

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМХІМІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

**Якість, стандартизація та**

**сертифікація ліків**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

до семінарських занять та самостійної роботи

для слухачів курсів спеціалізації провізорів зі спеціальності

«Організація та управління фармацією»

Запоріжжя

2020

**УДК 615.2/3.07(075.8)**

**Є 70**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
(протокол № від « » 2020 р.)  
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

**Автори:**

Єренко О. К., Берест Г. Г.

**Рецензенти:**

**Александрова Катерина Вячеславівна** – завідувача кафедрою біологічної хімії Запорізького державного медичного університету, доктор хімічних наук, професор.

**Білай Іван Михайлович** –завідуючий кафедрою клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ Запорізького державного медичного університету, доктор медичних наук, професор.

**Єренко О.К.**

Є 70

Якість, стандартизація та сертифікація ліків : навчальний посібник до семінарських занять та самостійної роботи для слухачів курсів спеціалізації провізорів зі спеціальності «Організація та управління фармацією» / О. К. Єренко, Г. Г. Берест. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. – 139 с.

Навчальний посібник «Якість, стандартизація та сертифікація ліків» до семінарських занять та самостійної роботи для слухачів курсів спеціалізації провізорів зі спеціальності «Організація та управління фармацією» складений відповідно вимог до освітньо-професійного рівня підготовки спеціаліста на вторинній спеціалізації «Організація і управління фармацією» та робочої інтегрованої програми підготовки провізорів спеціалістів (вторинна спеціалізація) галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» спеціалізації «Організація і управління фармацією».

**УДК 615.2/3.07(075.8)**

©Єренко О.К., Берест Г.Г., 2020.

©Запорізький державний медичний університет, 2020.

## ЗМІСТ

Вступ	4
Тема 1 сем. заняття: Контроль якості лікарських засобів на етапах зберігання, оптової та роздрібною реалізації	5
Тема 2 сем. заняття: Проблеми якості та фальсифікації лікарських засобів	21
Тема 1 сам. роботи: Критерії якості ліків. Державний контроль якості лікарських засобів	41
Тема 2 сам. роботи: Міжнародний досвід управління якістю у фармацевтичній галузі	51
Тема 3 сам. роботи: Належні практики та їх впровадження в Україні	65
Тема 4 сам. роботи: Ліцензування та сертифікація у забезпеченні якості лікарських засобів	79
Тема 5 сам. роботи: ДФУ як головний нормативний документ з якості лікарських засобів в Україні	94
Тема 6 сам. роботи: Вимоги до якості різних видів лікарських форм	105
Тема 7 сам. роботи: Вимоги до якості гомеопатичних лікарських засобів	113
Тема 8 сам. роботи: Контроль та забезпечення якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки	124
Рекомендована література	137

## ВСТУП

Сучасна фармацевтична освіта являє собою комплексну систему підготовки фармацевтичних кадрів, що реалізується шляхом постійного поповнення, а також вдосконалення професійних знань. Важливим елементом фармацевтичної освіти є післядипломне навчання, яке передбачає забезпечення високого рівня кваліфікації та підвищення професійної майстерності провізорів. Одним із видів післядипломного навчання є спеціалізація. Робота майбутнього провізора – організатора на будь якій посаді потребує досконале знання багатьох розділів якості, стандартизації та сертифікації ліків для успішної професійної діяльності.

Завдання дисципліни «Якість, стандартизація та сертифікація ліків» - ознайомлення провізорів з сучасною методологією створення лікарських препаратів, з правилами державної реєстрації, сертифікації, стандартизації і контролю якості лікарських засобів на основі загальних та індивідуальних особливостей субстанцій, а також вимог Державної фармакопеї України і міжнародних стандартів якості.

Провізорська спеціальність «Організація та управління фармацією» передбачає здійснення діяльності в сфері стандартизації та контролю якості лікарських засобів в умовах аптек, промислових фармацевтичних підприємств, контрольно-аналітичних лабораторій тощо. Тому вивчення дисципліни «Якість, стандартизація та сертифікація ліків» під час спеціалізації провізорів зазначеної спеціальності сприяє зростанню їх професійного рівня та дозволяє більш компетентно вирішувати фахові завдання в галузі забезпечення населення, а також лікувально-профілактичних закладів якісними та ефективними лікарськими засобами.

## Семінарські заняття

### **Тема 1: Контроль якості лікарських засобів на етапах зберігання, оптової та роздрібної реалізації**

**Мета заняття:** вивчити та систематизувати основні принципи зберігання ЛЗ, вхідного контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної реалізації; ознайомитися з нормативною базою системи вхідного контролю якості лікарських засобів в фармацевтичній галузі.

**Форма та тривалість заняття:** семінарське (2 години)

### **Питання для контролю знань**

1. Структура документу та термінологічні поняття, що вводяться наказом МОЗ України № 677 від 29.09.2014 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі».
2. Організація та проведення вхідного контролю якості лікарських засобів в аптеках (роздрібна торгівля).
3. Організація та проведення контролю якості лікарських засобів під час оптової торгівлі.
4. Державний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі.

### **Інформаційний матеріал**

***Визначення та загальні терміни щодо якості лікарських засобів.***

***Лікарські засоби*** - особливий продукт виробництва, призначенні для приймання хворими людьми з певними патологічними відхиленнями. Рівень якості лікарських засобів не може бути визначений споживачем. Цей обов'язок покладений на фахівцев, що працюють у фармацевтичній галузі та органів державного контролю. Якість лікарських засобів відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» визначається як сукупність властивостей, які надають їм здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством.

Вимоги до показників якості лікарського засобу, а також методи їх випробувань встановлені у Державній Фармакопеї України та методах контролю якості, затверджених під час державної реєстрації лікарських засобів в Україні. Кінцеве споживання лікарського засоба здійснюється пацієнтами на стаціонарних або амбулаторних умовах. Тому головною метою забезпечення якості є задоволення потреб пацієнта до ефективності, безпеки, якості і інформації щодо лікарського засоба.

Нормативний документ, що регламентує порядок контролю якості лікарських засобів є наказ МОЗ України від 29.09.2014 № 677 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі».

Порядок регламентує порядок проведення вхідного контролю якості лікарських засобів суб'єктами господарської діяльності, які мають ліцензії на право оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, та державного контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі.

Вхідний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі здійснюється за допомогою візуальних методів уповноваженими особами суб'єктів господарської діяльності, які мають ліцензії на право оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами.

Державний контроль якості лікарських засобів під час їх оптової та роздрібної торгівлі здійснюється центральним органом виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, та його територіальними органами. Центральний орган виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу,

у процесі виконання покладених на нього завдань взаємодіє з уповноваженими лабораторіями, а також з іншими лабораторіями, які не залежні від виробників, розробників та дистриб'юторів. Державний контроль якості лікарських засобів під час їх оптової та роздрібної торгівлі здійснюється центральним органом виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів.

Забороняється торгівля неякісними лікарськими засобами; лікарськими засобами, обіг яких заборонено в Україні; лікарськими засобами, незареєстрованими в Україні; лікарськими засобами без сертифіката якості серії лікарського засобу; лікарськими засобами, які не пройшли державний контроль при ввезенні в Україну (для лікарських засобів іноземного виробництва); медичними імунобіологічними препаратами (далі - МІБП), які не пройшли державний контроль; лікарськими засобами, термін придатності яких минув. Суб'єкт господарювання протягом трьох років повинен зберігати та у разі потреби надавати територіальним органам центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості для перевірок документи, що підтверджують закупівлю, зберігання, транспортування, торгівлю, знищення або утилізацію лікарських засобів. Суб'єкт господарювання зобов'язаний створити ефективну систему якості лікарських засобів із затвердженим планом термінових дій, з визначенням заходів, які забезпечують виконання наказів МОЗ України та/або розпоряджень центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості.

Зміст термінів, визначається Законами України «Про лікарські засоби», «Основи законодавства України про охорону здоров'я».

***Загальні вимоги до організації зберігання лікарських засобів у приміщеннях ЛПЗ, призначених для зберігання лікарських засобів.***

1. Лікарські засоби слід зберігати окремо за фармакологічними групами залежно від способу їх введення, з урахуванням їх фізико-хімічних

властивостей, відповідно до вимог інструкції про застосування лікарських засобів.

2. Наркотичні засоби, психотропні речовини та прекурсори зберігають в ЛПЗ відповідно до вимог нормативно-правових актів, які регулюють їх обіг в Україні.

3. Лікарські засоби слід розташовувати на стелажах, у шафах або холодильниках, а за потреби - на піддонах, підтоварниках; отруйні лікарські засоби зберігають у металевій шафі під замком. Лікарські засоби, які закупаються за бюджетні кошти, зберігати на окремій полиці/шафі, з відповідним маркуванням.

4. Лікарські засоби одного найменування та дози під час зберігання розташовують з урахуванням залишкового терміну придатності таким чином, щоб забезпечити першочергове використання лікарських засобів з меншим терміном придатності.

5. У процесі зберігання необхідно постійно проводити суцільний візуальний контроль стану тари, зовнішнього вигляду лікарських засобів та контроль за дотриманням умов зберігання лікарських засобів.

6. У разі пошкодження тари негайно усувають дефекти. Перекладання, переливання в іншу тару, розфасування або розважування лікарських засобів, заміна їх етикеток в ЛПЗ забороняється.

7. У разі зміни зовнішнього вигляду лікарських засобів та/або виникнення сумніву щодо якості лікарських засобів, уповноважена особа відбирає зразки сумнівних лікарських засобів та направляє їх до територіального органу Держлікслужби за місцем розташування ЛПЗ для проведення лабораторних досліджень якості лікарських засобів разом із супровідними документами.

8. На час проведення таких досліджень, до остаточного вирішення питання про їх якість, серії сумнівних лікарських засобів перебувають у спеціально відведеній, чітко визначеній, промаркованій карантинній зоні (приміщенні), окремо від іншої продукції, з позначенням «Карантин» із



зазначенням причин вилучення з обігу та дати переміщення, підпису уповноваженої особи.

9. До медичного застосування такі лікарські засоби можуть бути повернені тільки після отримання позитивного висновку щодо їх якості від Держлікслужби чи її територіального органу, крім лікарських засобів, термін придатності яких минув. Уповноважена особа, отримавши позитивний висновок щодо якості, повертає лікарські засоби до використання після проведення повторного візуального контролю. Проведення повторної оцінки якості оформлюється письмово.

10. У разі отримання негативного висновку від Держлікслужби чи її територіального органу лікарський засіб знищується згідно з [Правилами утилізації та знищення лікарських засобів](#), затвердженими наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24 квітня 2015 року № 242, зареєстрованими у Міністерстві юстиції України 18 травня 2015 року за № 550/26995.

11. Усі лікарські засоби мають зберігатися в упаковці виробника відповідно до вимог, зазначених в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

12. Не допускається сумісне зберігання лікарських засобів із реактивами, біологічним матеріалом тощо в одному холодильнику.

#### ***Порядок організації зберігання лікарських засобів у відділеннях ЛПЗ.***

1. Лікарські засоби для їх подальшого медичного застосування отримує головна/старша медична сестра відділення ЛПЗ в уповноваженої особи, відповідальної за якість лікарських засобів, яку призначено наказом керівника ЛПЗ, за відповідно оформленими документами.

2. Зберігання лікарських засобів у відділеннях ЛПЗ (маніпуляційний кабінет, медичний пост тощо) проводиться з урахуванням способу введення та з дотриманням вимог інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

3. Наркотичні засоби, психотропні речовини та прекурсори зберігаються відповідно до вимог нормативно-правових актів, які регулюють їх обіг в Україні.

4. Забороняється виготовлення, розфасування, заміна етикеток, перекладання лікарських засобів.

5. За потреби допускається порушення упаковки виробника медичним персоналом ЛПЗ з обов'язковим зазначенням на новоствореній упаковці назви, серії, дозування, терміну придатності, виробника лікарського засобу, умов зберігання та власного підпису особи, яка створила упаковку.

6. Перевірка дотримання умов зберігання лікарських засобів та додержання вимог законодавства щодо якості лікарських засобів у відділеннях проводиться уповноваженою особою ЛПЗ не менше одного разу на місяць, про що роблять запис у відповідному журналі.

***Організація проведення вхідного контролю якості лікарських засобів в аптеках (роздрібна реалізація).***

Вхідний контроль якості лікарських засобів в аптеках здійснює особа, призначена наказом керівника суб'єкта, відповідальна за якість лікарських засобів, які надходять в аптеку (уповноважена особа). Уповноважена особа повинна мати вищу або середню фармацевтичну освіту. Її прізвище, контактний телефон та форму зв'язку (телефон, факс, електронна пошта) слід повідомити територіальній інспекції. До компетенції уповноваженої особи належить підготовка та оформлення висновку щодо результатів вхідного контролю якості серій лікарських засобів з відміткою про передачу їх до реалізації.

*Порядок проведення вхідного контролю якості лікарських засобів, які надходять в аптеку:*

- Закуповувати і одержувати лікарські засоби слід тільки в суб'єктів, які мають діючі ліцензії на провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів. Копії таких ліцензій додаються до угод про

постачання і зберігаються у завідувача аптеки чи уповноваженої особи з усім комплектом документів.

- Вхідний контроль проводиться у місці приймання продукції. Одержані аптекою лікарські засоби повинні пройти візуальний контроль уповноваженою особою. До одержання письмового висновку уповноваженої особи торгівля одержаними лікарськими засобами забороняється.

- Уповноважена особа здійснює наявність та перевірку супровідних документів, а саме:

- накладної з визначення найменування, дозування, лікарської форми, номера серії, терміну придатності, кількості, назви виробника;

- сертифікату якості ЛЗ, що видаються виробником. У разі імпортованих ЛЗ-імпортером (виробником або особою, що представляє виробника на території України);

- висновку про якість ввезених в Україну ЛЗ (для іноземних ЛЗ);

- висновку про відповідність МІБП вимогам державних і міжнародних стандартів (для імунобіологічних препаратів).

Суб'єкт господарювання протягом трьох років повинен зберігати та у разі потреби надавати територіальним органам виконавчої влади. Що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки ЛЗ для перевірок документи, що підтверджують закупівлю, зберігання, транспортування, торгівлю, знищення або утилізацію ЛЗ.

Також перевіряються групова тара, зовнішня (вторинна) та внутрішня (первинна) упаковки, маркування, листок-вкладка, зовнішній вигляд без розкриття упаковки на цілісність, однорідність, наявність пошкоджень, якість пакувальних матеріалів. При потребі якщо виникла підозра щодо якості, лікарські засоби перевіряються з розкриттям упаковок стосовно розмірів, форми, кольору, однорідності, кількості одиниць в упаковці, наявності забруднень.

- При позитивному результаті вхідного контролю уповноважена особа передає одержані серії лікарських засобів в реалізацію.
- При негативному результаті уповноважена особа складає акт про виявлені дефекти, який є підставою для повернення партії постачальнику. Копія акта разом із копіями прибуткової (видаткової) накладної, сертифіката якості серії лікарського засобу, що видається виробником у десятиденний строк (якщо інше не передбачено) подається до територіального органу центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу.
- У разі виникнення сумніву щодо якості лікарських засобів при виконанні візуального контролю уповноважена особа відбирає зразки сумнівних лікарських засобів та направляє їх у територіальний орган центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, для проведення лабораторних досліджень якості лікарських засобів. На час проведення таких досліджень до остаточного вирішення питання про їх якість серії сумнівних лікарських засобів перебувають в спеціально відведеній, чітко визначеній, промаркованій карантинній зоні (приміщенні), окремо від іншої продукції, з позначенням «Карантин» із зазначенням причин вилучення з обігу та дати переміщення.

***Організація проведення контролю якості лікарських засобів у суб'єктів господарювання, які мають ліцензії на провадження господарської діяльності з оптової торгівлі лікарськими засобами.***

Кожен суб'єкт господарської діяльності, який займається оптовою торгівлею лікарськими засобами, повинен забезпечити проведення вхідного контролю якості лікарських засобів і мати вповноважену особу.

Порядок проведення вхідного контролю якості лікарських засобів, які надходять до суб'єкта господарювання, що провадить господарську діяльність з оптової торгівлі лікарськими засобами:

1) закуповувати й одержувати лікарські засоби слід тільки в суб'єктів господарювання, які мають ліцензії на провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів. Копії таких ліцензій додаються до договорів про постачання (для постачальників - резидентів) і зберігаються у суб'єкта господарювання протягом трьох років;

2) вхідний контроль проводиться у місці приймання продукції. Одержані серії лікарських засобів повинні пройти вхідний контроль уповноваженою особою. До одержання від уповноваженої особи письмового висновку вхідного контролю якості торгівля отриманими лікарськими засобами забороняється;

3) уповноважена особа перевіряє відповідність одержаних лікарських засобів супровідним документам щодо кількості, дозування, номерів серій, термінів придатності, реєстраційного статусу, найменування, лікарської форми, виробника. Кожна серія лікарських засобів повинна супроводжуватися копіями сертифіката якості, що видається виробником (для імпортованих лікарських засобів - імпортером (виробником або особою, що представляє виробника лікарських засобів на території України)), висновку про якість ввезеного в Україну лікарського засобу (для лікарських засобів іноземного виробництва), висновку про відповідність МІБП вимогам державних і державних і міжнародних стандартів (для медичних імунобіологічних препаратів), завіреними печаткою останнього постачальника;

4) групова тара, зовнішня (вторинна) та внутрішня (первинна) упаковки, маркування, інструкція для медичного застосування лікарського засобу, зовнішній вигляд без розкриття упаковки перевіряються на цілісність, однорідність, наявність пошкоджень, якість пакувальних матеріалів. При потребі лікарські засоби перевіряються з розкриттям упаковок щодо розмірів, форми, кольору, однорідності, кількості одиниць в упаковці, наявності забруднень;

5) при позитивному результаті вхідного контролю уповноважена особа дає дозвіл на випуск (реалізацію) одержаних серій лікарських засобів;

6) при негативному результаті уповноважена особа складає акт про виявлені дефекти, який є підставою для повернення партії постачальнику. Копія акта разом із копіями прибуткової (видаткової) накладної, сертифіката якості серії лікарського засобу, що видається виробником (для імпортованих лікарських засобів - імпортером (виробником або особою, що представляє виробника лікарських засобів на території України)), висновку про якість ввезеного в Україну лікарського засобу (для лікарських засобів іноземного виробництва), висновку про відповідність МІБП вимогам державних і державних і міжнародних стандартів (для медичних імунобіологічних препаратів) у десятиденний строк (якщо інше не передбачено рішенням центрального органу виконавчої влади подається до територіального органу центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу;

7) у разі виникнення сумніву щодо якості лікарських засобів при виконанні візуального контролю уповноважена особа відбирає зразки сумнівних лікарських засобів та направляє їх до територіального органу центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю. На час проведення таких досліджень до остаточного

вирішення питання про їх якість серії сумнівних лікарських засобів перебувають в спеціально відведеній, чітко визначеній, промаркованій карантинній зоні (приміщенні), окремо від іншої продукції, з позначенням «Карантин» із зазначенням причин вилучення з обігу та дати переміщення.

***Державний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі.***

Контроль якості-частина системи управління якістю, яка пов'язана з проведенням випробувань, із процедурами організації, документуваннями видачі дозвілу на випуск, які гарантують якість лікарських засобів.

Під державним контролем якості лікарських засобів розуміють сукупність організаційних та правових заходів, спрямованих на додержання суб'єктами господарської діяльності незалежно від форм власності вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

Забезпечення якості перебуває під безпосереднім контролем держави. Держава гарантує безпечність, ефективність та якість лікарських засобів на всіх етапах їх життєвого циклу: розробки, доклінічного вивчення, клінічних випробувань, виробництва, оптової та роздрібною реалізації. Згідно з чинним законодавством України, спеціальним органом державного контролю якості лікарських засобів є Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба України).

Держлікслужба України утворена відповідно до постанови КМУ від 10.09.2014р. № 442 «Про оптимізацію системи центральних органів виконавчої влади». Діяльність Держлікслужби України координується КМУ через МОЗ та здійснюється відповідно до Положення, затвердженого постановою КМУ від 12.08.2015р. № 647.

Державний контроль якості лікарських засобів здійснюється відповідно до Законів України «Про лікарські засоби», «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності», Порядку відбору зразків лікарських засобів для лабораторного аналізу під час здійснення державного контролю якості лікарських засобів (затвердженого постановою

Кабінету Міністрів України від 03 лютого 2010 року № 260), Порядок встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України (затвердженого наказом МОЗ України від 22 листопада 2011 року № 809).

Під час інспектування суб'єктів господарювання державні інспектори територіальних інспекцій на місці здійснюють перевірку додержання вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів та вибіркового візуального контролю лікарських засобів.

Відбір зразків лікарських засобів для здійснення їх лабораторного аналізу оформляється актом відбору зразків установленої форми. Відбору підлягають у першу чергу лікарські засоби, що виготовляються (в умовах аптеки), зберігаються, транспортуються та реалізуються з порушенням діючих норм і правил, та в разі виникнення сумніву щодо їх якості.

Лабораторне дослідження якості лікарських засобів здійснюється підпорядкованими або уповноваженими лабораторіями на підставі направлень центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів чи на підставі звернень суб'єктів господарювання до центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів.

Кількість упаковок, які відбираються для проведення лабораторного контролю, повинна бути достатньою для проведення трьох повних аналізів (але не менше двох упаковок) за показниками якості, що перевіряються. Відбір зразків лікарських засобів для лабораторного контролю оформляють актом.

Крім загальних показників якості, що контролюються («Опис», «Упаковка», «Маркування», за можливості - ідентифікація), для одержання об'єктивного висновку щодо якості лікарського засобу перевіряються додаткові показники якості:



- Аерозолі - перевірка упаковки на герметичність, визначення середньої маси препарату в одній дозі, визначення відсотка виходу вмісту упаковки.

- Гранули - розмір, розпад, вміст вологи, маса вмісту упаковки.

- Капсули - визначення середньої маси, середньої маси вмісту капсул, відхилення від середньої маси, розпад.

- Мазі - однорідність, номінальна маса, рН (за вказівки останнього показника в МКЯ), маса вмісту упаковки.

- Настоянки - вміст спирту, об'єм умісту флакона (чи іншої упаковки згідно з МКЯ), сухий залишок, важкі метали.

- Супозиторії - визначення середньої маси, відхилення від середньої маси, температура топлення (час розчинення).

- Суспензії - маса (об'єм) умісту упаковки, рН.

- Таблетки - час розпаду, середня маса, відхилення від середньої маси.

- Екстракти - вміст спирту, маса вмісту упаковки, важкі метали, сухий залишок, вміст вологи.

- Сироп - маса (об'єм) вмісту упаковки, рН, питома вага, кількісний вміст цукру (при вказівці останнього показника в МКЯ).

- Ін'єкційні лікарські форми, очні краплі підлягають перевірці згідно з вимогами МКЯ на тотожність, колірність, прозорість, рН розчину, номінальний об'єм, відсутність у них механічних включень (останній показник виконується тільки за наявності необхідної кількості зразка лікарського засобу згідно з номативною документацією).

Кожну серію лікарської рослинної сировини «ангро» і в розфасованому вигляді (незалежно від заводу - виробника, заготівника та постачальника) контролюють на тотожність (ідентичність), здрібнювання, ефірні олії, рН (за наявності останнього показника в МКЯ), вміст вологи, наявність домішок, зараження амбарними шкідниками, вміст радіонуклідів. Брикети, крім того, перевіряються на міцність та розпад.

У разі надходження від територіальних органів центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, термінових повідомлень про невідповідність якості лікарських засобів центральний орган виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, вживає заходів згідно з [Порядком встановлення заборони \(тимчасової заборони\) та поновлення обігу лікарських засобів на території України](#), затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 22 листопада 2011 року № 809, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 30 січня 2012 року за № 126/20439.

У разі встановлення тимчасової заборони (заборони) обігу лікарського засобу суб'єкти господарювання повинні у строк, визначений у розпорядженні про встановлення тимчасової заборони (заборони) обігу, вжити заходів щодо виконання встановлених таким розпорядженням вимог.

### **Ситуаційні завдання**

**Завдання 1.** При виконанні візуального контролю якості в уповноваженої особи аптеки виникли сумніви щодо якості одержаних від постачальника лікарських засобів. Які подальші дії повинна вжити уповноважена особа?

**Завдання 2.** При проведенні вхідного контролю якості одержаних від постачальника лікарських засобів, уповноважена особа аптеки виявила лікарські засоби, обіг яких заборонено в Україні. Які подальші дії уповноваженої особи?

### **Приклад розв'язання ситуаційного завдання**

**Завдання.** При виконанні візуального контролю якості в уповноваженої особи аптеки виникли сумніви щодо якості одержаних від постачальника лікарських засобів. Які подальші дії повинна вжити уповноважена особа?

Відповідь: Відібрати зразки лікарських засобів, якість яких викликала сумнів, направити їх до територіального органу виконавчої влади з контролю

якості для проведення лабораторних досліджень. Помістити лікарські засоби в карантинну зону.

### Тестовий контроль

1. Препарат, який навмисно оформлений етикеткою, яка неправильно вказує на достовірність препарату і / або виробника має назву:

- A. Неякісний препарат
- B. Фальсифікований препарат
- C. Незареєстрований препарат
- D. Нелегальний препарат
- E. Нестандартизований препарат

2. Згідно вимог чинного законодавства закуповувати та одержувати лікарські засоби дозволяється від суб'єктів господарювання, які:

- A. Мають діючі ліцензії на право виробництва, оптової торгівлі
- B. Мають ліцензію на медичну практику
- C. Мають діючу ліцензію на право виробництва
- D. Мають ліцензію на оптову торгівлю
- E. Мають ліцензію на перевезення

3. Згідно вимог чинного законодавства вхідний контроль якості в аптечних закладах здійснює:

- A. незалежний експерт з захисту прав споживача
- B. провізор-аналітик лабораторії Держлікслужби
- C. уповноважена особа аптеки
- D. інспектор територіального органу Держлікслужби
- E. представник органів місцевого самоврядування

4. Що регламентує стандарт GPP?

- A. Належну лабораторну практику
- B. Належну практику дистрибуції
- C. Належну аптечну практику
- D. Належну практику зберігання
- E. Належну клінічну практику

5. Суб'єкт господарювання повинен зберігати та у разі потреби надавати для перевірок документи, що підтверджують закупівлю, зберігання, торгівлю, знищення лікарських засобів:

- A. Протягом трьох місяців
- B. Протягом трьох років
- C. Протягом десяти років
- D. Протягом одного року
- E. Має право не зберігати документи

6. Назвіть заклад у фармацевтичній галузі, який застосовує у своїй діяльності стандарт GDP?

- A. Аптеки
- B. Оптові фірми
- C. Контрольно-аналітичні лабораторії
- D. Заклади громадського харчування
- E. Товариство захисту прав споживачів

7. Яка освіта повинна бути у уповноваженої особи аптечного закладу, що розташований у місті:

- A. Вища медична освіта
- B. Повна загальна середня освіта
- C. Вища фармацевтична освіта
- D. Вища або середня фармацевтична освіта
- E. Вища юридична освіта

8. Який міжнародний стандарт різних видів фармацевтичної діяльності є сукупністю правил і вимог до дистрибуції, дотримання яких забезпечує якість лікарських засобів у процесі управління та організації їх оптової реалізації на всіх її етапах?

