

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА УПРАВЛІННЯ І ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ ТА  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ**

**НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

для семінарських занять та самостійної роботи провізорів  
передатестаційний цикл зі спеціальності  
«Аналітично-контрольна фармація»

*Видання третє, допрацьоване і доповнене*

Запоріжжя

2020

УДК 615.2/.3.011(075.8)  
С 51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол № 2 від «26» листопада 2020 р.)*

**Автори:**

*Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна*

**Рецензенти:**

**Парченко Володимир Володимирович** - доктор фармацевтичних наук, професор кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету.

**Червоненко Наталя Михайлівна** - кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медичного університету.

**Фармацевтична технологія** : навчальний посібник для семінарських занять та самостійної роботи провізорів передатестаційного циклу підвищення кваліфікації за спеціальністю «Аналітично-контрольна фармація» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. - Вид. 3-тє, доопрац. та допов.– Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. – 100 с.

**Навчальний посібник «Фармацевтична технологія для семінарських занять та самостійної роботи провізорів зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація»** відповідно вимог до освітньо-професійного рівня підготовки спеціаліста на передатестаційному циклі «Аналітично-контрольна фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» освітньої програми «Аналітично-контрольна фармація», навчального плану та уніфікованої програми передатестаційного циклу зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація», робочої інтегрованої програми підготовки провізорів спеціалістів (підвищення кваліфікації) галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» спеціалізації «Аналітично-контрольна фармація» та робочого навчального плану «Фармацевтична технологія». У посібнику надана інформація про стан впровадження стандартів GMP, GSP та GPP у діяльність фармацевтичного сектора, сучасні вимоги до виготовлення стерильних та нестерильних лікарських засобів в умовах аптек.

УДК 615.2/.3.011(075.8)

©Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2020.

©Запорізький державний медичний університет, 2020.

## ЗМІСТ

|   |    |
|---|----|
| ПЕРЕДМОВА .....   | 4  |
| Тема 1. Сучасні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (нестерильні лікарські засоби) ..... | 6  |
| Тема 2. Сучасні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (стерильні лікарські засоби) .....   | 31 |
| Тема 1 самостійної роботи. Впровадження стандартів GMP у сучасне виробництво .....                            | 50 |
| Тема 2 самостійної роботи. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики (GPP) .....                  | 65 |
| Тема 3 самостійної роботи. Реалізація стандартів належної практики зберігання .....                           | 75 |

## ПЕРЕДМОВА

Навчальний посібник для семінарських занять та самостійної роботи провізорів зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація» складений відповідно вимог до освітньо-професійного рівня підготовки спеціаліста на передатестаційному циклі «Аналітично-контрольна фармація» галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація», навчального плану та уніфікованої програми передатестаційного циклу зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація», робочої інтегрованої програми підготовки провізорів спеціалістів (підвищення кваліфікації) спеціалізації «Аналітично-контрольна фармація» та робочого навчального плану «Фармацевтична технологія».

Біофармацевтична концепція фармацевтичного виробництва сприяє розвитку різних наукових біологічних напрямків, збагачує виробництво ліків новими теоретичними положеннями та ідеями, що дозволяє отримувати фармацевтичну продукцію класичних ліків, що за якістю відповідає вимогам фармакотерапії сьогодення. Актуальним є впровадження стандартів GMP та GSP при різних виробничих умовах, зміна вимог на виготовлення лікарських засобів в умовах аптек та належна аптечна практика.

Навчальний посібник дисципліни «Фармацевтична технологія» надає знання провізорам з питань щодо міжнародних стандартів якості виробництва ліків, стан справ у сучасному виробництві ліків у цілому з ухилом на оцінку якості ліків при аптечному виробництві стерильних та нестерильних лікарських засобів. Під час роботи з матеріалом провізори поглиблюють знання з предмету, що сприяє підвищенню їх творчої активності у засвоєнні нового матеріалу.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» перероблено з урахуванням змін у 3 та 4 доповнення до другого видання Державної фармакопеї, Настанови 42-4.0-2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика.

