda o'lchov parametrlar nomenklaturasi va ularni o'lchash aniqligiga qo'yilgan talablar ko'rsatilgan bo'lsa, ekspert ularning optimalligi va ta'minlanish imkonini baholashi kerak.

2. Ilmiy - tadqiqot ishlari to'g'risidagi hisobotlar (ITI), texnik loyihaga tushuntirish xati, tadqiqotlar bayonnomasi.

Ushbu hujjatda (ITI, tushuntirish xati, texnik loyihalar) o'lchashlar usullari (shu jumladan, natijalarga ishlov berish), o'lchash kattaliklari, foydalaniladigan o'lchov vositalari, o'lchash xatoliklari, o'lchov vositalarini kalibrovka qilish imkoni kabi kattaliklar ekspertiza qilinadi.

Tadqiqotlar bayonnomasida o'lchashlar usullari, o'lchash kattaliklari, foydalaniladigan o'lchov vositalari, o'lchash xatoliklari, o'lchov vositalari bayon etilmaydi, ammo mos ravishda me'yoriy va metodik hujjatlarga havola beriladi.

3. Texnik shartlar, standartlar loyihalari, validatsiya bo'yicha hujjatlar (GMP qoidalari doirasida).

Bunda metrologik talablar, usullar va metrologik ta'minlash vositalari kabi vazifalar hal etiladi.

4. Eksploatatsion va remont bo'yicha hujjatlar.

Ushbu hujjatlarda o'lchash usullari va vositalarining aniqligi hamda qiyinchiligi ekspertiza qilinadi. Ekspertiza vaqtida o'lchashlarning ishlab chiqish va foydalanish sharoitlaridagi farqlari inobatga olinishi kerak.

5. Sinovlar rejalari va usullari.

Ushbu hujjatlarda o'lchashlar usullari (shu jumladan, natijalarga ishlov berish), o'lchash kattaliklari, foydalaniladigan o'lchov vositalari, o'lchash xatoliklari, o'lchov vositalarini kalibrovka qilish imkonini kabi kattaliklar ekspertiza qilinadi. Usullarda xatoliklarning oldini olish choralari keltirilgan bo'lishi kerak.

6. Texnologik reglamentlar, standart operatsion jarayonlar (SOP), instruksiyalar.

Mazkur hujjatlarda o'lchovlarni bajarish uslubi keltirilishi mumkin. Texnologik reglamentlarda nazoratga olinishi kerak bo'lgan parametrlar, ularning nominal qiymatlari va o'lchash diapazonlarining chegaralari (nominal qiymatlardan ruxsat etilgan chetlanishlar), aniqlikning turlari, sinfi va o'lchov vositalarining o'lchash chegaralari (chegaralar ko'rsatilishi mumkin) ekspertiza qilinadi. Metrologik ekspertizada asosiy obyektlar:

- o'lchanayotgan parametrlar nomenklaturasi, o'lchash vositalari va usullaridan oqilona foydalanish mumkinligi;
- o'lchashlar aniqligiga qo'yilgan talablarning maqbulligi;
- o'lchash aniqligining talab etilganga mos kelishi.

7. Loyihaviy hujjatlar.

Loyihaviy hujjatlarda metrologik ta'minlashning barcha asosiy masalalari qamrab olingan bo'ladi. Shuning uchun metrologik ta'minlashning barcha asosiy masalalari ekspertiza qilinadi.

12.2. Metrologik ekspertizaning asosiy vazifalari

Metrologik ekspertizaning asosiy 2 ta vazifasi mavjud: nimani va qanday aniqlikda o'lchash kerak. Metrologik ta'minlashning samaradorligi mazkur savollarni to'g'ri va oqilona yechish bilan

bog'liqdir. Undan ham kam bo'lmagan ahamiyatga ega — bu o'lchovlarni bajarish usullari va o'lchov vositalarini tanlash hisoblanadi. O'lchanayotgan parametrlar nomenklaturasining optimalligini baholashda quyidagilarga amal qilinadi.

O'lchanayotgan parametrlar mahsulot, texnologiya, boshqarish tizimlarining dastlabki hujjatlari asosida aniqlanadi.

Mahsulot standartda (reglament, TSH va b.) uning xususiyatlari, nazorat usullari bo'limida esa nazorat etiluvchi parametrlar ko'rsatiladi. Agar bunday dastlabki talablar bo'lmasa, u holda o'lchanayotgan parametrlar nomenklaturasini tahlil qilishda quyidagi tamoyillardan foydalaniladi:

- tayyor mahsulot uchun sifatini ta'minlovchi asosiy xususiyatlarni nazorat qilish kerak bo'ladi, uzluksiz ishlab chiqarishda esa shuningdek mahsulot soni ham;

- texnologik jihozlar, nazorat tizimi va texnologik jarayonlarni boshqarishda havfsizlikni belgilovchi parametrlarni o'lchashni, unumdorlik va tejamkorlik bo'yicha tartibning optimalligi, zaharli chiqindi va oqava suvlardan ekologik himoyani amalga oshirish kerak.

Texnologik jarayonda parametrlarning o'zaro bog'liqligi katta ahamiyatga ega. Muhim bo'lmagan parametrlar uchun bunday bog'liqlikdan o'lchanayotgan parametrlarning sonini kamaytirishda foydalanish mumkin. Ahamiyatli bo'lganlari uchun esa bu bog'liqlikdan o'lchovlar aniqligi va o'lchov tizimlarining ishonchliligini oshirishda foydalanish mumkin.

O'lchanayotgan parametrlar nomenklaturasini tahlili qilishda o'lchov kattaligi haqidagi ko'rsatmalarning aniq ravshanligiga e'tibor beriladi, chunki noaniqliklar kutilmagan xatoliklarga olib kelishi mumkin.

Agar o'lchov vositalari jarayon (tarmoqda tokning borligi yoki yo'qligi, tarmoqdagi bosim, va b.) holatini qayd etish uchun indikator sifatida ishlatilayotgan bo'lsa, bu holatlarda boshqa mos analizatorlar bilan almashtiriladi va o'lchovlar olib borilishi shart emas.

Agar me'yoriy hujjatlarda o'lchovlar aniqligiga talablar qo'yilmagan bo'lsa, u holda ekspertiza qilishda quyidagi qoidalaridan foydalaniladi.

O'lchovlar xatoliklari mahsulotni ishlab chiqarish va nazorat qilishda noxush oqibatlar manbayi bo'lishi mumkin. O'lchovlar aniqligini oshirish noxush oqibatlarni kamaytiradi. Noxush oqibatlarni kamaytirish qo'shimcha sarf-xarajatlar bilan bog'liq: o'lchovlarni amalga oshirish, boshqa o'lchovlar vositalaridan foydalanish.

O'lchovlar aniqligiga qo'yilgan talablarning to'g'riligi va to'liqligini baholash. Parametrlarni to'g'ridan - to'g'ri (bevosita) o'lchash xatoliklari amalda ishchi holatdagi o'lchov vositalarining xatoligiga teng.

Parametrlarni bilvosita o'lchashda esa o'lchov vositalarining xatoliklari o'lchash xatoliklarining bir qismi deb hisoblanadi, chunki bunda yana metodik taraflari ham mavjud.

Qancha o'lchov vositasi aniq bo'lsa, shuncha sarf-xarajatlar, shu jumladan o'lchov vositasining metrologik xizmatlari ham shuncha katta bo'ladi.

Berilgan talablarga o'lchashlar aniqligining mos kelishini baholash. O'lchovlar xatoligi keltirilgan hujjatda belgilangan bo'lishi kerak, agar berilmagan bo'lsa u holda hisoblash yo'li bilan topiladi.

O'lchovlar xatoliklariga ta'sir ko'rsatadi:

- o'lchov vositalarining metrologik xususiyatlari;
- o'lchovlar sharoiti;
- o'lchovlarga tayyorlash va o'lchovlarni o'tkazish, olingan natijalarga ishlov berish algoritmi.

O'lchov vositalarini metrologik xizmatdan o'tkazishda o'lchovlarning yagonaligini ta'minlashning Davlat tizimi hujjatlarida keltirilgan tekshirish usullari va vositalaridan foydalaniladi.

Tanlab olingan o'lchov usullari va vositalarining muvofiqligini baholash quyidagi xususiyatlari asosida olib boriladi:

- belgilangan sharoitda o'lchov vositalaridan foydalanish imkoni;
 - o'lchov jarayonlarining og'irligi va tannarxi;
 - statistik nazorat usullaridan foydalanishning maqsadga muvofiqligi;
 - o'lchov vositalari unumdorligining texnologik asboblarning unumdorligiga mosligi;
 - texnik xavfsizlik qoidalariga rioya qilish;
 - metrologik xizmatning og'irligi va tannarxi.
- Odatda, me'yoriy hujjatlarda standartlangan va attestatsiyadan (validatsiya) o'tgan usullar keltiriladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalari sifatini ta'minlashda qo'llaniladigan me'yoriy hujjatlarni ayting.
2. Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasi qanday tashkil qilinadi?
3. Me'yoriy hujjatlarni metrologik ekspertizasini o'tkazish tartibi qanday?
4. Metrologik ekspertiza maqsadi nima?
5. Metrologik ekspertizaning asosiy vazifalarini ayting.
6. Ekspert majburiyati nima?
7. Metrologik ekspertizadan o'tishi kerak bo'lgan hujjatlarni sanang.
8. O'lchovlar aniqligiga qo'yilgan talablarni ayting.
9. O'lchovlar aniqligiga qo'yilgan talablarning to'g'riligi va to'liqligi qanday baholanadi?
10. Berilgan talablarga o'lchashlar aniqligining mos kelishi qanday baholanadi?

13 - BOB. STERIL DORI VOSITALARINI ISHLAB CHIQUARISH JARAYONIDA SIFATINI TA'MINLASH

Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayoniga alohida e'tibor qaratilgan. Bunda mikroorganizmlar kontaminatsiyasi, zarralar va pirogenlar bilan ifloslanishiga yo'l qo'ymaslik talab etiladi. Steril dori vositalarining sifatini ta'minlash ular uchun mufassal ishlab chiqilgan va validatsiyadan o'tgan texnologiya va protseduralariga bog'liqdir. Mazkur vazifalarni bajarish uchun yuqori malakali xodimlar zarur bo'ladi.

Steril dori vositalari toza joylarda (zona) ishlab chiqariladi. Toza joylarga xodimlar, materiallar, jihozlar, xomashyo va b. havo shulzlari orqali kiritiladi. Toza joylarning havosi filtrlangan va talab darajasida toza bo'lishi kerak. Komponentlar, mahsulotni tayyorlash va idishlarni to'ldirish toza joylardagi alohida ajratilgan joylarda olib boriladi. Texnologik jarayonlar 2 ta kategoriyaga bo'linadi: birinchisi, bunda mahsulot birlamchi o'ramda sterillanadi (finish sterillash) va ikkinchisi – barcha jarayonlar aseptik sharoitda olib boriladi.

13.1. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalari

Steril mahsulotlarni ishlab chiqarishning toza zonalari ishlab chiqarish sharoitiga qarab tasniflanadi. Har bir ishlab chiqarish jarayoni ma'lum darajadagi tozalikni (xomashyo, materiallar va mahsulotda kontaminatsiya zarralari yoki mikroorganizmlarning iloji boricha bo'lmashligi) talab etiladi. Ishlab chiqarishning "jihozlangan" (toza xonalar qurilgan va ishlaydi, asbob - uskunalar bilan to'liq jihozlangan, lekin xodimlar yo'q) va "ishga tushirilgan" («эксплуатируемое», toza xonalar qurilgan va ishlaydi, asbob - uskunalar bilan to'liq jihozlangan, lekin xodimlar mavjud) holatlari

mavjud. Ularning ikkisi ham tozaligi bo'yicha talablar belgilab qo'yilgan.

Toza joylar 4 ta sinfga bo'linadi:

A sinfi – lokal zona, mahsulot sifatiga yuqori darajada havf-xatar mavjud, jumladan to'ldirish, tiqinlar bilan yopish joyi, ampulalar va flakonlar ochiq holatda bo'ladi.

B sinfi – A zonasini o'rab turuvchi zona, aseptik sharoitda tayyorlash va to'ldirish uchun mo'ljallangan.

C va D sinfi – steril mahsulotlarni ishlab chiqarishda eng kam havf-xatar tug'diruvchi jarayonlarni olib borish uchun mo'ljallangan toza zonalar.

Toza bino va toza joylar aerazol zarralarning maksimal ruxsat etilgan soniga qarab tasniflanadi.

16 - jadval

Zona	1 kub m havoda aerazol zarralarning maksimal ruxsat etilgan soni			
	Jihozlangan holatda		Ishga tushirilgan holatda	
	0,5 mkm	5,0 mkm	0,5 mkm	5,0 mkm
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	reglamentlanmagan	reglamentlanmagan

Har bir toza bino va toza joylar ishlayotgan vaqtda albatta doimiy monitoring qilib boriladi. Monitoring olib borish uchun namunalarni olish joyi natijalar va havf-xatarni tahlil qilish asosida

tanlanadi. Aseptik jarayonlarni olib borishda doimo mikrobiologik monitoring olib boriladi (namunalar havodan sedimentatsion va aspiratsion usullar yordamida, jihozlar yuzasidan esa tampon bilan yuvish va kontakt plastinlar yordamida). Monitoring natijalari seriya uchun dose tuzishda (mahsulotni chiqarishga ruxsatnoma olishda) inobatga olinadi. Havf-xatar tug'diruvchi jarayonlarni bajargandan so'ng albatta yuzalar va xodimlar monitoring qilinadi. Shuningdek, tozalash va dezinfeksiya tizimlari validatsiya qilingandan so'ng qo'shimcha mikrobiologik monitoringdan o'tkaziladi. Ba'zi hollarda ishlab chiqarishda havf-xatarni kamaytiruvchi izolatsiyalangan texnologiyadan foydalaniladi.

Birlamchi o'ramlar komponentlarini tayyorlash va boshqa maqsadlar uchun belgilangan materiallar D sinfiga to'g'ri keluvchi ishlab chiqarish zonalarida, mahsulotlar bilan to'ldirish esa C sinfiga mansub muhitda olib boriladi.

Kontaminatsiya yuqori bo'lishi mumkin bo'lgan sharoitlarda, ya'ni to'ldirish jarayoni juda sekinlik bilan olib borilsa, yoki idishlarning bo'g'izi katta bo'lsa yoki ularni yopishdan oldin 1 necha daqiqa ochiq holatda ushlab turish talab etilgan hollarda (havf-xatar yuqori) to'ldirish jarayoni A sinfiga mos joylarda olib boriladi. Surtma, krem, suspenziya va emulsiyalar sterillashdan oldin, odatda, C sinfiga mos sharoitda tayyorlanadi va qadoqlanadi.

Birlamchi o'ramlar komponentlarini tayyorlash va boshqa maqsadlar uchun belgilangan materiallar bilan olib boriladigan operatsiyalar yuvilgandan so'ng D sinfiga to'g'ri keluvchi ishlab chiqarish zonalarida, mahsulotlar aseptik sharoitlarda tayyorlangan bo'lsa, to'ldirish va ishlov berish jarayonlari A sinfiga mansub zonada va B sinfiga mansub muhitda olib boriladi.

Toza zonalarda minimal miqdorda kerak bo'ladigan xodimlarning bo'lishi talab etiladi. Barcha xodimlar (hatto tozalash, texnik xizmat ko'rsatuvchi xodimlar ham) steril dori vositalarini ishlab chiqarish savollari, shaxsiy gigiyena va mikrobiologiya asoslari yuzasidan instruktajlardan o'tib turishlari va doimiy malakalarini oshirib borishlari lozim. Kiyinish, yuvinish, ko'cha kiyimlarini ishlab

chiqarish zonalarida kiymaslik kabi vazifalar yo'riqnomalar asosida olib boriladi.

Har bir xodim toza yuvilgan va sterillangan kiyimlar, qo'lqoplar va maskalarda (ular har smenada almashtirib turiladi) ishlashi talab etiladi.

Steril dori vositalarini ishlab chiqarish korxonalarida jihozlar, xizmat ko'rsatish xonalari toza va sterillangan, dezinfeksiyalangan bo'lishi, yuvish va dezinfeksiya uchun mo'ljallangan vositalar yo'riqnomalar asosida mikrobiologik tozalikka tekshirilgan va sterillangan bo'lishi kerak.

Suv olish manbasi, suvni tayyorlash uchun mo'ljallangan jihozlar va olingan suv kimyoviy va biologik kontaminantlarga, kerak bo'lganda endotoksinlarga tekshirib borilishi va monitoring qilinishi hamda hujjatlashtirilishi kerak.

Agar mahsulotni (oxirgi o'ramda) sterillash mumkin bo'lmasa, u holda eritmalar yoki suyuqliklar steril filtr (poralarning nominal kattaligi 0,22 mkm) orqali filtrlanadi.

Parenteral mahsulotning birlamchi qadog'i individual (har biri) (поштучно) mexanik zarralarga (yot aralashmalarga) belgilangan yorug'lik darajasida va ishchi soha fonida vizual nazoratdan muntazm o'tkaziladi va rasmiylashtiriladi.

Tayyor mahsulotlar sterillikka validatsiyadan o'tgan usullar yordamida tekshiriladi.

Sterillik sinovlarini o'tkazish uchun tanlab olingan namunalar barcha seriya uchun reprezentativ bo'lishi va seriyaning eng ko'p havf-xatar keltirishi mumkin bo'lgan qismidan olingan namunalarni saqlashi keark, jumladan:

a) aseptik sharoitda to'ldirilgan mahsulotlar uchun olingan namunalar seriyani ishlab chiqarishdagi to'ldirish jarayoni olib borilgan avvaligi va oxiridagi konteynerlarni (birlamchi qadoqlar) o'z ichiga olgan bo'lishi kerak;

b) termik sterilizatsiyadan o'tgan mahsulotlar (oxirgi qadoqda yoki o'ramda) uchun namunalar yuklashning eng sovuq bo'limidan olinishi kerak.