- A. GDP (Good Distribution Practice)
- B. GPP (Good Pharmaceutical Practice)
- C. GCP (Good Clinical Practice)
- D. GLP ( Good Laboratory Practice)

E. GMP (Good Manufacturing Practice)

9. За допомогою яких методів уповноважена особа здійснює вхідний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною реалізації?

- A. Візуального контролю
- B. Хімічного аналізу
- C. Фізико-хімічного аналізу
- D. Фізичного та фізико-хімічного аналізу
- E. Хімічного та фізико-хімічного аналізу

10. Наказ МОЗ України від 29.09.2014 р. №677 регламентує:

- A. Порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі
- B. Порядок проведення внутрішньо аптечного контролю екстемпоральних лікарських засобів
- C. Здійснення кількісного визначення лікарських засобів
- D. Порядок заборони (зупинення) та вилучення з вилучення з обігу лікарських засобів
- E. Здійснення контролю якості лікарської рослинної сировини та лікарських засобів рослинного походження

## **Тема 2: Проблеми якості та фальсифікації лікарських засобів**

**Мета заняття:** узагальнити знання про фальсифікацію лікарських засобів, причини, що сприяють поширенню фальсифікованих лікарських засобів, наслідки впливу фальсифікованих лікарських засобів на здоров'я та життя людей.

**Форма та тривалість заняття:** семінарське (2 години)

### **Питання для контролю знань**

1. Основні види фальсифікації лікарських засобів.
2. Актуальність проблеми фальсифікації лікарських засобів у світі.

3. Причини, що сприяють поширенню фальсифікованих лікарських засобів.

4. Основні положення конвенції MEDICRIME.

### **Інформаційний матеріал**

*Історія виникнення та визначення поняття фальсифікованих і субстандартних лікарських засобів.*

**Фальсифікація** – від лат. «falsifico» – «підробляю» – це дії з корисливою метою, спрямовані на обман споживача шляхом підробки зареєстрованого знака у цілому.

Проблема фальсифікації лікарських засобів є однією з найактуальніших для світового фармацевтичного ринку, що є загальною як для країн з розвинутою економікою, так і для країн, які розвиваються. Тобто, фальсифікація лікарських засобів – проблема міжнародного масштабу.

Занепокоєння щодо якості ліків існує настільки ж давно, як і самі ліки. Документи, написані ще перед четвертим стріччям до н.е., попереджали про небезпеку фальсифікованих лікарських засобів.

В країнах Західної Європи підробка товарів під продукцію відомих фірм почала швидко розвиватись після закінчення Другої світової війни. Занепокоєння якістю ліків на світовому ринку було винесене на глобальний рівень після створення Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) в 1948 році.

В 1951 році Виконавчий комітет ВООЗ і Всесвітня асамблея охорони здоров'я прийняли резолюцію EB7.R79, яка рекомендувала використовувати більш уніфіковані методи контролю якості лікарських засобів в інтересах здоров'я людей і міжнародної торгівлі.

Що стосується саме фальсифікованих лікарських засобів, то на міжнародний рівень проблему вперше було винесено в 1982 році на Женевській нараді з питань світової торгівлі. З цього ж часу в Секретаріаті ВООЗ почала створюватися база даних, яка накопичувалась кілька років і дозволила зробити перші висновки стосовно груп і лікарських форм

препаратів, які найчастіше зазнають фальсифікації, і класифікувати їх за типами відхилення якості (рис. 2.1.).

25-29 листопада 1985 року Міжнародна конференція експертів по раціональному використанню лікарських засобів в Найробі (Кенія) рекомендувала ВООЗ разом з іншими міжнародними неурядовими організаціями, розглянути пропозицію про створення центру для формування банку даних та інформування урядів країн про природу походження і розповсюдження підробок. Фальсифікація лікарських засобів була охарактеризована як злочин, з яким мають боротися всі органи з контролю якості лікарських засобів, а „уряди повинні вжити необхідних заходів для запобігання фальсифікації ліків”.

В 1988 році на 41-й Всесвітній асамблеї охорони здоров'я ВООЗ прийняла резолюцію WHA 41.16, яка рекомендувала Генеральному директору ВООЗ прийняти програму для попередження експорту, імпорту і контрабанди помилково промаркованої, фальсифікованої та субстандартної фармацевтичної продукції, а у випадках порушення міжнародних договорів по лікарських засобах – співпрацювати з Генеральним секретарем Організації Об'єднаних Націй.

У відповідь на цю резолюцію з 1 по 3 квітня 1992 року в Женеві була проведена перша міжнародна нарада по фальсифікованим лікарським засобам, сумісно організована ВООЗ і Міжнародною Федерацією Асоціацій Фармацевтичних виробників (IFPMA), учасники якої погодились з таким визначенням:

***Фальсифікований лікарський засіб*** – це препарат, що навмисно неправильно промаркований відносно його справжності і/або походження. Фальсифікації можуть піддаватися як оригінальні препарати, так і дженерики, фальсифіковані препарати можуть містити правильні компоненти або недеklarовані компоненти, можуть не містити активних компонентів, або бути з неправильним вмістом активних компонентів або з підробленою упаковкою.

фальсифіковані лікарські засоби			
лікарські засоби, що не мають в своєму складі активних компонентів	лікарські засоби, що містять не декларовані компоненти	лікарські засоби, що містять правильні компоненти в належній кількості	лікарські засоби, що мають відхилення за кількісним вмістом активних компонентів

Рис. 2.1. Класифікація фальсифікованих лікарських засобів (за ВООЗ)

Також були проведені навчання інспекторів в різних країнах, симпозіум для працівників митниці, створено зразок навчальних курсів для експертів по виявленню фальсифікованих препаратів і головних фармацевтичних інспекторів по фальсифікованим препаратам та удосконалено базу даних ВООЗ (обмежено доступ до інформації до моменту повного її підтвердження).

Таким чином, усвідомивши всю небезпеку для здоров'я і життя споживачів, яку являє собою неконтрольований обіг фальсифікованих лікарських засобів, Всесвітня організація охорони здоров'я має стратегію по підвищенню рівня захисту суспільства від фальсифікованих лікарських засобів, розроблену з урахуванням багаторічного досвіду.

9 грудня 2010 року Комітетом Міністрів Ради Європи в Страсбурзі була прийнята Конвенція Ради Європи про протидію фальсифікації медичної продукції та подібні злочини, що загрожують охороні здоров'я (Конвенція MEDICRIME). Конвенція MEDICRIME стала першим міжнародним інструментом кримінального законодавства, що зобов'язує кожен державу-учасницю передбачити в національному законодавстві кримінальну відповідальність за умисне виробництво, постачання і торгівлю фальсифікованою медичною продукцією, активними речовинами, наповнювачами, компонентами, матеріалами та приладдям.

Конвенція MEDICRIME також забезпечує основу для національного і міжнародного співробітництва між різними секторами державного



управління, координації на національному рівні, захисту жертв і свідків злочинів, пов'язаних з фальсифікацією медичної продукції.

Конвенція MEDICRIME підписана Україною в 2011. Закон України «Про лікарські засоби» дає наступне визначення:

**Фальсифікований лікарський засіб** - лікарський засіб, який умисно промаркований неідентично (невідповідно) відомостям (одній або декільком з них) про лікарський засіб з відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України, а так само лікарський засіб, умисно підроблений у інший спосіб, і не відповідає відомостям (одній або декільком з них), у тому числі складу, про лікарський засіб з відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України.

Наказ МОЗ України від 29 вересня 2014 року № 677 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі» дає наступні визначення:

**Лікарські засоби сумнівної якості** - лікарські засоби, що зберігаються, транспортуються та реалізуються з порушенням чинних норм і правил, втратили товарний вигляд, не відповідають вимогам АНД/МКЯ за візуальними показниками, стосовно яких наявна інформація про невідповідність вимогам законодавства інших серій цього препарату та встановлення факту заборони на території інших країн, лікарські засоби, що супроводжуються невідповідно оформленими сертифікатами якості серії лікарського засобу, у яких виявлено розбіжності у супровідних документах та порушення встановлених умов виготовлення лікарських засобів в аптеці за рецептом лікаря, тощо;

**Неякісні лікарські засоби** - лікарські засоби, якість яких не відповідає вимогам нормативних документів, лікарські засоби, які зазнали механічного, хімічного, фізичного, біологічного або іншого впливу, що унеможлиблює їх подальше використання, а також лікарські засоби з терміном придатності, що минув.

**Причини розповсюдження фальсифікованих лікарських засобів.**

На сьогодні проблема фальсифікованих лікарських засобів (ФЛЗ) є актуальною для всього світу. Немає жодної країни, в обігу якої зовсім не було фальсифікованих лікарських засобів. Лише в 20% держав світу добре розроблене законодавство в плані боротьби з фальсифікованими лікарськими засобами. Ще в 50% країн дане законодавство має суттєві розбіжності на недоліки. А в 30% держав таке законодавство взагалі відсутнє. Процеси глобалізації, які спостерігаються в сучасному світі, сприяють поширенню ФЛЗ. Так, фальсифіковані лікарські засоби можуть вироблятися в одній країні, продаватися в іншу, потім реекспортуватися і т.д.

Основні причини поширення фальсифікованих лікарських засобів:

- недосконалість законодавства;
- відсутність або неефективна робота відповідних державних, контролюючих фармацевтичний сектор, органів;
- відсутність системи ліцензування виробників та імпортерів лікарських засобів;
- невиконання законодавства суб'єктами фармацевтичного ринку;
- довгий шлях лікарських засобів від виробника до споживача, велика кількість посередників, що ускладнює можливість відстежувати шлях проникнення фальсифікованих ліків на ринок;
- високий попит на ліки при високих цінах на інноваційні препарати, що перевищує пропозицію;
- розвиток технологій нелегального виробництва (що дозволяє створювати імітації лікарських засобів досить високого рівня і ускладнює процес виявлення підробок);
- недоліки в розвитку оптової ланки фармацевтичного ринку ряду держав, який не дає можливість відстежувати шлях проникнення фальсифікованих ліків на ринок;
- відсутність системи статистики та обліку випадків фальсифікації лікарських засобів, небажання компаній розкривати інформацію про виявлені ФЛЗ;

- урядова бюрократія і корумпованість судової системи та національних органів охорони здоров'я;
- конфлікт інтересів між контролюючими органами, виробниками ліків і оптовими фармацевтичними фірмами;
- розвинута система торгівлі лікарськими засобами і медичною продукцією через глобальну інформаційну мережу Інтернет та пошту, що не дає змоги контролюючим органам перевірити їх якість;
- необізнаність населення про проблему ФЛЗ та відсутність дієвих механізмів захисту населення від купівлі фальсифікованих ліків.

Більшість з названих факторів характерні для країн, що розвиваються. Для розвинених країн така картина менш характерна, але наведені ключові фактори, що сприяють поширенню ФЛЗ, дають уявлення про загальну картину.

За оцінками ВООЗ, приблизно 10% лікарських засобів, що перебувають в обігу в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, є фальсифікованим або неякісним. При цьому в найбідніших регіонах Латинської Америки, Південно-Східної Азії та Африки фальсифікованими є до 30% лікарських засобів. У країнах СНД підроблені ліки займають до 15% ринку, в країнах ЄС, США, Канаді та Японії цей показник не перевищує 5%. При цьому фальсифікованими є 50% медикаментів, що реалізуються через інтернет.

Міжнародною фармацевтичною асоціацією (FIP) і Міжнародною федерацією асоціацій виробників лікарських препаратів (EFPIA) *фальсифікація лікарських засобів* трактується як навмисна й обманна невідповідність маркування стосовно складу та/або виробника кінцевого лікарського засобу чи інгредієнтів до його виробництва.

Фальсифікації можуть піддаватися як оригінальні, так і відтворені лікарські засоби. Поряд із фальсифікованою фармацевтичною продукцією варто розглядати й товари, що виробляються на тих же підприємствах і на тому ж устаткуванні, що й оригінальна продукція, але в неробочий час, а також товари, незаконно (контрабандою) завезені в країну. Незважаючи на

те, що перші з них виробляються легальним виробником, вони можуть бути далеко не безпечними. Оскільки виробництво таких товарів носить незаконний характер, перевірку якості вони не проходять, і, відповідно, технологія їх виготовлення, а також вміст сировини можуть не відповідати нормам.

Підробка лікарських засобів являє собою ризик для здоров'я людей, оскільки більшість фальсифікованих ліків не відповідають стандартам якості; підриває довіру до легального фармацевтичного виробника і національних органів охорони здоров'я; є економічним злочином, бо заперечує патентне право і право на товарний знак, наносячи збитки законному виробникові.

### ***Причини розповсюдження фальсифікованих лікарських засобів.***

На сьогодні проблема фальсифікованих лікарських засобів (ФЛЗ) є актуальною для всього світу. Немає жодної країни, в обігу якої зовсім не було фальсифікованих лікарських засобів. Лише в 20% держав світу добре розроблене законодавство в плані боротьби з фальсифікованими лікарськими засобами. Ще в 50% країн дане законодавство має суттєві розбіжності на недоліки. А в 30% держав таке законодавство взагалі відсутнє. Процеси глобалізації, які спостерігаються в сучасному світі, сприяють поширенню ФЛЗ. Так, фальсифіковані лікарські засоби можуть вироблятися в одній країні, продаватися в іншу, потім реекспортуватися і т.д.

Основні причини поширення фальсифікованих лікарських засобів:

- недосконалість законодавства;
- відсутність або неефективна робота відповідних державних, контролюючих фармацевтичний сектор, органів;
- відсутність системи ліцензування виробників та імпортерів лікарських засобів;
- невиконання законодавства суб'єктами фармацевтичного ринку;
- довгий шлях лікарських засобів від виробника до споживача, велика кількість посередників, що ускладнює можливість відстежувати шлях проникнення фальсифікованих ліків на ринок;

- високий попит на ліки при високих цінах на інноваційні препарати, що перевищує пропозицію;
- розвиток технологій нелегального виробництва (що дозволяє створювати імітації лікарських засобів досить високого рівня і ускладнює процес виявлення підробок);
- недоліки в розвитку оптової ланки фармацевтичного ринку ряду держав, який не дає можливість відстежувати шлях проникнення фальсифікованих ліків на ринок;
- відсутність системи статистики та обліку випадків фальсифікації лікарських засобів, небажання компаній розкривати інформацію про виявлені ФЛЗ;
- урядова бюрократія і корумпованість судової системи та національних органів охорони здоров'я;
- конфлікт інтересів між контролюючими органами, виробниками ліків і оптовими фармацевтичними фірмами;
- розвинута система торгівлі лікарськими засобами і медичною продукцією через глобальну інформаційну мережу Інтернет та пошту, що не дає змоги контролюючим органам перевірити їх якість;
- необізнаність населення про проблему ФЛЗ та відсутність дієвих механізмів захисту населення від купівлі фальсифікованих ліків.

Більшість з названих факторів характерні для країн, що розвиваються. Для розвинених країн така картина менш характерна, але наведені ключові фактори, що сприяють поширенню ФЛЗ, дають уявлення про загальну картину.

За оцінками ВООЗ, приблизно 10% лікарських засобів, що перебувають в обігу в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, є фальсифікованим або неякісним. При цьому в найбільш бідніших регіонах Латинської Америки, Південно-Східної Азії та Африки фальсифікованими є до 30% лікарських засобів. У країнах СНД підроблені ліки займають до 15% ринку, в країнах

ЄС, США, Канаді та Японії цей показник не перевищує 5%. При цьому фальсифікованими є 50% медикаментів, що реалізуються через інтернет.

Міжнародною фармацевтичною асоціацією (FIP) і Міжнародною федерацією асоціацій виробників лікарських препаратів (EFPIA) *фальсифікація лікарських засобів* трактується як навмисна й обманна невідповідність маркування стосовно складу та/або виробника кінцевого лікарського засобу чи інгредієнтів до його виробництва.

Фальсифікації можуть піддаватися як оригінальні, так і відтворені лікарські засоби. Поряд із фальсифікованою фармацевтичною продукцією варто розглядати й товари, що виробляються на тих же підприємствах і на тому ж устаткуванні, що й оригінальна продукція, але в неробочий час, а також товари, незаконно (контрабандою) завезені в країну. Незважаючи на те, що перші з них виробляються легальним виробником, вони можуть бути далеко не безпечними. Оскільки виробництво таких товарів носить незаконний характер, перевірку якості вони не проходять, і, відповідно, технологія їх виготовлення, а також вміст сировини можуть не відповідати нормам.

Підробка лікарських являє собою ризик для здоров'я людей, оскільки більшість фальсифікованих ліків не відповідають стандартам якості; підриває довіру до легального фармацевтичного виробника і національних органів охорони здоров'я; є економічним злочином, бо заперечує патентне право і право на товарний знак, наносячи збитки законному виробникові.

#### *Фальсифікація лікарських засобів у світі.*

Проблема фальсифікованих препаратів існує в багатьох країнах світу та становить загрозу глобального характеру для пацієнтів (за даними Міжнародної фармацевтичної асоціації (FIP)). Виявлено, що близько 100 тис. осіб помирають від підробних ліків щорічно, а їх фальсифікація приносить щороку прибуток у 200 млрд дол. США. В третині країн світу відмічають необхідність в ефективних органах регулювання обігу ліків. При цьому неможливо встановити повні дані масштабів та обсягів ринку

підробних продуктів. Тому у 2013 р. ВООЗ запустила систему глобального моніторингу та нагляду. Одним з найважливіших питань щодо фальсифікованих ліків є їх питома вага в загальному обігу лікарських засобів. Згідно з даними FIP, у регіонах, що розвиваються, співвідношення препаратів-підробок може сягати 70%, а серед найбільш безпечних країн - до 1%. Якщо колись вважалося, що проблема фальсифікації торкається лише незабезпечених країн, то зараз встановлено, що жодна країна не є у безпеці: завдяки мережі Інтернет фальсифіковані продукти мають доступ до глобального ринку. Незважаючи на очевидні позитивні аспекти онлайн-роботи таких сервісів (зручність та економія часу), контролювати якість їх послуг та продукції, що реалізується через них, усе складніше.

FIP виділяє 7 основних груп препаратів, що найчастіше фальсифікуються:

- серцево-судинні засоби,
- антибіотики,
- онкологічні препарати,
- засоби для лікування еректильної дисфункції,
- хронічних захворювань, таких як ВІЛ/СНІД, цукровий діабет та хвороба Альцгеймера,
- знеболювальні та засоби для зменшення маси тіла,
- препарати, що застосовуються у психіатрії.

Найбільш вразливими до фальсифікованих лікарських засобів є країни, які мають низький та середній рівень достатку, райони конфліктів або цивільних заворушень, погано розвинені або відсутні системи охорони здоров'я, низький рівень роботи регуляторних органів, недосконалу законодавчу систему або неефективну систему кримінального правосуддя, високий рівень корупції та неналагоджену політичну систему, обмежений доступ до лікарських засобів.

У 2011 році Європейський Парламент та Рада ЄС для захисту ринку Європейського Союзу від фальсифікованих ліків прийняли Директиву

2011/62/ЄС «Про внесення змін у Директиву 2011/83/ЄС про звіт законів Співтовариства відносно лікарських препаратів для людини щодо запобігання потрапляння фальсифікованих препаратів у легальні торговельні мережі» (далі - Директива). Документ набув чинності 1 січня 2013 року, а всі країни - члени ЄС до 2019 року зобов'язані привести власне законодавство і торговельну практику у відповідність до його вимог. Директива, зокрема, передбачає запровадження заходів безпеки, які дадуть змогу здійснювати перевірку автентичності й ідентифікацію упаковок, а також виявляти докази фактів фальсифікації.

У звіті Європарламенту від 26 січня 2018 року аналізується ефективність прийнятої Директиви, а також впровадження законодавчої бази для покарання «фальсифікаторів» європейського фармацевтичного ринку.

Як відзначають автори доповіді Єврокомісії, національні законодавства країн ЄС суттєво відрізняються один від одного в частині покарання за виготовлення та реалізацію фальсифікованих лікарських засобів. Зокрема, закони Австрії, Словенії та Словаччини загрожують тюремним ув'язненням терміном до 15 років особам, котрі виготовляли або свідомо продавали підроблені ліки, що завдали тяжкої шкоди здоров'ю пацієнтів. В Естонії «фальсифікатор» має всі шанси отримати до трьох років ув'язнення, а от у Швеції, Фінляндії та Греції ставлення до виробників отрути під виглядом ліків набагато поблажливіше: суди в цих країнах не зможуть відправити винних за ґрати більше ніж на рік.

Звісно, в арсеналі правової системи є й інші способи притягти фальсифікаторів європейського фармацевтичного ринку до відповідальності. Зокрема, Директива щодо запобігання потраплянню фальсифікованих препаратів (2011/62/EU) залишає на розсуд країн - членів ЄС, які саме терміни і штрафи вони призначатимуть за правопорушення, пов'язані з підробкою ліків. Саме тому більшість країн ЄС надала їм статус кримінальних злочинів. Крім тюремного ув'язнення, виготовлення, ввезення і торгівля фальсифікованими препаратами карається штрафами в розмірі від



4300 Євро (Литва) до 1 млн Євро (Іспанія) та зовсім не обмеженими за сумою у Великій Британії.

Правда, судячи зі статистики самого ЄС, левова частка підроблених ліків надходить на європейські ринки з країн третього світу, таких як Індія чи Китай. Крім того, і досі залишається незрозумілим механізм того, як країни ЄС доводитимуть до суду справи «іноземних фальсифікаторів», навіть коли буде встановлено і доведено той факт, що куплені в інтернеті європейцем таблетки зовсім не допомагають, скажімо, від ожиріння, як обіцяє анотація, проте спричиняють виразку шлунка.

На цей випадок у Брюсселя є ідея використовувати особливий логотип, який засвідчує сумлінність продавця. Зрозуміло, що отримати його інтернет-аптекам у країнах третього світу практично неможливо. Якщо ж неуважний європейець отруївся, бо не подумався подивитися, чи має продавець таблеток логотип ЄС на своєму інтернет-сайті, то це проблема самої жертви обману.

Поки що неможливо точно оцінити ефективність нових заходів покарань за підроблені ліки й контролю за інтернет-торгівлею препаратами. На думку одних експертів, обіг незаконних ліків в Європі скоротився з моменту набуття чинності Директиви на чверть, на думку інших - усього на кілька відсотків. Загалом же європейській фармацевтичній галузі закордонні фальсифікати обходяться у близько 35 млрд Євро на рік.

У лютому 2019 року Директива стала обов'язковою для виконання. Це означає, що упаковки всіх ліків мають бути забезпечені двомірним штрих-кодом, який унеможливує, за задумом ЄС, фальсифікацію лікарських препаратів.

Щодо ефективних джерел виявлення фальсифікованої та контрафактної продукції, то крім систем контролю якості лікарських засобів, такими, на думку експертів ВООЗ, є системи фармаконагляду. Адже поняття «фармаконагляд» включає у себе виявлення, оцінку, розуміння та запобігання виникненню не тільки побічних реакцій, а й будь-яких інших проблем, пов'язаних з лікарськими засобами, включно з випадками

відсутності терапевтичної ефективності та скаргами на погану якість ліків. Отримана інформація про серію випадків відсутності терапевтичної ефективності може слугувати підставою для проведення контролю якості підозрюваного лікарського засобу, повідомлення про них до бази даних ВООЗ та прийняття регуляторних рішень на рівні країни.

### Ситуаційні завдання

**Завдання 1.** Заповніть термінове повідомлення про дефект якості на препарат «Флуконазол» 100 мг №10 виробник Червона зірка, ХФЗ, ПАО, м. Харків, Україна

### ТЕРМІНОВЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

#### про дефект якості (відкликання лікарського засобу)

1. Кому _____
2. Клас дефекту якості: перший, другий (необхідне підкреслити)
3. Фальсифікат, що відкликається _____
4. Лікарський засіб _____
5. Реєстраційний номер _____
6. Торговельна назва _____
7. Міжнародна непатентована назва _____
8. Дозування _____
9. Склад _____
10. Номер серії _____
11. Строк придатності _____
12. Розмір упаковки та кількість _____
13. Дата виробництва _____, серія _____
14. Власник реєстраційного посвідчення _____
15. Виробник _____ (прізвище, ім'я, по батькові або найменування)
Прізвище та ініціали уповноваженої особи _____

Номер телефаксу/адреса електронної пошти \_\_\_\_\_

16. Найменування організації, установи, підприємства, що здійснює відкликання \_\_\_\_\_

Уповноважена особа \_\_\_\_\_  
(прізвище, ім'я, по батькові або найменування)

Номер телефаксу/адреса електронної пошти \_\_\_\_\_

17. Номер розпорядження про заборону обігу \_\_\_\_\_

18. Деталі дефекту якості (відкликання лікарського засобу) \_\_\_\_\_

19. Інформація про дистрибуцію, включаючи експорт із зазначенням категорії споживача \_\_\_\_\_

20. Заходи, вжиті Держлікслужбою \_\_\_\_\_

21. Заходи, що пропонується вжити \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

22. Прізвище та ініціали контактної особи \_\_\_\_\_  
номер телефону \_\_\_\_\_

23. Підпис \_\_\_\_\_

24. Дата \_\_\_\_\_ 20\_\_ року

25. Час \_\_\_\_\_

**Завдання 2.** Підберіть відповідності дефектів згідно класифікації терміновості оповіщень про лікарські засоби з дефектами.