## Перелік скорочень

|      |   |  |
|------|---|--|
| АНД  | – | аналітично-нормативна документація;        |
| АФІ  | – | активний фармацевтичний інгредієнт;        |
| ВДД  | – | вища добова доза;                          |
| ВМС  | – | високомолекулярні сполуки;                 |
| БАР  | – | біологічно активні речовини;               |
| ВМП  | – | вироби медичного призначення;              |
| ВООЗ | – | Всесвітня організація охорони здоров'я;    |
| ВРД  | – | вища разова доза;                          |
| ДФУ  | – | Державна Фармакопея України;               |
| ЛЗ   | – | лікарський засіб;                          |
| ЛП   | – | лікарський препарат;                       |
| ЛПЗ  | – | лікувально-профілактичний заклад;          |
| ЛР   | – | лікарська речовина;                        |
| ЛРС  | – | лікарська рослинна сировина;               |
| ЛФ   | – | лікарська форма;                           |
| МОЗ  | – | Міністерство охорони здоров'я;             |
| МФФ  | – | Міжнародна фармацевтична федерація;        |
| МЛЗ  | – | м'який лікарський засіб;                   |
| МЦ   | – | Метилцеллюлоза;                            |
| НАП  | – | Належна аптечна практика;                  |
| НД   | – | нормативна документація;                   |
| НТД  | – | нормативно-технічна документація;          |
| ППК  | – | паспорт письмового контролю;               |
| ПЕО  | – | поліетиленоксид;                           |
| РЛЗ  | – | рідкий лікарський засіб;                   |
| GACP | – | Good Agricultural and Collection Practice; |
| GCP  | – | Good Clinical Practice;                    |
| GDP  | – | Good Distribution Practice;                |
| GLP  | – | Good Laboratory Practice;                  |
| GMP  | – | Good manufacturing practice;               |
| GPP  | – | Good Participatory Practice;               |
| GSP  | – | Good Service Practice;                     |
| GxP  | – | Good X Practice;                           |

## **Тема 1. Сучасні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (нестерильні лікарські засоби)**

**Мета заняття:** провізор повинен знати вимоги щодо організації виробництва різних видів нестерильних лікарських засобів в умовах аптек та вимоги до виготовлення різних лікарських форм.

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

### **Питання для контролю знань**

1. Організації виробництва лікарських засобів в умовах аптек
2. Вимоги до лікарських засобів, виготовлених в аптеках.
3. Виготовлення нестерильних лікарських засобів в аптеках.

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Організація виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки***

Відповідно до Ліцензійних умов, виробництво лікарських засобів здійснюється суб'єктами господарювання на підставі ліцензії на відповідний вид діяльності. Ліцензіат зобов'язаний здійснювати виробництво лікарських засобів таким чином, щоб забезпечити відповідність лікарських засобів їх призначенню, вимогам нормативних (аналітичних, технічних, технологічних) документів, специфікацій, затверджених МОЗ, та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів.

Виробництво лікарських препаратів здійснюється в умовах аптеки за рецептами лікарів. Регламентація виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки здійснюється згідно вимог ДФУ 2.0, вимог належних практик та законодавства України.

У Державній фармакопеї України виготовлення лікарських засобів в аптеках виділено в окремий розділ, в якому приведені статті «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках», «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Порошки, виготовлені в аптеках», «Супозиторії та пеларії, виготовлені в аптеках». Додатки до даного розділу регламентують терміни та умови зберігання екстемпоральних нестерильних лікарських засобів та напівфабрикатів; максимальні терапевтичні дози активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих. У другому доповненні ДФУ 2 видання також включені нові статті стосовно частоті рецептури деяких концентрованих розчинів (калію броміду 20%, калію йодиду 20%, кальцію хлориду 20% та 50%, натрію броміду 20%).

Галузевим стандартом у сфері охорони здоров'я, який регламентує питання організації виробництва нестерильних лікарських засобів в умовах аптек, є настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек». Цей стандарт містить питання управління та контролю якістю, вимоги до персоналу, приміщень та обладнання, документації, технологічного процесу, а також розділи «Скарги та відкликання» та «Самоінспекція». У додатках ця настанова містить інструкції та вказівки щодо виготовлення екстемпоральних нестерильних лікарських форм, таких як порошки, збори та чаї, рідкі лікарські засоби, мазі та лінімент, супозиторії, а також довідкові матеріали.