13.2. Parenteral dori vositalari turlari

Parenteral dori vositalariga suvli va suvsiz eritmalar, suspenziya, emulsiya va quruq moddalar (kukunlar, g'ovak massalar, tabletkalar) kiradi. Quruq moddalarni ishlatishdan oldin steril erituvchida eritiladi. Hajmi 100 ml va undan ortiq bo'lgan parenteral eritmalar infuzion eritmalarga kiradi.

Parenteral dori vositalari steril bo'lishi, tarkibida mexanik aralashmalarni saqlamasligi, pirogenlik va toksikologikligi (zaharlilik) bo'yicha barcha talablarga javob berishi kerak. Inyeksion dori preparatlari izotonik, izogidrik va izoinik bo'lishi lozim. Inyeksion eritmalar tayyorlashda inyeksiya uchun suv, moylar, etiloleat, shuningdek ular bilan birgalikda etil spirti, glitserin, propilenglikol, benzilbenzoat va boshqa erituvchilar ishlatiladi.

Parenteral dori preparatlarni tayyorlashda konservantlar, antioksidantlar, stabilizatorlar, emulgatorlar va boshqa yordamchi moddalardan foydalaniladi. Masalan, askorbin, xlorid, vinotosh, limon, sirka kislotalari, natriy karbonat, natriy gidrokarbonat, o'yuvchi ishqorlar, natriy yoki kaliy sulfid, bisulfid yoki metabisulfid, natriy tiosulfat, fenol, butanol, rongalit va boshqalar.

- Yordamchi moddalar qo'shilayotganda agar xususiy maqolada ko'rsatilmagan bo'lsa, krezol, fenol, xlorbutanolning miqdori 0,5% gacha, kaliy yoki natriy metabisulfid, sulfid yoki sulfid angidridining esa 0,2% gacha bo'lishi mumkin.

- Inyeksion eritmalar inyeksiya uchun suv yoki xususiy maqolada ko'rsatilgan erituvchi bilan solishtirilganda, agar boshqa ko'rsatmalar bo'lmasa tiniq bo'lishi kerak.

13.3. Inyeksion dori shakllari spetsifikatsiyasi

Inyeksion dori shakllari (inyeksiya uchun eritmalar, suspenziya, emulsiyalar) quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha DF XI ning "Inyeksiya uchun dori shakllari" maqolasi va xususiy maqolalarda keltirilgan talablarga binoan tahlil qilinadi:

- tashqi ko'rinishi (tavsiflanishi);
- sterillash va quyish shartlari;
- chinligi;
- tiniqligi;
- rangliligi;
- kislotaligi yoki ishqoriyligi, pH va mexanik aralashmalar;
- zichligi;
- qovushqoqligi;
- yot moddalar;
- osmolyarligi;
- to'ldirilish hajmi (ampula, flakon va b.);
- pirogenligi yoki bakterial endotoksinlar (LAL test);
- toksikligi (zaharliligi);
- sterilligi;
- zarralar kattaligi (suspensiyalar uchun);
- miqdoriy tahlil.

Inyeksiya uchun ishlatiladigan quruq dori shakllari quyidagi ko'rsatkichlar bo'yicha tahlil qilinadi:

- tashqi ko'rinishi (tavsiflanishi) chinligi;
- o'rta og'irligi va og'irligi bo'yicha bir xilligi;
- tiniqligi;
- rangliligi;
- kislotalik yoki ishqoriyligi, pH va mexanik aralashmalar, yot moddalar;
- pirogenligi yoki bakterial endotoksinlar (LAL test);
- toksikligi (zaharliligi);
- xloridlar, sulfatlar va b.
- quritgandagi massaning yo'qolishi yoki suv (K.Fisher usulida aniqlanadi);
- idishdagi dori modda og'irligi (ampula, flakon va boshqalar);
- sulfat kuli va og'ir metallar, sterilligi;
- dozalar bir xilligi;
- miqdoriy tahlil.

Parenteral dori preparatlarning rangi DF X1 nashrida keltirilgan

«Suyuqliklarning rangini aniqlash» maqolasi bo'yicha ranglilik etalonlari bilan yoki xususiy maqolada keltirilgan ko'rsatmalar bo'yicha aniqlanadi.

Inyeksion eritmalarining idishlardagi hajmi nominal hajmdan ko'p bo'lishi kerak (17-jadval).

17-jadval

Idishlardagi inyeksion eritmalarining hajmi

Nominal hajm, ml	To'ldirish hajm, ml		To'ldirishni nazorat qilish uchun olingan idishlar soni, ta
	Qovushqoq bo'lmagan eritmalar	Qovushqoq (Вязкие) eritmalar	
1,0	1,10	1,15	20
2,0	2,15	2,25	20
5,0	5,30	5,50	20
10,0	10,50	10,70	10
20,0	20,60	20,90	10
50,0	51,0	51,50	5
50,0 dan ko'p	nominaldan 2% ga ko'p	nominaldan 3% ga ko'p	

Hajmi 50 ml gacha bo'lgan idishlardagi nominal hajm kalibrlangan shprits yordamida, 50 ml va undan ko'p bo'lganlarida – kalibrlangan silindrlarda $20 \pm 2^\circ\text{C}$ haroratda aniqlanadi.

Eritmalar hajmi nominal hajmdan kam bo'lmashligi kerak. Parenteral dori vositalari umumiy yoki xususiy maqolalarda keltirilgan usullarda sterillanadi (sterillash DF XI nashr, 2 qism, 187 b, zaharlilik 182 b va pirogenligi 183 b).

Shuningdek, bunday dori vositalari mexanik aralashmalarda tekshiruvdan o'tishi kerak.

Quruq parenteral dori vositalarining o'rtacha og'irligi tekshiriladi. Bunda 20 ta ochilgan idishlar 0,001g aniqlikda og'irliklari alohida-alohida o'lganadi, idish ichidagi dori moddasi suv yoki maqolada keltirilgan erituvchi yordamida yuviladi, 100–105°C haroratda 1 soat davomida quritiladi. Idishlar va boshqa vositalarining (qopqoq) yana og'irligi o'lganadi. So'ngra 20 ta idishning o'rtacha og'irligi va har bir idishdagi dori preparatining og'irligi hisoblanadi.

Har bir idishdagi og'irlik o'rtacha og'irlikdan 18-jadvalda keltirilgan chetlanishlarga mos kelishi va bu chetlanishlar $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

18 - jadval

Bitta idishdagi modda og'irligining chetlanishi

Idishdagi modda, g	Yo'l qo'yilgan chetlanish, %
0,1 va undan kam	$\pm 10,0$
0,1 dan ko'p va 0,3 dan kam	$\pm 7,5$
0,3 va undan ko'p	$\pm 5,0$

Agar 2 ta idishdagi modda og'irligidagi chetlanish jadvaldagiga mos kelmasayu, lekin $\pm 15\%$ dan oshmasa, unda tekshiruvlar yana 40 ta idishda olib boriladi. Bunda topilgan chetlanishlar jadvaldagidan bittasi ham katta bo'lmasligi kerak.

20 ta idishdagi moddaning o'rtacha og'irlikdagi chetlanishi xususiy maqolada keltirilgan nominal miqdorga nisbatan $\pm 5\%$ gacha bo'lishi kerak. 0,05 g va undan kam og'irlikda dori moddasini saqlaydigan inyeksiya uchun quruq steril dori vositalari va suspenziyalar dozalarining bir xilligiga tekshiriladi.

Tekshirishlar 10 ta idishda alohida-alohida xususiy maqoladagi miqdoriy tahlil usullari yordamida olib boriladi. Idishlardagi dori modda miqdori nominaldan $\pm 15\%$ gacha chetlanishi mumkin. Agar

har bir idishdan chetlanish $\pm 15\%$ oshib ketsayu, lekin $\pm 25\%$ gacha bo'lsa, unda tekshiruvlar qo'shimcha yana 20 ta idishda olib boriladi. Bunda har bir idishdagi modda miqdoridagi chetlanish $\pm 15\%$ dan oshmasligi kerak.

Suspenziyalar uchun qatlamlar ajralishi tekshiriladi. Bunda agar xususiy maqolalarda boshqa yo'riqlar ko'rsatilmagan bo'lsa, suspenziyalar chayqatib bo'lgandan so'ng qatlamlarning ajralish vaqti 5 minutdan kam bo'lmasligi kerak. Suspenziyalar 0840 sonli ignadan shpritsga osongina o'tishi kerak.

13.4. Suvning sifatiga qo'yilgan talablar

Suvning sifatiga qo'yilgan talablar turli davlatlarda turlicha. Quyida Yevropa, AQSH va Rossiya davlatlarida suvning sifatiga qo'yilgan talablar tasnifini ko'rib chiqamiz.

Yevropada dori vositalarini ishlab chiqarishda foydalanadigan suvning sifatiga qo'yilgan talablar Yevropa farmakopeyasida (YeP) keltirilgan. Unga ko'ra suv quyidagi turlarga bo'linadi:

- tozalangan suv;
- yuqori darajada tozalangan suv;
- inyeksiya uchun suv.

Boshqa turdagi suvlardan ham foydalanish mumkin. 19 - jadvalda suvning sifat ko'rsatkichlari va ularning me'yorlari keltirilgan.

19 - jadval

Suvning sifat ko'rsatkichlari va ularning me'yorlari

№	Ko'rsatkich	O'lchov birligi	Balk formadagi tozalangan suv	Yuqori darajada tozalangan suv	Balk formadagi inyeksiya uchun suv
1.	Mikrobli ifloslanish	KOE*	1 ml da 100	100 ml da 10	100 ml da 10

19 - jadvalning davomi

2.	Umumiy organik uglerod (UOU-TOS)	mg/l (ppb*)	0,5 (500)	0,5 (500)	0,5 (500)
3.	O'tkazuvchanlik	mkCm/sm 20°C da	4,3	1,1	1,1
4.	Nitratlar	ppm**	0,2	0,2	0,2
5.	Aluminiy	ppb**	10	10	10
6.	Og'ir metallar	ppm**	0,1	-	-
7.	Bakterial endotoksinlar	ED/ril (IU/ml)	***	<0,25	<0,25

Izoh:

*KOE – koloniya hosil qilish birligi;

** ppb – milliardga to'g'ri keluvchi qism,

ppm – millionga to'g'ri keluvchi qism;

***<0,25 bakterial endotoksinlarni keyinchalik olib tashlanmagan dializ uchun ishlatiladigan eritmalarni ishlab chiqarishda qo'llaniladigan tozalangan suvdan foydalanilganda.

Tozalangan suv (*Purified Water - PW*) – sterillik va apiroganlik talab etilmagan dori vositalari uchun mo'ljallangan suv. Tozalangan suv ikki xil bo'ladi: tozalangan suv balk-formada (qadoqlanmagan, ishlab chiqarishda qo'llaniladi) va tozalangan suv (qadoqlangan o'ramda).

Tayyorlash usullari: distillatsiya, ion almashinish, qaytar osmos yoki inson uchun mo'ljallangan suvga qo'yilgan talablarga javob beruvchi suvdan (ichiladigan suv) olinadigan boshqa usul. Suvning o'tkazuvchanligi 20 - jadvalda keltirilgan me'yorlardan (tegishli haroratlarda) oshmasligi kerak.

Suvning o'tkazuvchanligiga qo'yilgan talablar va me'yorlari (tegishli haroratlarda)

Harorat, C	0	10	20	25	30	40	50	60	70	75	80	90	100
O'tkazuvchanlik, mkSm/sm	2,4	3,6	4,3	5,1	5,4	6,5	7,1	8,1	9,1	9,7	9,7	9,7	10,2

Tozalangan suv (qadoqlangan o'ramda) uchun yuqorida qayd etilgan ko'rsatkichlardan tashqari kislotalilik, ishqoriylik, oksidlanuvchi moddalar miqdori, xloridlar, sulfatlar, ammoniy, kalsiy, magniy va quruq qoldiq miqdorlari nazorat etiladi.

Yuqori darajada tozalangan suv (*Highly Purified Water - HPW*) – yuqori biologik sifat talab etiladigan dori vositalarini tayyorlash uchun mo'ljallangan suv.

Tayyorlash usullari: ikki marotaba qaytar osmos boshqa tan olingan usullar bilan birgalikda, masalan ultrafiltrlash va deionizatsiyalash usullari.

Yuqori darajada tozalangan va inyeksiya uchun suvning o'tkazuvchanligiga qo'yilgan talablar va me'yorlari (tegishli haroratlarda)

Harorat, C	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
O'tkazuvchanlik, mkSm/sm	0,6	0,8	0,9	1,0	1,1	1,3	1,4	1,5	1,7	1,8	1,9	2,1
Harorat, C	60	65	70	75	80	85	90	95	100			
O'tkazuvchanlik, mkSm/sm	2,2	2,4	2,5	2,7	2,7	2,7	2,7	2,9	3,1			

Inyeksiya uchun suv (*Water for Injections - WFI*) – parenteral dori vositalarini tayyorlash uchun mo'ljallangan suv (substansiyalarni eritish yoki suyultirish uchun mo'ljallangan baliq - formadagi

inyeksiya uchun suv), yoki parenteral qo'llash uchun mo'ljallangan dori vositalari uchun (sterillangan inyeksiya uchun suv).

Balk - formadagi inyeksiya uchun suv (*Water for Injections in bulk - WFI*)-- inson uchun mo'ljallangan suvga qo'yilgan talablarga javob beruvchi suvdan (ichiladigan suv) olinadigan yoki tozalangan suvdan olingan suv. Olinish usuli – distillyatsiya.

Sterillangan inyeksiya uchun suv – (*Sterilized Water for Injections*) – konteynerlarga joylashtirilgan, tiqinlab berkitilgan va issiq sterilizatsiyadan o'tgan balk - formadagi inyeksiya uchun suv. Sterillangan inyeksiya uchun suvning nazorati uchun shuningdek nominal hajmi 10 ml bo'lgan konteynerlarning kislotaliligi va ishqoriyligi, o'tkazuvchanligi (nominal hajmi 10 ml va undan kam bo'lgan konteynerlar uchun maksimum 25 mkSm/sm va maksimum 5 mkSm/sm nominal hajmi 10 ml dan ko'p bo'lgan konteynerlar uchun), oksidlanuvchi moddalar miqdori, xloridlar, nitratlar, sulfatlar, aluminiy, ammoniy, kalsiy, magniy va quruq qoldiq, ko'rinmaydigan zarralar, sterilligi va bakterial endotoksinlar miqdorlari nazorat etiladi.

Amerika Qo'shma Shtatlarida suvning quyidagi ko'rinishlari qayd etilgan:

- inyeksiya uchun suv (*Water for injection - WFI*), USP;
- bakteriostatik inyeksiya uchun suv (*Bacteriostatic water for injection*);
- sterillangan ingalyatsiya uchun suv – (*Sterile water for inhalation*);
- sterillangan inyeksiya uchun suv – (*Sterile water for Injection*);
- sterillangan irrigatsiya uchun suv – (*Sterile water for irrigation*);
- tozalangan suv (*Purified water*);
- sterillangan tozalangan suv (*Sterile purified water*).

18-jadvalda ikki xil suv uchun AQSH ning USP-34 bo'yicha sifat ko'rsatkichlari keltirilgan.

Umumiy organik uglerod (UOU-TOS) va o'tkazuvchanlik USP ga 1996-yilda, Yevropa Farmakopeyasiga esa – keyinroq.

Bugungi kunda Rossiyada suv uchun 2 ta maqola mavjud.

Tozalangan suv. FM 42-2619-97. Inyeksiya uchun mo'ljallanmagan dori vositalarini tayyorlash uchun qo'llaniladi. Tiniq, rangsiz, hidsiz va mazasiz suyuqlik. Sifat ko'rsatkichlari: pH (5,0 dan 7,0 gacha), quruq qoldiq, qaytaruvchi moddalar, uglerod dioksidi, nitrit va nitratlar, ammiak, xloridlar, sulfatlar, kalsiy, og'ir metallar va mikrobiologik tozaligi (1 ml da mikroorganizmlar 100 dan oshmasligi kerak).

Inyeksiya uchun suv. FM 42-2620-97. Olinish usullari: distillyatsiya va qaytar osmos. Sifat ko'rsatkichlari: pH (5,0 dan 7,0 gacha), quruq qoldiq, qaytaruvchi moddalar, uglerod dioksidi, nitrit va nitratlar, ammiak, xloridlar, sulfatlar, kalsiy, og'ir metallar va mikrobiologik tozaligi (1 ml da mikroorganizmlar 100 dan oshmasligi kerak). Apirogen bo'lishi, antimikrob moddalar va boshqa qo'shimchalar saqlamasligi kerak.

22 - jadval

AQSH USP -34 bo'yicha suvning sifat ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlar	Tozalangan suv	Inyeksiya uchun suv
Umumiy organik uglerod (UOU-TOS)	500 ppb (643 moddasi bo'yicha)	500 ppb (643 moddasi bo'yicha)
O'tkazuvchanlik	645 moddasi bo'yicha	645 moddasi bo'yicha
Mikroblifiloslanish (645 moddasi bo'yicha)	100 KOE/ml	10 KOE/100ml
Bakterial endotoksinlar	-	0,25 TB/ml

Bugungi kunda farmatsevtika ishlab chiqarish korxonalarida asosan tozalangan suv (PW), yuqori darajada tozalangan suv (HPW) va inyeksiya uchun suvdan (WFI) foydalanilmoqda.

Tozalangan suv nosteril dori shakllarini tayyorlashda, bug' (par) olish uchun, ampula va flakonlarni (oxirgi chayish jarayonidan tashqari) yuvishda qo'llaniladi.