Вид дефекту	Клас дефекту
Правильний продукт, але неправильне дозування із серйозними медичними наслідками	
Неправильне маркування, наприклад, невірний або відсутній текст чи цифри	<i>Клас II</i>
Мікробна контамінація	

неін'єкційних, неофтальмологічних стерильних препаратів із медичними наслідками	
Невідповідність пакування, наприклад, невірний чи відсутній номер серії чи терміну придатності	
Контамінація, наприклад, мікробне псування, бруд чи осад, механічні включення	
Хімічна/фізична контамінація (суттєві домішки, перехресна контамінація, механічні включення)	
Мікробна контамінація стерильного ін'єкційного чи офтальмологічного препарату	
Плутанина декількох продуктів (підробка) із залученням декількох контейнерів	

**Приклад розв'язання ситуаційного завдання**

Термінове повідомлення про дефект якості препарату

		<b>Реєстраційний номер/ Reference Number</b>
[додати фірмовий бланк відправника]/ [add letter head of sender]		
1. Одержувач/To: (див. доданий перелік, якщо більше ніж один)/ (see list attached, if more than one)		
2. Клас дефекту відклику продукту:/	3. Фальсифікація / підробка (вказати)*/ Falsification / Fraud (specify)*	

Product Recall Class of Defect: I    II (обвести один)/(circle one)	
4. Продукт/Product:	5. Номер реєстраційного посвідчення/ Marketing Authorisation Number: * Для застосування у людей/тварин (видалити за необхідності)/ For use in humans/animals (delete as required)
6. Назва торгової марки/торгова назва:/ Brand/Trade Name:	7. INN чи генерична назва: / INN or Generic Name:
8. Лікарська форма/Dosage Form:	9. Дозування/Strength:
10. Номер серії (і bulk, якщо відрізняється):/ Batch number (and bulk, if different):	11. Термін придатності:/ Expiry Date:
12. Розмір упаковки та форма випуску:/ Pack size and Presentation:	13. Дата виробництва:/ Date Manufactured: *
14. Власник реєстраційного посвідчення:/ Marketing Authorisation Holder: *	
15. Виробник/Manufacturer†: Контактна особа/Contact Person: Телефон/Telephone:	16. Фірма, що здійснює відкликання (якщо відрізняється)/Recalling Firm (if different): Контактна особа/Contact Person: Телефон/Telephone:
17. Присвоєний номер відкликання (за наявності):/ Recall Number Assigned (if available):	
18. Детальна інформація про дефект/причина відкликання:/ Details of Defect/Reason for Recall:	
19. Інформація про дистрибуцію, в тому числі експорт (тип замовника,	

наприклад, лікарні):/ Information on distribution including exports (type of customer, e.g. hospitals): *		
20. Дії, вжиті органом видачі):/ Action taken by Issuing Authority:		
21. Пропоновані заходи):/ Proposed Action:		
22. Відправник (Орган видачі):/ From (Issuing Authority):		23. Контактна особа/Contact Person: Телефон/Telephone:
24. Підпис/Signed:	25. Дата/Date:	26. Час/Time: *

### Тестовий контроль

1. Міжнародний інструмент кримінального законодавства, що зобов'язує кожну державу-учасницю передбачити в національному законодавстві кримінальну відповідальність за умисне виробництво, постачання і торгівлю фальсифікованою медичною продукцією, активними речовинами, наповнювачами, компонентами, матеріалами та приладдям

- A. національні фармакопеї
- B. конвенція MEDICRIME
- C. Європейська фармакопея
- D. рішення Міжнародної фармацевтичної асоціації
- E. рішення Європейського Парламенту

2. Лікарські засоби, якість яких не відповідає вимогам нормативних документів, лікарські засоби, які зазнали механічного, хімічного, фізичного, біологічного або іншого впливу, що унеможлиблює їх подальше використання, а також лікарські засоби з терміном придатності, що минув

- A. фальсифіковані лікарські засоби
- B. контрафактні лікарські засоби
- C. подроблені лікарські засоби
- D. лікарські засоби сумнівної якості

Е. неякісні лікарські засоби

3. Лікарські засоби, що зберігаються, транспортуються та реалізуються з порушенням чинних норм і правил, втратили товарний вигляд, не відповідають вимогам АНД/МКЯ за візуальними показниками, стосовно яких наявна інформація про невідповідність вимогам законодавства інших серій цього препарату та встановлення факту заборони на території інших країн.

А. фальсифіковані лікарські засоби

В. контрафактні лікарські засоби

С. підроблені лікарські засоби

Д. лікарські засоби сумнівної якості

Е. неякісні лікарські засоби

4. Як найчастіше фальсифіковані лікарські засоби потрапляють до споживачів розвинених країн ЄС?

А. придбання через інтернет-сайти

В. придбання в аптеках

С. нелегальне перевезення через кордон

Д. придбання у особистого лікаря

Е. придбання у супермаркетах

5. Лікарські засоби, що навмисно неправильно промарковані відносно справжності та/або походження

А. підроблені лікарські засоби

В. фальсифіковані лікарські засоби

С. контрафактні лікарські засоби

Д. лікарські засоби сумнівної якості

Е. неякісні лікарські засоби

6. Фальсифіковані лікарські засоби – це лікарські засоби, які...

А. Навмисно неправильно промарковані щодо ідентичності та назви виробника

В. Виготовлені легальним виробником з правильним маркуванням, але не відповідають установленим вимогам нормативних документів

- С. Незареєстровані на території держави
- Д. Мають термін придатності, що минув
- Е. Не мають копії сертифікату якості виробника

7. Фальсифікації зазвичай піддаються

- А. лише оригінальні лікарські засоби
- В. лише відтворені лікарські засоби
- С. дорогі лікарські засоби
- Д. екстемпоральні лікарські засоби
- Е. як оригінальні, так і відтворені лікарські засоби

8. Який документ надсилається територіальним органом до центрального органу влади у сфері контролю якості лікарських засобів у разі виявлення фальсифікованих лікарських засобів?

- А. термінове повідомлення
- В. акт виявлення фальсифікату
- С. розпорядження про заборону обігу
- Д. протокол вилучення з обігу
- Е. припис щодо зупинення обігу

9. Порядком контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі забороняється торгівля певними видами лікарських засобів. Як називаються лікарські засоби, якість яких не відповідає вимогам нормативних документів, лікарські засоби, які зазнали механічного, хімічного, фізичного, біологічного або іншого впливу, що унеможливило їх подальше використання, а також лікарські засоби з терміном придатності, що минув?

- А. Неякісні лікарські засоби
- В. Лікарські засоби сумнівної якості
- С. Фальсифіковані лікарські засоби
- Д. Готові лікарські засоби неналежної якості



- Е. Неправильно виготовлені екстемпоральні лікарські засоби
10. В якому документі аптеки прописано порядок вилучення з обігу та подальшої передачі на знищення (утилізацію) неякісних лікарських засобів?
- А. план термінових дій
  - В. план коригувальних дій
  - С. план інспекційних перевірок
  - Д. план проведення самоінспекцій (внутрішнього аудиту)
  - Е. план запобіжних дій

### **Самостійна робота**

#### **Тема 1: Критерії якості ліків. Державний контроль якості лікарських засобів**

**Мета заняття:** поглибити знання про нормативні документи, якими регулюється порядок ввезення лікарських засобів в Україну, які обмеження встановлені до терміну придатності лікарських засобів, що ввозяться в Україну, в яких випадках дозволяється ввезення незареєстрованих лікарських засобів на територію України, про організацію державного контролю якості лікарських засобів, вироблених в Україні.

**Форма проведення заняття:** самостійна робота (2 години)

#### **Основні навчальні питання:**

1. Основні функції Держлікслужби України у сфері забезпечення якості ЛЗ.
2. Центральний апарат Держлікслужби України.
3. Структура територіального органу Держлікслужби України.
4. Державний контроль якості лікарських засобів, що ввозяться на Україну.

## Інформаційний матеріал

### *Якість лікарського засобу.*

**Якість лікарського засобу** - сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством (Закон України “Про лікарські засоби”, 1996).

**Якість лікарського засобу** - придатність до призначеного використання та відповідність усім вимогам національної реєстрації, а також їх здатність спричиняти передбачений терапевтичний або профілактичний ефект після застосування однакових дозованих форм (таблеток, капсул, ампул тощо). Даний ефект можливий лише тоді, коли кожен препарат на ринку відповідає препарату, що проходив клінічні випробування, на підставі яких його було оцінено та зареєстровано. Така уніфікація забезпечується постійним дотриманням технологічних процесів та відповідністю препарату вимогам аналітичних специфікацій (ВООЗ, 1992).

### Основними властивостями (характеристиками) лікарського засобу є:

1. *ефективність* лікарського засобу - полягає у високих профілактичних і терапевтичних показниках і в задоволенні назрілих потреб медицини;

2. *безпеку* лікарського засобу - це ступінь побічних явищ (функціональні розлади, імунна реактивність, тератогенна дія і репродуктивна здатність, наркотична дія тощо), їх частота, співвідношення користь/ризик при застосуванні даного препарату порівняно з препаратами-аналогами;

3. *переваги перед препаратами-аналогами, які вже застосовуються у лікувальній практиці* - вимагає проведення складного порівняння між користю і ризиком, обумовленим застосуванням порівнювальних препаратів, що ґрунтується на таких принципах:

- новий лікарський засіб має бути ефективніший, ніж відомий аналог, при задовільному сприйнятті;

- при однаковій ефективності з існуючим препаратом новий лікарський засіб повинен мати менш виражену побічну дію у зв'язку з меншою токсичністю і кращим сприйняттям;

- при комбінованій терапії новий лікарський засіб повинен підвищувати ефективність наявних препаратів, знижуючи або хоча б не збільшуючи токсичну дію; у тому разі, якщо препарат має значні переваги, але його застосування супроводжується більшим ризиком, його конкурентоспроможність може бути обмежена;

4. *тотожність і кількісний вміст інгредієнтів*, відсутність домішок, активність і стабільність хімічного складу лікарського засобу, стійкість при зберіганні;

5. *різноманітність лікарських форм і доз*;

6. *частота приймання*;

7. *швидкість настання і тривалість дії*;

8. *активність стосовно:*

- кількості нозологій (одна, дві і більше);

- перебігу хвороби (гострий, підгострий, хронічний);

- ступеня важкості хвороби (легка, середня, важка);

- різних вікових груп (діти, дорослі, люди похилого віку);

9. *зручність застосування*;

10. *новизна* - оригінальний препарат нової фармакологічної групи, оригінальний препарат існуючої фармакологічної групи, препарат-генерик.

11. *дизайн упаковки*.

Фармацевтична продукція як товар принципово відрізняється від звичайної продукції масового споживання.

Найважливіші відмінності такі:

- Споживач не сам приймає рішення про придбання лікарського засобу (принаймні, відносно рецептурних препаратів).

- Ні лікар, ні хворий не можуть оцінити якість лікарського засобу (ЛЗ) в широкому сенсі слова. Разом з тим дефекти якості можуть знизити терапевтичну цінність лікарського засобу і навіть загрожувати здоров'ю та життю споживача.

- Підвищення цін на ліки попит знижує незначно.

- Оцінка ефективності та безпечності ліків проводиться по відношенню до нових ЛЗ до початку їх комерційного виробництва. Прийнятність серійної продукції перевіряється за показниками якості, що наведені в АНД чи інших офіційних стандартах.

- Купуючи ЛЗ, споживач практично не має можливості вибрати серед аналогічних товарів оптимальний для себе варіант по співвідношенню ціна/якість.

- Придбавши ЛЗ і впевнившись, що препарат йому не підходить, споживач не може повернути ні ліки, ні гроші, ні здоров'я.

Така особливість лікарських засобів як продуктів споживання змусила установити вимоги до основних епатів обігу, тобто до розробки, випробування, реєстрації, виробництва і т.д.

Ефективність
Безпечність
Переваги перед препаратами-аналогами
Різноманітність лікарських форм і доз
Частота приймання
Швидкість настання і тривалість дії
Активність
Зручність застосування
Новизна
Дизайн упаковки

Рис. 1.1. Основні характеристики лікарського засобу

***Контроль якості.***

**Контроль якості** – це та частина системи управління якістю, яка пов'язана з відбором проб, специфікаціями та проведенням випробувань, а також із процедурами організації, документування і видачі дозволу на випуск, які гарантують, що дійсно проведені всі необхідні й відповідні випробування і що матеріали не будуть дозволені для використання, а продукція не буде допущена до реалізації або постачання доти, доки їх якість не буде визнана задовільною.

Під **державним контролем якості лікарських засобів** розуміють сукупність організаційних та правових заходів, спрямованих на додержання суб'єктами господарської діяльності незалежно від форм власності та підпорядкування вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів. Система державного контролю має гарантувати нагляд за якістю лікарських засобів шляхом застосування відповідних процедур контролю на всіх етапах обігу препарату.

**Забезпечення якості лікарських засобів** у більшості країн світу перебуває під безпосереднім контролем держави. У країнах із високим рівнем розвитку фармацевтичної промисловості державний контроль якості ліків характеризується профілактичною спрямованістю та невеликим обсягом перевірки вже готових препаратів. Практично у кожній країні функціонують національні органи контролю їх якості, ефективності і безпеки. Проте будь-яка держава може гарантувати безпечність, ефективність та якість лікарських засобів лише за умови наявності державної концепції забезпечення якості ліків на всіх етапах їх життєвого циклу: розробки, доклінічного вивчення, клінічних випробувань, виробництва, оптової та роздрібною реалізації. Тому державний контроль за якістю лікарських засобів є важливою складовою систем забезпечення якості ліків.

*Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками.*

Згідно з чинним законодавством України, спеціальним органом державного контролю якості лікарських засобів є **Державна служба**

**України з лікарських засобів та контролю за наркотиками** (Держлікслужба, <http://dls.gov.ua/>). Держлікслужба входить до системи органів виконавчої влади у галузі охорони здоров'я та утворена для забезпечення реалізації державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу.

Основними завданнями Держлікслужби України є:

- реалізація державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, медичних виробів та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, а також внесення Міністрові охорони здоров'я пропозицій щодо формування державної політики у зазначених сферах;
- ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;
- технічне регулювання у визначених сферах;
- здійснення державного регулювання і контролю у сферах обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та протидії їх незаконному обігу.

Держлікслужба відповідно до покладених на неї завдань виконує певні функції <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/647-2015-%D0%BF>. Держлікслужба здійснює свої повноваження безпосередньо та через територіальні органи.

**Політика у сфері якості Держлікслужби** спрямована на задоволення потреби людей у ефективних, безпечних та якісних лікарських засобах і медичних виробах та реалізацію державної політики у сфері обігу

наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу шляхом:

- внесення пропозицій щодо формування державної політики та удосконалення чинного законодавства України, дотримання вимог чинного законодавства України;

- ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

- реалізації державної політики у сфері державного контролю якості та безпеки лікарських засобів і медичних виробів, реалізації державної політики з питань управління персоналом, підвищення професійної компетенції державних службовців;

- сприяння та зміцнення міжнародного співробітництва у визначених сферах, підтримання функціонування системи менеджменту Держлікслужби відповідно до вимог ISO 9001, PIC/S та BOOЗ;

- сприяння розвитку, гармонізації та застосування належних фармацевтичних практик (GxP), директив ЄС, документів PIC/S та документів BOOЗ, постійного вдосконалення своєї діяльності та пошуків шляхів для підвищення її ефективності.

### Органіграма Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками

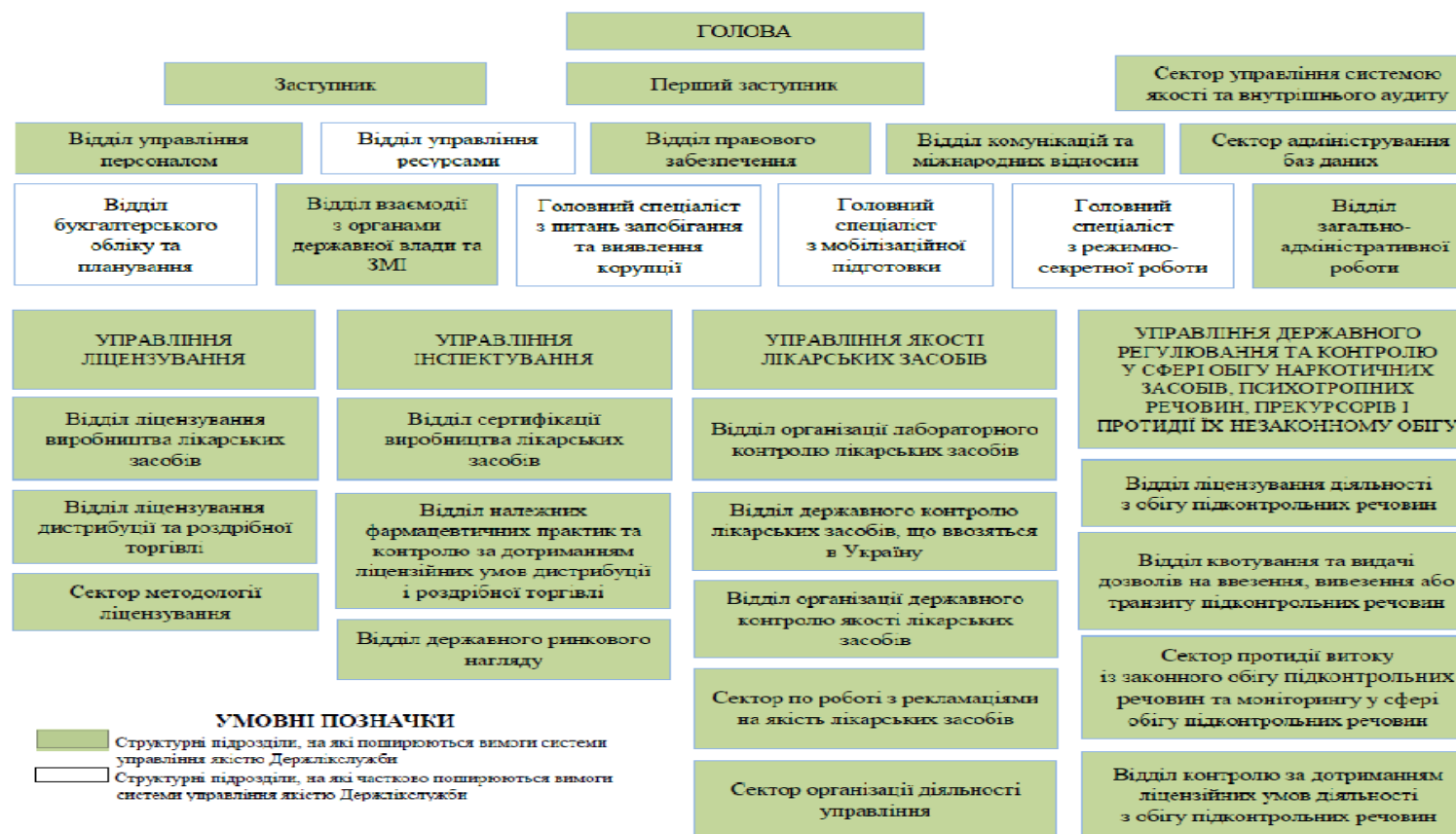


Рис. 1.2. Органіграма Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками



## Тестовий контроль

1. Найбільш широкими повноваженнями по відношенню до аптечної мережі в Україні володіє служба...

- A. санітарно-епідеміологічна
- B. пожежна
- C. податкова міліція
- D. Держлікслужба України
- E. прокуратура

2. Контроль якості – це:

A. та частина системи управління якістю, яка пов'язана з відбором проб, специфікаціями та проведенням випробувань, а також із процедурами організації, документування і видачі дозволу на випуск, які гарантують, що дійсно проведені всі необхідні й відповідні випробування і що матеріали не будуть дозволені для використання, а продукція не буде допущена до реалізації або постачання доти, доки їх якість не буде визнана задовільною

B. відповідні випробування, матеріали яких не будуть дозволені для використання, а продукція не буде допущена до реалізації або постачання доти, доки їх якість не буде визнана задовільною

C. система державного контролю, яка гарантує нагляд за якістю лікарських засобів шляхом застосування відповідних процедур контролю на всіх етапах обігу препарату

D. сукупність організаційних та правових заходів, спрямованих на додержання суб'єктами господарської діяльності незалежно від форм власності

E. державний контроль за якістю лікарських засобів, який є важливою складовою систем забезпечення якості ліків

3. Якість лікарського засобу –це...

A. сукупність властивостей, які відповідають вимогам, встановленим законодавством

B. показники, що покладені в основу нормативно-технічної документації

С. сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством

Д. відповідність серії лікарського засобу вимогам чинної в Україні АНД

Е. контроль підприємств-виробників

4. Назвіть найважливіший елемент системи забезпечення якості лікарських засобів, який дозволяє стандартизувати якість ліків і методи їх контролю.

А. Державна фармакопея України

В. ISO 9001

С. ДСТУ

Д. ТУ

Е. АНД

5. На яких засадах Держлікслужбою здійснюється сертифікація якості лікарських засобів для міжнародної торгівлі та підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються

А. На добровільних засадах, за письмовим зверненням заявника

В. Вибірково, за рішенням Держлікслужби

С. Обов'язково для всіх лікарських засобів

Д. вибірково для деяких активних фармацевтичних інгредієнтів

Е. Обов'язково для кожного виробника лікарських засобів та активних фармацевтичних інгредієнтів

### **Завдання для самостійного виконання**

**Завдання 1.** Виберіть правильну дію (НЕВІРНО, ВІРНО)

Центральний орган виконавчої влади з контролю якості та безпеки ЛЗ одержав від уповноваженої лабораторії позитивний висновок щодо якості ЛЗ, обіг якого був тимчасово заборонений. Які подальші дії даного органу влади?
--

Довести офіційним листом рішення про поновлення обігу ЛЗ до відома	
--	--

<p>обласних державних адміністрацій, міськвиконкомів, управлінь охорони здоров'я, благодійних та громадських організацій.</p>	
<p>Прийняти протягом п'яти робочих днів рішення про поновлення обігу ЛЗ, довести офіційним листом рішення про поновлення обігу ЛЗ до відома власника реєстраційного посвідчення ЛЗ та його офіційного представника, довести електронною поштою рішення про поновлення обігу ЛЗ до відома своїх територіальних органів, МОЗ України та суб'єктів господарювання, оприлюднити у засобах масової інформації рішення про поновлення обігу ЛЗ.</p>	

## **Тема 2. Міжнародний досвід управління якістю у фармацевтичній галузі**

**Мета заняття:** узагальнити знання про загальні принципи контролю якості фармацевтичної продукції, стан гармонізації європейських та міжнародних стандартів якості у фармацевтичному секторі України, загальну характеристику комплексу Належних фармацевтичних практик, про міжнародні організації у сфері забезпечення якості лікарських засобів.

**Форма проведення заняття:** самостійна робота (2 години)

## **Основні навчальні питання:**

1. Міжнародні стандарти управління якістю як основа для запобігання розповсюдження неякісної та фальсифікованої фармацевтичної продукції.
2. Порядок сертифікації якості лікарських засобів для міжнародної торгівлі та підтвердження для активних фармацевтичних інгредієнтів, що експортуються.

## **Інформаційний матеріал**

### ***Система ефективного контролю якості фармацевтичної продукції.***

В Україні створена та ефективно працює система багаторівневого контролю якості лікарських засобів.

Контроль за якістю лікарських засобів вітчизняного виробництва здійснюється так:

1. В процесі виробництва проводиться лабораторний контроль на окремих етапах технологічного процесу та готової продукції за всіма показниками МКЯ.

2. Контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі має дворівневу систему:

2.1. вхідний візуальний контроль кожної серії лікарського засобу, який здійснюється уповноваженими особами (УО) суб'єктів господарської діяльності при їх надходженні в аптечні та лікувально-профілактичні заклади;

2.2. державний контроль, який здійснюється фахівцями територіальних інспекцій.

Лікарські засоби, що пройшли вхідний контроль УО, підлягають вибірковому відбору інспекторами територіальних інспекцій:

- за планами інспектувань;
- за окремими завданнями Держлікслужби України;
- на підставі звернень місцевих органів державної влади, органів самоврядування або правоохоронних органів;
- за скаргами споживачів.

З метою врегулювання процедури здійснення державного контролю якості ввезених в Україну лікарських засобів, поліпшення забезпечення населення лікарськими засобами, запобігання появі на ринку фальсифікованих, неякісних та небезпечних лікарських засобів в Україні запроваджений механізм посерійного державного контролю за якістю лікарських засобів, що ввозяться в Україну.

Контроль лікарських засобів, що ввозяться в Україну, передбачає 3-рівневу систему контролю:

1. Посерійний контроль лікарських засобів при їх ввезенні в Україну.
2. Вхідний візуальний контроль кожної серії лікарських засобів, який здійснюється УО під час оптової та роздрібною торгівлі.
3. Подальший державний вибіркового контролю якості лікарських засобів під час реалізації, зберігання та медичного застосування, який проводиться державними інспекторами.

УО суб'єктів господарської діяльності при здійсненні вхідного контролю якості лікарських засобів зарубіжного виробництва, які надходять до аптечних та лікувально-профілактичних закладів, обов'язково повинні перевіряти наявність висновків щодо якості препаратів, виданих відповідними акредитованими лабораторіями.

За останні роки у фармацевтичному секторі України здійснюються процеси щодо динамічного впровадження системи забезпечення якості ЛЗ на всіх етапах їх обігу. Державна політика щодо розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі спрямована на створення ефективної системи забезпечення якості ЛЗ, яка ґрунтується на міжнародних принципах, інноваційних підходах, належному нормативно-правовому забезпеченні та раціональному застосуванні регуляторних функцій.

***Міжнародні стандарти управління якістю як основа для запобігання розповсюдження неякісної та фальсифікованої фармацевтичної продукції.***

На сучасному етапі загальноприйнятою міжнародною платформою для розбудови системи забезпечення якості ЛЗ є впровадження принципів і правил

належних практик GXP, додержання яких обов'язкове на всіх етапах життєвого циклу ЛЗ. За міжнародними вимогами ЛЗ має бути розроблений відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP), доклінічні дослідження мають бути виконані з додержанням правил належної лабораторної практики (GLP), клінічні випробування здійснюють на основі правил належної клінічної практики (GCP), промислове виробництво препаратів реалізують згідно з вимогами належної виробничої практики (GMP), оптової реалізацію здійснюють за принципами належної практики дистрибуції (GDP), роздрібна торгівля ліками базується на правилах належної аптечної практики (GPP) і всі регуляторні функції в державі здійснюють на основі належної регуляторної практики (GRP).

У кожному з елементів GXP наведено основні характеристики виду діяльності, зазначено загальні принципи і підходи до реалізації належної практики, описано методи і умови здійснення цих видів діяльності, вимоги до системи якості, персоналу, обладнання, приміщень, документації, валідації тощо. Усі елементи системи належних практик GXP тісно пов'язані між собою і утворюють єдиний ланцюг, міцність якого визначає найслабша його ланка. У разі порушення вимог будь-якої з належних практик ланцюг переривається, а якість ЛЗ фактично неможливо гарантувати і забезпечити.

У більшості країн світу вимоги належних практик застосовують як регуляторні вимоги, які є обов'язковими для суб'єктів фармацевтичного сектора на етапах розроблення, дослідження, виробництва, зберігання, реалізації ЛЗ. Однак, належні практики мають бути застосовані не тільки до суб'єктів, але і до уповноважених органів, які здійснюють експертні, наглядові та контрольні функції за діяльністю, пов'язаною з обігом ЛЗ на всіх етапах життєвого циклу. У другій редакції керівництва ВООЗ «Видача дозволів на маркетинг лікарських засобів з акцентом на багатоджерельні (генеричні) продукти» опубліковано принципи та правила належної регуляторної практики, яких повинні дотримуватися національні регуляторні органи у сфері регулювання обігу лікарських засобів. На підставі рекомендацій ВООЗ в

Україні було розроблено і затверджено наказом МОЗ України Настанову «Належна регуляторна практика», де відображені місія, погляди, функції уповноважених органів та експертних організацій. У Настанові визначено, що під час здійснення державного регулювання обігу ЛЗ мають бути реалізовані такі регуляторні функції:

- ліцензування виробництва ЛЗ та їх оптової та роздрібною торгівлі;
- інспектування та сертифікація виробництва ЛЗ;
- проведення аудитів підприємств і організацій, що здійснюють доклінічні дослідження та клінічні випробування, а також аудитів системи фармаконагляду;
- державна реєстрація ЛЗ, що включає виконання експертизи реєстраційного досьє;
- державний контроль якості ЛЗ;
- контроль за просуванням (промоцією) препаратів на ринку, включаючи контроль за рекламою;
- фармаконагляд за безпекою ЛЗ.