Згідно Настанови:

1. Виготовлення лікарських засобів в аптеках здійснюють за: рецептами лікарів (магістральними прописами), замовленнями (вимогами) ЛЗ, офіційними прописами, авторськими прописами та патентованими прописами лікарських засобів. При виготовленні ЛЗ за авторськими прописами, аптека приймає на себе всю відповідальність за побічні реакції, що викликані підбором рецептури та дозуванням. Виготовлені в аптеках лікарські засоби не підлягають державній реєстрації.

2. Суб'єкт господарювання, який здійснює виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки, зобов'язаний:

- забезпечити здійснення всіх технологічних операцій відповідно до правил НАП щодо управління якістю, персоналом, приміщень та обладнання, документації, технологічного процесу, контролю якості, скарг та відкликання продукції, самоінспекції;
- створювати і впроваджувати ефективну систему забезпечення якості лікарських засобів;
- мати достатню кількість компетентного і кваліфікованого персоналу;
- мати належні виробничі приміщення та обладнання для виготовлення і зберігання лікарських засобів;
- мати систему документації, що відображає всі технологічні операції; основну та додаткову документацію, що стосується виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек;
- здійснювати технологічний процес серій ЛЗ, які виготовляють про запас, за попередньо розробленими та затвердженими в установленому порядку технологічними інструкціями. Виготовлення за магістральними прописами, замовленнями (вимогами) ЛЗ, концентратів, напівфабрикатів здійснювати відповідно до правил аптечної технології ліків та вимог загальних інструкцій МОЗ України, що регламентують їх технологію;
- сприяти Уповноваженій особі у виконанні обов'язків та надавати в її розпорядження усі необхідні для цього засоби;
- здійснювати контроль якості лікарських засобів відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України;
- дотримуватися санітарних норм і правил санітарно-гігієнічного та протиепідемічного режиму аптек, а також здійснювати санітарну підготовку персоналу, виробничих приміщень, допоміжних, пакувальних матеріалів, посуду, засобів малої механізації тощо відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України;



- забезпечувати справність і точність засобів вимірювання шляхом їх регулярної метрологічної повірки відповідно до законодавства;
- забезпечувати терміни та умови зберігання в аптеці води очищеної, внутрішньоаптечної заготовки, ЛЗ відповідно до їх фізико-хімічних властивостей та вимог ДФУ, чинних наказів МОЗ України;
- з метою перевірки правильності оформлення, сумісності інгредієнтів, що входять до складу лікарських засобів, відповідності прописаних доз віку хворого тощо здійснювати постійний контроль за змістом рецептів і вимог ЛПЗ, що надходять в аптеку. Особливу увагу слід звертати на ліки для дітей і такі, що містять отруйні, наркотичні (психотропні) та сильнодіючі речовини. Рецепти та замовлення ЛЗ, виписані або оформлені з порушенням встановлених правил, підлягають реєстрації у відповідному журналі;
- додержуватися технології виготовлення екстемпоральних ЛЗ відповідно до вимог чинних наказів та інструкцій МОЗ України;
- розробити план запобіжних заходів у разі виявлення неякісних субстанцій, допоміжних речовин, ЛРС, систему відкликання виготовленої серії лікарських засобів з медичного використання з повідомленням про ці випадки органу державного контролю, уповноваженого МОЗ України;
- розглядати рекламації на відпущені ЛЗ, систематизувати повідомлення про небажані реакції та побічні дії лікарських засобів від ЛПУ і споживачів, запобігати подібним випадкам;
- удосконалювати технологію виготовлення екстемпоральних лікарських засобів відповідно до досягнень науково-технічного прогресу.

3. При виготовленні серій лікарських засобів усі технологічні процеси мають бути чітко визначені.

4. Необхідно вжити потрібних технічних та організаційних заходів, щоб запобігти перехресній контамінації при проведенні технологічного процесу. На всіх стадіях виготовлення лікарські засоби та матеріали мають бути захищені від мікробіологічного та іншого забруднення. Оснащення, приміщення та

обладнання, які використовують для виготовлення серій лікарських засобів повинні бути атестовані.