Inyeksiya uchun suv esa steril dori vositalarini tayyorlash va birlamchi o'ramlarni (qadoqlar) chayish uchun mo'ljallangan. Inyeksiya uchun suv turli davlatlarda turli xil usullarda olinadi, masalan AQSH, Rossiya va Yaponiyada distillyatsiya va qaytar osmos usullarida, AQSH va Yaponiyada shuningdek ultrafiltratsiya usulida, Yevropada esa faqat distillyatsiya usulidan foydalanish belgilab qo'yilgan.

Yuqori darajada tozalangan suv EMEA tomonidan birlamchi o'ramlarni oxirgi marta chayish va attestatsiya (validatsiya) (Note for Guidance on Quality Water for Pharmaceutical Use, CPMP/QWP/158/01, EMEA/CVMP/115/01, 2002 yil) jarayonlari uchun tavsiya etilgan.

Suvning sifati doimiy ravishda nazorat etilib turishi kerak.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Steril dori vositalarini ishlab chiqarish jarayonida sifat qanday ta'minlanadi?
2. Ishlab chiqarish jarayonining kontaminatsiyasi nima?
3. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonolari nima?
4. Toza joylarning sinflanishini ayting.
5. Steril dori vositalarini ishlab chiqarishiga qo'yilgan talablarni ayting.
6. Parenteral dori vositalari turlarini aytib bering.
7. Inyeksion dori shakllari spetsifikatsiyasi nima?
8. Inyeksiya uchun ishlatiladigan quruq dori shakllariga qo'yilgan talablarni ayting.
9. Inyeksion eritmalarning nominal hajmi nima?
10. Inyeksion dori vositalarini ishlab chiqishda qo'llaniladigan xom va yordamchi vositalarni ayting.
11. Inyeksion dori vositalarini ishlab chiqishda qo'llaniladigan suvning sifatiga qo'yilgan talablarni ayting.
12. Suvning sifatini baholashda qo'llaniladigan tahlil usullarini keltiring.

14 - BOB. JIHOZLAR TOZALIGI VA UNI ANIQLASHDA QO'LLANILADIGAN ANALITIK USULLAR

14.1. Jihozlar tozaligi va kontaminatsiya turlari

Dori vositalari standartlar asosida ishlab chiqariladi. Mazkur standartlarda dori vositalarini ishlab chiqish, ishlab chiqarish va sifatining nazoratiga juda katta talablar qo'yilgan.

Bugungi kunda farmatsevtik mahsulotlar ishlab chiqarishni analitik usullarsiz tasavvur qilib bo'lmaydi. Analitik usullardan dori vositasini ishlab chiqarishning barcha bosqichlarida, jumladan texnologiyasi, foydalanilayotgan xomashyo, oraliq va tayyor mahsulot sifatini baholashda va nihoyat qo'llanilgan jihozlarning tozaligini aniqlashda foydalaniladi. Dastlabki, oraliq va tayyor mahsulotlarni kontaminatsiyadan saqlash maqsadida jihozlarni tozalash jarayoni olib boriladi, ushbu jarayon dori vositalarini ishlab chiqarishda eng muhim bosqichlardan biri bo'lib hisoblanadi. Sababi bitta jihozda bitta emas balki bir nacha mahsulotlar ishlab chiqarilmoqda.

Tozalash jarayonini olib borish uchun avvalo iflos turini aniqlash lozim. Ifloslanish (kontaminatsiya) havoda, jihozda yoki materialda bo'lishi mumkin va u qoldiqlarning ma'lum yuzadagi miqdori (konsentratsiya, hajm, soni) bilan belgilanadi. Amaliyotda tozalik deb havodagi, jihozlar yuzasidagi yoki materiallardagi ifloslanishning miqdoriga (qoldiqning me'yorida konsentratsiyasidan ham past – yaroqlilik me'yori) aytiladi.

Ifloslanish (kontaminatsiya) tabiatiga qarab fizikaviy (mexanik zarralar), kimyoviy (molekular) va biologik (mikroorganizmlar va b.), tarqalishiga qarab tekis va notekis kabi turlariga bo'linadi.

Fizikaviy va kimyoviy ifloslanishlarni yo'qotish uchun yuvish usullaridan, mikroorganizmlar inaktivatsiyasi uchun esa sterillash va dezinfeksiyalash usullaridan foydalaniladi.

Tozalash jarayonini olib borishdan avval jihozlar, mahsulotlar va havoni nima, qanday va qay holatda ifloslanganligini aniqlash kerak bo'ladi va shundan keyin samarali tozalash usulini taklif etish mumkin.

Kontaminatsiya turlari:

- ta'sir etuvchi moddalar;
- parchalanish mahsulotlar;
- yordamchi materiallar;
- zarralar;
- texnik vositalar;
- yuvish uchun mo'ljallangan vositalar;
- dezinfeksiyalovchi vositalar;
- mikroorganizmlar va pirogenlar.

Tozalash jarayoniga qo'yilgan asosiy talablar aniqlashtirilgan:

- jihoz va asboblarni tozalangan, texnik xizmat va sanitar ishlov berishdan o'tgan bo'lishi;

- tozalash va texnik xizmat ko'rsatish bo'yicha yozma usullar (tozalashga javobgar shaxs, tozalash bo'yicha texnik xizmat ko'rsatish rejasi, tozalash jarayonida qo'llaniladigan usul, jihoz va materiallarning batafsil bayoni, oldingi seriyadan qolgan qoldiqlarni tozalash, tozalangan jihozlarni ifloslanishdan saqlash, foydalanishdan avval tozalashni tekshirish) bo'lishi;

- qayd etilgan talablarni bajarilishi bo'yicha bayonnomalar rasmiylashtirilgan va validatsiyadan o'tgan bo'lishi kerak.

Tozalash jarayonining asosiy hujjati bu validatsiya rejasi va standart operatsion jarayonlardir. Mazkur hujjatlarda tozalash jarayonini qachon, qayerda, qanday qilib va kim tomonidan o'tkazilishi qattiq belgilab beriladi.

14. 2. Jihozlarni tozalash usullari

Tozalash jarayonini 3 xil usulda olib borish mumkin: qo'lda, yarimavtomatlashtirilgan va avtomatlashtirilgan (joyida). Tozalash jarayonida mumkin bo'lmagan va eng qiyin bo'lgan joylarga

ahamiyat berish kerak. Tozalash jarayoni quyidagi holatlarda olib boriladi: bitta jihozda bir nechta dori vositalarini ishlab chiqarish, bitta dori vositasini lekin turli dozalarda va ma'lum vaqt oralig'ida bitta seriyadagi mahsulotni chiqarish.

Tozalash jarayonini tekshirish uchun namunalar olishning 4 xil usuli mavjud: tampon bilan artish, yuzani yuvish (chayish), erituvchi bilan chayish va platsebo usulida olish.

Tozalash jarayonida qo'llaniladigan analitik usullarga xususiyligi va sezgirligi (aniqlash – LOD va miqdorini aniqlash – LOQ chegaralari), shuningdek ularni ishlatishdan avval validatsiyalanganligi (attestatsiyadan) kabi talablar qo'yilgan.

Analitik usulning sezgirligi qoldiq uchun maqbullik (приемлемость) mezonidan past bo'lishi kerak.

23 - jadval

Namunalarni tampon bilan artish usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Namunani eritadi va to'liq yo'qotadi	Namunani olish vaqtida tampon tolalari qo'shilib qolishi mumkin
Katta yuzalar uchun ham qo'llanilishi mumkin	Tampon materialining turi eritish koeffitsiyenti va xususiyligini kamaytirishi mumkin
Aniq yuza uchun iqtisodiy jihatdan qulay va oddiy	Namuna olish texnik sabablarga bog'liq
Moddalarning qoldig'i, detergenlar va mikrobiologik qoldiqlarni aniqlash mumkin	Katta jihozlardan va ularning olish qiyin bo'lgan joylaridan namunani olish qiyinligi

Namunalarni yuzani yuvish (chayish) usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Namunani katta yuzalardan olish imkonini beradi	Analitik tahlil usulining sezgirligini kamaytiradi
Namunalarni olish oddiy va qulay	Ba'zida namuna hajmi namunani qaysi usulda olish kerakligiga ta'sir etadi, ya'ni namuna tarkibidagi aniqlanayotgan kontaminantning miqdori uni aniqlanish chegrasidan ham kichik bo'ladi va bunda namunani quyiltirish kerak yoki boshqa sezgir usul tanlash lozim
Zarar yetkazmasdan namuna olinadi	Namunalarni olish yuzasini aniqlash kerak, chunki ular hisoblash natijalariga va mezonlarga ta'sir etadi
Moddalarning qoldig'i, detergenlar va mikrobiologik qoldiqlarni aniqlash mumkin	Namunalarni olish metodologiyasini ishlab chiqish kerak, sababi ular natijalarga ta'sir etadi
Namuna olish texnik sabablarga unchalik bog'liq emas	Qoldiqlar jihozning barcha joylarida tekis tarqalmagan bo'lishi mumkin
Namunalarni xohlagan joydan olish imkoni bor	Qoldiq qolgan joyni aniqlash imkoni yo'q
Namunani eritadi va to'liq yo'qotadi On line monitoringiga ulab ishlayaxshi eriydi deb taxmin qilinadi bo'ladi	Barcha kontaminantlar suvda

Namunalarni erituvchi bilan chayish usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Substansiyalarni ishlab chiqarishda qo'llaniladi	Atrof-muhit va xodimlarni ehtiyot qilish uchun qo'shimcha chora-tadbirlar ko'rish kerak
Namunalarni olish texnikasiga bog'liq emas	Namunani bir necha marotaba olishga to'g'ri kelishi mumkin
Katta miqdorda qoldiqlarni ajratib olishga imkon beradi	Tozalashga to'sqinlik qilishi mumkin – erituvchini yo'qotish
Namunani katta yuzalardan va olinishi qiyin bo'lgan joylardan olish imkonini beradi	Namuna olish yuzasini aniqlashning qiyinligi

Namunalarni platsebo usulda olish

Afzalligi	Kamchiligi
Platsebo xuddi mahsulotsingari yuzalar bilan kontaktida bo'ladi	Illoslanish borligini aniqlash mushkil
Namunalarni olish texnikasiga bog'liq emas	Usulning xususiyligini kamaytiradi va aniqlashga to'sqinlik qilishi mumkin
Namunani olinishi qiyin bo'lgan joylardan olish imkonini beradi	Nisbatan uzoq vaqt talab etadi va qimmat, chunki platsebodan ham tozalash uchun vaqt ketadi
	Platseboni tanlash mushkilligi – platseboning tarkibi mahsulot tarkibiga yaqin bo'lishi kerak
	Platsebo tarkibida qoldiqlar tekis tarqalmagan bo'lishi mumkin Mahsulot bilan kontaktida bo'lgan yuzadagi qoldiqni bilvosita aniqlash

Keyingi analitik omil – bu aynan ushbu usul uchun ajratib olish yoki faollik koeffitsiyenti – koeffitsiyent effektivnosti - R (tampon bilan olish usuli). Mazkur koeffitsiyent quyidagicha hisoblanadi:

$$\text{ajratib olish koeffitsiyenti, \%} = \frac{\text{Topilgan miqdor} \cdot 100}{\text{Yuzadagi qoldiq miqdori}}$$

Faollik koeffitsiyentining mezonlari WHO ning qo'llanmasida keltirilgan.

27 - jadval

Moddani aniqlash foizi	R koeffitsiyenti	Baho
>80	>0,8	Yaxshi
>50	>0,5	Qoniqarli
>50	>0,5	Mavhum

Koeffitsiyent $R > 0,7$ bo'lganda maqbul hisoblanadi.

14.3. Jihozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar

Jihozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar xususiy va xususiy bo'lmagan turlarga bo'linadi (27-jadval).

Xususiy bo'lmagan usullar jihozlarda qolgan qoldiqlarni aniqlashda va validatsiya jarayoni o'tkazilgandan so'ng qo'llaniladi. Xususiy usullar esa bitta komponentga sezgir bo'lib, boshqa moddalarni aniqlashga imkon bermaydi. Masalan, reaktorlardagi ta'sir etuvchi modda, bufer eritmalar, detergentlar, erituvchilar va b. Mazkur usullar ta'sir etuvchi moddalarni nazorat qilishda, xususiy bo'lmagan usullar esa – substansiyalar, tayyor dori vositalarini olishning dastlabki jarayonlari va monitoringida ishlatiladi.

Odatda, xususiy bo'lmagan usullar kombinirlangan holda ishlatiladi, jumladan pH, elektr o'tkazuvchanlik va umumiy organik uglerodning (TOC) miqdorini aniqlash usullarining kombinatsiyasi. Bunda pH ni aniqlash – kislotali va ishqoriy qoldiqlarini (inyeksion suvning 20°C da pH 5,0–7,0), elektr o'tkazuvchanlik – anion va kation qoldiqlarini, umumiy organik uglerod – organik qoldiqlarni aniqlaydi, ushbu usul sezgir, tez bajariladi va foydalanishga qulay.

TOC – uglerod va uglerod oksidini katalitik oksidlashga asoslangan, ya'ni barcha qoldiqlar ta'sir etuvchi moddaga tegishli deb hisoblanadi. Xuddi eng yomon fursat (наихудший случай) tamoyiliga o'xshab yoki zaharli moddaga nisbatan hisoblanadi. Agar olingan natijalar qo'yilgan chegaradan past bo'lsa, boshqa xususiy usul bilan aniqlash talab etilmaydi (eng yomon fursatdan foydalanilganda), agar yuqori bo'lsa – xususiy usul bilan aniqlash talab etiladi, ya'ni aniqlangan qoldiq ta'sir etuvchi modda yoki yordamchi modda yoxud detergentmi degan savol tug'iladi.

Elektro'tkazuvchanlikni aniqlash usuli albatta boshqa xususiy usul bilan kombinatsiya holida ishlatiladi. Dastlabki va oxirgi yuvishlar orasidagi o'lchashlar inyeksiya uchun suvga elektr o'tkazuvchanlik bo'yicha qo'yilgan farmakopeyaviy talablarga $< 1,1 \mu\text{S}/\text{cm}$ (20°C) mos kelishi kerak. Ishchi diapazon $0,1 \text{ dan } 10 \mu\text{S}/\text{sm}$ (20°C) gacha.

Sirt tarangligini aniqlash usuli sirt faol moddalarni aniqlashda foydalaniladi. Ushbu usulni qo'llashda jihozlar yuzasi yog'sizlantirilishi kerak. 10 ppm sirt tarangligini yo'qligini ko'rsatadi,

1 ppm dan to 10 ppm gacha sirt faol moddalarning miqdorini emas balki faqat borligini ko'rsatadi.

Fermentli tahlil – alohida xususiy tampondan foydalaniladi, ATR va lutsiferon/lutsiferaza orasida ketadigan kimyoviy jarayon bo'lib, reaksiya natijasida bioluminissent modda hosil bo'ladi, keyinchalik ushbu modda maxsus asboblarda aniqlanadi.

Xromatografik usullar – yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasi (YUSSX), xromatomass – suyuqlik xromatografiyasi, gaz xromatografiyasi va xromatomass – gaz xromatografiyasi. Mazkur

usullar yuqori sezgirlikka ega va eng kichik miqdorni aniqlash imkonini beradi. Ba'zi birikmalar bir necha xil usullar yordamida deteksiya qilinishi mumkin.

Yupqa qatlam xromatografiya usuli – sezgirligi boshqa usullarga qaraganda nisbatan past, moddalar ajralgandan so'ng albatta UB nurdan foydalanish kerak bo'ladi.

Ion xromatografiyasi – tez, ammo qimmat, ionlanish tabiatiga ega bo'lmagan moddalarni aniqlash mumkin emas, tarkibida xromofor guruhlarni saqlovchi birikmalarni aniqlash mumkin.

28 -jadval

Xususiy va xususiy bo'lmagan tahlil usullari

Xususiy	Hususiy bo'lmagan
Yaqin sohadagi IQ -spektrofotometriya NIR	Umumiy organik uglerodni aniqlash (total organic carbon ,TOC)
O'rta sohadagi IQ – spektrofotometriya MIR	pH ni aniqlash
UB-spektrofotometriya	titrlash
Atom adsorbsion spektrofotometriya AAS	Elektr o'tkazuvchanlikni aniqlash
Xromatografiya usullari YUQX, YUSSX, GX	Og'irlik: (gravimetriya) usuli
Miqdorni ferment-immunosorbsion aniqlash ELISA	
Kappilar elektroforez usuli	

Xususiy va xususiy bo'lmagan tahlil usullarining afzallik va kamchilik tomonlarini ko'rib chiqamiz.