***Характеристика загальноєвропейської системи забезпечення якості та контролю за безпекою використання ЛЗ.***

Сучасна система забезпечення якості, контролю за безпекою використання ЛЗ та фармацевтичного нагляду в усіх країнах ЄС здійснюється на 2-ох рівнях - загальноєвропейському та національному, які інтегровано та узгоджено співпрацюють на усіх етапах. Одним з ключових механізмів, що забезпечує функціонування цієї інтегрованої системи контролю якості лікарських засобів, є Європейська фармакопея, яка була розроблена на другому етапі європейської інтеграції в 1964 р. і являла собою перший крок у створенні єдиного європейського законодавчого простору у сфері ЛЗ.

На сьогодні основним органом, що відповідає за створення та постійну доробку Європейської фармакопеї, є Європейський директорат з якості лікарських засобів (European Directorate for the Quality of Medicines EDQM). Він набув свого теперішнього статусу в 1996 році і включає Технічний секретаріат

Комісії Європейської фармакопеї, який на протязі тривалого часу носив назву безпосередньо Європейської фармакопеї і був заснований у 1964 р. силами Конвенції з розробки Європейської фармакопеї, та інші, нещодавно сформовані служби підтримки, які належать до Комісії Європейської фармакопеї: Служба оцінки придатності фармакопейних статей і Європейська мережа офіційних контрольних лабораторій (ЄМОКЛ) лікарських і ветеринарних засобів (організовані в 1995 р.).

Таким чином, EDQM відповідає за функціонування Технічного секретаріату Комісії Європейської фармакопеї, який виконує такі функції:

- підготовка, опублікування прийнятих текстів фармакопейних статей (версій для друку, CD і Інтернету) і розповсюдження Європейської фармакопеї та інших споріднених публікацій;
- експериментальна перевірка інформації, наданої у фармакопейних статтях, у лабораторних умовах, аналітичні дослідження та сумісні дослідження зі встановлення хімічних, біологічних еталонів і еталонних препаратів Європейської фармакопеї;
- виготовлення, регулювання обороту і розсилання еталонних речовин Європейської фармакопеї;
- організація регулярних конгресів щодо нових наукових і технічних питань, пов'язаних з Європейською фармакопеею.

Зокрема, EDQM координує діяльність Європейської мережі офіційних контрольних лабораторій ЛЗ. Ця діяльність була розпочата за запитом ЄС і є необхідною для формування взаємної довіри між європейськими країнами до виконання контрольних аналізів ЛЗ, а також для забезпечення усіх хворих в ЄС препаратами однакової якості. Ця мережа відкрита для усіх країн, що підписали Конвенцію про створення Європейської фармакопеї, а також для країн-спостерігачів Європейської фармакопейної комісії і на сьогодні об'єднує більше 100 офіційних контрольних лабораторій приблизно в 40 країнах, які проводять незалежний аналіз з дотриманням абсолютної конфіденційності. Всі офіційні лабораторії виробили єдиний підхід до впровадження систем



забезпечення якості ЛЗ, що є особливо важливим для активації взаємного обміну результатами і даними аналізів (серійне виробництво біологічних препаратів, ринковий нагляд за зареєстрованими препаратами і т. д.).

Ще однією важливою функцією EDQM є організація загальних наглядових ринкових досліджень за фармацевтичною продукцією, що розповсюджуються на ринку ЄС, а також дослідження деяких біологічних продуктів (препаратів крові та вакцин) стосовно розробки в офіційних контрольних лабораторіях європейських методик для їх дослідження.

У сфері контролю за ЛЗ у 1993 р. було засновано спеціалізоване незалежне агентство ЄС - Європейське агентство лікарських засобів (European Medicines Agency EMEA). Серед багатьох завдань, які виконує ця структура, основними є координація національної політики країн ЄС, урахування національних інтересів і усунення різниць, що існують між країнами ЄС у різних галузях. Це знайшло своє відображення і в законодавстві ЄС стосовно ЛЗ, при впровадженні якого була необхідна розробка й прийняття значної кількості директив і постанов, спрямованих на узгодження національних законодавств про ЛЗ країн ЄС.

На сьогодні основні принципи європейського законодавства у фармацевтичному секторі викладено в Директиві 2001/83/ЄС Європейського парламенту і Ради ЄС від 6.11.2001 р. «Про збір законів Союзу відносно лікарських засобів для людини». Цей законодавчий документ упроваджує також систему фармакологічного нагляду, що забезпечує прийняття відповідних регулюючих рішень стосовно ЛЗ, зареєстрованих на території ЄС, на основі отриманої інформації про побічні ефекти цих ЛЗ в умовах їх звичайного застосування. Ця система використовується для збору даних, необхідних для здійснення нагляду за лікарськими препаратами, особливого контролю стосовно побічних реакцій, а також для проведення наукової оцінки цієї інформації. Крім того, система забезпечує вивчення усіх отриманих даних про неналежне використання ЛЗ і випадки зловживання ними, що може вплинути на оцінку корисності, та ризику, пов'язані з їх застосуванням.

Згідно із законодавчими вимогами, кожна держава ЄС повинна гарантувати, що всі побічні реакції на зареєстровані ЛЗ, що спостерігаються на її території, будуть зареєстровані і про них буде повідомлено в ЕМЕА, а також особі (фірмі, компанії), яка відповідає за розміщення ЛЗ на ринку, не пізніше 15 діб після отримання подібної інформації. Таким чином, національні системи фармакологічного нагляду країн-членів ЄС повинні забезпечувати дотримання загальноєвропейських стандартів.

Значну роль у зборі інформації про побічні ефекти ЛЗ, безпеку їх використання, наукову оцінку отриманої інформації і, завдяки цьому, в захисті здоров'я населення відіграє Європейська інтернет-мережа фармацевтичного нагляду Eudra, яку було засновано ЕМЕА в грудні 2001 року. Наукова оцінка інформації здійснюється регуляторними європейськими органами, які контролюють належне використання ЛЗ в усіх країнах ЄС. Eudra містить рапорти, що надходять від національних агенцій по ЛЗ та фармацевтичних підприємств стосовно усіх побічних ефектів ЛЗ, які зареєстровано на території ЄС.

#### ***Функції нормативних документів, які регламентують правила GMP.***

***Забезпечення якості*** - всеохоплююче поняття, що включає всі питання, які окремо або в цілому впливають на якість продукції. Це сукупність організаційних заходів, що вживаються з метою гарантії відповідності якості лікарських засобів їхньому призначенню. Забезпечення якості, таким чином, включає належну виробничу практику, а також інші чинники, що виходять за рамки цієї настанови.

Система забезпечення якості, призначена для виробництва лікарських засобів, повинна гарантувати, що:

- 1) лікарські засоби розроблені й досліджені з урахуванням вимог належної виробничої практики;
- 2) операції з виготовлення і контролю якості ясно специфіковані й відповідають належній виробничій практиці;
- 3) чітко визначені відповідальність і обов'язки керівництва;

4) здійснені заходи щодо виробництва, постачання і використання належної вихідної сировини і пакувальних матеріалів;

5) проведений весь необхідний контроль проміжної продукції, будь-який інший виробничий контроль і валідація ;

6) готова продукція правильно виготовлена і перевірена відповідно до встановлених методик;

7) лікарські засоби не будуть продані й поставлені до того, як Уповноважена особа не засвідчить, що кожна серія продукції була виготовлена і проконтрольована відповідно до вимог реєстраційного досьє та будь-яких інших розпоряджень щодо виготовлення, контролю і випуску лікарських засобів;

8) здійснені достатні заходи, які гарантують, наскільки це можливо, що якість лікарських засобів підтримується протягом усього терміну придатності при їхньому зберіганні, розподілу й наступному обігу;

9) є методика проведення самоінспекції та/або аудиту якості, за якою регулярно оцінюють ефективність і придатність системи забезпечення якості.

**Належна виробнича практика лікарських засобів (GMP)** є частиною забезпечення якості, яка гарантує, що продукцію постійно виробляють і контролюють за стандартами якості, які відповідають її призначенню, а також відповідно до вимог реєстраційного досьє або специфікації на цю продукцію. Належна виробнича практика пов'язана як із виготовленням (технологічним процесом), так і з контролем якості.

***Система забезпечення якості та контролю за використанням ЛЗ на національному рівні на прикладі Італійської Республіки.***

Основним органом, який відповідає за забезпечення якості та здійснення відповідного контролю за використанням ЛЗ в Італійській Республіці, є Італійська агенція з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco AIFA), яка гарантує, по-перше, проходження належного процесу реєстрації ЛЗ відповідно до процедури, передбаченої європейськими нормативами. Згідно з європейським законодавством ця процедура може відбуватися на двох рівнях -

національному та загальноєвропейському. При централізованій процедурі рішення про видачу дозволу на маркетинг приймає Європейська комісія на основі висновку, наданого ЕМЕА. Рішення Європейської комісії є обов'язковим для усіх країн-членів ЄС. Централізована процедура є обов'язковою для ЛЗ, отриманих за допомогою біотехнологічних методів, а також для ЛЗ, які містять нові активні субстанції, або які використовують для лікування СНІДу, онкологічних захворювань, рідких захворювань і деяких інших видів нозології. Децентралізовану процедуру засновано на визнанні національним регуляторним органом однієї з країн-членів ЄС дозволів, виданих відповідними органами інших країн-членів ЄС.

У той же час AIFA сумісно з Науково-технічною комісією (Commissione Tecnico Scientifica CTS) та експертами Вищого інституту охорони здоров'я (Istituto Superiore di Sanità ISS) шляхом проведення хіміко-фармацевтичних, біологічних, хіміко-токсикологічних і клінічних досліджень гарантує забезпечення якості, безпеки та ефективності усіх зареєстрованих ЛЗ.

AIFA забезпечує еквівалентність італійської системи фармацевтичного інспектування відповідним системам інших країн ЄС і гарантує виконання розпорядження IX-ї законодавчої директиви № 219 від 24.04.2006 р. стосовно інспектування діяльності суб'єктів фармацевтичної діяльності, їх реєстрації і наявності відповідних документів для здійснення цієї діяльності. Для гарантування якості та безпеки використання ЛЗ AIFA здійснює інспекторські перевірки за такими напрямками:

- дотримання умов GCP при експериментальних та клінічних дослідженнях ЛЗ;
- нагляд та контроль виробників фармацевтичної продукції відносно забезпечення якості виробництва сировини та ЛЗ і відповідності виробництв нормам GMP;
- дотримання усіх норм національного та європейського законодавства, які регулюють дистрибуцію, експорт та імпорт, роздрібну реалізацію ЛЗ, а

також відповідне функціонування усіх систем фармацевтичного забезпечення населення у випадку надзвичайних ситуацій.

В основу діючої на сьогодні національної системи фармацевтичного нагляду Італійської Республіки покладено роботу Національної мережі фармацевтичного нагляду (Rete Nazionale di Farmacovigilanza RNF). Починаючи з 2001 року ця інтернет-мережа забезпечує, з одного боку, управління, збір та аналіз інформації про побічні ефекти ЛЗ, а з іншого - розповсюдження інформації, яка забезпечує безпеку їх використання безпосередньо від AIFA. Ця національна інтернет-мережа, крім AIFA, залучає 204 локальні офіси Національної санітарної служби, 112 лікарень, 38 науково-дослідних інститутів і 561 промислове фармацевтичне підприємство. З 2006 року діяльність системи фармацевтичного нагляду було посилено шляхом консолідації цієї національної мережі (із включенням регіональних центрів) із загальноєвропейською системою фармацевтичного нагляду Eudra і BOO3 для здійснення міжнародного моніторингу ЛЗ. Нова система безпеки RNF забезпечує її функціонування як закритої системи, для входу в яку необхідно введення спеціального логіна та пароля.

У межах цієї національної мережі виділено групу ЛЗ, які підлягають особливому нагляду і для яких періодично здійснюється поглиблений аналіз отриманої інформації про побічні ефекти, що виникли при використанні цих ЛЗ. У цю групу вносять нові ЛЗ, ЛЗ, для яких були зареєстровані певні серйозні побічні ефекти, та ті ЛЗ, для яких було нещодавно змінено показання до терапевтичного застосування, дозування або форму випуску. AIFA періодично оновлює перелік цих препаратів, для яких є обов'язковим надсилання інформації про усі побічні реакції, що спостерігалися при їх застосуванні, навіть якщо ці реакції були несерйозними.

Наукова оцінка періодичних рапортів про безпеку ЛЗ є інтегральною частиною моніторингу фармацевтичної безпеки ЛЗ. У цих рапортах акумульовано відносну інформацію про загальну безпеку ЛЗ з моменту його

появи на світовому ринку, а також критичну наукову оцінку та постійне оновлення даних за параметром корисність/ризик при застосуванні ЛЗ.

AIFA відіграє також ключову роль при встановленні цін на ЛЗ та здійсненні реімбурсації вартості деяких ЛЗ населенню. Визначення ціни на ЛЗ, вартість яких підлягає реімбурсації Національною медичною службою, здійснюється шляхом укладання угоди між AIFA і виробниками ЛЗ, що здійснюється на основі норм і критеріїв, визначених резолюцією CIPE 1/2/01 «Визначення критеріїв для затвердження цін на ЛЗ».

При оцінюванні ефективності та ціни ЛЗ AIFA здійснює співробітництво з Науково-технічною комісією (Commissione Tecnico Scientifica) та Комітетом з ціни та реімбурсації (Comitato Prezzi e Rimborso), а за даними щодо споживання та витрат населення на фармацевтичні товари - із Національною службою спостереження за споживанням ЛЗ (Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali OsMed).

Серед світових систем дистрибуції ЛЗ італійська система вважається однією з найнадійніших завдяки використанню оптичних етикеток, що дає можливість здійснення моніторингу шляху ЛЗ від виробника до роздрібною мережі і таким чином забезпечує належний захист споживачів від фальсифікованих ЛЗ. Однак одним з найбільш поширених способів розповсюдження контрафактних, а також незареєстрованих ЛЗ на території Італії є електронна комерція. Незважаючи на те, що практика дистанційної реалізації ЛЗ заборонена національним законодавством Італійської Республіки, завжди є можливість придбання ЛЗ на сайтах інтернет-аптек інших країн, в яких цей вид діяльності дозволений і досить популярний. Згідно з даними офіційних джерел, близько 50% ЛЗ, що були реалізовані через мережу Інтернет, є контрафактними. Тому нещодавно Європарламент схвалив план дій щодо жорсткої боротьби проти фальсифікованих ЛЗ.

### **Тестовий контроль**

1. Клінічні випробування здійснюються на основі правил:

A. GCP

- B. GXP
- C. GDP
- D. GSP
- E. GLP

2. Контроль за якістю лікарських засобів вітчизняного виробництва здійснюється так:

A. в процесі виробництва проводиться лабораторний контроль на окремих етапах технологічного процесу та готової продукції за всіма показниками МКЯ, контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі має дворівневу систему

B. вхідний контроль кожної серії лікарського засобу, який здійснюється інспектором при їх надходженні в аптечні та лікувально-профілактичні заклади

C. місцевий контроль, який здійснюється фахівцями територіальних інспекцій

D. лабораторний контроль на окремих етапах технологічного процесу

E. в процесі виробництва проводиться лабораторний контроль готової продукції за всіма показниками АНД

3. Концепція розвитку фармацевтичного сектору України передбачає

A. створення системи тотального контролю якості ЛЗ

B. перехід від тотального контролю якості до створення системи вибіркового контролю якості ЛЗ на окремих етапах життєвого циклу

C. створення системи забезпечення якості ЛЗ, що має охоплювати всі етапи їх життєвого циклу

D. перехід від термінового контролю до тотального контролю якості ЛЗ на окремих етапах життєвого циклу

E. створення системи вхідного контролю якості ЛЗ

4. Забезпечення якості ЛЗ на етапі доклінічного дослідження регламентується міжнародним стандартом

A. належна аптечна практика (GPP)

- B. належна виробнича практика (GMP)
- C. належна лабораторна практика (GLP)
- D. належна клінічна практика (GCP)
- E. загальний термін для ефективної практики якості керівних принципів і правил - GxP

5. Забезпечення якості ЛЗ на етапі клінічних випробувань регламентується міжнародним стандартом

- A. належна лабораторна практика (GLP)
- B. належна аптечна практика (GPP)
- C. належна виробнича практика (GMP)
- D. належна клінічна практика (GCP)
- E. належна практика дистрибуції (GDP)

### **Завдання для самостійного виконання**

#### **Завдання 1.** Визначте вірну дію у запропонованій ситуації

При проведенні вхідного контролю якості одержаних від постачальника ЛЗ Уповноважена особа аптеки виявила ЛЗ, обіг яких заборонено в Україні. Які подальші дії Уповноваженої особи?	
Провести лабораторний аналіз якості ЛЗ за показниками: показник заломлення, мікробіологічна чистота, важкі метали, залишкові кількості органічних розчинників, пестициди, радіонукліди, цілісність упаковки.	
Оформити негативний висновок вхідного контролю якості ЛЗ, скласти акт про виявлені дефекти та направити його копії до постачальника та територіального органу центрального органу виконавчої влади з контролю якості та безпеки ЛЗ, вилучити ЛЗ з обігу шляхом переміщення у карантинну зону.	



### **Тема 3. Належні практики та їх впровадження в Україні**

**Мета:** поглибити та узагальнити знання щодо належних практик та сертифікації лікарських засобів в Україні, сертифікації виробництва ЛЗ та систем якості.

**Форма проведення заняття:** самостійна робота (2 години)

#### **Основні навчальні питання:**

1. Державна система сертифікації та етапи проведення сертифікації продукції.
2. Порядок сертифікації виробництва лікарських засобів.
3. Сертифікаційна система якості.

#### **Інформаційний матеріал**

##### ***Державна система сертифікації.***

Сертифікація - (лат. certum – правильно, дійсно + facere — робити) у широкому розумінні — діяльність компетентних державних органів, установ, організацій та їх посадових осіб, пов'язана з видачею і отриманням юридичними або фізичними особами відповідного сертифікату; у більш вузькому розумінні — підтвердження відповідності якісних характеристик продукції певним вимогам або рівню, встановленому стандартами. Сертифікація поділяється на *обов'язкову* та *добровільну* і здійснюється уповноваженими органами, підприємствами, установами і організаціями з метою запобігання реалізації продукції, небезпечної для життя і здоров'я, майна громадян і навколишнього природного середовища; сприяння споживачеві в компетентному виборі продукції; створення умов для участі суб'єктів підприємництва у міжнародній торгівлі.

Правові основи сертифікації, її організаційні форми та порядок функціонування визначаються:

- декретом КМУ «Про стандартизацію і сертифікацію» (1993);
- законом України «Про метрологію та метрологічну діяльність» (1998),

- законом України «Про акредитацію органів з оцінки відповідності» (2001) та іншими правовими актами.

Центральним органом із сертифікації є Державний комітет України з питань технічного регулювання та споживчої політики. Обов'язкова сертифікація проводиться виключно в державній системі сертифікації: повинна включати перевірку та випробування продукції для визначення її характеристик, що здійснюється в акредитованих лабораторіях (центрах) методами, встановленими відповідними нормативними документами. При позитивному рішенні органу із сертифікації заявникові видається сертифікат і право маркувати продукцію спеціальним знаком відповідності. Законодавством про сертифікації встановлено, що постачальники продукції на території України зобов'язані проводити сертифікацію продукції, забезпечувати її виготовлення згідно з вимогами відповідної нормативної документації (напр. виготовлення ліків відповідно до вимог GMP), за якими вона сертифікована; реалізовувати продукцію виключно за наявності сертифікату відповідності; припиняти або зупиняти реалізацію продукції, якщо виявлено, що вона не відповідає вимогам нормативного документа або якщо строк дії сертифікату закінчився, або його дію припинено чи зупинено рішенням органу із сертифікації.

Фармацевтична продукція, яка ввозиться і реалізується на території України, повинна підтверджуватись свідоцтвом відповідності вимогам вітчизняних норм і стандартів. При проведенні обов'язкової сертифікації орган із сертифікації несе юридичну відповідальність за неправомірну чи необґрунтовану видачу сертифіката відповідності та за порушення встановлених правил сертифікації. Якщо зазначені дії не завдали шкоди споживачеві, орган, винний у порушенні правил, сплачує до Державного бюджету подвійну вартість виконаних робіт. У разі повторного порушення правил сертифікації орган із сертифікації позбавляється акредитації у державній системі сертифікації, збитки, завдані споживачам, підлягають

відшкодуванню за їх рахунок. Спори, що виникають у процесі сертифікації, вирішуються в адміністративному або судовому порядку.

### ***Належні практики.***

GxP (Good x Practice) це загальний термін, який використовується для визначення ефективних практик якості (керівних принципів і правил) в багатьох сферах, в тому числі і у фармацевтичній, де «x» є символом для змінної.

GxP базується на керівництвах, які охоплюють всі етапи життєвого циклу лікарського засобу від його розробки, закупівлі сировини, матеріалів та їхнього контролю через валідацію і ретельний моніторинг технологічного процесу до перевірки якості кінцевого продукту і контролю реалізації кінцевому споживачу. Метою GxP є забезпечення населення якісними лікарськими засобами, що не в останню чергу зумовлюється обов'язковим протоколюванням кожної дії, яка вчиняється з препаратом.

В Україні Належні практики запроваджуються на рівні стандартів Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України). Для їх розробки як основа використовуються міжнародна практика, а саме: директиви ЄС і ВООЗ. Ще у 2004 році на рівні постанови Кабінету Міністрів України (КМУ) було затверджено вектор розвитку фармацевтичної галузі України у напрямку поступового запровадження окремих керівництв, зокрема, належної виробничої, дистрибуторської, лабораторної та клінічної практик. Однак це далеко не вичерпний перелік сфер, у яких зазвичай затверджуються керівництва.

Наразі з метою забезпечення контролю якості лікарських засобів наказом МОЗ України від 16 лютого 2009 р. № 95 затверджено такі настанови:

- Належна виробнича практика;
- Належна клінічна практика;
- Належна практика дистрибуції;
- Належна лабораторна практика;
- Належна практика зберігання;

- Управління ризиками для якості;
- Фармацевтична система якості;
- Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії;
- Фармацевтична розробка тощо.

Також, Наказом МОЗ від 12 квітня 2011 р. № 203 затверджено Настанову «Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці», а Наказом МОЗ України № 191 від 25.04.2005 - Настанову «Дослідження біодоступності та біоеквівалентності».

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

Як уже зазначалося, у світі Належні практики використовуються на всіх етапах обігу лікарських засобів. На етапі розробки препаратів вивчається їх безпека і залежність ефективності від дози. Зокрема, під час доклінічних досліджень, які переважною більшістю проводяться на тваринах, необхідне дотримання правил **Належної лабораторної практики** (Good Laboratory Practice - GLP), що є сукупністю жорстких формалізованих стандартних операційних процедур. Ідея GLP вперше була запропонована Адміністрацією по харчовим і лікарським продуктам (FDA) ще у 1976 р. і досі не введена як системний підхід в Україні.

На етапі клінічних випробувань, які проводяться за участі пацієнтів та/або здорових добровольців, в світовій практиці запроваджено обов'язкове дотримання **Належної клінічної практики** (Good Clinical Practice - GCP).

В українському законодавстві необхідність дотримання цих Належних практик закріплена наказом МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. Зокрема, планування, проведення та звітність клінічних випробувань, у тому числі досліджень з оцінки біоеквівалентності, здійснюються з дотриманням вимог та

принципів GCP; лабораторія для проведення фармакокінетичних досліджень, що залучається до клінічних випробувань, повинна відповідати вимогам GLP.

Якщо лабораторія відповідає вимогам GLP та GCP, то результати, отримані при дослідженнях, визнаватимуться в усіх країнах, в яких прийнята така система. Це є вкрай важливим з огляду на те, що клінічні дослідження коштують дуже дорого в європейських країнах. Для того, щоб іноземні виробники зверталися до наших лабораторій, де дослідження коштували б дешевше при такій же якості робіт, на наш погляд, необхідно запроваджувати вказані практики в Україні.

Згідно з Порядком проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань виробництво та збереження досліджуваного лікарського засобу, поводження з ним здійснюються з дотриманням вимог GMP.

**Належна виробнича практика** є частиною системи контролю якості, яка гарантує, що лікарські засоби виробляються із забезпеченням їхньої відповідності своєму призначенню, вимогам реєстраційного досьє та із виключенням ризиків для пацієнтів, пов'язаних із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю. В Україні відповідна Настанова була прийнята на основі «Європейських правил з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії».

На українському фармацевтичному ринку представлені лікарські засоби вітчизняного та іноземного виробництва. Промислове виробництво лікарських засобів в Україні повинно здійснюватись з додержанням вимог Настанови з належної виробничої практики: на кінець 2013 р. в ліцензійному реєстрі вітчизняних виробників нараховується 110 суб'єктів господарювання. Переважна більшість вітчизняних готових препаратів виробляється з сировини (продукції in bulk) зарубіжного виробництва. Для забезпечення належної якості така сировина також повинна відповідати стандартам GMP.

Крім того, з 15.02.2013 р. суб'єкти господарювання при імпорті на територію України лікарських засобів, включаючи продукцію in bulk, повинні

подавати копію виданого Держлікслужбою сертифікату або висновку GMP. З 01.07.2013 р. оператори ринку повинні подавати ці документи також при реєстрації, перереєстрації та внесенні змін у реєстраційні матеріали на лікарські засоби. У березні 2013 р. було введено обов'язкове ліцензування імпорту лікарських засобів.

Порядок проведення сертифікації виробництва регламентований наказом МОЗ України від 27.12.2012 р. за № 1130. За результатами процедури експертизи документів та інспектування виробництва в передбачених випадках видається сертифікат відповідності або висновок щодо підтвердження відповідності вимогам GMP. Висновок видається у разі наявності у виробника документу щодо відповідності виробництва лікарських засобів вимогам GMP, виданого уповноваженим органом країни-члена міжнародної Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S).

Додатково зазначимо, що рішення про вступ Держлікслужби України до PIC/S було прийнято на рівні постанови КМУ ще десять років тому. І лише у 2011 р. український державний орган приєднався до даної міжнародної системи, чим зобов'язав Україну виконувати міжнародні вимоги щодо забезпечення якості лікарських засобів на усіх етапах їхнього обігу.

З 2011 р. сертифікати відповідності вимогам GMP отримали приблизно 23% заявників з 340. Натомість статистика по видачі висновків набагато оптимістичніша: 81% з 1716 заяв на сертифікацію виробничих дільниць задоволено. Основною причиною відмови Держлікслужби України у сертифікації є критичні порушення, виявлені під час інспектування; недостовірні відомості, зазначені заявником в документах.

Згідно чинного законодавства у разі, якщо сертифікація серій готового лікарського засобу здійснюється виробником на території країни-члена ЄС, або на території країни, із якою ЄС укладено угоду про взаємне визнання результатів інспектування, і при цьому уповноважений орган відповідної вказаної країни є членом PIC/S, то відсутня потреба отримувати окремі висновки GMP Держлікслужби України. Зауважимо, що на сьогодні Україною

не укладено жодного такого договору, однак наразі готуються пропозиції до підписання двосторонніх договорів з країнами Європейського Союзу та Ізраїлем.