Xususiy va xususiy bo'lmagan tahlil usullarining afzallik va kamchilik tomonlarini

Nazorat usuli	Afzalliklari	Kamchiliklari
1	2	3
Xususiy bo'lmagan tahlil usullar		
Vizual nazorat	Tez, tejamkor, miqdoriy chegaralarini aniqlash mumkin, sezgir	Subyektiv, bo'yoq bilan ishlashdan so'ng jihozni qismlarga ajratish talab etilishi mumkin
Yuzani to'g'ridan - to'g'ri tahlil qilish (foton-elektron emissiya usuli yordamida)	Tez, tozalikni buzmaydi, barcha ifloslanishlarni ajrativ olish mumkin	Qimmat, namuna olishning xususiy nuqtasi yo'q
pH	Namuna olish shart emas, <i>on line</i> da olib borish mumkin, detergentlarni aniqlash uchun qulay	Xususiy emas, faqat suvda eriydigan moddalar uchun
Umumiy organik uglerod	Aniqlash me'yori past, <i>on line</i> da olib borish mumkin	Xususiy emas, faqat suvda eriydigan moddalar uchun, validatsiya jarayonini o'tkazish talab etiladi: aniqligi, aniqlash me'yori, chiziqliligi
1	2	3
Mikroskopiya (yorug'lik yoki skaner-elektron mikroskopiya), mass-spektroskopiya bilan birga ishlatiladi	Yangi jihozda noma'lum yot moddalarni aniqlaydi, sifat tahlili uchun	Miqdoriy tahlil uchun emas

Og'irlik usuli	Faqat bitta ingridiyent saqlaydigan mahsulot ishlab chiqaruvchi katta jihozlar uchun, arzon	Validatsiya jarayonini olib borishda xususiy usuldan foydalaniladi
Titrlash usuli	Ingridiyent va detergentlarni aniqlaydi, arzon va tez	Xususiy emas, faqat suvda eriydigan moddalar uchun, validatsiya jarayonini o'tkazish talab etiladi: aniqligi, aniqlash me'yori, chiziqliligi, xususiyiligi, ajratish koeffitsiyenti
Xususiy usullar		
Ferment tahlili	Odatda antibiotiklarni aniqlash uchun ishlatiladi, yuqori sezgirlikka ega	Qimmat, ishlashga qiyin, validatsiya qilish kerak, oqsillar denaturasiyasida aniq natijalar bermaydi.
YUSSX	Sezgir, xususiy, miqdoriy tahlil o'tkazish mumkin	Qimmat, validatsiya jarayonini o'tkazish talab etiladi: aniqligi, aniqlash me'yori, chiziqliligi, xususiyiligi, ajratish koeffitsiyenti
YUQX	Sezgir, xususiy,	Yarim miqdoriy tahlil, validatsiya jarayonini o'tkazish talab etiladi: xususiyiligi, aniqlash me'yori, ajratish koeffitsiyenti

Kapillar elektroforez	Sezgir, xususiy, oqsil va aminokislotalar tahlilida	Qimmatbaho asbob talab etiladi
Yaqin sohadagi IQ -spektrofotometriya (NIR)	Xususiy	Qimmatbaho asbob talab etiladi
Miqdorni ferment-immunosorbsion aniqlash ELISA	Proteyin qoldiqlarini aniqlash uchun, yuqori xususiylik, sezgir	Qimmatbaho ishlanma va validatsiya, proteinlar denaturatsiyaga uchrab, denaturatsiya qoldiqlarini aniqlash uchun ikkinchi usul - umumiy organik uglerod miqdorini aniqlash usulidan foydalanish talab etiladi
Atom adsorbsion spektrofotometriya (AAS)	Yuqori xususiylik (kuchli ta'sir etuvchi ion yoki neorganik mahsulotlar, metallar, tuzlar uchun) sezgir	Qimmatbaho asbob va validatsiya
UB - spektrofotometriya	Xususiylik, sezgirlik	Qimmatbaho asbob va validatsiya: aniqligi, aniqlash me'yori, chiziqliligi, xususiyligi, ajratish koeffitsiyenti

25 - jadvalda qayd etilgan usullar 26 - jadvalda keltirilgan talablar asosida validatsiyalanadi.

**WHO va ICH bo'yicha turli analitik usullar uchun
aniqlanishi lozim bo'lgan validatsiya tavsiflari**

Validatsiya tavsiflari	Identifikatsiyalash	Yot moddalarni aniqlash		Miqdoriy tahlil
		Miqdoriy tahlil	Aniqlanuvchi moddaning miqdoriy chegarasi	Eritish, faqat miqdorini aniqlash, faolligi
1	2	3	4	5
1. To'g'rilik	-	+	-	+
2. Aniqlik:				
mos kelishi		+	-	+
laboratoriyalararo aniqligi		+	-	+
3. Xususiyligi**	+	+	+	+
4. Identifikatsiyalash chegarasi	-	***	+	-
5. Miqdorini aniqlash chegarasi	-	+	-	-
6. Chiziqli bog'lanish	-	+	-	+
7. Foydalanish diapazoni	-	+	-	+

Eslatma:

“-“ ko‘pincha tekshirilmaydi;

“+“ ko‘pincha tekshiriladi;

* – qaytaruvchanlik tekshirilayotganda, laboratoriyalararo aniqlik talab etilmaydi;

** – xususiyligi kamlik qilganda qo‘shimcha tekshiruv olib boriladi;

*** – ba‘zi hollarda talab etilishi mumkin.

14.4. Jihozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik (приемлемость) mezonini aniqlash

Yuqorida takidlaganimizdek, tozalash jarayonini aniqlashda muhim omillardan biri bu jihozlar yuzasidagi bo'lishi mumkin bo'lgan qoldiqlar me'yorini aniqlashdir. Qoldiqlar me'yorini aniqlash har bir individual ishlab chiqarish jarayonining vaziyatiga bog'liq. Shuning uchun har bir jihoz uchun qoldiqlar me'yori oldindan belgilangan bo'lishi kerak.

Uskunalarni tozalash me'yorini aniqlashga bir qancha omillar ta'sir ko'rsatadi. Bularga:

- birlamchi ifloslantiruvchi mahsulotning tabiati;
- birlamchi ifloslantiruvchi mahsulotning dori shakli;
- birlamchi ifloslantiruvchi mahsulotning zaharliligi;
- tozalash jarayonidagi birlamchi ifloslantiruvchi mahsulotning eruvchanligi;
- jihozlarni tozalash jarayonining qiyinligi (tozalash qiyin bo'lgan joylar);
- tozalash jarayonining turi (qo'l bilan yoki avtomatik yo'l bilan);
- bitta jihozda tayyorlangan boshqa mahsulotlar tabiati (ifloslantiruvchi moddalar);
- iflos bo'lgan mahsulotning dori dozasi;
- bitta jihozda tayyorlangan boshqa mahsulotlar partiyasining miqdori (iflos qiluvchi moddalar).

Keyinchalik bir vaqtda bir necha ifloslanish bilan bog'liq bo'lgan havf-xatar baholanadi. Tozalash mezonini (qoldiqning ruxsat etilgan miqdorining maqbullik mezonini) hisoblashning bir necha xil usuli mavjud.

1. Vizual usul. Ushbu usuldan barcha farmatsevtik kompaniyalar foydalanadilar.

GMP ning talabiga ko'ra jihozlarning tozaligi to'g'ridan-to'g'ri ishlab chiqarishdan avval vizual nazoratdan o'tkaziladi. Ushbu usuldan validatsiyalash vaqtida va validatsiyadan so'ng ham foydalaniladi. Xullas, jihozning yuzasi ko'z bilan yorug'likda

Xavfsizlik omilini aniqlashning yana boshqa usuli bir vaqtda bir necha modda bilan ifloslanish jarayoni bilan bog'liq bo'lgan xavf-xatarni hisobga olgan holda boshqa xavfsizlik omillaridan foydalanishdir. Bu har qanday mahsulot terapevtik dozasiining $1/10000$ nisbati bemorning xavfsizligini ta'minlashga yetarli emas deganidir. Boshqa hollarda esa bu nisbat yetarli bo'lishi mumkin. Masalan, jihoz yuqori zaharlikka ega bo'lgan yoki allergiyani davolash uchun mo'ljallangan mahsulotni ishlab chiqarishda foydalanilgan bo'lsa, albatta bu nisbat yetarli bo'lmasligi mumkin, agar farmkompaniya faqat tashqi maqsadlar uchun surtma dori chiqarayotgan bo'lsa, bu nisbat yuqori bo'lib, u mahsulot tan narxining oshib ketishiga olib kelishi mumkin. Shuning uchun bu usulda turli xavfsizlik omillarining shkalasidan foydalanish mumkin. Shu o'rinda takidlash joizki, turli dori shakllari uchun ifloslanish ehtimoli bo'lgan xavf-xatar ifloslanishning haqiqiy chegarasini hisoblashdan avval baholanaadi (31-jadval).

31 - jadval

Havfsizlik omili

Aniqlanuvchi moddalar zaharli va allergen	$1/100000$ dan $1/10000$ gacha
Qon tomirga yuboriladigan dori vositalari	$1/10000$ dan $1/5000$ gacha
Ko'z dori vositalari	$1/5000$ dan $1/1000$ gacha
Peroral dori vositalari (tabletkalar, kapsulalar va b.)	$1/1000$ dan $1/5000$ gacha
Mahalliy dori vositalari (krem, maz va b.)	$1/100$ dan $1/1000$ gacha

Qoldiqning ruxsat etilgan miqdorini aniqlash uchun quyidagi ma'lumotlar kerak bo'ladi:

- preparatning terapevtik dozasi;
- maksimal kunlik dozasi, mg/sut;
- bitta tabletka massasi (kapsula), mg;
- preparat seriyasi uchun taklif etilayotgan minimal ishlab chiqarish hajmi, kg;
- mahsulot bilan kontaktida bo'lgan jihoz yuzasi.

Jihozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik (приемлемость) mezonini aniqlash va hisoblashni quyidagi misolda ko'rib chiqamiz.

Faraz qilaylik, A va B mahsulot ishlab chiqarilmoqda. B mahsulotni qabul qilayotgan bemorda B mahsulotga o'tgan A mahsulotning qancha miqdori (ruxsat etilgan chegarasi) hali tibbiy ta'sir ko'rsatmayapti degan savolga javob berish kerak.

B mahsulotga o'tgan A mahsulotning maksimal ruxsat etilgan miqdori (MACO – allowable carryover into a single daily dose of next product) quyidagi formula orqali hisoblanadi:

$$MACO = \frac{TD_A \cdot SF_B \cdot ES_A}{MDD_B}$$

Bunda TD_A – A preparatning terapevtik dozasi, mg;

SF_B – B mahsulotning havfsizlik omili;

ES_A – B preparat seriyasining o'lchovi, mg;

MDD_B – B mahsulotining kunlik maksimal dozasi, mg/sut.

Demak, B mahsulotga o'tgan A mahsulotning maksimal ruxsat etilgan miqdori 4 ta omilga bog'liq ekan.

Misol. 5 ta ichishga mo'ljallangan mahsulot chiqarilmoqda (A, B, C, D va E). Preparatlar bir-biridan terapevtik dozasi, seriyasining o'lchovi va bitta dozaning massasi bilan farq etadi.

Preparat nomi	Preparatining kunlik maksimal dozasi, mg/sut.	Bitta dozaning massasi, mg	Seriya o'lchovi, kg
Preparat A	10	100	50
Preparat B	30	150	100
Preparat C	100	200	100
Preparat D	200	250	10
Preparat E	250	300	150

A mahsuloti qoldig'ining maksimal o'tishi mumkin bo'lgan miqdori MASO quyidagi formula yordamida hisoblanadi:

$$MACO = \frac{MDD_A \cdot WCdose}{SF_B}$$

Bunrda WCdose–dozalar miqdorining eng yomon fursati (наихудший случай) yoki guruhdagi har qadnay mahsulot seriyasining eng kichik o'lchovi/ guruhdagi har qadnay mahsulotning eng katta terapevtik dozasi;

SF_B– B mahsulotining havfsizlik omili.

Jadvalda keltirilgan ma'lumotlardan foydalanib 5 preparatdan - E mahsuloti uchun (bitta dozaning massasi eng katta–300 mg) va D mahsuloti seriya o'lchovi eng kichik (10 kg) uchun dozalar miqdorining eng yomon fursati (наихудший случай – worst case) ni topamiz:

$$WCdose = 10000000 \text{ mg} / 300 \text{ mg/dose} = 33333 \text{ dose.}$$

Eng yomon fursat (наихудший случай – worst case) bu bemor tomonidan mazkur jihozda avval ishlab chiqarilgan dori moddasi qoldig'ining maksimal miqdorini saqlagan dori vositasini maksimal miqdorini qabul qilishidir. Yoki mazkur jihozda avval ishlab chiqarilgan dori moddasi qoldig'ining minimal miqdorini saqlagan dori vositasini qabul qilishidir, ushbu holatda qoldiq miqdori minimal bo'lganligi sababli uni olingan namuna tarkibida aniqlash qiyinchilik tug'diradi.

Takidlash joizki, kunlik doza massasi o'z tarkibida barcha yordamchi moddalarni saqlaydi va hisoblashda ular ham qo'shiladi. Bunda MASO quyidagicha hisoblanadi:

$$MACO = \text{terapevtikdoza} \cdot (WCdose) / SF = 10\text{mg} \cdot 33333 / 1000 = 333\text{mg}$$

33 - jadval

**5 ta mahsulot uchun ifloslanishning maksimal o'tishi
mumkin bo'lgan miqdorining hisobi**

Mahsulot	MASO
Preparat A	333
Preparat B	990
Preparat C	3330
Preparat D	6660
Preparat E	16650

3. Tozalash mezonini (qoldiqning ruxsat etilgan miqdorining maqbullik mezonini) hisoblashning 3- usuli – bu ikkinchi mahsulot tarkibida birinchi moddaning miqdori 10 ppm dan (1 g mahsulotga 10 mkg ifloslanish) oshmagan holda paydo bo'lishi mumkinligi. Bu usuldan – xavf-xatarni baholashda ko'pgina kompaniyalar foydalanadi. Mazkur usuldan dezinfeksiya va yuvish uchun ishlatiladigan moddalar qoldiqlarini aniqlashda foydalaniladi.

Jihozlarni tozalash jarayoni quyidagi holatlarda attestatsiya (validatsiya) dan o'tkazilishi kerak:

- yangi jihoz yoki jarayon foydalanishga kiritilganda;
- mahsulot nomenklaturasiga o'zgartirishlar kiritilganda, shu jumladan, dori vositalari dozalariga ham;
- tozalik jarayoni samaradorligiga ta'sir etuvchi jihozlar va jarayonlarga o'zgartirishlar kiritilganda;
- tozalash usullariga o'zgartirishlar kiritilganda.

Attestatsiya jarayoni jihoz 3 marta tozalangandan so'ng quyidagi ketma-ketlikda olib boriladi:

- avvalgi mahsulotning ruxsat etilgan miqdorini hisoblash, ya'ni tozalash mezon;
- namuna olish;
- namuna tahlili;
- ruxsat etilgan miqdorga mos kelishini tekshirish;
- attestatsiya bayonnomasini rasmiylashtirish.

Mavzu yuzasidan savollar

1. Dori vositalarini ishlab chiqarishda qo'llaniladigan jihozlar qanday tozalanadi?
2. Kontaminatsiya turlarini ayting.
3. Jihozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullarni ayting.
4. Jihozlar tozaligi va kontaminatsiya turlarini ayting.
5. Jihozlarni tozalash usullarini ayting.
6. Jihozlarni tozalashda tampon bilan artish usulini tushuntiring.
7. Jihozlarni tozalashning yuzani yuvish (chayish) usuli qanday?
8. Jihozlarni tozalashning erituvchi bilan chayish usulini ayting.
9. Jihozlarni tozalashda qo'llaniladigan platsebo usuli qanday?
10. Jihozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik (npueмemocm) mezonini aniqlash usullarini keltiring.
11. Jihozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullarni ayting.
12. Jihozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan xususiy va xususiy bo'lmagan tahlil usullarini keltiring.

15 - BOB. BOSHLANG'ICH VA QADOQLOV VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASH

Dori vositalarini ishlab chiqarishda sifatli boshlang'ich (xom-ashyo – dori vositasini ishlab chiqarishda qo'llaniladigan har qanday modda) va qadoqlov (o'rash uchun mo'ljallangan) materiallardan foydalaniladi.

Ular sterill va sterill bo'lmagan, tabiiy (o'simliklar, hayvonlar, minerallar asosida olingan) kimyoviy va biologik sintez yo'li bilan olingan bo'lishi mumkin.

15.1. Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallar

Boshlang'ich material 2 xil bo'ladi: faol farmatsevtik substansiya (FFS) (terapevtik xususiyatni belgilovchi dori vositasining asosi) va yordamchi modda (shakar, kraxmal, inyeksiya uchun suv va b.).

Sifatli FFS ni ishlab chiqarish uchun ICH Q7 tavsiyanomasi ishlab chiqarilgan bo'lib, ularning texnologiyasi GMP ning qoidalariga mos kelishi kerak. AQSH da yordamchi moddalarni ishlab chiqarish uchun farmakopeya maqolasi ishlab chiqilgan – USP (1078) ("Good manufacturing practice for bulk pharmaceutical excipients").

Yordamchi modda – FFS ga tegishli bo'lmagan, ammo dori vositasi tarkibiga kirgan va xavfsizligi (jumladan, biologik) ma'lum usullar bilan tekshirilgan moddalardir. Yordamchi moddalar quyidagi holatlarda ishlatiladi:

- mahsulotni himoyalash, hajmini belgilash, turg'unligi va biologik samaradorligini oshirish uchun;
- mahsulotni aniqlashni osonlashtirish uchun;

- boshqa samadorlikni oshirish, xavfsizlikni ta'minlash, foydalanishga qulaylik va buzilishining oldini olish uchun.

Ulardan yana stabilizatorlar, konservantlar, erituvchilar va b.sifatida ham foydalanish mumkin.

Yordamchi moddalar deyarli barcha dori vositalarining (tabletkalar, kapsula, yumshoq dorilar va b.) tarkibiga kirgan bo'lib, ularning sifati yordamchi moddaning sifatiga bevosita bog'liq (zarralar kattaligi, fraksion tarkibi va b.).

Yordamchi moddalar sifati ularga qo'yilgan talablarga mos kelishi kerak, bu vazifa uni ishlab chiqariyotgan korxona zimmasidadir. Yordamchi moddalar turg'unligini tekshirish esa tayyor mahsulot ishlab chiqaruvchining bo'ynidadir.

Yordamchi moddalarga qo'yilgan GMP talablari:

- ifloslanmagan va aralashmalarsiz bo'lishi;
- tavsifi va xossasi;
- seriyadan seriyagacha o'zgarmasligi va o'zgarishlar nazorati;
- har bir seriya uchun bayonnomalarning rasmiylashtirilishi.