Зберігання і транспортування, яке охоплює практично всіх учасників фармацевтичного ринку, повинно здійснюватись з дотримання вимог **Належної практики зберігання** (Good Storage Practise — GSP). Настанова GSP розроблена ВООЗ і містить вимоги до персоналу, приміщень, обладнання, повернення, відправлення, транспортування та відкликання продукції.

Оптова торгівля лікарськими засобами повинна здійснюватись з додержанням чинної Настанови з **Належної практики дистрибуції** (Good Distribution Practice — GDP), яка розроблена з урахуванням серії стандартів ISO. Даною Настановою регламентуються вимоги до персоналу, документації, приміщення, обладнання, поставок замовникам, процедури повернення лікарських засобів та самоінспекції, а також має гарантуватись, що:

- лікарські засоби, що зареєстровані згідно з чинним законодавством України;
- постійно додержуються умови зберігання лікарських засобів, включаючи період транспортування;
- виключена можливість переплутування з іншими лікарськими засобами;
- постійно забезпечується наявність необхідного асортименту препаратів;
- лікарські засоби зберігаються в безпечних умовах в приміщеннях, що охороняються.

Як Належна практика дистрибуції, так і Належна практика зберігання імплементовані в чинні Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами затверджені наказом МОЗ України від 31.10.2011 р. № 723. При цьому в Україні планується запровадити обов'язкову сертифікацію

дотримання GDP, що є одним з пріоритетів діяльності Держлікслужби України на 2014 р. Для цього вже створюються GDP-інспекторати.

Порядок проведення сертифікації підприємств, які здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) лікарських засобів, затверджений наказом МОЗ України № 421 ще у 2005 р. Однак станом на кінець 2013 р. GDP сертифікати відповідності вимогам Належної практики дистрибуції підтвердили 7 аптечних складів (5 суб'єктів господарювання) з 466 аптечних складів, які ліцензовано. Тобто, ще є до чого прагнути.

У сфері роздрібної реалізації лікарськими засобами в процесі своєї розробки перебуває Настанова «Лікарські засоби. **Належна аптечна практика**» (Good Pharmacy Practice — GPP), яка в майбутньому має стати важливим кроком для забезпечення якості лікарських засобів та стабільності функціонування аптечної мережі. Відповідний проект винесено на публічне обговорення МОЗ України. Оператори ринку активно долучаються до розробки цього документу.

Стандарт GPP має передбачати вимоги до суб'єктів роздрібної торгівлі лікарськими засобами та професійних обов'язків провізорів (фармацевтів), що не передбачені чинними Ліцензійними умовами провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами. Настанова з належної аптечної практики має стати нормативним актом, який би застосовувався для аудиту, інспектування та сертифікації аптек та їх структурних підрозділів на відповідність принципам і правилам GPP.

Головним у діяльності аптечних закладів має бути надання допомоги пацієнтам, зокрема, з питань застосування лікарських засобів. Основні функції GPP за міжнародним досвідом включають відпуск лікарських засобів та іншої медичної продукції гарантованої якості, надання відповідної інформації і консультації пацієнтам щодо способів застосування препаратів, їх протипоказань, побічних ефектів тощо, здійснення моніторингу ефективності лікарських засобів.



«Фармацевти повинні вийти з-за прилавку і приступити до надання допомоги громадськості, надаючи послуги, а не тільки ліки. У простій діяльності по відпуску ліків немає майбутнього», - говориться у виданні «Розвиток фармацевтичної практики: фокус на пацієнта», розробленому ВООЗ та Міжнародною фармацевтичною Федерацією у 2006 р.

В основі світової концепції Належної аптечної практики лежить концепція «фармацевта семи зірок», яка полягає у виконанні наступних функціональних обов'язків: турбота про хворого; прийняття рішень; навички спілкування; менеджмент; безперервне підвищення кваліфікації; наставництво і лідерство. В Україні з кожним роком зменшується кількість аптек, які здійснюють виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки (так звана екстемпоральна рецептура), що оцінюється фахівцями галузі як крок назад у мистецтві фармацевтики.

Серед основних напрямів діяльності Держлікслужби України на 2014 р. оголошено подальшу гармонізацію регуляторного поля обігу лікарських засобів із законодавством ЄС та підвищення якості фармацевтичної допомоги та впровадження основ Належної аптечної практики. При цьому зауважимо, що на законодавчому рівні ще не розроблений механізм сертифікації суб'єктів роздрібної торгівлі лікарськими засобами, який обов'язково стане необхідним в нашій державі з розвитком ідеї «фармацевта семи зірок».

Нарівні із запровадженням належних практик у сфері обігу лікарських засобів посилюється також державний контроль за якістю, ефективністю та безпекою фармацевтичних препаратів засобами візуального та лабораторного контролю. Про це свідчить статистика видання Держлікслужбою України розпоряджень про заборону / тимчасову заборону реалізації лікарських засобів. Так, за останні 5 років кількість таких заборон збільшилася у 5,5 раз: з 441 у 2009 р. до 2440 у 2013 р. (по кількості препаратів).

Таким чином, загалом простежується посилення регулювання ринку обігу лікарських засобів, зокрема, шляхом запровадження міжнародної практики контролю якості на всіх етапах життєвого циклу препаратів, що однозначно

оцінюється позитивно. При цьому важливим моментом є залучення громадськості до обговорення нових стандартів протягом їхнього затвердження, а також наявність перехідного періоду задля можливості перебудови бізнес процесів суб'єктів господарювання.

### ***Міжнародна торгівля лікарськими засобами.***

Для міжнародної торгівлі лікарськими засобами необхідна відповідна сертифікація. Сертифікацією лікарських засобів передбачається підтвердження відповідності їхньої якості, ефективності й безпеки, а також систем забезпечення й керування якістю. Тому щодо лікарських засобів сертифікація є комплексною процедурою, а її правила встановлюються в рамках систем сертифікації. При експертизі й сертифікації необхідно жорстко дотримуватись правил міжнародних стандартів ISO/IEC серії 17 000 і європейських стандартів EN серії 45 000, які введені в Росії й Україні. При недотриманні положень цих стандартів сертифікація не принесе своїх плодів у сфері міжнародної торгівлі, тому що її не визнають. Крім того, порушення цих стандартів можуть завдати шкоди політичному іміджу країни.

Базова система сертифікації лікарських засобів для міжнародної торгівлі була розроблена ВООЗ. Переклади документів ВООЗ на російську мову, виконані спільно українськими й російськими фахівцями за рішенням Міждержавної комісії зі стандартизації, реєстрації й контролю якості лікарських засобів Ради із співробітництва у сфері охорони здоров'я СНД.

Для введення в дію цієї системи необхідно переконатися в наявності:

- ефективної системи реєстрації лікарських засобів;
- ефективних систем ліцензування виробників і дистриб'юторів;
- дотримання всіма виробниками вимог належної виробничої практики, які повинні бути не нижче вимог настанови з GMP ВООЗ;
- ефективної системи контролю якості зареєстрованих і лікарських засобів, що зареєстровані та виробляються в країні, включаючи доступ до незалежної лабораторії;

- національної фармацевтичної інспекції, що діє в складі національного органу регулювання ліків і яка має у розпорядженні відповідні засоби і досвід для оцінки виконання вимог GMP та інших видів контролю, які закріплені законодавчо;
- адміністративної можливості видавати необхідні сертифікати й проводити розслідування у випадку скарг, дефектів якості або іншої небезпеки, пов'язаної з ліками.

Таким чином, сертифікація на відповідність GMP є тільки частиною системи сертифікації й не може повністю вирішити проблеми міжнародної торгівлі. Крім дотримання правил GMP виробниками, необхідно, щоб у державі була організована й функціонувала інспекція, що регулярно перевіряє (не менше 1 разу в 2 роки) дотримання правил GMP. Тобто, впровадження GMP у країні можливе за участі двох сторін: виробників і державних органів.

Недоліком системи сертифікації ВООЗ є те, що вона не передбачає проведення ні за яких умов зовнішньої інспекції або оцінки, ні національного уповноваженого органу, ні умов виробництва. Такий порядок може викликати в країні-імпортері сумнів щодо надійності цієї системи і якості лікарських засобів.

Цей недолік можна усунути, працюючи в рамках Системи співробітництва з фармацевтичних інспекцій (PIC/S), що передбачає жорсткі умови взаємного визнання результатів інспектування на відповідність GMP.

#### ***Системи співробітництва з фармацевтичних інспекцій (PIC/S).***

Для участі в PIC/S необхідно представити інформацію про:

1. національні закони, що регулюють виробництво й контроль лікарських засобів;
2. національні правила GMP;
3. національні системи інспектування виробництва;
4. структуру й організацію інспекції і її систему якості;
5. будь-які інші відомості про функціонування системи в цілому.

Участь національного уповноваженого органу в PIC/S дозволяє уникнути численних інспекцій вітчизняних підприємств закордонними інспекторами при міжнародній торгівлі.

Сучасні системи сертифікації передбачають ієрархію підтвердження відповідності щодо якості. Так, контроль якості — це частина належної виробничої практики, що є складовою забезпечення якості, яка, у свою чергу, є складовою частиною управління якістю.

У міжнародній практиці сертифікація систем управління якістю на відповідність стандартам ISO серії 9000 версії 2000 р., які також прийняті в Росії, Україні та інших країнах СНД, проводиться на добровільних засадах. Ця сертифікація здійснюється, як правило, приватними аудиторськими фірмами; вона необхідна для вдосконалення системи управління якістю виробника. Прямого відношення до встановлення технічних бар'єрів у торгівлі лікарськими засобами ця сертифікація в наш час не має.

У європейському і світовому фармацевтичному секторі технічні бар'єри в торгівлі й систему сертифікації в законодавчо регульованій сфері встановлюють стосовно системи забезпечення якості. Така сертифікація щодо ліків є прерогативою виключно державних органів.

Тому необхідно, щоб у Росії, Україні й інших країнах СНД елементи системи забезпечення якості ліків і відповідні до них елементи системи сертифікації були прийняті законодавчо. У діючих сьогодні законах країн СНД щодо лікарських засобів система сертифікації базується переважно на державному контролі якості, що є лише однією зі складових частин забезпечення якості. Ця система не відповідає міжнародним нормам. Очевидно, що чим нижчий рівень забезпечення якості, тим більше проблем щодо контролю якості. Внаслідок тотального контролю якості завдаються значні збитки обігу лікарських засобів на ринку й розвитку фармацевтичного сектору.

Нині у ЄС положення системи забезпечення якості на державному рівні й системи сертифікації викладені, головним чином, у Директиві 2001/83/ЄС, Конвенції про створення Європейської Фармакопеї, прийнятій Радою Європи, а

також в 9 томах «Правил, що регулюють лікарські засоби в Європейському Союзі».

### Тестовий контроль

1. Належна виробнича практика – це

- A. GMP
- B. GSP
- C. GDP
- D. GLP
- E. GCP

2. Назвіть процедуру, за допомогою якої визнаний в установленому порядку орган документально засвідчує відповідність продукції правилам належної виробничої практики або вимогам до виробництва лікарських засобів, установлених в Україні.

- A. Сертифікація
- B. Ліцензування
- C. Валідація
- D. Вхідний контроль якості ЛЗ
- E. Експертиза

3. Що є основним обов'язком уповноваженої особи фармацевтичного підприємства з виробництва лікарських засобів відповідно до вимог належної виробничої практики (GMP)?

- A. засвідчення того, що кожна серія продукції вироблена відповідно до встановлених умов
- B. організація виробництва продукції
- C. оформлення висновку вхідного контролю якості виробленої продукції
- D. організація зберігання виробленої продукції
- E. організація постачання та реалізації виробленої продукції

4. Забезпечення належної якості лікарських засобів на етапі оптової реалізації здійснюється шляхом дотримання вимог

- A. Належної практики дистрибуції
- B. Належної виробничої практики
- C. Належної клінічної практики
- D. Належної лабораторної практики
- E. Належної практики зберігання

5. Правові основи сертифікації, її організаційні форми та порядок функціонування визначаються:

A. законом України «Про метрологію та метрологічну діяльність» (1998)

B. декретом КМУ «Про стандартизацію і сертифікацію» (1993), законом України «Про метрологію та метрологічну діяльність» (1998), законом України «Про акредитацію органів з оцінки відповідності» (2001)

C. законом України «Про акредитацію органів з оцінки відповідності» (2001)

D. декретом КМУ «Про стандартизацію і сертифікацію» (1993)

E. законом України «Про Лікарські засоби» (2001)

### **Завдання для самостійного виконання**

**Завдання 1.** Протягом життєвого циклу лікарського засобу з ним відбуваються різноманітні події. Розподіліть за прикладом наведені події з «життя» лікарського засобу за стадіями обігу, на яких вони відбуваються.

**Події:** ~~ввезення лікарських засобів на територію України~~, відпуск лікарського засобу без рецепту, відпуск лікарського засобу за пільговим рецептом, змішування супозиторної маси, передача лікарського засобу зі складу заводу-виробника до аптеки, подання матеріалів до Фармакопейного комітету Держкоммедбіопрому, проведення випробувань на тваринах, розроблення пропису, розчинення лікарської речовини.

Створення реєстрація	і	Виробництво ввезення	та	Оптова та роздрібна реалізація
		ввезення лікарських засобів на територію		

	України	

#### **Тема 4. Ліцензування та сертифікація у забезпеченні якості лікарських засобів**

**Мета заняття:** ознайомитись з системою ліцензування та сертифікації лікарських засобів та їх основними елементами на законодавчому рівні.

**Форма проведення заняття:** самостійна робота (2 години)

#### **Основні навчальні питання:**

1. Державна система сертифікації. Етапи проведення сертифікації продукції.
2. Сертифікація ліків для міжнародної торгівлі.
3. Постанова «Про внесення змін до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)» КМУ від 23.03.2020 р. № 220.

#### **Інформаційний матеріал**

##### ***Ліцензування.***

Ліцензування та сертифікація є надзвичайно важливими елементами системи забезпечення якості ЛЗ.

Ліцензування – це засіб державного регулювання провадження видів господарської діяльності, що підлягають ліцензуванню, спрямований на забезпечення реалізації єдиної державної політики у сфері ліцензування, захист економічних і соціальних інтересів держави, суспільства та окремих споживачів.

Уніфікований порядок ліцензування різних видів господарської діяльності, нагляд і контроль у сфері ліцензування, відповідальність за

порушення законодавства у сфері ліцензування видів господарської діяльності становлює закон України «Про ліцензування видів господарської діяльності».

Згідно з Законом ліцензуванню підлягає господарська діяльність з виробництва ЛЗ, імпорту ЛЗ (крім АФІ), оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ. Ліцензування зазначених видів господарської діяльності є засобом регулюючого впливу держави на діяльність суб'єктів господарювання та контролю за додержанням ліцензіатом вимог законодавства у сфері виробництва ЛЗ, імпорту

ЛЗ, оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ. Постанова «Про внесення змін до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)» КМУ від 23.03.2020 р. № 220.

Ліцензування господарської діяльності з виробництва ЛЗ, імпорту ЛЗ, оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ передбачає видачу ліцензії на відповідний вид діяльності на підставі результатів перевірки суб'єкта господарювання на відповідність встановленим Ліцензійним умовам. Приймання документів, що подаються для одержання ліцензії, видача, переоформлення, анулювання ліцензій, видача дублікатів ліцензій, ведення ліцензійних справ і ліцензійних реєстрів, контроль у межах своєї компетенції за додержанням ліцензіатами Ліцензійних умов, видача розпоряджень про усунення порушень цих Ліцензійних умов проводяться Держлікслужбою.

Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) затверджено постановою КМУ від 16.11.2016 р. № 928 (зі змінами) від 11.04.2020.

Для торгівлі ЛЗ на національному та міжнародному ринках необхідна відповідна сертифікація. Сертифікація ЛЗ пов'язана з підтвердженням



відповідності їх якості, ефективності та безпеки, а також коректності систем забезпечення якості та управління якістю.

### ***Державна система сертифікації. Етапи проведення сертифікації продукції.***

Правові основи сертифікації, її організаційні форми та порядок функціонування визначаються:

- декретом КМУ «Про стандартизацію і сертифікацію» (1993);
- законом України «Про метрологію та метрологічну діяльність» (1998),
- законом України «Про акредитацію органів з оцінки відповідності» (2001) та іншими правовими актами.

Центральним органом із сертифікації є Державний комітет України з питань технічного регулювання та споживчої політики. Обов'язкова сертифікація проводиться виключно в державній системі сертифікації: повинна включати перевірку та випробування продукції для визначення її характеристик, що здійснюється в акредитованих лабораторіях (центрах) методами, встановленими відповідними нормативними документами. При позитивному рішенні органу із сертифікації заявникові видається сертифікат і право маркувати продукцію спеціальним знаком відповідності. Законодавством про сертифікації встановлено, що постачальники продукції на території України зобов'язані проводити сертифікацію продукції, забезпечувати її виготовлення згідно з вимогами відповідної нормативної документації (напр. виготовлення ліків відповідно до вимог GMP), за якими вона сертифікована; реалізовувати продукцію виключно за наявності сертифікату відповідності; припиняти або зупиняти реалізацію продукції, якщо виявлено, що вона не відповідає вимогам нормативного документа або якщо строк дії сертифікату закінчився, або його дію припинено чи зупинено рішенням органу із сертифікації.

Фармацевтична продукція, яка ввозиться і реалізується на території України, повинна підтверджуватись свідоцтвом відповідності вимогам

вітчизняних норм і стандартів. При проведенні обов'язкової сертифікації орган із сертифікації несе юридичну відповідальність за неправомірну чи необґрунтовану видачу сертифіката відповідності та за порушення встановлених правил сертифікації. Якщо зазначені дії не завдали шкоди споживачеві, орган, винний у порушенні правил, сплачує до Державного бюджету подвійну вартість виконаних робіт. У разі повторного порушення правил сертифікації орган із сертифікації позбавляється акредитації у державній системі сертифікації, збитки, завдані споживачам, підлягають відшкодуванню за їх рахунок. Спори, що виникають у процесі сертифікації, вирішуються в адміністративному або судовому порядку.

### ***Сертифікація ліків для міжнародної торгівлі.***

Всесвітня асамблея охорони здоров'я на 50-й сесії в 1996 р. закликала всі країни використовувати Систему сертифікації якості фармацевтичних препаратів для міжнародної торгівлі ВООЗ (Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce) (далі — Система) та розширювати її використання. Будь-яка країна може взяти участь у Системі, письмово повідомивши генерального директора ВООЗ про назву та адресу національного уповноваженого органу з контролю за виробництвом ліків або іншого компетентного уповноваженого органу та погодивши основні положення, яких слід дотримуватися за умовами участі. Згідно з Настановою щодо застосування системи сертифікації якості фармацевтичних препаратів для міжнародної торгівлі ВООЗ (WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth Report. Geneva, World Health Organization, 1996) всеохоплююча система забезпечення якості лікарських препаратів повинна базуватися на надійній системі ліцензування й незалежному аналізі готової продукції, а також на незалежній інспекції — це гарантує, що всі виробничі операції виконуються відповідно до GMP. Складовими Системи сертифікації ВООЗ є: ефективна національна система ліцензування не тільки лікарських препаратів, але й гідних довіри виробників та дистриб'юторів; дотримання виробниками лікарських препаратів вимог належної виробничої

практики, які відповідають вимогам GMP WHO; ефективна система контролю якості лікарських препаратів, зареєстрованих або вироблених у країні за участю незалежних лабораторій з контролю якості; національна фармацевтична інспекція з контролю за виробництвом лікарських препаратів, що діє як функціональна частина національного уповноваженого органу з регулювання лікарських препаратів, з досвідом та ресурсами для оцінки ефективного виконання GMP та інших видів контролю, наприклад, відбору проб, обстеження приміщень, перевірки документації, адміністративної можливості видавати необхідні сертифікати, проводити розслідування в разі скарг (рекламацій) та терміново повідомляти ВООЗ і компетентний уповноважений орган будь-якої країни-учасниці про можливість потенційно серйозного дефекту якості або про будь-яку іншу небезпеку. Кожний орган зі сертифікації повинен призначати розслідування будь-якого дефекту якості експортованої продукції, якщо про нього зроблено офіційне повідомлення, за умови, що рекламація передана компетентним уповноваженим органом країни-імпортера. Система не передбачає зовнішніх інспекцій, а базується на видачі уповноваженими органами країн-учасниць таких видів сертифікатів:

- сертифікату лікарського засобу;
- заяви про ліцензійний статус лікарського засобу;
- сертифікату серії лікарського засобу.

Сертифікат лікарського засобу, виданий країною-експортером, призначений для використання компетентним уповноваженим органом країни-імпортера у випадках: розгляду препарату на предмет отримання ліцензії, що санкціонує його імпорт та продаж; потреби адміністративних дій, щоб відновити, розширити, змінити або переглянути таку ліцензію. Заява про ліцензійний статус лікарського засобу підтверджує, що вказаний препарат дозволений до застосування в країні-експортері. Документ призначений для використання представниками-імпортерами, якщо проводиться обговорення запропонованих цін у відповідь на міжнародний тендер; у цьому разі його слід

запитувати як умову торгів. Заява про ліцензійний статус призначена тільки для полегшення відбору і підготовки інформації.

Рішення про імпорт будь-якого препарату, який був заздалегідь відібраний за допомогою такої процедури, повинно бути прийнято на підставі сертифікату лікарського препарату. Сертифікат серії лікарського засобу, як правило, видається виробником і лише як виняток (для вакцин, сироваток та ін.) – компетентним уповноваженим органом країни-експортера. Він підтверджує, що дана серія лікарського засобу відповідає затвердженій специфікації, а також призначений для супроводу й підтвердження якості та терміну придатності певної серії або партії препарату, який вже ліцензовано в країні-імпортері.

Забезпечення сертифікатом серії зазвичай є обов'язковою вимогою до тендерної й закупівельної документації. ВООЗ також були розглянені пропозиції щодо сертифікації АФІ. Істотна різниця між АФІ та ФП полягає в тому, що багато країн-учасниць не реєструють АФІ. В цих умовах сертифікація може тільки підтвердити включення АФІ в одного або декількох лікарських засобів, санкціонованих для продажу у відповідній країні, та служити додатковим запобіжним засобом забезпечення якості, але не заміною контролю сировини, призначеної для виробництва готових лікарських засобів.

### ***Порядок сертифікації виробництва лікарських засобів.***

Процедура сертифікації субстанцій повинна стати надалі предметом окремої настанови. Недоліком системи сертифікації ВООЗ є те, що вона не передбачає проведення зовнішньої інспекції або оцінки як самого компетентного уповноваженого національного органу, так і умов виробництва. Такий порядок може викликати в країні-імпортері сумнів щодо надійності як самої Системи, так і якості лікарського препарату. Для вирішення цього питання в ЄС було створено Конвенцію (Convention for mutual recognition inspections in respect manufacture pharmaceutical products, (PIC) про взаємне визнання інспекцій відносно виробництва лікарських препаратів, (далі — Конвенція). Країни-учасниці домовилися обмінюватися інформацією,

необхідною для взаємного визнання інспекцій щодо лікарських препаратів, які призначені для імпорту іншими країнами-учасницями. Згідно зі статтею 127 Директиви 2001/83 Європейського Парламенту та Ради ЄС «Про звіт законів співтовариства відносно лікарських препаратів для людини» на вимогу виробника, експортера або компетентних уповноважених органів третьої країни, що імпортує препарат, держави-члени засвідчують, що виробник лікарського препарату володіє ліцензією на виробництво за допомогою видачі сертифікатів з урахуванням загальновизнаних адміністративних положень ВООЗ.

Основи сертифікації фармацевтичних препаратів в ЄС базуються на: ліцензуванні (реєстрації) лікарського препарату; ліцензуванні виробництва та імпорту на відповідність правилам GMP та реєстраційній документації; ліцензуванні дистрибуції на відповідність правилам GDP; незалежному контролю якості лікарського препарату; фармакологічному нагляді; сертифікації субстанцій Європейською Фармакопеєю.

В контексті Конвенції термін «фармацевтичний препарат (фармацевтична продукція)» — «pharmaceutical product» означає: будь-які ліки або подібний препарат, призначений для використання людиною, що є об'єктом контролю відповідно до законодавства у сфері охорони здоров'я країн-учасниць як виробників, так і імпортерів; або будь-який інгредієнт, що використовується виробником при виробництві продукції, описаної вище. Визначення не повинно впливати на деякі відмінності, що містяться в різних національних законодавствах. Визначення в тексті Конвенції охоплює всю продукцію, що є об'єктом контролю згідно із законодавством у галузі охорони здоров'я країни-учасниці, що виробляє її, а також поширюється на продукцію, яка не є об'єктом такого контролю в країні-учасниці, що виробляє її, але підпадає під нього в країні-учасниці, що її імпортує. Поняття «будь-які ліки або подібний препарат» використовується, щоб охопити всі види ліків, які в будь-якій країні-учасниці підлягають контролю згідно із законодавством в галузі охорони здоров'я. У визначення не включені препарати, призначені для ветеринарії. Однак держави

ЄС не мають змоги укласти угоди з третіми країнами (це знаходиться в компетенції Ради ЄС), тому до Конвенції не можуть приєднуватися нові країни, що стало причиною створення угоди іншого типу – Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій відносно виробництва лікарських засобів (PIC/S), участь в якій передбачає жорсткі умови взаємного визнання результатів інспекцій на відповідність GMP, що дозволяє уникнути численних інспекцій вітчизняних підприємств зарубіжними інспекторами при міжнародній торгівлі.

Сертифікація л.д.м.т. запроваджується з метою створення умов для експорту вітчизняних лікарських засобів, підтвердження їх якості відповідно до визнаних і світових норм. Сертифікація здійснюється на добровільних засадах. Порядок поширюється на всіх суб'єктів господарювання незалежно від їх форм власності і підпорядкування, які мають ліцензії на виробництво або реалізацію лікарських засобів в Україні, а також осіб, уповноважених ними в установленому порядку. Сертифікація проводиться Держлікслужбою України). Згідно з цим порядком Держлікінспекція видає такі види сертифікатів: сертифікат ЛЗ; сертифікат ліцензійного статусу ЛЗ; сертифікат серії ЛЗ; інші сертифікати, в разі необхідності, на вимогу країни-імпортера.

Сертифікат лікарського засобу – документ, виданий заявнику Держлікслужбою, який містить інформацію щодо державної реєстрації лікарського засобу в Україні, відповідність виробництва ЛЗ правилам GMP або вимогам до виробництва ЛЗ, установленим в Україні. Сертифікат ліцензійного статусу – документ, який підтверджує реєстрацію ЛЗ в Україні. Сертифікат серії ЛЗ – документ, який підтверджує відповідність показників якості та терміну придатності окремої серії ЛЗ вимогам АНД.

Процедура сертифікації включає такі етапи:

- подання заяви до Держлікслужби про видачу сертифіката; здійснення експертизи сертифікаційного дос'є (комплекту документів на ЛП, який є необхідним для видачі сертифіката);
- здійснення лабораторної перевірки якості його зразків (за потреби); прийняття рішення щодо видачі сертифіката;

- оформлення та видача сертифікату.