Ular xuddi FFS, tayyor dori vositalari kabi quyidagi talablar asosida ishlab chiqilgan va tekshirilgan bo'lishi lozim:

- hujjatlar va o'zgarishlar nazorati;
- javobgarlik va rejalashtirish;
- xodimlar, ularni tayyorlash va gigiyenasi;
- binolar, xonalar va jihozlar;
- texnologik materiallar (suv, bug', gazlar), kompyuter tizimlar va infrastruktura;
- xasharo, kemiruvchilar, qushlardan himoya;
- atrof - muhitni nazorat etish, tozalash, ventilyatsiya, yoritilish va b.;
- ishlab chiqarish va omborxonalar;
- auditlarni o'tkazish;
- sertifikatlar olish;
- ta'minlovchilarni tanlash;
- mahsulotlarni tarqatish.

15.2. Dori vositalarini ishlab chiqarishda qadoqlov materiallari

Qadoqlov (o'rash uchun mo'ljallangan) materiallari bevosita dori vositasi bilan kontaktda bo'ladi. Shuning uchun ular ham xuddi boshlang'ich materillari kabi sifatli bo'lishi kerak.

Yevropa farmakopeyasi talabi bo'yicha qadoqlov materiallari (konteyner – *container*) uning ichidagi mahsulotga ta'sir ko'rsatmasligi kerak.

Korxonaga kirib kelayotgan xomashyo, yarim tayyor mahsulotlar, materiallar kirish nazoratidan o'tkaziladi. Bu nazoratning maqsadi ishlab chiqarishga sifatsiz yoki talabga javob bermaydigan mahsulotlarni kirib kelishining oldini olishdan iborat.

Xomashyoga substansiya, dorivor o'simlik, yarim tayyor mahsulot kiradi, materiallarga esa yordamchi va tayyor mahsulotlarni o'rash uchun mo'ljallangan materiallar (birlamchi materiallar – dori moddasi bilan bevosita ta'sirlashadigan: ampula, bankalar, qopqoqlar, tublar, blisterlar; ikkilamchi materiallar – kartonlar, polimer, plyonkalar, folga va b.) kiradi.

Yevropa farmakopeyasida quyidagi birlamchi qadoqlov materiallariga talablar (foydalanish soni, tiniqligi, absorbsiyalash xossasi, fizik-kimyoviy parametrlari va nazorat usullari kabi) keltirilgan:

- shishadan tayyorlangan materiallar (flakon, butilka, ampula va b.);
- plastikdan tayyorlangan materiallar;
- steril plastikdan tayyorlangan konteynerlar (inson qoni uchun mo'ljallangan);
- steril bir marotaba ishlatiladigan shpritslar;
- steril bir marotaba ishlatiladigan plastik shpritslar;
- idishlarni yopish uchun mo'ljallangan rezina qopqoqlar va b.

Shishadan tayyorlangan materiallar boshqa talablardan tashqari (tashqi nazorat: shishaning butunligi, idish tagining notekisligi, bo'ynidagi chizig'i), yana gidrolitik turg'unlik va mishyakka (suvli

eritmalar uchun mo'ljallangan konteynerlar) tekshiriladi. Gidrolitik turg'unlik materiallardan ajralib chiqayotgan ishqorlarni titrlash yordamida aniqlanadi.

Plastikdan (polietilen (qo'shimchali va qo'shimchasiz), polipropilen, polivinilxlorid va b.) tayyorlangan materiallar esa mahsulotning konteyner yuzasida absorbsiyalanmasligi, bug'lanuvchi moddalarning hosil bo'lmashligi, kerak bo'lganda sterillashga chidamli bo'lishi va b. kabi talablarga sinovlardan o'tkaziladi. Ushbu ko'rsatkichlarni tekshirishda turli xil fizik-kimyoviy (pH ni aniqlash, yorug'lik va b. ta'sirida paydo bo'luvchi o'zgarishlar) va biologik usullardan foydalaniladi.

Yordamchi materiallarni ishlab chiqarish jarayonining barcha bosqichlarida nazorat olib borilishi shart: ishlatilayotgan asboblari, texnologiyasi, texnologik materiallari, ichki nazorat o'tkazishning zarurligi va uning tarkibi, aniqlash usullari, nazorat - o'lchov asboblari.

Yordamchi materiallar dunyoning birorta mamlakatida ro'yxatdan o'tkazilmaydi, ularning sifati milliy farmakopeyalarda keltirilgan talablar asosida baholanadi (kirish nazoratidan o'tkaziladi).

15. 3. Namuna olish va tahlil qilish tartibi

Namuna yo'riqnoma asosida tahlillar uchun yetarli miqdorda SNQB tomonidan o'z ishini mukammal egallagan vakil tomonidan olinadi. Unga ko'ra:

- namuna olish uslubi;
- qo'llaniladigan asboblari ro'yxati;
- tahlil uchun olinadigan namunalar soni;
- namunalarni qismlarga bo'lish bo'yicha yo'riqnoma;
- namunalarni olish uchun idishlari turi va tavsifi;
- namunalar joylashtirilgan idishlarni yoriqlash;
- steril va havfli moddalar uchun xavfsizlik choralarini;
- namunalarni olish uchun mo'ljallangan jihozlarni tozalash va saqlash bo'yicha yo'riqnoma.

AQSH GMP §211.84, 21 CFR namuna olish va uni tahlil qilishga quyidagi talablarni qo'ygan:

(a) Har bir seriya yordamchi va qadoqlov materiallaridan SNQB tomonidan namuna olib, uni tekshirib bo'lmaguncha undan foydalanishga ruxsat berilmaydi;

(b) Har qadoqdan olinadigan namuna soni va har bir qadoqdan olinadigan namuna hajmi ma'lum mezonlar asosida aniqlanadi;

(s) Namunalarni olishda quyidagi tartib-qoidalarga rioya qilish kerak:

(1) Qadoqlar namuna olishdan avval tashqi tomondan tozalangan (ba'zi hollarda) bo'lishi;

(2) Qadoqlarni ochish, namunalar olish va keyinchalik germetik yopish jarayonida ifloslanish (boshqa yordamchi va qadoqlov materiallarini ham) kuzatilmaslgi;

(3) Kerak bo'lganda namunalar sterillangan uskunalarda va aseptik sharoitda olinishi;

(4) Namunalar qadoqlarning usti, o'rtasi va pastki qismidan aralashtirilmasdan olinishi;

(5) Namuna solingan idish quyidagicha yorliqlangan bo'lishi: material nomi, namuna olingan sana, olingan namunaning qadoq va seriya tartib raqami, namuna olgan shaxs familiyasi;

(6) Namuna olingan qadoqda namuna olinganligi to'g'risida yorliq bo'lishi lozim.

(d) Tahlillar quyidagi tartibda olib boriladi:

(1) Materiallarning aynan o'xshashligiga kamida bitta tahlil o'tkaziladi;

(2) Har bir boshlang'ich material spetsifikatsiyada keltirilgan talablarga tozaligi, faolligi va sifati bo'yicha tekshiriladi; agar tayyor dori vositasini ishlab chiqaruvchi mazkur boshlang'ich materialni o'zi tekshirgan bo'lsa, u holda korxona materialning aynan o'xshashligiga bitta sinov olib boradi va natijalar ijobiy bo'lgan taqdirda ta'minlovchidan faqat hisobotni talab etishi mumkin;

(3) Boshlang'ich material spetsifikatsiyada keltirilgan talablarga to'liq mos kelishi kerak; agar tayyor dori vositasini ishlab chiqaruvchi

mazkur boshlang'ich materialni o'zi ko'zi bilan tekshirgan bo'lsa, u holda korxona materialning aynan o'xshashligiga bitta sinov olib boradi va natijalar ijobiy bo'lgan taqdirda ta'minlovchidan faqat bayonnomani talab etishi mumkin;

(4) Kerak bo'lgan taqdirda material mikroskopostida tekshiruvdan o'tkaziladi;

(5) Har bir boshlang'ich material seriyasi (agar ko'z bilan ko'rilganda ifloslanish, zararkunanda bilan zararlanganlik kuzatilsa) tozaligi bo'yicha tekshiriladi;

(6) Agar har bir boshlang'ich material seriyasida mikro-organizmlar kuzatilsa, mikrobiologik tozaligi bo'yicha tekshiriladi.

Barcha tekshiruvlardan o'tgan namunalar keyinchalik foydalanishga ruxsat etiladi.

15.4. Kirish nazoratini o'tkazish tartibi

Korxonaga kirib kelayotgan xomashyo, yarim tayyor mahsulotlar, materiallar kirish nazoratidan o'tkaziladi. Bu nazoratning maqsadi ishlab chiqarishga sifatsiz yoki talabga javob bermaydigan mahsulotlarni kirib kelishining oldini olishdan iborat.

Kirish nazorati xomashyoga ishlab chiqilgan spetsifikatsiyalar va sinovlarni o'tkazish uslublari asosida olib boriladi. Bunda avval namuna olish va uni SNQB laboratoriyasiga yetkazish, keyinchalik spetsifikatsiyalarda keltirilgan talablar asosida sinovlarni o'tkazish jarayonlari ko'zda tutilgan.

Kirish nazoratini o'tkazish uchun laboratoriyada alohida guruh tuziladi. Kirish nazoratini 2 xil olib borish mumkin: tanlab (har bir seriya o'ramining ba'zi qismlarini) yoki uzluksiz (har bir o'ramni tekshirish). YeH davlatlarida substansiyalar uzluksiz nazoratdan o'tkaziladi.

Tanlab nazorat o'tkazishning ahamiyatli tomoni shundan iboratki, bunda har bir seriyadan qancha o'ramni nazoratdan o'tkazish kerakligi aniq ko'rsatilgan bo'lishi kerak.

Korxona omborxonasiga xomashyo va yordamchi mahsulotlar kelib tushgan kunida materialtexnik ta'minoti bo'limi SNQB ning kirish nazoratini o'tkazuvchi guruhga xabar beradi va bu mahsulotlar karantin zonasiga joylashtiriladi. Kirish nazoratini o'tkazuvchi guruh xodimi omborxonada saqlanuvchi xabarnoma jurnaliga xabarni kiritadi, xabarni SNQB da saqlanuvchi "xabarlarni hisobga olish" jildiga tikib qo'yadi. Kirib kelgan xomashyo yoki yordamchi mahsulotni tekshirishni boshlaydi: o'rami, yorlig'i, tashqi ko'rinishi, ilova qilingan hujjatlarning rasmiylashtirilishi va h.k. Olingan natijalarni "kirish nazorati jurnal"iga qayd etadi.

So'ngra laboratoriya xodimi yoki nazoratchi namuna oladi (SOJ talabi asosida), namuna olinganligi to'g'risida omborxonaning hisob kartochkasida qayd etadi.

Olingan namuna 2 qismga bo'linadi. Bo'lingan namunalar yorliqlar bilan ta'minlanadi, yorliqlarda ular qaysi o'ramlardan olinganligi va boshqa kerakli ma'lumotlar keltiriladi va "namuna olindi" deb belgilab qo'yiladi.

Namunaning olingan bir qismi tahlil uchun olinadi, ikkinchi qismi esa muhrlanadi va namunalar saqlanadigan joyda qoldiriladi (namunalar saqlash muddati o'tgandan so'ng bir yil davomida, ammo 3 yildan kam bo'lmagan muddatda saqlanadi). Yordamchi mahsulotlar 3 yil saqlanadi.

Tahlil uchun olingan namuna laboratoriya jurnalida qayd etiladi. Tahlil natijalari asosida bayonnoma (hisobot) tayyorlanadi. Olingan natijalar ijobiy bo'lgan taqdirda material-texnik ta'minot bo'limidan xomashyoni ishlab chiqarish bo'limiga o'tkazishga ruxsat beradi. Bunda xomashyoni "ishlatish mumkinligi to'g'risida xabar xati" rasmiylashtiriladi.

Agar tahlil natijasi salbiy bo'lsa, bu haqda SNQB ga xabar beriladi, SNQB "talablarga javob bermasligi to'g'risida xabar xati"ni rasmiylashtiradi va xomashyo seriyasi "yaroqsiz"deb yorliqlanadi. Yaroqsiz deb topilgan mahsulotga akt tuziladi va uni buyurtmachi, ta'minlovchi va arbitraj nazorati vakillari imzolaydilar.

Mavzu yuzasidan savollar

1. *Faol farmatsevtik substansiya sifatiga qo'yilgan ICH Q7 tavsiyanomasini keltiring.*
2. *Yordamchi moddalarga qo'yilgan GMP talablarini ayting.*
3. *Yordamchi moddalarga qo'yilgan Yevropa farmakopeyasi talablarini ayting.*
4. *Dori vositalarini ishlab chiqarishda qo'llaniladigan xomash-yolar sifatiga qo'yilgan talablarni ayting.*
5. *Dori vositasini ishlab chiqarishda qadoqlov materiallariga qo'yilgan talablarni ayting.*
6. *Namuna olish va tahlil qilish tartibi qanday?*
7. *Kirish nazoratini o'tkazish tartibi qanday?*
8. *Namunalar qanday saqlanadi.*

16 - BOB. SPETSIFIKATSIYALAR

16.1. Spetsifikatsiyalar

GMP qoidalarida ishlab chiqarishda foydalanadigan hujjatlar turi belgilangan bo'lib, ularga sanoat reglamenti, texnologik instruksiya va qadoqlash bo'yicha instruksiya, seriya uchun bayonnoma, turli boshqa instruksiyalar, usullar, standart operatsion jarayonlar va spetsifikatsiyalar kiradi.

Spetsifikatsiya (specification) ishlab chiqarishda foydalanadigan yoki olinadigan mahsulot va materiallarga qo'yilgan talablarni saqlovchi hujjat bo'lib, u dori vositasining sifatini baholash uchun asos bo'lib hisoblanadi.

Spetsifikatsiyalar quyidagi material va mahsulotlar uchun ishlab chiqiladi:

- dastlabki, yordamchi va qadoqlash uchun mo'ljallangan materiallar;

- oraliq mahsulot;

- tayyor mahsulot.

Spetsifikatsiyalarda ko'rsatiladi:

- mahsulot (material) nomi, ishlab chiqarishning ichki xos raqamiga havolasi bilan;

- farmakopeya maqolasi yoki boshqa me'yoriy hujjatga havola;

- mahsulot (material) ning asosiy xususiyatlari;

- tahlillar olib borish va namunalarni olish tartibi (tahlil usuliga havola);

- saqlash sharoiti va ehtiyotkorlik choralari (instruksiyaga ko'rsatma);

- saqlanish muddati va takroriy tahlillar vaqti va b. ma'lumotlar.

Materiallar uchun spetsifikatsiya shakli

Firma nomi	Spetsifikatsiya	Sanasi	Beti
	Bo'lim: Sifatni nazorat qilish bo'limi	Kirish sanasi	Redaksiya sanasi
Instruksiya/usul nomi			
nomi		materiallar	
SS, TSH, FM			
ta'minlovchilar		ta'minlovchilar ro'yxati	
qadoqlash, saqlash sharoiti		masalan, og'zi mahkam yopilgan konteynerlarda, xona haroratida	
Namunani olish usuli			
Aniqlanuvchi ko'rsatkich	Natija	Ko'rsatkichni baholash usuli	
Tashqi ko'rinishi	Oq kristallik kukun yoki oq tekis kristallar	Havolaga ko'rsatma	
Tarkibi (formulasi)			
Miqdori	Quruq moddaga nisbatan % dan kam yoki %dan ko'p bo'lmasligi kerak	Havolaga ko'rsatma	
Miqdoriy xususiyatlarini aniqlash		Havolaga ko'rsatma	
Ishlab chiqdi F.I.SH. Imzo ,sana	Kelishildi F.I.SH. Imzo ,sana	Tasdiqladi F.I.SH. Imzo ,sana	

Oraliq va tayyor mahsulotlar uchun spetsifikatsiya shakli

Ishlab chiqaruvchi-korxonaning nomi	Spetsifikatsiya	Sanasi	Beti
	Bo'lim: sifatni nazorat qilish bo'limi	Kirish sanasi	Taxminiy fikr
Tabletka nomlanishi, 50 mg (misol)			
T/r	Parametrlar	FM bo'yicha me'yorlar	Usulga havola
1.	Tashqi ko'rinishi		
2.	Tarkib		
3.	Og'irligi		
4.	Chinligi		
5.	Eruvchanligi		
6.	pH		
7.	Yot aralashmalar		
8.	Mikrobiologik tozaligi		
9.	Qadoqlash		
10.	Yorliqlash		
11.	Saqlash		
12.	Saqlanish muddati		
Shtrix kodi			
Namuna olish			
Ishlab chiqdi F.I.SH. Imzo, sana	Kelishildi F.I.SH. Imzo, sana	Tasdiqladi F.I.SH. Imzo, sana	

16.2. Spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar)

Dori vositalarini ishlab chiqarishda turli xil chetga chiqishlar yoki muvofiq kelmasliklar kuzatilishi mumkin. Mavjud chetga chiqishlar yoki muvofiq kelmasliklarni tahlil qilish, natijalarni tekshirish, ularning oldini olish va yo'qotish bo'yicha zarur choralarni ko'rish muhim ahamiyatga ega. Spetsifikatsiyalarda keltirilgan talablardan chetga chiqishlar yoki muvofiq kelmasliklarni nazorat qilish, muammoli joylarni aniqlash va ularni yo'qotish sifatsiz mahsulotlarni sotuvga chiqarishning oldini oladi.

AQSH da FDAning spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar)ni tahlil (out-of-specification - OOS) qilish bo'yicha 5 ta qismdan iborat bo'lgan qo'llanma ishlab chiqilgan.

I. Kirish

II. Asosiy qoidalar

III. Nazorat qilish natijalari va spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

1 bosqich: Laboratoriyalardagi tahlillar

A. Operatorning mas'uliyati yoki javobgarligi

B. Rahbarning mas'uliyati

IV. Spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

2 bosqich: To'liq tekshirish

A. Mahsulot tahlili

B. Laboratoriyadagi qo'shimcha tahlillar

C. Tahlil natijalarini rasmiylashtirish

V. Xulosa

A. Tahlil natijalarini baholash

B. Nimalarga ahamiyat berish kerak

C. Hisobotni taqdim etilishi.

Spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar) – bu spetsifikatsiya yoki boshqa me'yoriy hujjat tarkibiga kirmay qolgan har qanday nazorat natijalarining turi bo'lib, u shuningdek ishlab chiqarish ichidagi nazorat natijalariga ham tegishli.

Mazkur qo'llanma dori vositalari, faol farmatsevtik substansiyalar, qo'shimchalar, oraliq mahsulotlar va boshqalarning kimyoviy tahlillariga tegishli.

Laboratoriyalardagi tahlillar tayyor dori vositalari, oraliq mahsulotlar, birlamchi va qadoqlov materiallarning spetsifikatsiya, shuningdek turg'unlikka qo'yilgan talablarga mos kelishini tasdiqlashi kerak. Ushbu holat kontrakt asosidagi ishlab chiqarishga ham tegishli.

Mazkur qo'llanmaning 3 ta qismiga izoh beramiz.

III. Nazorat qilish natijalari va spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

1 bosqich: Laboratoriyalardagi tahlillar

Spetsifikatsiyalar talablaridan har qanday og'ishlar (chetga chiqishlar) kuzatilsa, uning sabablarini aniqlash kerak. Bu bo'lishi mumkin:

- laboratoriyadagi xatolik yoki
- texnologik jarayondagi kamchilik.

Agar seriyaning sifati spetsifikatsiyalar talabiga to'g'ri kelmagan bo'lsa, u holda mahsulotning boshqa seriyalarida yoki boshqa mahsulotda xuddi shunday nuqsonning bor yoki yo'qligini tahlil qilish, sababini topish va uni yo'qotish yo'lini ishlab chiqish kerak bo'ladi. Ushbu ishlar barchasi rasmiylashtirilgan bo'lishi lozim.

Tahlil olib borishda avvalo asboblarning aniqligi tekshiriladi, agar laboratoriyalar tahlillarida xatolik bo'lmasa, u holda katta miqyosda tekshirishlar olib boriladi.

A. Operatorning mas'uliyati yoki javobgarligi

Tahlil natijalarining to'g'riligi avvalambor operator (laborant) ning zimmasida bo'lib, u birlamchi materiallarni beradi, agar xatolik undan o'tgan bo'lsa, boshqa tekshiruvlar o'tkazilmaydi. Operator o'z ishini mukammal bilishi kerak (analitik usulni, asboblarni, olingan natijalarni tahlil qilishni va h.k.).

Agar chetlanishlar aniqlansa operator nazorat va standart namunalarini saqlashi (agar turg'unligi bo'yicha to'g'ri kelsa) va bu haqda rahbarni ogohlantirishi kerak. Usulning aniqligi zudlik bilan

tekshiriladi. Agar xatolik aniqlansa (namuna to'kilib ketgan bo'lsa) darhol rasmiylashtirilishi lozim.

B. Rahbarning mas'uliyati

Rahbar chetlanishlarni tezlik bilan baholashi lozim. Chetlanishlarni baholashda u obyektiv omillarga (foydalanilgan reaktivlar, eritmalar, asboblarning holati, shisha idishlar va b.) tayanishi kerak:

- 1) operatorning foydalanilgan tahlil usulini bilishiga ishonch hosil qiladi;
- 2) tahlilning birlamchi natijalarini ko'rib chiqadi;
- 3) tahlilning birlamchi natijalarining to'g'ri olinganligi va ularga to'g'ri ishlov berilganligini tekshiradi;
- 4) asboblarning to'g'ri ishlayotganligini tekshiradi;
- 5) ishlatilgan reagentlar, eritmalar, standartlarni ularning spetsifikatsiyalariga mos kelayotganligini tekshiradi;
- 6) usulning to'g'ri ishlayotganligi tekshiradi;
- 7) olib borilgan tahlillarni rasmiylashtiradi.

IV. Spetsifikatsiyalardan o'g'ishlar (chetga chiqishlar) tahlili

2 bosqich: To'liq tekshirish

Agar tekshiruvlar xatoliklar laboratoriyada emasligini ko'rsatsa, u holda to'liq tekshiruvlarni o'tkazish kerak bo'ladi: ishlab chiqarishning to'liq tahlili, namunalarni olish usullari, laboratoriyalardagi qo'shimcha tadqiqotlar va b. Endi ishlab chiqarilgan mahsulotga chetlanishlarning ta'siri o'rganilishi lozim.

A. Mahsulot tahlili

To'liq tekshiruv asosan sifatni nazorat qilish hamda ishlab chiqarish, texnik va boshqa bo'limlar hamkorligida sinchiklab va tezkorlik bilan olib borilishi kerak. Tekshirish tugagach hisobot tayyorlanadi. Hisobot quyidagilarni o'z ichiga oladi:

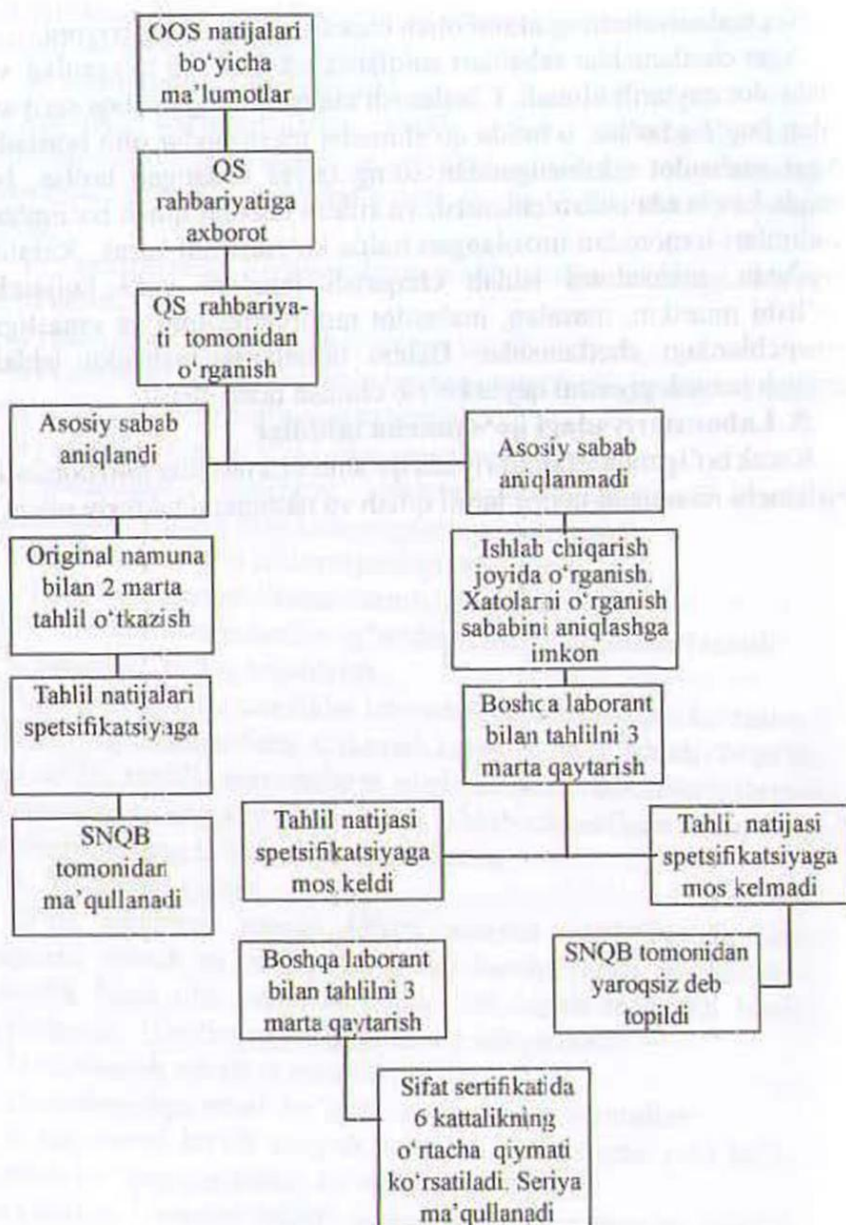
- 1) chetlanish sababini aniq ko'rsatish;
- 2) chetlanishga sabab bo'lgan ishlab chiqarish omillari;
- 3) hujjatlarni ko'rib chiqish natijalari, aniqlangan yoki bo'lishi mumkin bo'lgan xatoliklar ko'rsatilgan;
- 4) oldingi tekshiruv natijalari, agar avval ham shunday xatoliklar kuzatilgan bo'lsa;

5) chetlanishlarning oldini olish chora-tadbirlarining bayoni.

Agar chetlanishlar sabablari aniqlansa tekshiruvlar to'xtatiladi va mahsulot qaytarib olinadi. Chetlanish mahsulotning boshqa seriyasi bilan bog'liq bo'lsa, u holda qo'shimcha tekshiruvlar olib boriladi. Agar mahsulot tekshirilgandan so'ng qayta ishlangan bo'lsa, bu haqda hisobotda ishlab chiqarish va sifatni nazorat qilish bo'limlari xodimlari tomonidan imzolangan holda ko'rsatilishi kerak. Xatolik loyihada, mahsulotni ishlab chiqarish jarayoni yoki hujjatida bo'lishi mumkin, masalan, mahsulot tarkibining turg'un emasligi, bosqichlardagi chetlanishlar. Ushbu holatlarda mahsulot ishlab chiqish texnologiyasini qayta ko'rib chiqish talab etladi.

B. Laboratoriyadagi qo'shimcha tahlillar

Kerak bo'lganda laboratoriyada qo'shimcha tahlillar olib boriladi, birlamchi namunani takror tahlil qilish va namunani takroriy olish.



Taqroriy tahlil

Namuna avval tekshirib chetlanish kuzatilgan seriyadan olinadi. Bunda asboblarning to'g'ri ishlayotgani, namuna bilan to'g'ri foydalanilayotganligi (namuna eritmasi) tekshiriladi. Tahlillar avvalgisidan tajribasi kam bo'lmagan operator tomonidan bajarilishi kerak. Takroriy tahlillarni o'tkazish soni tahlil usullariga bog'liq bo'lib, ular avvaldan asoslangan va belgilangan bo'lishi kerak. Takroriy tahlillar natijalari olingandan so'ng avvalgi natijalar "qoniqarsiz" deb topiladi va belgilangan holda rasmiylashtiriladi, saqlanadi.

Namunani takroriy olish

Dastlabki namuna yetarli darajada bo'lib, chetlanishlar ehtimoli bo'lganda undan yana takror foydalanish imkoni bo'lishi kerak. Namunalar to'g'ri olinmagan yoki seriya sifatini baholash uchun ishonchli emas degan ehtimollik bo'lishi mumkin. Masalan, bitta namunaning tahlil natijalari bir-biridan keskin farq etsa. Bunday hollarda namuna takror olinadi. Agar namuna olish usuli adekvat bo'lmasa, u holda sifatni nazorat qilish bo'limi tomonidan namuna olishning yangi usuli ishlab chiqiladi, tekshiriladi va tasdiqlanadi.

WHO ning talabiga ko'ra namuna kamida ikki tahlilga mo'ljallangan bo'lishi kerak.

C. Tahlil natijalarini rasmiylashtirish

Hisobot tayyorlanganda olingan natijalar o'rtacha qilib olinadi yoki keskin ajralib turadigan natijalarni ko'rsatish mumkin.

Natijalarni o'rtacha qilib olish aniqlash usulida ruxsat etilgan bo'lsa qo'llaniladi. Ko'pincha natijalarning o'rtacha qiymati olinadi, bu esa xatoliklarga olib kelishi mumkin.

Masalan, tabletkalar ishlab chiqarishda massaning bir xilligini tekshirishda aralashmaning turli nuqtalaridan namuna olinadi. Bu yerda natijalarning o'rtachasini olish mumkin emas, sababi tahlilning maqsadi turli nuqtalardan olingan natijalarni solishtirishdir. Yoki spetsifikatsiyada chetlanish chegarasi 90 dan 100% gacha belgilangan bo'lsa, birinchi tahlilda olingan natijalar 89, 90 va 91%, ikkinchisida esa -80, 85 va 105% ni ko'rsatdi. Ikkala holatda ham o'rtacha qiymat 90% ni tashkil etdi, ammo qaytaruvchanlik turlicha.

Mazkur holatlarda natijalarning o'rtacha qiymatini olish xatolikka olib kelishi mumkin.

Ba'zida tahlillar bir biridan keskin ajralib turuvchi natijalarni beradi, bu natijalarni to'g'ridan - to'g'ri tashlab yuborilmaydi, ular mahsulot tarkibidagi o'zgarishlar natijasida paydo bo'lgan bo'lishi mumkin.

D. Xulosa

Spetsifikatsiyadan chetlanishlarni o'rganish tugagandan so'ng olib borilgan ishlar yuzasidan hisobot yoziladi, unda chetlanish sababi, seriya sifatini baholash va mahsulotni chiqarish yoki chiqarmaslik to'g'risidagi qaror qabul qilinadi.

Mavzu yuzasidan savollar

- 1. Dori vositalarini ishalb chiqarishda qo'llaniladigan me'yoriy hujjatlarni ayting..*
- 2. Spetsifikatsiyalar. Spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar)ni ayting.*
- 3. Materiallar uchun spetsifikatsiyalarni keltiring.*
- 4. Oraliq va tayyor mahsulotlar uchun spetsifikatsiyalarni keltiring.*
- 5. Spetsifikatsiyalardan og'ishlar tahlil qilinadi?*
- 6. Nazorat qilish natijalari va spetsifikatsiyalardan og'ishlar tahlili qanday o'tkaziladi?*
- 7. Laboratoriyadagi qo'shimcha tahlillarni keltiring.*
- 8. Chetlanishlarni baholashda rahbarning mas'uliyati qanday bo'ladi?*

17 - BOB. SINOV LABORATORIYALARIDA SIFATNI TA'MINLASH

Dori vositalari tarkibidagi obyektlarning (sintetik usul bilan yoki tabiiy xomashyodan olingan) noklinik tajribalarini bajarish uchun mo'ljallangan laboratoriyalardagi sifatni ta'minlash tizimining asosini inson sog'lig'ini saqlash va tashqi muhit havfsizligi sohasidagi sinovlarni tashkillashtirish, rejalashtirish, nazorat qilish va olib borish tartibi hamda rasmiylashtirish, arxivlashtirish va olingan natijalarni taqdim etishga oid jarayonlar tashkil etadi (**yaxshi laboratoriya amaliyoti** – Good Laboratory Practice (GLP)).

17.1. Sinov markazlarining tashkiliy tuzilishi va xodimlari

Sinov markazi (test facility) bu noklinik sinovlarni bajarish uchun kerakli bo'lgan mutaxassislar jamoasi, zaruriy xona va asbob uskunalarga ega bo'lgan amaldagi joy bo'lib, agar sinovlar bir nechta sinov maydonlarida amalga oshiriladigan bo'lsa, u holda "sinov markazi" atamasi, sinovlar bo'yicha rahbar joylashgan va sinovlar markazi hisoblangan barcha sinov maydonchalari joylashgan markazdir.

Laboratoriyalardagi sinovlar sifatni ta'minlash dasturi (quality assurance programme) asosida olib boriladi. Mazkur dastur asosiy tadqiqotlarni o'tkazishga jalb etilmagan xodimlar va sinov markazi ma'muriyati tomonidan tuziladi. Barcha ishlar standart operatsion protseduralar (SOP) asosida amalga oshiriladi. SOP (standard operating procedures; SOPs) – tadqiqot rejasida yoki tadqiqotni o'tkazish yo'riqnomasida batafsil ko'rsatilmagan va aniq bir faoliyat turini bajarishda bir xillikka erishishga yo'naltirilgan, tadqiqotni o'tkazish jarayonlari yoki boshqa faoliyat ta'riflangan batafsil yozma yo'riqnomalar.

Har bir tadqiqot uchun tadqiqot rejasi (study plan) tuziladi va kerak bo'lganda unga o'zgartirishlar kiritiladi. Tadqiqotlarda olingan natijalar fotosuratlar, mikrofilmlar, mikroplyonkalar, ularning nusxalari, disketalar va kompakt-disklar, ish yozuvlari hamda avtomatlashtirilgan asbob-uskunalarining ko'rsatkichlari, shuningdek aniq vaqt mobaynida axborotlarni bezarar saqlash imkoniyatini beruvchi turli axborot saqlash vositalari ko'rinishida saqlanadi.

Klassik kimyoviy moddalar, shuningdek biotexnologik, gen-modifitsirlangan, nanotexnologik mahsulotlarning kimyoviy va biologik havfsizligini o'rganish bilan shug'ullanuvchi laboratoriya xonalari, asbob-uskunalar, xodimlari, uslublari va hujjatlari me'yoriy hujjatlar talablariga javob berishini kafolatlovchi sifatni ta'minlash xizmatiga ega bo'lishi shart.

Sifatni ta'minlash xizmati tadqiqotlarni olib borishda ishtirok etuvchi xodimlardan mustaqil bo'lishi shart. Biroq ushbu xizmat xodimlari tadqiqot o'tqazish jarayonlari bilan tanish bo'lishi va sinov markazi rahbariyatiga bevosita hisobot berishlari zarur.