Для отримання сертифіката заявник подає до Держлікслужби України *заяву* встановленого зразку та *сертифікаційне досьє*, яке складається з таких документів:

- копії ліцензії на виробництво та /або реалізацію лікарського препарату;
- копії реєстраційного посвідчення на ЛЗ;
- копії сертифіката GMP (за наявності);
- копії АНД на ЛП; копії свідоцтва про реєстрацію товарного знака для товарів та послуг в Україні (за наявності),
- дозволу власника реєстраційного посвідчення на лікарський препарат (якщо не він є заявником) на отримання сертифікату, зразків ЛП в експортному варіанті споживчої упаковки;
- таблиці стабільності (для незареєстрованих в Україні лікарських препаратів);
- довідки про якість продукції та результати перевірок, проведених державними органами;
- копії титульних сторінок ТНД, погодженої та затвердженої в установленому порядку, згідно з якою здійснюється виробництво лікарського препарату;
- даних щодо безпеки ЛП, які базуються на результатах ретроспективних досліджень (у тому числі довідка про побічну дію за останні 5 років), згідно з Порядком проведення експертизи матеріалів на лікарський препарат, що подаються на державну реєстрацію/перереєстрацію; технічне резюме.

Копії документів мають бути засвідчені печаткою заявника. У разі позитивного висновку за результатами експертизи реєстраційного досьє та лабораторної перевірки якості зразків лікарського препарату, якщо така перевірка проводилась, Державна служба з лікарських засобів у термін до 10 робочих днів оформлює та видає заявнику сертифікат встановленого зразку.

*Термін дії* сертифікатів визначається в кожному окремому випадку:

– для сертифіката лікарського препарату встановлюється на термін дії реєстраційного посвідчення, але не може перевищувати термін дії ліцензії суб'єкта господарювання на виробництво та/або реалізацію лікарського препарата в Україні;

– для сертифіката на серію лікарських препаратів встановлюється на термін придатності серії лікарського препарату; для сертифіката ліцензійного статусу лікарського засобу встановлюється на термін дії його реєстраційного посвідчення;

– для сертифіката іншого виду за формою згідно з вимогами, встановленими країною-імпортером, визначається Державною службою з ЛЗ залежно від інформації, яка міститься в цьому сертифікаті.

У разі надходження офіційного повідомлення про невідповідність виробництва правилам GMP або вимогам до виробництва ЛП, рекламацій на його якість Держлікинспекція може провести інспектування виробництва ЛП, за результатами якого анулювати або призупинити дію сертифіката.

### ***Сертифікація систем якості.***

Сертифікація систем якості виробництва продукції в системі УкрСЕПРО проводиться з метою засвідчення відповідності системи управління якістю вимогам ДСТУ ISO серії 9000 і забезпечення впевненості у тому, що виробник здатний постійно випускати продукцію, яка відповідає вимогам нормативних документів, а продукція незадовільної якості своєчасно виявляється, і, за необхідності, виробник має можливість вжити і вживає заходи для випуску продукції належної якості. Впроваджені вперше у 1987 р. в практику світової діяльності міжнародні стандарти ISO серії 9000 стали необхідною і бажаною нормою взаємовідносин на ринках усіх країн світу.

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



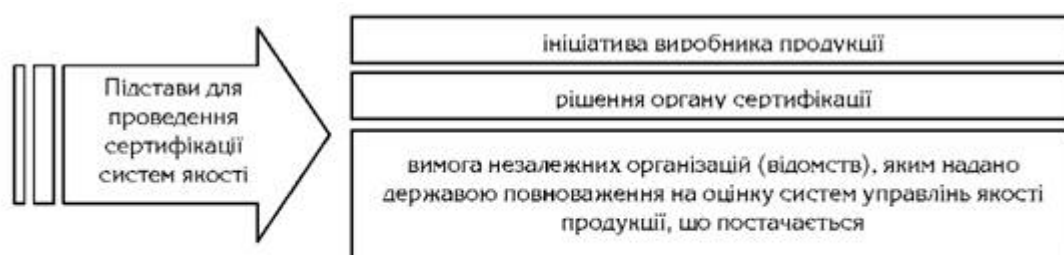
**Сертифікат на систему якості підприємства** - документ, виданий згідно з правилами системи сертифікації, який посвідчує, що система якості перевіреного підприємства відповідає вимогам державного або міжнародного стандарту з системи якості. Сертифікат на систему якості видається на певний вид або групу продукції.

За окремих обставин згідно з вимогами контрактів із зарубіжними фірмами сертифікація систем якості може виконуватись на відповідність національним стандартам інших країн.

Наявність сертифіката на систему якості виробника, яка підтверджує її відповідність ISO серії 9000, стала обов'язковою умовою при укладанні контрактів на постачання продукції, оскільки є своєрідним гарантом якості товарів.

Як сказано, починаючи з 1993 р., в Україні активно розробляють і впроваджують у практику державні стандарти, гармонізовані з відповідними їм міжнародними стандартами. Сьогодні в Україні діє більшість нормативних документів, що охоплюють основні положення міжнародних стандартів ISO серії 9000.

Сертифікація систем якості проводиться згідно з ДСТУ 3419-96 та ДСТУ EN45012-97 за активної участі підприємства-заявника. Підстави для проведення сертифікації систем якості представлені на рисунку.



**2.9.1.**  
*Підстави для проведення сертифікації систем якості*



### *Загальний порядок сертифікації систем якості.*

Об'єктами оцінок при сертифікації систем якості є:

- діяльність з управління і забезпечення якості відповідно до вимог ДСТУ ISO 9001 (ДСТУ ISO 9002, ДСТУ ISO 9003) та іншої додаткової документації;
- стан виробництва з погляду можливості забезпечення стабільної якості продукції, яка підлягає сертифікації;
- якість продукції на підставі аналізу інформації з різних джерел.

Сертифікація систем якості здійснюється у чотири етапи :



**Рис. 2.9.3.**  
*Загальна схема сертифікації системи якості*

*Попередня (заочна) оцінка системи якості* запроваджується з метою визначення доцільності продовження робіт із сертифікації систем якості підприємства. Вона здійснюється Комісією органу з сертифікації з включенням не менше одного аудитора, атестованого у Системі. Орган з сертифікації

призначає головного аудитора. Під час попередньої оцінки системи якості проводиться:

- аналіз документів та вихідних даних матеріалів (опитної анкети та інше), наданих підприємством;
- збір та аналіз додаткових відомостей про якість продукції (дані територіальних органів Держстандарту, товариств споживачів, окремих споживачів тощо).

При позитивному рішенні Орган з сертифікації надсилає заявнику:

- висновок і проект господарчого договору на проведення остаточної перевірки й оцінки системи якості;
- програму остаточної перевірки системи якості;
- методики перевірки і оцінки стану виробництва.

При негативному рішенні Орган з сертифікації надсилає заявнику висновок, в якому наводить причини відмови, усі невідповідності.

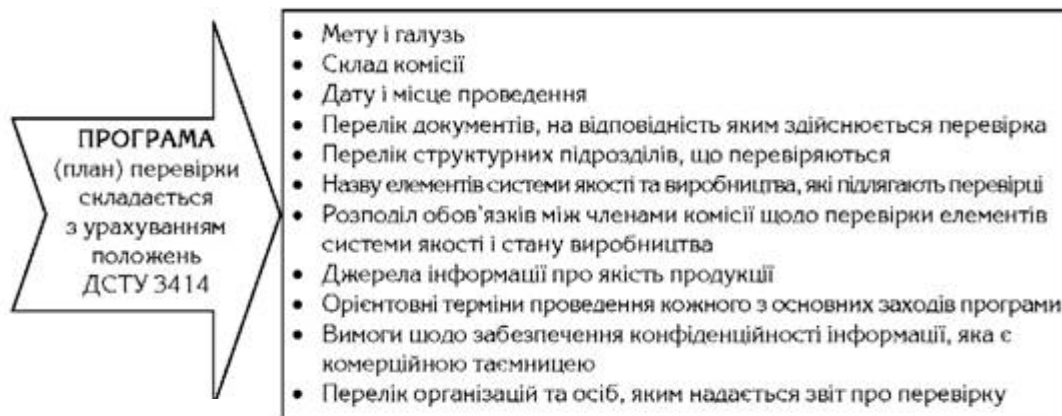
Якщо всі невідповідності швидко будуть усунені, підприємство може подати заявку на повторну попередню оцінку.

У разі необхідності головний аудитор може направляти свого представника для *неофіційного відвідування* підприємства.

Специфіка *остаточної перевірки та оцінки системи якості виробництва* у тому, що вона здійснюється комісією, що проводила попередню оцінку або іншою комісією, до якої входять експерти, що виконували попередню оцінку. До складу комісії обов'язково включають експерта-фахівця з розробки та (або) технології виробництва відповідної продукції.

Робочі документи для реалізації програми (розробляються аудитором під керівництвом Головного аудитора):

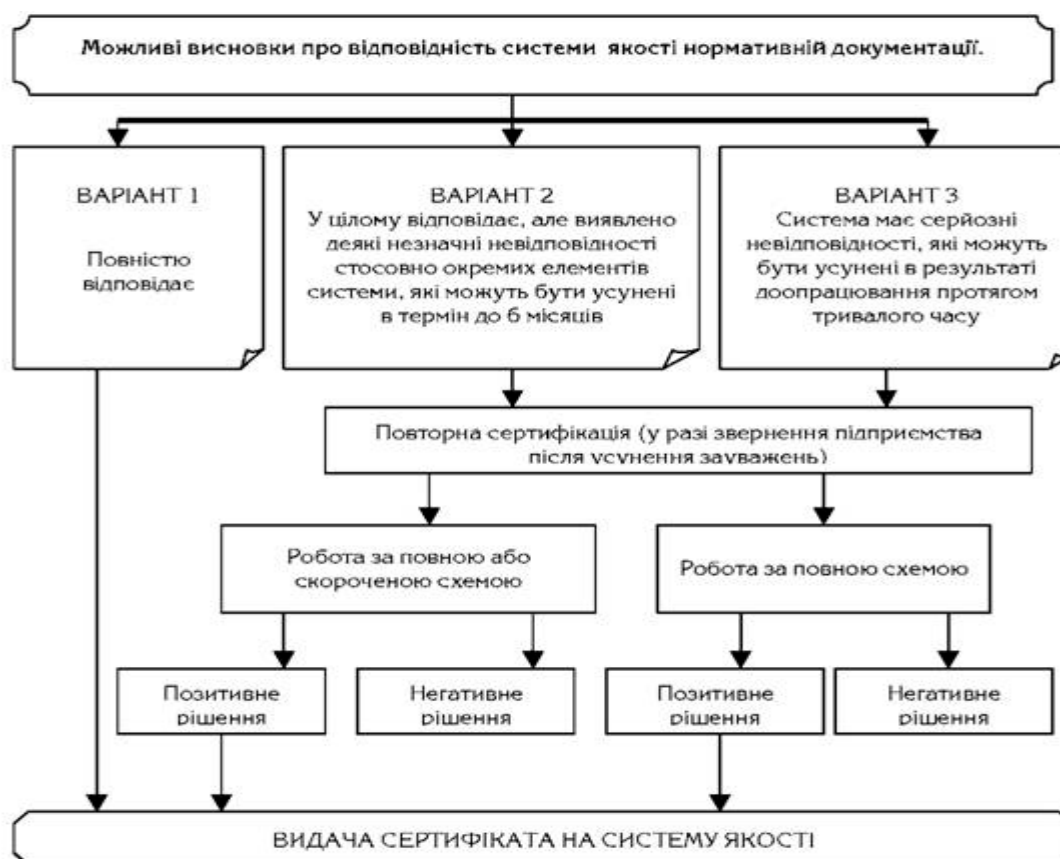
- переліки контрольних питань, які використовуються для оцінки елементів системи якості;
- форми для реєстрації спостережень під час перевірки;
- форми для документування допоміжних даних, які підтверджують висновки аудиторів.



*Програма (план) перевірки та оцінки системи якості виробництва*

Під час оформлення результатів перевірки системи якості виробництва робляться висновки щодо відповідності системи якості нормативній документації.

Термін дії сертифіката на систему якості не перевищує 3 роки. Не подовжується. Реєструється згідно з вимогами ДСТУ 3415-96.



*Можливі висновки про відповідність системи якості нормативній документації.*

Для отримання сертифіката на новий термін за 3 місяці до закінчення терміну дії підприємство надсилає до Органу з сертифікації систем якості заявку.

### Тестовий контроль

1. Заявка на новий термін дії сертифікату системи якості надсилається до Органу з сертифікації за:

- A. один місяць
- B. три місяці
- C. шість місяців
- D. дев'ять місяців
- E. один рік

2. Максимальний термін дії сертифікату на систему якості:

- A. три роки
- B. один рік
- C. п'ять років
- D. сім років
- E. шість місяців

3. Висновок щодо якості – це документ з інформацією про...

A. відповідність серії лікарського засобу вимогам, під час його реєстрації в Україні

B. перевірений зразок лікарського засобу за результатами лабораторного дослідження уповноваженою Державною інспекцією щодо відповідності вимогам чинної в Україні АНД

C. склад, опис лікарської форми, фармакологічні властивості, спосіб застосування, умови та термін зберігання

- D. всі відповіді вірні
- E. немає вірної відповіді

4. Висновок щодо якості – це документ, який виданий...

- A. підприємством-виробником або постачальником ліків
- B. регіональною Держлікслужбою

- C. Державним Фармакологічним центром МОЗ України
  - D. регіональною санітарно-епідеміологічною станцією
  - E. будь-якою з перелічених установ
5. Сертифікат якості – це аналітичний паспорт, який виданий...
- A. підприємством-виробником
  - B. регіональною Державною службою з лікарських засобів
  - C. Державним Фармакологічним центром МОЗ України
  - D. регіональною санітарно-епідеміологічною станцією
  - E. підприємством - постачальником ліків

### **Завдання для самостійного виконання**

**Завдання 1.** Заповніть таблицю про загальну процедуру перевірки та оцінки системи якості виробництва. А саме зміст етапів процедури перевірки та оцінки якості виробництва ЛЗ.

Загальна процедура перевірки та оцінки системи якості виробництва ЛЗ

Етапи	Зміст
Проведення попередньої наради	
Проведення обстеження	
Проведення заключної наради з керівництвом підприємства	
Підготовка звіту	

**Тема 5. ДФУ як головний нормативний документ з якості лікарських засобів в Україні**

**Мета заняття:** систематизувати знання щодо стандартизації лікарських засобів, значення Державної фармакопеї України у системі забезпечення якості лікарських засобів.

**Форма проведення заняття:** самостійна робота (2 години)

### **Основні навчальні питання:**

1. Поняття стандартизації.

2. Стандарт. Види стандартів.
3. Система стандартизації фармацевтичної продукції в Україні.
4. Державна фармакопея України, її структура, зміст, значення.

### **Інформаційний матеріал**

Якість лікарських препаратів перебуває у прямій залежності від якості вихідних сировини, матеріалів, способу й умов виготовлення ліків. Тому, здійснюючи контроль за їх виробництвом, держава встановлює однакові вимоги і спеціальні норми якості до лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів, тобто застосовуються засоби стандартизації.

**Стандартизація** – діяльність, що полягає у встановленні положень для загального і багаторазового застосування щодо наявних чи можливих завдань з метою досягнення оптимального ступеня впорядкування у певній сфері, результатом якої є підвищення ступеня відповідності продукції, процесів та послуг їх функціональному призначенню, усуненню бар'єрів у торгівлі та сприянню науково-технічному співробітництву.

Метою стандартизації є забезпечення раціонального використання природних ресурсів, відповідності об'єктів стандартизації їх функціональному призначенню, інформування споживачів про якість продукції, процесів та послуг, підтримка розвитку і міжнародної конкурентоспроможності продукції та торгівлі товарами і послугами.

На практиці стандартизацію можна розглядати як це процес встановлення і застосування стандартів.

**Стандарт** – це нормативний документ, розроблений і затверджений уповноваженим органом, у якому встановлені правила, вимоги, загальні характеристики, що стосуються різних видів діяльності чи їх результатів, для досягнення оптимального ступеня впорядкування у певній області.

Залежно від того, яка організація стандартизації (міжнародна, регіональна чи національна) приймає стандарти, вони відповідно поділяються на міжнародні, регіональні і національні. За сферою дії стандарти поділяють на державні (ДСТ), галузеві (ГСТ), стандарти підприємств (СТП) тощо.

Наприклад, стандарти, що поширюються на лікарські засоби, є галузевими і затверджуються Міністерством охорони здоров'я. Стандарти періодично переглядаються і оновлюються з урахуванням сучасних досягнень науки і техніки.

**Державна система стандартизації** фармацевтичної продукції повинна відповідати основним принципам міждержавних, а також міжнародних, регіональних та національних систем зарубіжних країн, враховувати інтереси України як повноправного учасника міждержавних, європейських та світових інтеграційних процесів, сприяти економічним перетворенням, а також забезпечувати проведення єдиної технічної політики у фармацевтичній галузі, що передбачає:

- визначення пріоритетних напрямів досліджень і створення науково-технічних програм у рамках міждержавного й міжнародного співробітництва;
- розробку проектів актів законодавства і стандартів у фармацевтичній галузі;
- створення оптимальної структури фонду стандартів у фармацевтичній галузі;
- забезпечення єдності перспективного і поточного планування;
- формування служб стандартизації у фармацевтичній галузі;
- встановлення раціональної форми та змісту стандартів як носіїв технічної нормативної інформації;
- широке впровадження методів і засобів сучасних інформаційних технологій.

Стандартизація фармацевтичної продукції є невід'ємною складовою суспільного виробництва і одночасно створює ефективний механізм управління якістю та номенклатурою фармацевтичної продукції. Основний принцип цього зв'язку полягає в тому, що стандартизація фармацевтичної продукції є нормативно-технічною основою виробництва фармацевтичної продукції, її сертифікації та каталогізації, і саме вона об'єднує їх можливості у комплексний механізм управління якістю і номенклатурою фармацевтичної продукції.



Передбачені в стандартах показники і методи контролю дають можливість об'єктивно оцінювати якість продукції.

Об'єктами стандартизації у галузі обігу лікарських засобів є, власне, ліки та діяльність, пов'язана з:

- організацією контролю виробництва та контролю якості лікарських засобів;
- процесом організації забезпечення лікарськими засобами на державному та регіональному рівнях;
- виготовленням ліків аптечними закладами;
- процесами, що відбуваються в мережі товарообігу;
- інформацією про лікарські засоби для споживача;
- забезпеченням ліками в системі лікувально-профілактичних закладів;
- раціональним використанням лікарських засобів, а також діяльністю аптечних закладів.

Законодавство України у сфері стандартизації складається із Закону України «Про стандартизацію» (2014 р.), Закону України «Про технічні регламенти та процедури оцінки відповідності» (2006 р.), декрету КМУ «Про стандартизацію і сертифікацію» (1993 р., чинний до 2018 р.) тощо.

Але, відповідно до Закону України «Про стандартизацію» (ст. 2), його дія не поширюється на лікарські засоби та стандарти медичної допомоги.

Законом України «Про технічні регламенти та процедури оцінки відповідності» (ст. 2) регламентовано, що дія цього Закону не поширюється на поводження з лікарськими засобами.

Законом України «Про стандартизацію» (ст. 8) суб'єктами стандартизації визначені: центральний орган виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері стандартизації; центральний орган виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері стандартизації; національний орган стандартизації; технічні комітети стандартизації; підприємства, установи та організації, що здійснюють стандартизацію.

У Законі визначено, що національний орган стандартизації й організації мають право у відповідних сферах діяльності та в межах повноважень з урахуванням своїх господарських і професійних інтересів організовувати й виконувати роботи зі стандартизації, зокрема, розробляти, схвалювати, приймати, переглядати, змінювати стандарти відповідного рівня, припиняти їх дію, встановлювати правила розробки, позначення і застосування.

Зобов'язання та функції зі стандартизації фармацевтичної продукції та реєстрації прийнятих відповідних стандартів в Україні покладені зараз на МОЗ України, що не суперечить законодавству нашої країни та міжнародній практиці.

Зважаючи на те, що МОЗ України виступає центральним органом державної виконавчої влади в галузі стандартизації фармацевтичної продукції, наказами МОЗ була введена в дію Державна Фармакопея України, яка встановлює сучасні стандарти якості лікарських речовин, лікарських засобів та їх компонентів, а також методи аналізу та досліджень. За планом стандартизації МОЗ України були розроблені та прийняті гармонізовані керівництва з GMP, GDP, GCP, керівництво з біодоступності та біоеквівалентності тощо.

**Державна фармакопея України (ДФУ)** – це правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, монографії, а також методики контролю якості лікарських засобів. ДФУ має законодавчий характер. Її вимоги, що висуваються до лікарських засобів, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України незалежно від їх форми власності, які виробляють, зберігають, контролюють і реалізують лікарські засоби.

Державна фармакопея – головний правовий інструмент реалізації державної політики у сфері якості лікарських засобів – від створення до використання. Вона встановлює той рівень вимог до безпеки та якості ліків, який держава гарантує своїм громадянам. Усі лікарські засоби, що реалізуються на території України, мають відповідати вимогам Державної фармакопеї.

Україна – перша серед країн колишнього СРСР, яка розробила і ввела в дію свою національну Фармакопею. ДФУ 1-го видання (ДФУ 1) введена в дію з

1 жовтня 2001 р. За період 2001–2011 рр. Фармакопейний центр розробив і видав 4 доповнення до ДФУ 1-го видання українською та російською мовами.

Наказом МОЗ України від 08.12.2015 р. з 01.01.2016 р. було введено в дію ДФУ 2.0.

ДФУ має законодавчий характер. Її вимоги щодо ЛЗ є обов'язковими для усіх підприємств, установ і закладів України, незалежно від форм власності, що виготовляють, зберігають, контролюють, реалізують і застосовують лікарські засоби.

З 18.03.2013 Україна є постійним членом Європейської Фармакопеї (ЄФ). ДФУ 2.0 є першою Державною Фармакопеєю України в цьому статусі, яка максимально гармонізована з Європейською Фармакопеєю. Також при розробці використовувалися тексти Фармакопеї США та Британської Фармакопеї.

Стиль і будова ДФУ 2.0 відповідають будові ЄФ. Усі формули, літерні позначення, цифровий матеріал, одиниці виміру, нумерація розділів тощо подано в редакції ЄФ. Хімічні назви, назви монографій та реактивів дані в редакції, що максимально наближена до європейської. При цьому можуть наводитися вітчизняні синоніми.

У ДФУ 2.0 виділяють чотири типи статей:

1. Переклади статей ЄФ. Це переважна більшість монографій на субстанції та деякі статті на готові лікарські засоби, наприклад, інсуліни. Також до цієї групи статей відносяться статті на певну рослинну сировину та рослинні лікарські засоби.

2. Переклади статей ЄФ, що доповнені національними частинами. До цієї групи відносять більшість загальних статей та монографій на лікарську рослинну сировину. Національна частина не суперечить європейській та має рекомендаційний та інформаційний характер. Національна частина враховує досвід стандартизації лікарських засобів в Україні та може бути використана для додаткової стандартизації методів аналізу або як альтернативна методика.

3. Національні статті, які відсутні в ЄФ, мають обов'язковий характер. Це переважно монографії на готові лікарські засоби, лікарську рослинну сировину та лікарські засоби, виготовлені в аптеках.

4. Національні статті, які відсутні в ЄФ та мають рекомендаційний (інформаційний) характер. Це, зокрема, статті на дієтичні добавки, статистичний аналіз результатів та валідацію аналітичних методик та випробувань.

Загальні й національні статті ДФУ 2.0, а також національні доповнення до статей ЄФ відображають вітчизняний досвід стандартизації, метрологічного забезпечення та контролю якості лікарських засобів. Використання підходів, зазначених у національних частинах не потребує окремого наукового обґрунтування, використання альтернативних підходів вимагає відповідного наукового обґрунтування. Випробування та методики аналізу, наведені у ДФУ, є офіційними, але не єдино можливими, - після узгодження із уповноваженим органом можуть використовуватися й інші методики за умови, що ці методики дають належні результати.

На відміну від ДФУ 1.0, ДФУ 2.0 складається з 3х томів.

До тому 1 входять лише загальні статті, а саме:

- 1. Загальні зауваження
- 2. Методи аналіз
- 3. Матеріали та контейнери
- 4. Реактиви
- 5. Загальні тексти
- Загальні монографії
- Загальні статті на лікарські форми

Монографії на субстанції виділені в окремий том (том 2) ДФУ 2.0.

У третій том ДФУ 2.0. включені такі статті:

- Монографії на вакцини для застосування людиною
- Монографії на імуносироватки для застосування людиною
- Монографії на імуносироватки для застосування у ветеринарії

- Радіофармацевтичні лікарські засоби
- Шовні матеріали для застосування людиною
- Шовні матеріали для застосування в ветеринарії
- Лікарська рослинна сировина та лікарські рослинні засоби
- Гомеопатичні лікарські засоби
- Монографії на готові лікарські засоби
- Лікарські засоби, виготовлені в аптеках
- Дієтичні добавки

Готовий лікарський засіб має відповідати вимогам ДФУ протягом його терміну придатності. Для відкритих або проколотих контейнерів уповноваженим органом може встановлюватися особливий термін придатності і/або можуть додаватися вказівки із застосування. Об'єкт будь-якої іншої монографії (субстанція, допоміжна речовина тощо) має відповідати вимогам ДФУ протягом усього періоду його використання.

Термін придатності та дата, з якої він має відраховуватися, погоджуються уповноваженим органом на підставі експериментальних досліджень зі стабільності готового лікарського засобу.

Стандарти якості, представлені у монографіях, дійсні лише за умови, що лікарські засоби виробляються на основі відповідної системи якості, яка забезпечує відповідність вимогам Фармакопеї.

Державна фармакопея України приділяє велику увагу теоретичним та методологічним аспектам проведення аналітичної валідації. Задача валідації полягає в експериментальному виявленні всіх неточностей у методах дослідження, які б впливали на кінцевий результат. Валідація аналітичних методик і випробувань – це експериментальний доказ придатності застосованого методу.

Важливим показником якості ліків є їх мікробіологічна чистота. Мікробне забруднення суттєво впливає на якість ліків і змінює стабільність та ефективність препарату, загрожує здоров'ю людини (спричинює різноманітні інфекційні захворювання). Визначення граничнодопустимих рівнів мікробного

забруднення в субстанціях, допоміжних речовинах і готових лікарських формах регламентується відповідними розділами ДФУ. У лікарських засобах визначають загальне число життєздатних бактерій та грибів і проводять дослідження на наявність патогенної мікрофлори. Суттєвий вплив на мікробіологічні показники готових лікарських форм має рівень мікроорганізмів в субстанціях і допоміжних речовинах.

Невід'ємною складовою якості лікарського засобу є встановлення високих вимог до якості упаковки, шляхом гармонізації вимог вітчизняних нормативних документів на матеріали упаковки з вимогами Європейської фармакопеї. У розділі «Контейнери» наведено визначення контейнера для фармацевтичного застосування, подані загальні вимоги, вимоги до скляних та пластмасових контейнерів, комплектів для переливання крові, стерильних одноразових пластмасових шприцям. Контейнер повинен забезпечити захист лікарського засобу залежно від його природи, звести до мінімуму втрату компонентів, не повинен взаємодіяти фізично чи хімічно з вмістом, не впливати на якість лікарського засобу.