Sinov markazi ma'muriyati quyidagilarni bajarishi shart:

a) yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga asosan tadqiqotlarni boshqarishga to'la javobgar shaxs(lar)ni aniqlovchi yo'riqnomani tasdiqlash;

b) tadqiqotlarni o'z vaqtida va samarli o'tqazish uchun yetarli miqdorda malakali xodimlar, tegishli xonalar, asbob-uskunalar va materiallar bo'lishini kafolatlash;

c) mutaxassislar va texnik xodimlar malakasi, ma'lumoti, ish tajribasi va mansabi bo'yicha majburiyatlari haqidagi hujjatlarning bo'lishini ta'minlash;

d) hamma xodimlar o'z majburiyatlarini aniq tushunishlarini, shuningdek zaruriyat tug'ilganda ularni o'qitishni va tayyorlanishlarini ta'minlash;

e) tadqiqot ishlarini amalda bo'lgan standart operatsion protseduralar asosida bajarilishiga; standart operatsion protseduralarni va ularga kiritilgan o'zgartirishlarni tasdiqlashga javobgar bo'lish;

f) yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplari asosida sifatni ta'minlash dasturini tashkil etish va amalga oshirishga javobgar bo'lish;

g) tadqiqot boshlanishidan avval tadqiqot ishlariga rahbar sifatida zarur ma'lumot, malaka va ish tajribasiga ega bo'lgan rahbarni tayinlash. Tadqiqot rahbarini o'zgartirish o'rnatilgan tartibda amalga oshirilishi va hujjatlashtirilishi zarur;

h) tadqiqotlar bir nechta maydonchalarda amalga oshirilayotganda, zarur bo'lgan holatlarda, kerakli ma'lumot, malaka va ish tajribasiga ega bo'lgan ishchilar qatoridan javobgar tadqiqotchini tayinlash. Javobgar tadqiqotchini o'zgartirish o'rnatilgan tartibda amalga oshirilishi va hujjatlashtirilishi zarur;

i) tadqiqot rejasini tadqiqot rahbari tomonidan rasmiy tasdiqlanishini kafolatlash;

j) tadqiqot rahbari, sifatni ta'minlash xizmati xodimlariga tasdiqlangan tadqiqot rejasini taqdim etilishini kafolatlash;

k) barcha standart operatsion protseduralarning tarixiy fayllari bazasini to'ldirilib turishini ta'minlash;

l) arxiv(lar)ni boshqarish bo'yicha javobgar shaxsni tayinlash;

m) asosiy reja-chizmaning bajarilishini ta'minlash;

n) sinov markazidagi resurslarni, ular ishlatiladigan tadqiqotlardagi talablar doirasida bo'lishini kafolatlash;

o) bir nechta sinov maydonchalarida tadqiqotlarni olib borishda tadqiqot rahbari, tadqiqotga javobgar shaxs, sifatni ta'minlash xizmati xodimlari va tadqiqotni bajaruvchi mutaxassislar o'rtasida doimiy aloqari ta'minlash;

r) sinoluvchi va standart obyektlarni mos ravishda ta'riflanganligini kafolatlash;

q) kompyuterlashtirilgan tizimlarning tadqiqot vazifalarini bajarilishiga mutanosibligini, hamda yaxshing laboratoriya amaliyoti prinsiplari asosida validatsiyalanishi, boshqarilishi va ta'minlanishini tasdiqlab turuvchi protseduralarni o'rnatish.

Tadqiqot rahbarining majburiyatlari

Sinov rahbari tadqiqotlar bajarilishi bo'yicha umumiy rahbarlikni

amalgam oshiradi hamda olingan natijalar bo'yicha yakuniy hisobot tayyorlashga mas'ul hisoblanadi. Uning majburiyatlariga quyidagi funksiyalar kiradi:

a) tadqiqot rejasini va undagi o'zgartirishlarni sana qo'yimzo bilan tasdiqlash;

b) sifatni ta'minlash bo'yicha xodimlarni tadqiqot rejasini nuz va unga kiritilgan qo'shimcha(o'zgartirish)lar bilan o'z va ta'minlanishi va butun tadqiqot mobaynida xodimlar bilan do muloqotda bo'lishini kafolatalash;

c) shu tadqiqotni bajaruvchi mutaxassislar tadqiqot rejasini va tegishli qo'shimchalar bilan ta'minlanganligini kafolatlash;

d) tadqiqot rejasini va bir nechta sinov maydonchalarida bajar tadqiqot natijalari bo'yicha yakuniy hisobot, ushbu tadqiqot ishtirok etgan har bir javobgar tadqiqotchi(lar)ning, sinov mark va sinov maydonchalarining o'rnini belgilashini kafolatlash;

e) tadqiqot rejasiga asosan ishlarni bajarishda, tadqiqot sifati va butunligiga ta'sir etuvchi barcha tadqiqot reja chetlanishlarni baholash va hujjatlashtirish olib borilishini va bo'lganda to'g'rilovchi harakatlar qabul qilinishini, shu bilan standart operatsion protseduralardan chetlanishlar mumkinligini olish(yoki tan olmaslik)ni kafolatlash;

f) barcha birlamchi ma'lumotlarni qayd etilishini to'la ha amalga oshirilishini kafolatlash;

g) tadqiqotlarda ishlatiladigan kompyuterlashtirilgan tizimla validatsiyalanganligini kafolatlash;

h) olingan ma'lumotlarning haqqoniyligi va tadqiqotlar y laboratoriya amaliyoti prinsiplariga asosan bajarilganligi h javobgarlikni olgan holda yakuniy hisobotni sana va imzo qo orqali tasdiqlash;

i) tadqiqotlar yakunlangandan so'ng tadqiqot rejasini, yak hisobot, birlamchi ma'lumotlar va qo'shimcha materiallarni ar toshirilishini kafolatlash.

Tadqiqotni bajaruvchi xodimlar tadqiqot rejasiga va teg standart operatsion protseduralarga ega bo'lishi kerak. U

hujjatlarda keltirilgan yo'riqnomalarni bajarish uning majburiyatidir. Ushbu ko'rsatmalardan har qanday chetlanishlar qayd etilishi lozim; bunday chetlanishlar haqida to'g'ridan-to'g'ri tadqiqot rahbari yoki javobgar tadqiqotchi xabardor qilinishi lozim.

17.2. Sifatni ta'minlash dasturi

Sinov markazi, unda o'tkazilayotgan tadqiqotlar yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga monand bo'lishi uchun hujjatlashtirilgan sifatni ta'minlash dasturiga ega bo'lishi kerak.

Sifatni ta'minlash dasturini bajarishga, sinov markazi rahbariyati tomonidan belgilangan, bevosita unga hisobot beruvchi va tadqiqotlar uslublari bilan tanish bo'lgan vakolatli shaxslar javob beradi. Sifatni ta'minlashga javobgar shaxslar, tadqiqotlar o'tqazish uchun jalb etilmaydilar.

Sifatni ta'minlash bo'yicha xodimlar quyidagi majburiyatlarga egadirlar:

a) sinov markazida qo'llaniladigan barcha tasdiqlangan tadqiqot rejaları, standart operatsion protseduralar namunalari va shu vaqt mobaynida qo'llanilayotgan asosiy reja-tizim nusxasiga ega bo'lishi;

b) tadqiqot rejasi yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga rioya qilinishi haqidagi ma'lumotga egaligini tekshirishi lozim. Bu tekshirish hujjatlashtirilgan bo'lishi;

c) tadqiqotga jalb qilingan xodimlar barcha o'tkazilayotgan tadqiqotlarni yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga asosan olib borayotgani, tadqiqot rejalariga va SOP ga ega ekanligi ustidan tizimli nazoratni amalga oshirishi kerak.

Standart operatsion protseduralarga asosan sifatni ta'minlash dasturida keltirilgan uch turdagi inspeksion nazorat ko'zda tutilgan:

- alohida tadqiqotlar nazorati,
- sinov maydonchalarining nazorati,
- ayrim bosqichlarning nazorati.

Bunday inspeksion nazoratlarning protokol (hisobot)larini yo'q qilish mumkin emas;

a) yakuniy hisobotlarni tekshirish; uslublar, jarayonlar, kuzatuvlar va olingan natijalar aniq va to'liq bayon etilganligi va birlamchi tadqiqot natijalarini to'liq aks ettirishini tasdiqlashi;

b) sinov markazi rahbariyatiga, tadqiqot rahbariga va ayrim hollarda boshqa rahbar xodimlarga o'z vaqtida inspeksion tekshiruvlar natijalarini yozma holda taqdim etish;

c) sinov markazi rahbariyati, tadqiqot rahbari va javobgar tadqiqotchiga inspeksion tekshiruv natijalari bo'yicha tayyorlangan yakuniy hisobotga, inspeksion nazorat turi haqida tayyorlangan va imzolangan xulosa, u o'tkazilgan sana, tekshiriluvchi tadqiqot bosqich(lar)i va inspeksiya natijalari taqdim etilgan sana kiritilishi kerak. Shu bilan birga bu xulosa, birlamchi tadqiqot natijalari yakuniy hisobotda to'g'ri ifoda etilganligi haqida ma'lumotni aks ettirishi shart.

Tadqiqot o'tqazish uchun mo'ljallangan xonalar o'lchami, tuzilishi va joylashishi tadqiqot maqsadlariga javob berishi lozim. Xonalarning joylashishi tadqiqot o'tqazish jarayoniga minimal ta'sir etishi shart.

Xonalar shunday rejalashtirilgan bo'lishi kerakki, turli ko'rinish(tip)dagi tadqiqotlar bir-biridan maksimal ajratilgan holda o'tkazilishi shart.

Sinov markazi qoshida resurslar va asbob-uskunalar uchun xonalar, shuningdek saqlash, sinaluvchi va standart (kontrol) obyektlarni qabul qilish va saqlash, sinaluvchi obyektlarni tashuvchi(erituvchi)lar bilan aralashtirish vaqtida ifloslanishlarning oldini olish uchun sinov markazida alohida xonalar yoki zonalar bo'lishi lozim.

Tadqiqot rejalari, birlamchi natijalar, yakuniy hisobotlar va namunalarni havfsiz saqlash va izlashga imkon beruvchi arxivlar uchun xonalar ko'zda tutilagan bo'ladi va bunday xonalarda arxiv materiallarini uzoq muddat saqlash uchun sharoitlar yaratiladi. Chiqindilarni qayta ishlash va yo'q qilish shunday amalga oshirilishi kerakki, bu ish tadqiqotlarni o'tqazishga havf solmasligi va ular natijalarini noto'g'ri talqin etmasligi uchun chiqindilarni yig'ish,

saqlash va chiqarib tashlash, dezaktivatsiya qilish va keyingi tashish sharoitlari yaratiladi.

Ximikatlار, reaktivlar va eritmalar nomi, konsentratsiyasi, saqlash muddati sanasi va saqlash yo'riqnomasi ko'rsatilgan yorliqqa ega bo'lishi kerak. Turg'unligi, ishlab chiqarish vaqti, ishlab chiqarilgan joyi haqidagi ma'lumot bo'lishi kerak. Saqlash muddatini uzaytirilishi hujjatlashtirilgan tekshiruv yoki tahlil asosida amalga oshiriladi.

Fizik va kimyoviy ko'rsatkichlarni olish uchun ishlatiladigan asbob-uskunalarining texnik xarakteristikalari va joylanishi tadqiqot maqsadlarini qondirishi kerak.

17.3. Sinaluvchi va standart obyektlarni qabul qilish, ishlov berish, namunalarni tanlab olish va saqlash

Tadqiqotlarni o'tkazishda sinaluvchi va standart obyektlari xarakteristikalari, olingan sanasi, saqlash muddati, boshlang'ich miqdori va sarflangan miqdori hisobi ma'lumotlari ko'rsatilgan, qayd qilish yozuvlari olib beriladi. Sinaluvchi va standart obyektlarga ishlov berish, namuna olish va saqlash sharoitlari shunday tashkil etilgan bo'lishi kerakki, ularning bir xilligi, barqarorligi saqlanib, bu obyektlarning ifloslanishini va aralashib ketishining oldi olinishi lozim. Mazkur obyektlarni saqlash uchun mo'ljallangan konteynerlarda identifikatsion ma'lumot, saqlash muddati va uni saqlash yo'riqnomasi ko'rsatilgan bo'lishi kerak.

Har bir sinaluvchi va standart obyekt o'rnatilgan tartibda identifikatsiyaga va umumiy qabul qilingan xalqaro nomga ega bo'lishi (misol uchun, kodga ega bo'lmog'i kerak, CAS-nomeri (Amerika kimyo jamiyatining kimyoviy adabiyotlar bo'yicha axborot xizmatining qayd etish raqami), nomi, biologik parametrlari, IUPAC (Xalqaro nazariy va amaliy kimyo birlashmasi nomenklaturasi bo'yicha nomi), shuningdek ularning partiya (seriya) raqami, tozalik darajasi, tarkibi, konsentratsiyasi va boshqa zarur ko'rsatkichlari haqida ma'lumotlar bo'lishi shart.

Agar sinaluvchi obyektlar to'g'ridan - to'g'ri xomiydan olinsa, unda sinov markazi va xomiy ularni identifikatsiya qilish mexanizmini ishlab chiqishi, ularning barqarorligini, tajribani olib borish davrida saqlash jarayonida tekshirib turish zarur.

Agar sinaluvchi obyekt ma'lum bir sharoitda ishlatish uchun mo'ljallangan bo'lsa, uning bir xilligi, konsentratsiyasi va turg'unligi shu sharoitda aniqlanishi kerak. Dala sharoitida o'tqaziladigan tajribalarda bu xususiyatlar alohida laboratoriya tajribalari vaqtida aniqlanadi.

Har bir tadqiqot uchun qisqa muddatli tekshiruvlardan tashqari, tekshiriluvchi obyektlarning har bir partiya(seriya)sidan tahlil uchun namuna saqlab qo'yish shart.

17.4. Standart operatsion jarayonlar

Tadqiqot jarayonlarida olingan natijalarning to'liqliligi va sifatini kafolatlash uchun sinov markazi yozma ravishda rasmiylashtirilgan va rahbariyat tomonidan tasdiqlangan standart operatsion protseduralar (SOP) ishlab chiqiladi va ular sinov markazining har bir bo'limi va/yoki maydonchasi, ularning faoliyatiga tegishli hisoblanadi. SOP larga qo'shimcha ravishda boshqa metodik qo'llanmalar, axborotnomalar va maxsus maqolalardan foydalanish mumkin.

Tadqiqot davrida SOPdan chetlanish qayd qilinishi va tadqiqot rahbari va javobgar tadqiqotchi(lar) tomonidan tan olinishi(imzolanishi) shart. SOP lar quyidagi faoliyat ko'rinishlari uchun qo'llaniladi:

- sinaluvchi va standart obyektlar (kelib tushishi, identifikatsiyasi, yorliqlash, qayta ishlash, namuna olish, saqlash);
- asbob-uskunalar (-ishlatilishi, xizmat ko'rsatilishi, parvarishlash, kalibrovka qilish; validatsiya, ishlash tartibi va xizmat ko'rsatish, havfsizligi, o'zgartirishlar nazorati, zaxira nusxalarni tashkil etish);

➤ moddalar, reagentlar va eritmalar (tayyorlanishi va yorliqlanishi).

Yozuvlarni saqlash, hisobot, axborotlarni olish va saqlash. Tadqiqotlarni kodlash, ma'lumotlarni yig'ish, hisobotlarni tayyorlash, indeksatsiya qilish tizimlari, natijalarga ishlov berish, shu jumladan, kompyuterlash tizimlari yordamida.

Sifatni ta'minlash bo'yicha protseduralar sifatni ta'minlash xizmati xodimlarining ishi rejalashtirish, tekshiruvlar chizmasini tuzish, tekshiruvlarni o'tkazish, hujjatlashtirish va tekshiruvlar haqidagi hisobotlarni tuzishdan iborat.

Tadqiqot rejasi, tadqiqotni o'tkazish va olingan natijalari. Tadqiqot rejasi tadqiqot o'tqazilishidan oldin yozma holda ishlab chiqilgan, yaxshi laboratoriya amaliyoti prinsiplariga binoan tadqiqot rahbari tomonidan sanasi ko'rsatilgan ravishda imzolangan va sifatni ta'minlash xizmati xodimlari tomonidan izlashtirilgan bo'ladi.

Tadqiqot rejasidan chetlanishlar yozma ravishda ko'rsatilishi, tushuntirilishi, qabul qilinishi va o'z vaqtida javobgar tadqiqotchi yoki tadqiqot rahbari tomonidan sarasi ko'rsatilgan holda imzolanishi kerak. Tadqiqot rejasidan chetlanishlar tadqiqotning birlamchi natijalari bilan saqlanishi kerak.

Tadqiqot rejasi quyidagi ma'lumotlarni o'z ichiga oladi, lekin ular bilan chegaralanib qolmaydi:

1. Tadqiqot, sinaluvchi va standart obyektlar haqida ma'lumot:
 - a) tadqiqotning to'liq nomi;
 - b) tadqiqotning ma'nosi va maqsadi;
 - c) (IUPAC) Xalqaro nazariy va amaliy kimyo birlashmasi nomenklaturasi, ((CAS) Amerika kimyo jamiyati) axborot xizmatining qayd etish raqami bo'yicha kodi yoki nomi orqali tekshiriluvchi obyektning tasvirlash, biologik parametrlari va shu kabilar;
 - d) ishlatiladigan standart (nazorat) obyekti.
2. Sinov markazi va xomiy haqida ma'lumot:
 - a) manzili ko'rsatilgan holda xomiy haqidagi ma'lumot;

b) tadqiqot o'tkazilishi ko'zda tutilgan barcha sinov markazlari va maydonchalarining nomi va manzili;

c) tadqiqot rahbarining ismi, sharifi va manzili;

d) javobgar tadqiqotchining ismi, sharifi, manzili va unga tadqiqot rahbari tomonidan bajarish uchun yuklatilgan tadqiqot bosqichlari.

3. Sanalar:

a) tadqiqot rahbari tomonidan tasdiqlangan tadqiqot rejasi sanasi. Tadqiqot rejasining sinov markazi rahbariyati va xomiy tomonidan tasdiqlangan sanasi;

b) tajribaning taxminiy boshlanish va tugallanish sanalari.

4. Sinov uslublari

Iqtisodiy hamqorlik va rivojlanish tashkiloti (OECD) tomonidan ishlab chiqilgan qo'llanmaning bo'limlaridan ko'chirmalar, boshqa qo'llanmalar va uslublar.