ДФУ – найважливіший елемент системи гарантування якості лікарських засобів. Вона дозволяє стандартизувати якість ліків і методи їх контролю. Подальше удосконалення та доповнення Державної фармакопеї України як документа, що має законодавчий характер і містить загальні вимоги до лікарських засобів, дозволить покращити якість препаратів, які виготовляються на вітчизняних підприємствах та в аптеках, що сприятиме забезпеченню населення України якісними ефективними та безпечними ліками.

### **Тестовий контроль**

1. Державна фармакопея України гармонізована з

- A. американською фармакопеєю
- B. британською фармакопеєю
- C. європейською фармакопеєю
- D. радянською фармакопеєю
- E. міжнародною фармакопеєю

## 2. Стандартизація – це...

- A. встановлення та застосування стандартів у фармацевтичній галузі
- B. встановлення єдиної системи показників якості готових лікарських засобів
- C. встановлення та застосування методів випробувань, умов зберігання та контролю якості лікарських засобів
- D. діяльність, що полягає у встановленні положень для загального і багаторазового застосування з метою досягнення оптимального ступеня впорядкування у певній сфері, результатом якої є підвищення ступеня відповідності продукції, процесів та послуг їх функціональному призначенню, усуненню бар'єрів у торгівлі і сприянню науково-технічному співробітництву
- E. контроль якості лікарських засобів

## 3. Державна Фармакопея України – це...

- A. галузевий стандарт
- B. правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів
- C. нормативний документ, який регламентує питання контролю якості харчових добавок в Україні
- D. збірник рекомендованих методів і специфікацій, які не мають юридичного статусу
- E. збірник методів аналізу

4. Якщо у статті ДФУ для розчинів не зазначений розчинник, то маються на увазі розчини...

- A. в етанолі
- B. у воді
- C. у розчиннику, в якому речовина «помірно» розчиняється
- D. у розчиннику, у якому речовина «дуже легко» розчиняється
- E. у гліцерині

## 5. Національна частина загальних статей та монографій ДФУ...

- A. ідентична відповідній статті Європейської Фармакопеї

- В. не суперечить європейській частині, а містить додаткові вимоги для лікарських засобів, які не випускаються за умовами GMP
- С. є обов'язковим доповненням до вимог європейської частини
- Д. є обов'язковим доповненням до вимог європейської частини для субстанцій, що виробляються національною фармацевтичною промисловістю
- Е. часто суперечить європейській частині

### Завдання для самостійного виконання

**Завдання 1.** Наведіть основні категорії нормативних документів державної стандартизації та охарактеризуйте кожен вид. Відповідь оформіть у вигляді таблиці.

Стандарт	Характеристика
ДСТУ (державний стандарт України)	
ГСТУ (галузевий стандарт України)	
СТТУ (стандарт товариств і спілок України)	
СТП (стандарт підприємств)	
ТУ У (технічні умови України)	



## **Тема 6. Вимоги до якості різних видів лікарських форм**

**Мета заняття:** узагальнити та закріпити знання щодо контролю якості лікарських засобів промислового виробництва згідно вимог ДФУ, методів випробувань, що регламентуються до застосування ДФУ для різних лікарських форм.

**Форма проведення заняття:** самостійна робота (2 години)

### **Основні навчальні питання:**

1. Загальні монографії ДФУ на лікарські засоби та субстанції для фармацевтичного застосування.
2. Вимоги ДФУ до контролю якості субстанцій.
3. Загальні статті ДФУ на лікарські форми.
4. Методи випробувань, що застосовуються для різних лікарських форм, відповідно до вимог ДФУ.

### **Інформаційний матеріал**

**Лікарський засіб** – будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу.

Лікарські засоби – це медичні препарати, що звичайно складаються із діючих речовин, які можуть бути комбіновані з допоміжними речовинами; виготовляються у вигляді лікарської форми, відповідної передбачуваному застосуванню, якщо необхідно, після відновлення; постачаються у підходящій, відповідним чином маркованій упаковці.

**Лікарська форма** – це наданий лікарському засобу чи лікарській рослинній сировині зручний для застосування стан, завдяки якому досягається потрібний лікувальний ефект.

### ***Випробування, які застосовні для багатьох лікарських засобів.***

*Опис.* Контролюють зовнішній вигляд лікарських засобів (наприклад, розмір, форма і колір).

*Ідентифікація та випробування на чистоту.* Де застосовно, для лікарських засобів проводять такі випробування:

- ідентифікація діючої речовини/речовин;
- ідентифікація специфічної допоміжної речовини/речовин, таких як консерванти;
- випробування на чистоту (наприклад, дослідження продуктів розпадань, залишкові кількості органічних розчинників або інших супровідних домішок, стерильність);
- випробування на безпеку (наприклад, для біологічних препаратів).

*Однорідність.* Лікарські засоби в однодозових контейнерах мають витримувати випробування, як зазначено у відповідній загальній статті на дану лікарську форму. Якщо обгрунтовано і дозволено, стаття застосовна тільки в момент випуску.

*Кількісне визначення.* Якщо не обгрунтовано та не дозволено інше, в лікарських засобах визначають вміст діючих речовин і специфічних допоміжних речовин, таких як консерванти. Межі вмісту мають бути визначені і обгрунтовані.

Використовують підхожі валідовані методи. Якщо використовують методи кількісного визначення, наведені у відповідній окремій монографії діючої речовини, слід підтвердити, що присутні в складі допоміжні речовини і/або процес приготування лікарської форми не впливають на точність методу.

*Маркування й зберігання.* Застосовні відповідні вимоги, наведені в загальних статтях на лікарську форму. Крім того, застосовні відповідні вимоги чинного законодавства.

В загальних статтях ДФУ містяться відповідні випробування для визначення якості та вимоги до лікарських форм.

***Субстанції для фармацевтичного застосування*** (Corpora ad usum

pharmaceuticum) – органічні або неорганічні речовини, які використовують як активні субстанції (діючі речовини) або допоміжні речовини при виробництві лікарських засобів, що призначені для використання людиною та у ветеринарії. Вони можуть бути природного походження або одержані шляхом екстракції, ферментації або синтезу.

Якість субстанції регламентується вимогами відповідної монографії Державної Фармакопеї України і/або специфікації, затвердженої уповноваженим органом.

Усі субстанції, які застосовуються для виготовлення лікарських засобів, мають відповідати вимогам відповідної монографії Державної Фармакопеї України (ДФУ).

У тому випадку, коли субстанція даного виробника має Сертифікат відповідності монографії Європейської Фармакопеї або аналогічний дозвіл уповноваженого органу, її якість може контролюватися безпосередньо відповідною монографією ДФУ. В решті випадків якість субстанцій контролюється за специфікаціями, затвердженими уповноваженим органом. Рівень вимог специфікацій має бути не нижчим за вимоги відповідної монографії ДФУ.

Вимоги монографії або специфікацій враховують конкретні технології виробництва субстанцій з певними профілями домішок. Тому у відповідності до вимог даної монографії можуть контролюватися лише субстанції, одержані за цими конкретними технологіями, що має бути підтверджено Сертифікатом відповідності монографії Європейської Фармакопеї для аналізу даної субстанції або аналогічним дозволом уповноваженого органу.

Усі зміни, що вносяться у технологію виробництва субстанції, освоєння старої або розробка нової технології виробництва іншими виробниками, мають супроводжуватися поданням до уповноваженого органу даних, які підтверджують можливість контролю якості цієї субстанції за відповідною монографією або специфікацією.

У тих випадках, коли зміна технології виробництва субстанції може

привести до появи домішок, які не контролюються відповідною монографією, необхідна інформація має бути подана до уповноваженого органу. До внесення змін до монографії якість таких субстанцій контролюють за специфікаціями, затвердженими уповноваженим органом. Специфікації мають бути затверджені також і в тих випадках, коли для субстанції відсутня монографія ДФУ.

***Показники якості, що звичайно включаються в нормативні документи на субстанції.***

Вимоги статті ДФУ поширюються, передусім, на індивідуальні органічні речовини. Для субстанцій, що являють собою стандартизовану суміш біологічно активних речовин тваринного або рослинного походження, а також неорганічних речовин можливі відхилення від даних вимог або додаткові вимоги, зазначені в окремих монографіях.

Для індивідуальних органічних субстанцій наводять міжнародну непатентовану назву, хімічну назву за номенклатурою IUPAC, структурну формулу і бруто-формулу (для неорганічних субстанцій – молекулярну формулу), молекулярну масу (для кристалосольватів – для сольватованої і несольватованої молекул). Зазначають також виробника субстанції та її передбачуване застосування.

Нормативні документи на субстанції звичайно мають містити такі показники якості:

Опис.

Розчинність.

Ідентифікація.

Температура плавлення\*.

Температура кипіння або температурні межі перегонки\*.

Температура тверднення\*.

Відносна густина (густина)\*.

Питоме оптичне обертання (оптичне обертання)\*.

Питомий показник поглинання\*.

Показник заломлення\*.

В'язкість\*.

Показники якості розчину:

- Прозорість.

- Кольоровість.

- Кислотність (лужність) або рН.

Механічні включення\*.

Супровідні домішки.

Залишкові кількості органічних розчинників.

Речовини, що легко обвуглюються\*.

Неорганічні аніони (хлориди, сульфати, нітрати і т.д.)\*.

Неорганічні катіони (залізо та ін.)\*.

Важкі метали.

Арсен\*.

Втрата в масі при висушуванні або вода.

Загальна зола або сульфатна зола.

Мікробіологічна чистота (або стерильність).

Пірогени (або бактеріальні ендотоксини)\*.

Кількісне визначення.

Активність\*

\*Позначені розділи включають залежно від природи і призначення субстанції. Допускається уведення інших розділів.

До Державної фармакопеї України 2-го видання внесені такі **загальні статті на лікарські форми:**

Вушні лікарські засоби

Гранули

Гумки жувальні лікувальні

Капсули

Лікарські засоби для вагінального застосування

Лікарські засоби для зрошення

Лікарські засоби для інгаляції

Лікарські засоби для парентерального застосування

Лікарські засоби для ректального застосування

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском

М'які лікарські засоби для нашкірного застосування

Назальні лікарські засоби

Оромукозні лікарські засоби

Очні лікарські засоби

Палички

Піни лікувальні

Пластирі трансдермальні

Порошки для нашкірного застосування

Порошки для орального застосування

Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування

Рідкі лікарські засоби для орального застосування

Таблетки

Тампони лікувальні

Важливим є те, що для визначення вимог до якості лікарських засобів у вигляді різних лікарських форм слід притримуватися зазначених в ДФУ визначень та внутрішньої класифікації певної групи, наведених в загальних статтях.

Наприклад,

<b>Загальні вимоги до якості лікарських засобів для зрошення</b>	
Контроль під час виробництва	Вимоги до готових лікарських форм
<i>Контейнери</i> повинні відповідати вимогам статті «Контейнери» (підрозділи 3.2.1 і 3.2.2)	<i>Стерильність</i> Мають витримувати випробування на стерильність (ДФУ 2.6.1). <i>Бактеріальні ендотоксини</i> Не більше 0,5 МО в 1 мл. (2.6.14 ДФУ). <i>Пірогени</i>

	Лікарські засоби для зрошення для яких неможливо провести валідоване випробування на бактеріальні ендотоксини, мають витримувати випробування на пірогени (2.6.8 ДФУ).
--	--

### Тестовий контроль

1. Фізичний контроль якості полягає в перевірці загальної маси або об'єму лікарського засобу, кількості та маси окремих доз, що входять в цю лікарську форму. При аналізі порошків провізор-аналітик перевіряє масу:

- A. 5-10% порошків від загальної кількості, але не менше 3 доз
- B. 5 порошків
- C. 10 порошків
- D. 1 порошку
- E. всіх порошків

2. Хімік ВТК фармацевтичного підприємства проводить контроль якості гранул згідно вимог ДФУ. Для визначення вмісту діючих речовин у гранулах потрібно взяти наважку:

- A. не менше як з 10 г розтертих гранул, якщо немає інших зазначень в окремій статті
- B. не менше як з 5 г розтертих гранул, якщо немає інших зазначень в окремій статті
- C. не менше як з 1 г розтертих гранул, якщо немає інших зазначень в окремій статті
- D. не менше як з 20 г розтертих гранул, якщо немає інших зазначень в окремій статті
- E. не менше як з 50 г розтертих гранул, якщо немає інших зазначень в окремій статті

3. Спеціаліст ВТК фармацевтичного підприємства виконує контроль якості вироблених капсул. Що не визначають при оцінці якості капсул?

- A. однорідність дозування
- B. смак

- C. швидкість розчинення
- D. швидкість розпаду
- E. середня маса

4. Хімік ВТК фармацевтичного підприємства проводить контроль якості капсул згідно вимог ДФУ. Вміст скількох капсул використовується для кількісного визначення?

- A. вміст 5 капсул
- B. вміст 20 капсул
- C. вміст 10 капсул
- D. вміст 1 капсули
- E. вміст 3 капсул

5. При кількісному визначенні очних крапель згідно вимог ДФУ проводять визначення:

- A. діючих речовин, антимікробних консервантів, неводних розчинників та інших речовин, зазначених в окремій статті
- B. діючих речовин
- C. діючих речовин та антимікробних консервантів
- D. діючих речовин та неводних розчинників
- E. антимікробних консервантів

#### **Завдання для самостійного виконання**

**Завдання 1.** Наведіть вимоги до якості гумок жувальних лікувальних.

Відповідь оформіть у вигляді таблиці.

<b>Вимоги до якості гумок жувальних лікувальних</b>			
Контроль	під	час	Вимоги до готових лікарських форм
виробництва			



--	--

## **Тема 7. Вимоги до якості гомеопатичних лікарських засобів**

**Мета заняття:** узагальнити та систематизувати знання щодо стандартизації гомеопатичних лікарських засобів; щодо контролю якості гомеопатичних лікарських засобів.

**Форма проведення заняття:** самостійна робота (2 години)

### **Основні навчальні питання:**

1. Сутність та особливості стандартизації гомеопатичних лікарських засобів.
2. Особливості та вимоги до реєстрації гомеопатичних лікарських засобів в Україні.
3. МетодиДФУ, що використовуються для приготування матричних настоек із свіжої лікарської сировини, відповідають методам Німецької Гомеопатичної Фармакопеї із цієї ж сировини.

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Основні поняття гомеопатії.***

**Гомеопатія** — метод лікування зі сфери альтернативної медицини, побудований на уявленнях німецького лікаря Самуеля Ганемана, що вперше були оприлюднені в 1796 році.

#### **Принципи гомеопатії**

1. Similia similibus curantur - «подібне виліковується подібним»: це і є основне положення гомеопатії, сформульоване Ганеманом. За цим вченням, необхідно підібрати такий гомеопатичний препарат, який у здорового викликав би подібні симптоми, як ті, що спостерігаються у хворого, причому при виборі

важливо також враховувати індивідуальний характер людини. З цією метою Ганеман і його послідовники склали спеціальні таблиці, за допомогою яких гомеопат визначає категорію пацієнта і його симптомів, порівнюючи їх із профілями застосування препаратів.

Класичний приклад: речовина хінін, отримана з кори хінного дерева, викликає лихоманку і інші симптоми, схожі з симптомами малярії. Значить, малими дозами хініну слід лікувати малярію.

2. Другий принцип стосується поняття «мала доза». Мало - це не трохи, не крапелька, не грамочка-міліграмочка. Мало, по гомеопатії, - це нескінченно мало. Тобто, якась речовина багаторазово розводиться у воді і енергійно струшується (динамізується). Струшування призводить до того, що вода як би запам'ятовує користь (енергію, можливості, потенціал) даної речовини, а сама речовина присутня в розчині в нескінченно малій кількості: найбільша кількість речовини - це розведення  $10^6$ , але є гомеопатичні засоби, корисні субстанції яких розведені до  $10^{200}$  і навіть  $10^{400}$ .

Ось ці нескінченно малі кількості лікувальної речовини і складають друге основне положення гомеопатії - «Закон нескінченно малих доз». Нескінченно малі розведення можуть не містити нічого (тобто жодної молекули вихідної речовини), але розумна, потенційована вода залишається.

Воду змішують з цукровою пудрою, кульки пудри призначаються хворим. Сучасні гомеопатичні засоби можуть випускатися і в краплях, і в мазях, і в розчинах для ін'єкцій, і навіть в свічках.

3. Не дивно, що потенційована і з особливою користю заряджена вода здатна впливати на тонкі душевні субстанції в організмі людини, тому не можна всіх лікувати одним і тим же, треба враховувати конституцію людини, його психічну і тілесну індивідуальність. Тобто, «лікувати не хворобу, а хворого» - це, власне, і є третій головний принцип гомеопатії.

Гомеопатичні лікарські засоби (ГЛЗ) виготовляють з **гомеопатичних субстанцій**, до яких віднесені: есенції, настоянки (тінктури), розчини, тритурації (розтирання).

*Есенції*: вихідним матеріалом слугує сік рослин або їхніх частин (квітів, листя), змішаний для консервації з 90% спиртом етиловим.

*Настоянки* (настойки): вихідний матеріал - свіжі або висушені і подрібнені до порошку рослини або тваринні субстанції (бджоли, мурашки та інш.). Діючу речовину екстрагують 60 - 86% спиртом етиловим, залежно від виду рослини (або іншого матеріалу) шляхом мацерації (чи перколяції).

*Розчини*: вихідним матеріалом переважно є розчинні лікарські речовини (солі, кислоти), з яких отримують водні або спиртові розчини.

*Триттурації*: вихідний матеріал - нерозчинні мінерали або розтерті до порошку рослини або їх частини (коріння, насіння і т.п.). Розтирання проводять в фарфоровій ступці протягом не менше години, змішуючи з молочним цукром (лактозою) в співвідношенні 1:10 чи 1:100.

### ***Стандартизація гомеопатичних лікарських засобів в Україні.***

Гомеопатія є офіційно визнаною медициною у всіх європейських країнах. Особливе визнання і популярність гомеопатії в Німеччині, оскільки це батьківщина засновника гомеопатії Самуїла Ганемана. Широко користуються гомеопатією французи, голанці, румуни, англійці. Особливого розквіту гомеопатичний метод лікування набув в Індії, де переважна більшість населення лікується гомеопатично. В Україні гомеопатія має довгу і складну історію. Завдяки великому хисту лікаря-гомеопата, засновника київської гомеопатичної школи Дем'яна Володимировича Попова, ця нетрадиційна медицина пережила утиски і не припиняла свого розвитку.

Україна першою серед країн СНД визнала гомеопатію як один з перспективних напрямів медицини та фармації, що було відображено наказом МОЗ УРСР від 03.08.1989р. № 165 «Про розвиток гомеопатичного методу лікування в медичній практиці і поліпшення організації забезпечення населення гомеопатичними засобами».

В 1995 році в Україні були офіційно зареєстровані перші вітчизняні комплексні препарати. Серійне виробництво почали здійснювати невеликі фармацевтичні фірми-виробники: «Арніка» (Харків), «Національна

гомеопатична спілка» (Київ), «Пік-Крим» (Севастополь), «Гомеопатична аптека» (Харків), фабрика рослинних лікарських засобів «Природні ліки» (Харківська область).

Промислові гомеопатичні препарати надходять на фармацевтичний ринок України від відомих світових виробників. Основні надходження комплексних ГЛЗ в Україну здійснюють закордонні фірми: Німеччини (DNU, Heel, Bionogica, Homvioga, Dr.Taiss), Австрії (R. Bitner), Російської Федерації (Matergia medica, Таліон-А), США (Botanical Laboratories Inc.).

Виготовлення та відпуск гомеопатичних препаратів в Україні здійснюється на основі вимог ДФУ, Німецької гомеопатичної фармакопеї та посібника В. Швабе «Гомеопатичні лікарські препарати», який став узагальненням учення С. Ганемана. Ця праця вперше була опублікована під назвою «Pharmacopoea Homeopathica Polyglotta». У 1901 р. вона була перекладена французькою та англійською мовами, а згодом — італійською, іспанською, португальською та російською. У 1934 р. «Pharmacopoea Homeopathica Polyglotta» у доповненому варіанті стала юридичною основою для виробництва гомеопатичних препаратів у Німеччині, а з часом — прикладом для національних гомеопатичних фармакопей багатьох країн світу.

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» (1996), гомеопатичні лікарські засоби мають законодавчий статус лікарських засобів, і підлягають ліцензуванню відповідними державними органами.

Для клінічного застосування в Україні допускають гомеопатичні лікарські засоби, що пройшли реєстрацію в МОЗ України. Для виробництва гомеопатичних лікарських засобів використовують субстанції, що пройшли офіційну реєстрацію.

Згідно наказу МОЗ України від 26.08.2005 №426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення»:

**гомеопатичний лікарський засіб** - будь-який лікарський засіб, виготовлений із продуктів, субстанцій або складових, які називаються гомеопатичною сировиною, відповідно до процедури виготовлення гомеопатичного лікарського засобу, описаної в Державній фармакопеї України (ДФУ) або Європейській фармакопеї, або, у разі відсутності такого опису, у Німецькій гомеопатичній фармакопеї (GHP), Гомеопатичній фармакопеї США (HPUS), Британській гомеопатичній фармакопеї (BHP), Гомеопатичній фармакопеї Швабе.

Гомеопатичний лікарський засіб також може містити більше однієї діючої речовини.

Гомеопатичні лікарські препарати повинні відповідати тим самим вимогам, що й ліцензовані алопатичні, але до них не висуваються вимоги доведення ефективності.

Гомеопатичні лікарські препарати відпускаються у вигляді різних лікарських форм: гранул гомеопатичних, таблеток, крапель та розчинів для перорального застосування, мазей, супозиторіїв, розчинів для ін'єкцій. Значно рідше використовують порошки, драже, очні лікарські препарати, краплі для зовнішнього застосування.

#### ***Контроль якості гомеопатичних лікарських препаратів за ДФУ.***

Якість гомеопатичних лікарських препаратів забезпечується шляхом використання якісної та стандартизованої сировини, постадійним контролем якості, дотриманням технологічного процесу виробництва, стандартизацією кінцевого продукту за тими параметрами, які властиві конкретній лікарській формі з урахуванням вмісту діючої речовини.

#### **За ДФУ**

#### **Гомеопатичні лікарські засоби (Praeparationes homoeopathicas)**

#### ***Визначення***

Гомеопатичні лікарські засоби готують із речовин, продуктів або препаратів, названих базисними препаратами, відповідно до гомеопатичної

виробничої практики. Гомеопатичні лікарські засоби звичайно позначаються латинською назвою базисного препарату з подальшим зазначенням ступеня розведення.

### *Сировина*

Сировина для виробництва гомеопатичних лікарських засобів може бути природного або синтетичного походження.

Для сировини тваринного або людського походження мають бути вжиті відповідні заходи для зведення до мінімуму ризику інфікування гомеопатичних лікарських засобів.

Сировина рослинного, тваринного або людського походження може використовуватися у свіжому або висушеному вигляді. У відповідних випадках допускається зберігання свіжого матеріалу в замороженому вигляді.

Сировина рослинного походження має відповідати вимогам статті "Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів".

Якщо немає інших зазначень, для транспортування або зберігання свіжий рослинний матеріал може зберігатися в етанолі (96% об/об) або в спирті підхожої концентрації за умови використання всього цього матеріалу разом із середовищем, в якому він зберігався, для подальшої переробки.

Сировина має витримувати вимоги відповідних монографій Фармакопеї.

### *Розріджувачі*

Розріджувачі — допоміжні речовини, що використовуються для приготування певних базисних препаратів або для процесу потенціювання. Розріджувачами можуть бути, наприклад: вода очищена, спирт підхожої концентрації, гліцерин або лактоза.

Розріджувачі мають витримувати вимоги відповідних монографій Фармакопеї.

### *Базисні препарати*

Базисні препарати (stocks) — речовини, продукти або препарати, що використовуються як вихідні матеріали для виробництва гомеопатичних лікарських засобів. Базисні препарати звичайно являють собою: для сировини

рослинного, тваринного або людського походження — матричну настойку або гліцериновий мацерат; для сировини хімічного або мінерального походження — безпосередньо саму речовину.

Матричні настойки мають відповідати вимогам статті "Матричні настойки для гомеопатичних лікарських засобів".

Гліцеринові мацерати — рідкі лікарські засоби, одержані із сировини рослинного, тваринного або людського походження із використанням гліцерину або суміші гліцерину зі спиртом підхожої концентрації або розчином натрію хлориду підхожої концентрації.

### *Потенціювання*

Розведення та тритурції одержують із базисного препарату за допомогою процесу потенціювання відповідно до гомеопатичної виробничої практики: це означає послідовне розведення та струшування або послідовні відповідні тритурції, або поєднання цих двох процесів.

Звичайно використовують такі ступені потенціювання (рис. 1):

- 1 частина базисного препарату плюс 9 частин розріджувача; позначають як "D", "DH" або "X" (десятькове розведення);
- 1 частина базисного препарату плюс 99 частин розріджувача; позначають як "C" або "CH" (сотенне розведення).

Число ступенів потенціювання визначає міру розведення, наприклад, "D3", "3DH" або "3X" означає три десяткових ступеня потенціювання, а "C3", "3CH" або "3C" — три сотенних ступені потенціювання.

"LM-" (або "Q-") потенціювання виготовляють відповідно до специфічних процедур.

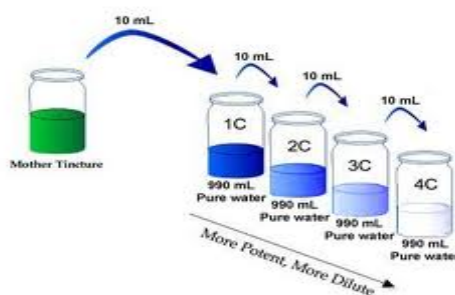


Рис. 7.1. Потенціювання

### *Лікарські форми*

Лікарська форма гомеопатичного лікарського засобу має витримувати вимоги статті Фармакопеї на відповідну лікарську форму з такими особливостями:

- "активною субстанцією" лікарських форм для гомеопатичного застосування є розведення або тритурації вихідних гомеопатичних базисних препаратів;

- ці лікарські форми готують із використанням відповідних допоміжних речовин;

- випробування на однорідність вмісту звичайно не проводять, однак у певних випадках це випробування необхідне.

### ***Особливості стандартизації та контролю якості гомеопатичних лікарських засобів.***

Контроль якості основних гомеопатичних препаратів можна підрозділити на два етапи:

а) контроль фізико-хімічних властивостей і технологічних параметрів;

б) аналітичний контроль по діючих речовинах.

*Рідкі базисні препарати* (есенції, настойки, розчини) контролюють відповідно до вимог керівництва В. Швабе та ДФУ за наступними показниками:

1. відповідність запаху й смаку;

2. прозорість (відсутність механічних включень);

3. відповідність кольору. Колір визначають візуально при денному відбитому світлі на матово-білому тлі (білий картон або папір для письма) у пробірках однакового скла діаметром 10 мм.