5. Boshqa muammolar:

6. Yozuvlar: saqlanishi kerak bo'lgan hamma yozuvlar va hujjatlarning ro'yxati.

Har bir tadqiqotga unikal identifikatsion raqam (kod) berilishi va ushbu tadqiqotga taalluqli barcha obyektlarga ham identifikatsion raqam (kod) berilishi shart. Tadqiqotlarda qo'llaniladigan barcha namunalar, kelib chiqishlarini tasdiqlash uchun identifikatsiya qilingan bo'lishi shart. Bunday identifikatsiya qilingan namunalar va tadqiqotlar kuzatilib turilishini amalga oshirishga imkon yaratadi.

Tadqiqotlar tadqiqot rejasi asosida amalga oshiriladi, olingan barcha natijalar o'z vaqtida, tez, aniq va ravon yozib borilishi, shu yozuvlarni yozgan xodim tomonidan sanasi ko'rsatilgan holda imzolanadi va kompyuterga to'g'ridan-to'g'ri kiritiladi (sana qo'yiladigan (elektron) imzo bo'lishi lozim).

Har bir tadqiqotdan so'ng yakuniy hisobot tayyorlanadi va tadqiqotlarda ishtiroq etgan javobgar tadqiqotchilar hamda ilmiy xodimlar hisobotlarini imzo va sana bilan tasdiqlaydilar.

Yakuniy hisobot quyidagi ma'lumotlarni o'z ichiga oladi, lekin ular bilan chegaralanmasligi kerak:

1. Tadqiqot, sinaluvchi va standart obyektlar bo'yicha identifikatsion ma'lumotlar;

a) kengaytirilgan nomlanishi;

b) tekshiriluvchi obyektga tegishli identifikatsion ma'lumotlar – kod yoki nomlanishi (Nazariy va amaliy kimyo bo'yicha Xalqaro tashkilot nomenklaturasiga ko'ra (IUPAC), Amerika kimyo jamiyatining kimyoviy adabiyotlar bo'yicha axborot xizmatini ro'yxati raqami bo'yicha (CAS), biologik xarakteristikalar va boshqalar);

c) standart obyektning nomlanishi;

d) sinaluvchi obyektning tozaligi, turg'unligi va bir xilligini o'z ichiga olgan xarakteristikasi.

2. Homiy va sinov markazi haqida ma'lumot:

a) homiyrning nomi va manzili;

b) tadqiqotda ishtirok etuvchi sinov markazlari va maydonchalarining nomi, manzili;

c) tadqiqot rahbarining familiyasi, ismi, otasining ismi va manzili;

d) javobgar tadqiqotchi(lar)ning familiyasi, ismi, otasining ismi va manzili hamda unga bajarish uchun topshirilgan tadqiqot bosqichlari;

f) yakuniy hisobotga hisobotlari kiritilgan ilmiy xodimlarning familiyasi, ismi, otasini ismi va manzili.

3. Tajribaning boshlanish va yakunlanish sanalari.

4. Sifatni ta'minlash bo'yicha inspektorlarning hisoboti o'tkazilgan tekshiruvlar turlari va sanalari to'g'risada, tekshiruvdan o'tgan tadqiqot bosqichlari, tadqiqot rahbari va javobgar tadqiqotchi(lar)ga taqdim etilgan sanasi ko'rsatilgan tekshirav natijalarini o'z ichiga oladi.

5. Tadqiqot materiallari va uslublari:

a) tadqiqotlarda ishlatiladigan materiallar va uslublarning tasnifi;

b) tadqiqotda ishlatilgan iqtisodiy hamkorlik va rivojlanish tashkilotining (OECD) uslubiy qo'llanmasidan yoki boshqa rasmiy qo'llanmalar va uslubiy hujjatlardan olingan axborot ma'lumotlar.

6. Natijalar:

a) natijalarning qisqacha mazmuni;

b) tadqiqot rejasini bajarishda olingan barcha ma'lumot va natijalar;

c) olingan ma'lumotlarning hisob-kitobi va statistik ishlovini o'z ichiga olgan natijalarni taqdimoti;

d) natijalarni baholash va muhokamasi, ma'lumotlar, xulosalar.

7. Saqlash

Tadqiqot rejasi, sinaluvchi va standart obyektlarning namunalari, birlamchi ma'lumotlar va yakuniy hisobotlarni yaxshi sharoitlarda saqlanishini ta'minlovchi joy belgilanadi.

17.5. Hujjatlar va materiallarni saqlash

Arxivda belgilangan muddat mobaynida katalogga kiritilgan holda quyidagi hujjatlar va materiallar saqlanadi:

a) tadqiqot rejasi, birlamchi ma'lumotlar, sinaluvchi yoki standart obyektlarning namunalari, har bir tadqiqotning yakuniy hisobotlari;

b) sifatni ta'minlash dasturi bo'yicha bajarilgan tekshiruvlar materiallari hamda asosiy reja-chizma;

c) xodimlarning ma'lumoti, tayyorgarligi, malakasi va ish tajribasi haqidagi ma'lumotlar;

d) asbob-uskunalarining xizmati va kalibrovkasi bo'yicha yozma hujjatlar va hisobotlar;

e) kompyuterlashtirilgan tizimlarning validatsiyasi bo'yicha hujjatlar;

f) barcha standart operatsion protseduralarning tarixiy fayllari;

g) tashqi muhit va tadqiqot o'tqaziladigan joylar parametrlarini monitoringi to'g'risidagi yozma hujjatlar. Agar materiallarni saqlash muddati belgilanmagan bo'lsa, u holda tadqiqot materiallarini haqiqiy (doimiy) saqlanish joyi belgilangan va ro'yxatga olingan bo'ladi. Sinaluvchi va standart obyektlarni belgilangan saqlash muddatigacha yo'q qilish sabablari tushintirilgan (izohlangan) bo'lishi lozim. Tekshiriluvchi va standart obyektlar, sifati ularni ishlatish mumkin bo'lgunga qadar saqlanadi (obyektlarni saqlash bo'yicha yo'riqnomaga asoslangan holda).

Arxivdan foydalanish faqatgina sinov markazi rahbariyatining ruxsati bilan amalga oshiriladi. Agar arxiv joylashgan sinov markazi

yoki tashkilot faoliyatini to'xtatsa yoki bankrot deb e'lon qilinsa va huquqiy davomchisi bo'lmasa, u holda arxiv materiallari tadqiqot(lar) homiy(lar)ini arxiviga topshiriladi.

Mavzu yuzasidan savollar

1. *Sinov markazlar qanday tashkil etiladi?*
2. *Sinov markazining tashkiliy tuzilishi va xodimlari vazifasi nima?*
3. *Sifatni ta'minlash dasturini ayting.*
4. *Tadqiqot o'tqazish uchun mo'ljallangan xonalar qanday?*
5. *Sinaluvchi va standarti obyektlarni qabul qilish, ishlov berish, namunalarni tanlab olish va saqlash nima?*
6. *Standart operations protseduralar nima?*
7. *Tadqiqot rejasi, tadqiqotni o'tkazish va olingan natijalarini ayting.*
8. *Yozma materiallar (hujjatlar) va materiallar qanday saqlanadi?*

Adabiyotlar ro'yxati

1. Стандартизация и контроль качества лекарственных средств : Учебное пособие / Н.А. Тюкавкиной, А.С. Берлянд, Т.Е. Элизарова и др. ; Под ред. Н.А. Тюкавкиной. –М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2008 г.-384с.
2. В.В. Береговых, Н.В. Иващенко, И.П. Рудакова, Н.В. Пятигорская, А.П. Мешковский, Н.А. Ляпунов. Управление качеством в фармацевтической промышленности. Учебное методическое пособие для слушателей факультета последипломного профессионального образования провизоров и специалистов по производству и контролю качества лекарственных средств. – М. : Издательский дом «Русский врач». -2004 г.-268с.
3. Международная фармакопея. Третье издание. Том. 2. Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов. Всемирная организация здравоохранения, Женева.-1983 г.-364 с.
4. Международная фармакопея. Третье издание. Том. 1. Общие методы анализа. Всемирная организация здравоохранения, Женева. -1981 г.-243с.
5. Федотов А.Е.. Основы GMP: Производства лекарственных средств. М.: АСИНКОМ, 2012 г. -583 с.
6. Комментарий к руководству европейского союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии: Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. / Под. ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, С.В. Максимова. –М.: Изд-во «Перо», 2014.-488с.
7. Краснов Е.А., Кадырова Т.В. Стандартизация лекарственных средств: Учебное пособие. – Томск, 2005. – 125 с.
8. Валидация аналитических методик для производителей лекарств: Типовое руководство предприятия по производству лекарственных средств / Под редакцией В.В. Береговых.- М.: Литтерра, 2008.-132с.

9. Йоахим Эрмер, Джон Х., Мак Б., Миллер. Валидация методик в фармацевтическом анализе. Примеры наилучших практик, 1-е изд.: Пер. с англ. - М.: Группа компаний ВИАЛЕК, 2013 г.-512с.

10. O'zbekiston respublikasi vazirlar mahkamasining 2014-yil 22-dekabr 352-sonli qarori «Dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish hamda ro'yxatdan o'tkazilganlik guvohnomasi berish tartibi to'g'risidagi nizomni tasdiqlash haqida»

MUNDARIJA

Kirish.....	3
Qisqartmalar.....	6

1 - BOB. DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASH KONSEPSIYASI, UNING ASOSIY YO'NALISHLARI VA BOSQICHLARI

1.1. Sifatni ta'minlash konsepsiyasi.....	10
1.2. Farmatsevtika sohasidagi sifat tizimi (FST).....	11
1.3. Sifatni ta'minlovchi elementlar.....	17
1.4. Sifatni nazorat qilish bo'limi (SNQB).....	31

2 - BOB. DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASHDA XALQARO STANDARTLAR

2.1. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (WHO).....	35
2.2. Insonlar uchun qo'llaniladigan dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazishga qo'yilgan texnik talablarni uyg'unlashtirish (garmonizatsiyalash) bo'yicha Xalqaro konferensiya (ICH).....	36
2.3. Standartlash bo'yicha xalqaro tashkilot (ISO)	40
2.4. Farmatsevtik inspeksiya (GMP bo'yicha inspektorlar) bo'yicha hamkorlik konvensiyasi (PIC).....	44
2.5. Yaxshi ishlab chiqarish amaliyoti - GMP - Good Manufacturing Practice.....	46

3 - BOB. FARMATSEVTIK MAHSULOTLARNI RO'YXATDAN O'TKAZISH. XALQARO TAJRIBA

3.1. Farmatsevtik mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish	51
3.2. AQSH da dori vositalarini qayd etish.....	57
3.3. Yevropa Hamdo'stlik davlatlarida farmatsevtik	

mahsulotlarni ro'yxatdan o'tkazish tartibi.....	58
3.4. Rossiya Federatsiyasida dori vositalarining sifatini nazorat etish va ro'yxatdan o'tkazish.....	61

4 - BOB. MAHALLIY VA CHET ELDAN KIRIB KELAYOTGAN DORI VOSITALARINI RO'YXATDAN O'TKAZISH TARTIBI

4.1. O'zbekiston Respublikasida dori vositalari va tibbiy buyumlarni ro'yxatdan o'tkazish tartibi.....	64
4.2. Dori vositalarini ro'yxatdan o'tkazish va ularni sotish uchun litsenziyani olish CTD formati.....	79
4.2.1. Dori moddasi uchun CTD formatning tarkibi.....	81
4.2.2. Dori preparati uchun CTD formatning tarkibi.....	82

5 - BOB. FARMATSEVTIK KORXONALARNING NAZORAT TAHLIL LABORATORIYALARIDA SIFATNI BOSHQARISH TIZIMI

5.1. Farmatsevtik ishlab chiqarish korxonalarida sifatni boshqarish.....	84
5.2. Sifatni nazorat qilish bo'limi faoliyatining tamoyillari.....	87
5.3. Nazorat tahlil laboratoriyalarida (dori vositalari sifatini nazorat qilish markazlari) dori vositalari sifatini nazorat qilish.....	90

6 - BOB. DORI VOSITALARINING SIFATINI TA'MINLASHDA QO'LLANILADIGAN TAHLIL USULLARINING TAVSIFI

6.1. Usulning aniqligi yoki to'g'riligi (accuracy) va o'zaro mos kelishi (precision).....	96
6.2. Usulning o'zgarmasligi (turg'unligi) yoki ishonchlilik (robustness or ruggedness).....	99
6.3. Usulning chiziqliligi va diapazoni (linearity u range),	

o'ziga xosligi yoki tanlanganligi (specificity, selectivity).....	99
6.4. Usulning sezgirligi (sensitivity) va analitik sohasi.....	100

7 - BOB. DORI VOSITALARINING SIFATINI TA'MINLASHDA QO'LLANILADIGAN TAHLIL USULLARIGA QO'YILGAN TALABLAR

7.1. Analitik usullarning ishlash qobiliyatini tekshirish	107
7.2. Analitik usullar attestatsiyasi (validatsiyasi).....	108
7.3. Analitik usullarga qo'yilgan talablar.....	113

8- BOB. DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASHDA QO'LLANILADIGAN ANALITIK ASBOBLAR KVALIFIKATSIYASI

8.1. Asboblarning kategoriyalari.....	121
---------------------------------------	-----

9 - BOB. DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASHDA INSTRUMENTAL TAHLIL USULLARINING QO'LLANILISHI. SUBSTANSIYALAR SIFATINI BAHOLASH

9.1. Substansiyalarning fizik xususiyatlari	127
9.2. Substansiyalarning sifatiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar va ularning tahlili.....	129
9.3. Substansiyalarning havfsizligiga ta'sir etuvchi ko'rsatkichlar va ularning tahlili.....	133

10- BOB. DORI VOSITALARINING HAYOTIY DAVRIDA SIFATINI TA'MINLASH

10.1. Dorilarning vositalarining hayotiy davri	139
10.2. Dorilarning preparati ishlab chiqish	141

11 - BOB. TABIIY XOMASHYODAN TAYYORLANGAN DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASH

11.1. Dastlabki xomashyo spetsifikatsiyasi.....	146
11.2. Fitopreparatlar tablili.....	149

12 - BOB. ME'YORIY HUJJATLARNI METROLOGIK EKPERTIZASINI TASHKIL QILISH VA O'TKAZISH TARTIBI

12.1. Metrologik ekspertizadan o'tishi kerak bo'lgan hujjatlar...	155
12.2. Metrologik ekspertizaning asosiy vazifalari.....	156
12.3. O'lchovlar aniqligiga qo'yilgan talablar.....	158

13 - BOB. STERIL DORI VOSITALARINI ISHLAB CHIQRISH JARAYONIDA SIFATINI TA'MINLASH

13.1. Steril mahsulotlarni ishlab chiqarish zonalar.....	160
13.2. Parenteral dori vositalari turlari.....	164
13.3. Inyeksion dori shakllari spetsifikatsiyasi.....	164
13.4. Suvning sifatiga qo'yilgan talablar.....	168

14 - BOB. JIHOZLAR TOZALIGI VA UNI ANIQLASHDA QO'LLANILADIGAN ANALITIK USULLAR

14.1. Jihozlar tozaligi va kontaminatsiya turlari.....	174
14.2. Jihozlarni tozalash usullari.....	175
14.3. Jihozlar tozaligini aniqlashda qo'llaniladigan analitik usullar.....	179
14.4. Jihozlar yuzasidagi kontaminantlar uchun maqbullik (приемлемост) mezonini aniqlash	186

15 - BOB. BOSHLANG'ICH VA QADOQLOV VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASH

15.1. Dori vositalarini ishlab chiqarishda boshlang'ich materiallar.....	193
---	-----

15.2. Dori vositalarini ishlab chiqarishda qadoglov materiallari.....	195
15.3. Namuna olish va tahlil qilish tartibi.....	196
15.4. Kirish nazoratini o'tkazish tartibi.....	198

16 - BOB. SPETSIFIKATSIYALAR

16.1. Spetsifikatsiyalar.....	201
16.2. Spetsifikatsiyalardan og'ishlar (chetga chiqishlar).....	204

17 - BOB. SINOV LABORATORIYALARIDA SIFATNI TA'MINLASH

17.1. Sinov markazlarining tashkiliy tuzilishi va xodimlari.....	211
17.2. Sifatni ta'minlash dasturi.....	215
17.3. Signaluvchi va standart obyektlarni qabul qilish, ishlov berish, namunalarni tanlab olish va saqlash.....	217
17.4. Standart operatsion jarayonlar.....	218
17.5. Hujjatlar va materiallarni saqlash.....	222
Adabiyotlar ro'yxati.....	224

**VILOYATXON NURULLABEKOVNA ABDULLABEKOVA
QUDRATILLA ASATULLAYEVICH UBAYDULLAYEV
AHMAD XO'JA NIG'MANOVICH YUNUS XO'JAYEV**

DORI VOSITALARI SIFATINI TA'MINLASH

Muharrir	<i>Xudoyberdi Po'latxo'jayev</i>
Rassom	<i>Akmalxo'ja Zaynidinov</i>
Sahifalovchi	<i>Zoxidxo'ja Po'latxo'jayev</i>
Musahhih	<i>Boxodir Tuyogov</i>

Nashriyot litsenziyasi AI № 111, 10.05.2011-y

Bosishga 08.10.2016-yilda ruxsat etildi.

Qog'oz bichimi 60×84 1/16; Nashr tabog'i 14,5. Shartli bosma taboq 14.5

Shartnoma 19/10. Adadi 50

Buyurtma №36–29

«**YANGI NASHR**» nashriyoti.

100115 Toshkent Chilonzor ko'chasi, 1 uy.

«**ADAD PLYUS**» MCHJ bosmaxonasida
chop etildi. Toshkent sh. Bunyodkor ko'chasi, 28-uy