4. капілярний і капілярно-люмінесцентний аналіз:

– капілярний аналіз есенцій, настоек і рідких розведень проводять по методу Плана. Контролем служать дані капілярного аналізу есенцій або настоек, наведені для кожного об'єкта в керівництві В. Швабе;



– капілярно-люмінесцентний аналіз, розроблений Нейгебауером і Платцем, прийнятий у міжнародній гомеопатичній фармакопеї, уточнений і пристосований для умов аптеки або лабораторії як метод, що дає ясну картину специфічності засобу й правильності готування ліків;

5. визначення щільності рідин — проводять за допомогою пікнометра або ареометра за встановленими методиками, які дають можливість визначення щільності з точністю до 0,001 та 0,01;

6. визначення вмісту екстрактивних речовин (сухого залишку);

7. визначення вмісту етилового спирту:

– по щільності відгону;

– по температурі кипіння настоек;

– по показнику переломлення рідин.

Контроль якості *порошкових розтирань* (тритурацій) проводять за наступними параметрами:

1. рівномірність розподілу лікарських речовин;

2. відповідність забарвлення, смаку, запаху;

3. однорідність;

4. величина зовнішньої питомої поверхні тритурації;

5. розмір часток металів і вугілля (під мікроскопом);

6. капілярний аналіз: розтирання беруть у кількості 5 г, змішують приблизно з подвійною ваговою кількістю абсолютного етилового спирту й отриману суміш піддають капілярному аналізу як рідке розведення;

7. перекристалізація насичених розчинів: зважену пробу речовини поміщають у мірну колбу з певною кількістю води, різним для кожної речовини, а колбу покривають невеликим кристалізатором. Розчинення досягають нагріванням закритої колби в киплячій воді або на відкритому полум'ї, потім повільно прохолоджують на повітрі.

Аналітичний контроль якості *основних гомеопатичних препаратів по діючих речовинах* проводять різними методами в залежності як від природи

вихідних речовин, так і від того, чи є вони фармакопейними або нефармакопейними препаратами.

Фармакопейні алопатичні препарати, які застосовуються й у гомеопатії, аналізують на дійсність і кількісний зміст по методиках фармакопейних видань. Як приклади можна привести деякі хімічні сполуки, застосовувані для готування розчинів або порошкових розтирань.

Контроль якості базисних гомеопатичних препаратів з рослинної сировини (есенції, настойки) з метою їхньої подальшої стандартизації рекомендується також проводити *по вмісту біологічно активних речовин (БАР)*. Для цього використовують:

- якісні реакції на основні групи БАР;
- хроматографічний аналіз у різних системах розчинників;
- кількісне визначення інструментальними (газорідинна хроматографія, УФ- і ІЧ-спектрофотометрія, фотоколориметрія) та іншими методами.

Кількісний вміст БАР у матричних настоянках та інших базисних препаратах у статтях фармакопей закордонних країн вказується лише в окремих випадках, зокрема при аналізі настоек, що містять отруйні та сильнодіючі речовини (аконіт, строфант, чилібуха, беладона та ін.).

Для контролю якості гомеопатичних лікарських засобів з урахуванням змісту БАР можна використати газорідинну хроматографію, спектрофотометрію, фотоколориметрію й інші інструментальні методи, у деяких випадках доцільно використати титриметричні методи аналізу.

### **Тестовий контроль**

1. Контроль якості основних гомеопатичних препаратів можна поділити на два етапи. Який перший етап контролю якості:

- A. органолептичні властивості
- B. аналітичний контроль по дії речовини
- C. контроль фізико-хімічних властивостей і технологічних параметрів
- D. контроль твердості речовини

- Е. контроль однорідності
2. Основний принцип гомеопатії полягає у...
- А. «подібне лікується подібним»
  - В. застосування ліків тільки рослинного походження
  - С. лікування симптомів захворювання
  - Д. лікування хвороби як такої
  - Е. врахуванні конституції людини
3. Гомеопатичні базисні препарати рослинного, тваринного або людського походження зазвичай являють собою:
- А. безпосередньо саму речовину
  - В. матричну настойку або гліцериновий мацерат
  - С. тільки гліцериновий мацерат
  - Д. матричну настойку, гліцериновий мацерат, безпосередньо саму речовину
  - Е. тільки матричну настойку
4. Універсальним антиподом усіх гомеопатичних ліків є...
- А. олія какао
  - В. камфора
  - С. олія м'яти перцевої
  - Д. корвалол
  - Е. кордіамін
5. В гомеопатії використовуються дози лікарських речовин...
- А. максимально припустимі
  - В. надзвичайно низькі
  - С. вищі разові та добові
  - Д. в залежності від віку пацієнта
  - Е. всі відповіді вірні

## Завдання для самостійного виконання

**Завдання 1.** За якими показниками контролюють рідкі базисні препарати (есенції, настойки, розчини) відповідно до вимог керівництва В. Швабе та ДФУ? Перерахуйте їх у таблиці.

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	

**Тема 8. Контроль та забезпечення якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки**

**Мета заняття:** узагальнити та закріпити знання щодо контролю якості екстемпоральних лікарських засобів згідно вимог ДФУ, чинного законодавства.

**Форма проведення заняття:** самостійна робота (2 години)

### Основні навчальні питання:

1. Екстемпоральні лікарські засоби.
2. Види контролю якості екстемпоральних лікарських засобів.
2. Внутрішньоаптечний контроль.
3. Вимоги до контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються про запас (серіями) та до яких ставляться вимоги щодо їх стерилізації.
4. Мікробіологічний контроль ЕЛЗ.

### Інформаційний матеріал

Лікарські засоби, виготовлені в аптеках (**екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ)**), - лікарські засоби, що виготовляються за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням (вимогою) лікувально-

профілактичного закладу, та внутрішньоаптечні заготовки. До екстемпоральних лікарських засобів належать також лікарські засоби, виготовлені про запас за часто повторюваними прописами.

Склад ЕЛЗ має бути зазначений у рецепті, де наведено перелік та кількість діючих, допоміжних речовин і зазначена лікарська форма. У разі відсутності зазначень назви та кількості допоміжних речовин керуються вимогами відповідних загальних статей ДФУ, окремих монографій та інших чинних нормативних документів.

Внутрішньоаптечні заготовки - концентровані розчини та напівфабрикати, що використовують для виготовлення екстемпоральних лікарських засобів, та лікарські засоби, виготовлені про запас за часто повторюваними прописами.

Концентровані розчини (концентрати) - це вихідні розчини лікарських речовин у значно більшій концентрації, ніж ці речовини прописують у рецептах, у розрахунку на відповідне розведення до зазначеної в рецепті концентрації.

Напівфабрикати - внутрішньоаптечні заготовки сумішей двох або більше речовин у тих співвідношеннях, що і у прописах, які найчастіше виготовляються в аптеках.

Лікарські засоби, виготовлені про запас - екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені заздалегідь, що зберігаються готовими про запас до заявки на відпуск.

Для виготовлення лікарських засобів можуть використовуватися лише зареєстровані в Україні чи дозволені до застосування МОЗ України діючі речовини (субстанції), допоміжні речовини, матеріали первинної упаковки, які відповідають вимогам, визначеним у ДФУ, МКЯ, технологічній інструкції та інших нормативних документах.

ЕЛЗ виготовляються згідно вимогам відповідних загальних та окремих статей ДФУ та чинних нормативних документів.

### ***Види контролю якості екстемпоральних лікарських засобів.***

Контроль якості ЕЛЗ включає:

1. вхідний контроль сировини та матеріалів
2. внутрішньоаптечний контроль
3. мікробіологічний (бактеріологічний) контроль
4. державний контроль якості ЕЛЗ.

Аптека відповідає за якість продукції, яку вона виготовляє, і гарантує відповідність її вимогам нормативно-технічної документації. За якість ЕЛЗ несе відповідальність керівний персонал аптеки і персонал, що зайнятий на стадіях виробничого процесу і контролю.

Управління якістю передбачає сукупність дій, що сприяють забезпеченню якості лікарських засобів, що виробляються в аптеках, та включає запобіжні заходи, які повинен планувати і здійснювати суб'єкт господарської діяльності.

**Внутрішньоаптечний контроль** – це комплекс запобіжних заходів та видів контролю, які затверджують показники якості та безпеки лікарських засобів, що здійснюється безпосередньо в аптеці.

Відповідальність за проведення внутрішньоаптечного контролю ЕЛЗ покладається на завідувача аптеки та провізора-аналітика. На провізора-аналітика також можуть бути покладені обов'язки уповноваженої особи (при наявності стажу роботи у фахівця не менше 2-х років). В аптеках, де відсутня посада провізора-аналітика, його обов'язки, відповідно до наказу керівництва, виконує інший спеціаліст, що має відповідну освіту та кваліфікацію.

Усі лікарські засоби, що виробляються (виготовляються) в аптеках за рецептами або вимогами лікувально-профілактичних закладів, а також внутрішньоаптечна заготовка, фасування лікарських засобів, концентрати та напівфабрикати підлягають **внутрішньоаптечному контролю** відповідно до ДФУ та Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках, затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України 17 жовтня 2012 року № 812.

Результати контролю повинні бути зареєстровані в журналах за установленими формами. Сторінки журналів нумеруються, прошиваються, засвідчуються підписом та скріпляються печаткою суб'єкта господарювання (за наявності). Після закінчення календарного року строк зберігання журналів - півроку.

**Види внутрішньоаптечного контролю екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) відповідно до ДФУ:** письмовий, опитувальний, органолептичний, фізичний, хімічний та контроль при відпуску згідно з вимогами нормативних документів.

Усі ЕЛЗ, виготовлені за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням лікувально-профілактичних закладів, обов'язково підлягають органолептичному (візуальному), письмовому, опитувальному контролю та контролю при відпуску. Вони зазвичай не підлягають фізичному та хімічному контролю, їх готують під наглядом відповідальної особи.

Фізичному та хімічному контролю обов'язково підлягають ЕЛЗ, виготовлені за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленнями лікувально-профілактичних закладів, що містять сильнодіючі, отруйні, наркотичні, психотропні речовини, та ЕЛЗ для немовлят і дітей до року.

Як виняток, виробництво (виготовлення) лікарських засобів для новонароджених та немовлят за складними прописами, ароматних вод і внутрішньоаптечної заготовки лікарських засобів для зовнішнього застосування, що містять дьоготь, іхтіол, сірку, нафталанську нафту, колодій тощо, контроль яких неможливо здійснити в умовах аптеки, проводиться в присутності (під наглядом) провізора-аналітика або у разі його відсутності – під наглядом відповідальної особи.

**Письмовий контроль** полягає у заповненні по пам'яті паспорта письмового контролю (ППК) відразу після приготування ЕЛЗ.

Запис у ППК відображає технологію (порядок введення інгредієнтів) і виконується латинською мовою особою, яка виготовила лікарський засіб.

У ППК зазначають дату, номер рецепта (вимоги), взяті речовини та їх кількість; загальну масу або об'єм лікарської форми, число доз; проставляють підпис особи, яка виготовила, розфасувала та перевірила лікарську форму.

При використанні напівфабрикатів і концентратів у ППК зазначають їх концентрацію, взятую кількість і серію.

При виготовленні порошків і супозиторіїв зазначають масу окремих дозованих одиниць та їх кількість. Кількість супозиторної маси зазначають як у ППК, так і в рецепті.

Якщо до складу ЕЛЗ входять отруйні, наркотичні, психотропні речовини та речовини, що підлягають предметно-кількісному обліку, а також коли ЕЛЗ виготовляється за рецептом, що передбачає відпуск лікарського засобу безоплатно або на пільгових умовах, ППК заповнюють на зворотному боці рецепта, що залишається в аптеці.

У ППК зазначають використані при розрахунку коефіцієнти водопоглинання для лікарської рослинної сировини, коефіцієнти збільшення об'єму водних розчинів при розчиненні лікарських речовин.

ППК зберігають в аптеці протягом двох місяців.

Виготовлені ЕЛЗ, рецепти та заповнені ППК передають на перевірку відповідальній особі. Контроль полягає у перевірці дотримання правил технології, відповідності записів у ППК пропису в рецепті, правильності проведених розрахунків. Якщо виявлено помилку, ЕЛЗ підлягає фізичному та хімічному контролю. За відсутності методик аналізу ЕЛЗ виготовляють заново. Якщо проведено фізичний і хімічний контроль ЕЛЗ, то у ППК проставляють номер аналізу та підпис особи, яка провела аналіз.

При виготовленні ін'єкційних лікарських засобів та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів усі стадії виробництва та контролю якості реєструються у журналі реєстрації окремих стадій виробництва (виготовлення) ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів.

При виготовленні концентратів (напівфабрикатів), внутрішньоаптечної заготовки і розфасовки лікарських засобів усі записи здійснюються в журналі



реєстрації результатів контролю лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту.

При проведенні *опитувального контролю* відповідальна особа називає перший інгредієнт, що входить до складу ЕЛЗ, та його кількість, після чого особа, яка проводила виготовлення, називає всі взяті ним для виготовлення ЕЛЗ інгредієнти та їх кількості, а при використанні напівфабрикатів (концентратів) називає також їх склад і концентрацію. Якщо допущено помилку, ЕЛЗ підлягає фізичному та хімічному контролю. За відсутності методик аналізу ЕЛЗ виготовляють заново.

*Органолептичний контроль* полягає в перевірці зовнішнього вигляду, кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень в умовах випробування, якості закупорювання ЕЛЗ.

*Фізичний контроль* полягає у перевірці загальної маси або об'єму ЕЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць (не менше трьох доз). Допустимі норми відхилень у загальній (окремій) масі (об'ємі) зазначені у чинних нормативних документах.

*Хімічний контроль* полягає в ідентифікації та визначенні кількісного вмісту речовин, що входять до складу ЕЛЗ. Хімічний контроль проводять за фармакопейними методами.

Ідентифікації підлягають:

- ЕЛЗ для конкретного пацієнта або за замовленнями лікувально-профілактичного закладу, що містять сильнодіючі, отруйні, наркотичні, психотропні речовини, та ЕЛЗ для новонароджених і немовлят;
- концентрати (напівфабрикати) та рідкі лікарські засоби в бюреточній установці та штангласах з емпіричними краплемірами в асистентській при заповненні, у тому числі матричні настойки, тритурації, розчини, розведення, а також кожна серія лікарських засобів, розфасованих в аптеці.

Результати аналізів реєструються в журналі.

Ідентифікації та кількісному аналізу підлягають:

- усі ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби до та після стерилізації (стабілізуючі речовини визначаються до стерилізації);
- усі очні краплі та мазі. При аналізі очних крапель вміст у них ізотонізуючих речовин і (стабілізуючих) антимікробних консервантів визначається до стерилізації;
- усі лікарські форми для новонароджених та немовлят (за відсутності методик кількісного аналізу). Ці лікарські форми повинні бути перевірені якісним аналізом. Як виняток, виробництво (виготовлення) лікарських форм для новонароджених та немовлят, складних за складом, які не мають методик ідентифікації і кількісного аналізу, проводиться у присутності (під наглядом) провізора-аналітика або провізора;
- розчини кислоти хлористоводневої (для внутрішнього застосування), атропіну сульфату та срібла нітрату;
- усі концентровані розчини, напівфабрикати, лікарські засоби, виготовлені про запас, внутрішньоаптечна заготовка (кожна серія);
- концентрація спирту етилового у водно-спиртових розчинах (визначається спиртометром або рефрактометричним методом);
- стабілізатори, що використовуються при виробництві (виготовленні) розчинів для ін'єкцій і буферних розчинів для очних крапель.

Результати реєструються в журналі. У цьому журналі фіксуються всі випадки неякісного виготовлення лікарських засобів. Неякісні лікарські засоби на підставі рішення уповноваженої особи вилучаються у «Карантин», утилізуються чи знищуються в установленому законодавством порядку.

Хімічний внутрішньоаптечний контроль в аптеках здійснюється за допомогою **експрес-аналізу** – методу, який базується на використанні методик аналізу при мінімальній затраті речовини, яка аналізується, титрованих розчинів, реактивів та часу проведення аналізу. Наважку порошку або об'єм досліджуваної лікарської форми рекомендується брати з таким розрахунком, щоб на аналіз витратити біля 2,0 – 2,5 мл титрованого розчину. Використання

експрес-аналізу сприяє зменшенню фінансових затрат, які витрачаються на придбання реактивів, а отже зменшує вартість виготовлених ліків.

В експрес-аналізі реакції можуть виконуватися в пробірках, на фільтровальному папері, предметному чи годинниковому склі, на фарфоровій лодочці або у тиглі, що дозволяє використовувати 1 – 2 краплі розчину або наважку ЕЛЗ відповідно масі АФІ від 0,002 – 0,02 г препарату.

На фільтрувальному папері проводять реакції, в результаті яких утворюються забарвлені сполуки, а також реакції, які не потребують застосування концентрованих кислот та лугів.

Реакції, в результаті яких утворюються осадки білого кольору, а також реакції, які потребують застосування концентрованих кислот та лугів, проводять на предметному чи годинниковому склі, поміщеному на темну поверхню.

Аналіз неорганічних АФІ зводиться до ідентифікації катіонів та аніонів. При аналізі органічних лікарських засобів проводяться як групові, так і специфічні реакції. Всі реакції проводяться відповідно до вимог ДФУ.

Кількісний аналіз ЛЗ в умовах аптеки проводиться титриметричними, фізичними та фізико-хімічними методами. В умовах аптеки застосовуються такі прилади як: рефрактометр, рН-метр, фотоелектроколориметр тощо.

***Контроль при відпуску*** проводиться для всіх ЕЛЗ.

Контроль при відпуску полягає у перевірці відповідності:

- упаковки ЕЛЗ – фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до його складу;
- оформлення ЕЛЗ – вимогам чинних нормативних документів;
- зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних, психотропних та сильнодіючих речовин – віку хворого;
- номерів на рецепті та номерів на етикетці; прізвища хворого на квитанції та прізвища на етикетці, у рецепті або його копії;
- складу ЕЛЗ, зазначеного у ППК та пропису в рецепті.

Особа, яка відпустила лікарський засіб, зобов'язана поставити свій підпис і дату відпуску на зворотному боці рецепта (замовлення) та у ППК.

Для оцінки якості екстемпорального лікарського засобу застосовують два терміни: «Задовольняє» або «Не задовольняє».

Незадовільність ЕЛЗ встановлюють за невідповідності одному з видів внутрішньоаптечного контролю.

***Вимоги до контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються про запас (серіями) та до яких ставляться вимоги щодо їх стерилізації.***

Контроль якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються серіями, повинен охоплювати всі стадії їх виробництва. Постадійний контроль виробництва (виготовлення) повинен бути внесений у технологічну інструкцію.

Результати постадійного контролю виготовлення реєструються в журналі реєстрації окремих стадій виробництва (виготовлення) ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів.

Контроль парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються серіями, як готової продукції повинен здійснюватися за всіма показниками якості, які внесені в технологічну інструкцію. Виготовлений лікарський засіб повинен відповідати всім вимогам, зазначеним у технологічній інструкції.

Результати контролю реєструються в журналі реєстрації результатів контролю лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту.

Стерилізація розчинів повинна здійснюватись не пізніше 3-х годин від початку виготовлення під контролем спеціально призначеної особи (яка має допуск до роботи з обладнанням, що працює під тиском). Стерилізація розчинів глюкози повинна здійснюватись одразу ж після їх виготовлення.

Реєстрація параметрів стерилізації проводиться у відповідному журналі реєстрації стерилізації ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

Умови стерилізації і строк зберігання стерильних лікарських засобів, виготовлених в аптеках, визначено в технологічних інструкціях та нормативних документах МОЗ України.

Контроль ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів на механічні включення (видимі частки) проводиться відповідно до вимог ДФУ з обов'язковою перевіркою кожного контейнера. Одночасно проводиться перевірка якості закупорювання контейнерів (алюмінієвий ковпачок не повинен прокручуватися при перевірці вручну) та об'єму ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, що виготовляються відповідно до вимог ДФУ.

Повторна стерилізація ін'єкційних розчинів не допускається.

Контроль ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, води для ін'єкцій на відсутність бактеріальних ендотоксинів або пірогенів здійснюється вибірково один раз на місяць в атестованих лабораторіях.

Контроль на стерильність ін'єкційних, внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, офтальмологічних та інших лікарських засобів, до яких ставляться вимоги щодо їх стерильності, здійснюється щомісяця вибірково в лабораторіях, атестованих згідно з установленим порядком.

Забороняється одночасне виготовлення в одному виробничому приміщенні кількох найменувань ін'єкційних, внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

### ***Мікробіологічний контроль ЕЛЗ.***

Мікробіологічний контроль з відбором проб повітря, очищеної води та води для ін'єкцій, змивів з устаткування та обладнання, рук та одягу персоналу, який безпосередньо задіяний у технологічному процесі виробництва/виготовлення ЛЗ, аптечного посуду та ЛЗ, повинен проводитися в

порядку планового нагляду один раз на квартал підрозділами органів державного санітарного надзору безоплатно.

Контроль ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних ЛЗ, води для ін'єкцій на відсутність бактеріальних ендотоксинів; контроль на стерильність ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних ЛЗ, офтальмологічних та інших ЛЗ, до яких ставляться вимоги щодо стерильності, здійснюється вибірково один раз на місяць в атестованих лабораторіях згідно з установленим порядком.

### ***Державний контроль якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках.***

Державний контроль за забезпеченням належних умов виготовлення та контролю якості лікарських засобів в аптеках здійснюється органами державного контролю якості лікарських засобів відповідно до Закону «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності».

### **Тестовий контроль**

1. Всі лікарські засоби, які надходять в аптеку, повинні пройти вхідний контроль якості. Хто здійснює цей вид контролю?

- A. провізор-аналітик аптеки
- B. завідувач рецептурного відділу аптеки
- C. завідувач відділу готових лікарських форм аптеки
- D. фасувальник аптеки
- E. уповноважена особа, призначена наказом керівника суб'єкта господарювання

господарювання

2. Контроль, що полягає у перевірці зовнішнього вигляду екстемпорального лікарського засобу, його кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень в умовах випробування, якості закупорювання – це ...

- A. фізичний контроль
- B. хімічний контроль
- C. контроль при відпуску

D. органолептичний контроль

E. письмовий контроль.

3. Згідно вимог чинного законодавства, контролю при відпуску підлягають:

A. лікарські форми для дітей

B. вибірково лікарські форми, виготовлені протягом робочого дня

C. усі виготовлені в аптеці лікарські засоби

D. лікарські форми для ін'єкцій

E. лікарські форми, до складу яких входять отруйні або сильнодіючі речовини

4. Контроль, що полягає у перевірці загальної маси або об'єму ЕЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць – це ...

A. фізичний контроль

B. хімічний контроль

C. контроль при відпуску

D. органолептичний контроль

E. письмовий контроль

5. При проведенні якого виду контролю відповідальна особа називає перший інгредієнт, що входить до складу ЕЛЗ, та його кількість, після чого особа, яка проводила виготовлення, називає всі взяті ним для виготовлення ЕЛЗ інгредієнти та їх кількості, а при використанні напівфабрикатів (концентратів) називає також їх склад і концентрацію?

A. фізичного контролю

B. опитувального контролю

C. контролю при відпуску

D. органолептичного контролю

E. письмового контролю

### **Завдання для самостійного виконання**

**Завдання 1.** Вкажіть наявність яких документів, що засвідчують якість, повинна перевірити уповноважена особа аптеки при здійсненні вхідного контролю якості діючої речовини (субстанції) вітчизняного виробника.



## Рекомендована література

### Нормативно-законодавчі документи

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. – Режим доступу: [http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP\\_42-4.0\\_2016.pdf](http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf)
2. Настанова 42-5.1-2011. Лікарські засоби. Належна практика зберігання / О. Соловійов, І. Демченко, О. Кропивний та ін. – Вид. офіційне. – К. : МОЗ України, 2011. – 18 с.
3. Настанова 42-4.5:2012. Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження / О. Середя, Л. Глущенко, С. Сур та ін. - Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2012. – 18 с.
4. Настанова СТ-НМОЗУ 42-3.9: 2014. Лікарські засоби. Домішки в нових лікарських речовинах та нових лікарських препаратах. – К. : МОЗ України, 2014. – 27 с.
5. Руководящие принципы ВОЗ по надлежащей практике культивирования и сбора (GACP) лекарственных растений : монография / Всемирная организация здравоохранения (Женева). - Женева : ВОЗ, 2003. - 86 с.

### Основна

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. – Т. 3. – 732 с.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. -

Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.

4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.

5. Фармакогнозія : базовий підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівнів акредитації / В. С. Кисличенко [та ін.] ; за ред. В. С. Кисличенко ; рец.: О. В. Мазулін, О. Ю. Коновалова, Я. В. Рожковський ; МОЗ України, Нац. фарм. ун-т. - Х. : НФаУ Золоті сторінки, 2015. - 736 с.

6. Фармацевтичне ресурсознавство з основами інтродукції рослин: навчальний посібник для інтернів вищ. мед. та фармац. навч. закл. III–IV рівнів акредитації / О. В. Мазулін, О. Ю. Коновалова, Г. П. Смойловська [та ін.]. – Вид. 3-тє, доопрац. і доп. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. – 208 с.

#### **Додаткова**

1. Карпук В.В. Фармакогнозія: Учеб. пособие / В.В. Карпук. – Минск: ИЦ БГУ, 2011. – 340 с.

2. Лекарственное растительное сырье и фитосредства: учеб. пособие / П.И. Середа, Н.П. Максютин, Е.Н. Струменская и др.; под. ред. проф. П.И. Середы. – К. : ВСИ «Медицина», 2010. – 271 с.

3. Лікарські рослини і фітотерапія (фітотерапевтична рецептура): навч. посібник / Л.В. Бензель, Р.Є. Дармограй, П.В. Олійник, І.Л. Бензель. – К.: ВСВ «Медицина», 2010. – 400 с.

4. Сучасна фітотерапія : навч. посібник / С.В. Гарна, І.М. Владимірова, Н.Б. Бурд та ін. – Х. : «друкарня Мадрид», 2016. – 580 с.

5. Фармакогнозія. Гомеопатія. Фітотерапія: навч. посібник / О.Ф. Кучмістова, О.П. Шматенко, В.О. Кучмістов, А.О. Дроздова. – К.: «МП Леся», 2016. – 551 с.

6. Фітотерапія. Навчальний посібник для практичних і семінарських занять курсу за вибором для студентів 4 курсу медичного факультету / Л.В.

Андріюк, Т.П. Гарник, І.В. Магулка та ін. – Львів: вид-во «Папуга», 2013. – 169 с.

7. European Pharmacopoeia. - 4<sup>th</sup> ed.; Plant Drug Analysis. - Springer-Verlag Berlin Hedelberg, 2003.

8. World Health Organization. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues; 2007. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>

### **Інформаційні ресурси**

1. Газета «Аптека» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/>

2. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] // Режим доступу: [www.drlz.com.ua](http://www.drlz.com.ua).

3. Державний формуляр лікарських засобів – Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/informatsijno-poshukova-sistema-elektronnij-formulyar>

4. Журнал «Провізор» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.provisor.com.ua/>

5. Законодавство України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/>

6. Компендіум OnLine [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/>

7. Перелік лікарських засобів згідно Національного переліку основних лікарських засобів і виробів медичного призначення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register\\_naclist/](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_naclist/)

Сайт Міністерства охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/>