5. Перед тим як розпочати будь-яку технологічну операцію, необхідно впевнитися, що робоча площа і обладнання чисті та вільні від будь-яких вихідних матеріалів і продуктів, які не використовуються в цій операції. Санітарну підготовку персоналу, виробничих приміщень, обладнання, допоміжних, пакувальних матеріалів, посуду тощо необхідно здійснювати відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України.

6. Перед початком виготовлення екстемпоральних лікарських засобів необхідно перевірити правильність: оформлення рецептурного бланка, прописування та сумісності інгредієнтів, доз і норми відпуску лікарських засобів, провести розрахунок кількості лікарських і допоміжних речовин, визначити оптимальну технологію виготовлення лікарських засобів, підібрати відповідний посуд.

7. Субстанції та проміжні продукти (концентрати, напівфабрикати) необхідно зберігати в належних умовах з недвозначним маркуванням.

8. Після кожного відважування (відмірювання) лікарських речовин шийку і пробку штангласу слід витирати чистою серветкою з марлі й обов'язково ставити його на попереднє місце.

9. Усі технологічні операції необхідно здійснювати при точному виконанні технологічних прийомів і дотриманні правил особистої гігієни.

10. Відважування (відмірювання) лікарських речовин необхідно проводити послідовно згідно з визначеним порядком введення інгредієнтів у лікарську форму. Забороняється заздалегідь відважувати (відмірювати) одразу всі інгредієнти, що входять до складу екстемпорального пропису ЛЗ.

11. Після виготовлення екстемпорального лікарського засобу необхідно заповнити паспорт письмового контролю і поставити свій підпис.

12. Упаковка, призначена для пакування лікарських засобів, має бути чистою. Етикетки і позначки на упаковці та обладнанні мають бути чіткими та зрозумілими (недвозначними).

13. Наклеювати етикетки на лікарські засоби, виготовлені серійно, необхідно негайно після наповнення упаковки, щоб запобігти перемішуванню та помилковому маркуванню. На екстемпоральні лікарські засоби після виготовлення негайно наклеюють номер рецепта та оформлюють відповідними етикетками.

15. На всі етикетки друкарським способом повинні бути нанесені попереджувальні написи. При позначенні способу застосування слід зазначити дозу, частоту і час прийому.

16. Серію для продукції серійного виробництва позначають цифрою, що відповідає порядковому номеру за журналом лабораторно-фасувальних робіт.

Згідно [Наказу МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва \(виготовлення\) та контролю якості лікарських засобів в аптеках»](#), встановлюються вимоги до організації виготовлення ЛЗ (стерильні, нестерильні, радіофармацевтичні та ін.) в умовах аптеки (рис. 1).



Рис. 1. Правила виробництва та контролю якості ЛЗ в умовах аптеки

При виробництві (виготовленні) лікарських засобів для перорального та зовнішнього застосування можна використовувати готові лікарські засоби, якщо це зазначено лікарем у прописі для індивідуального виробництва.

ЛФ, що складаються із твердих окремих сухих частинок різного ступеня здрібненості, вироблені (виготовлені) в аптеках, мають відповідати вимогам статті «Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби» ДФУ.

Увесь посуд, який використовується при виробництві (виготовленні) лікарських засобів, обов'язково миється відповідно до вимог додатка 2 до [«Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів»](#), затвердженої наказом МОЗ України від 15 травня 2006 року № 275, стерилізується, закупорюється та зберігається в щільно закритих шафах. Строк зберігання стерильного посуду, який використовується при виробництві (виготовленні) нестерильних лікарських засобів, становить не більше трьох діб.

Виробництво (виготовлення) серій лікарських засобів, внутрішньоаптечної заготовки та лікарських засобів про запас в аптеках здійснюється згідно з технологічними інструкціями.

Відпускають лікарські засоби, вироблені (виготовлені) в аптеці, тільки після перевірки їх якості та надання дозволу на реалізацію уповноваженою особою, а у разі її відсутності - іншими працівниками, які мають на це право.

При виробництві (виготовленні) лікарських засобів в аптеках суб'єкт господарювання забезпечує:

1. Проведення вхідного контролю якості діючих речовин (субстанцій), лікарської рослинної сировини та допоміжних матеріалів, а саме: перевірку супровідних документів, накладних, сертифікатів якості виробника, даних про реєстраційний статус або наявності окремого рішення МОЗ у випадках, передбачених статтею 17 [Закону України «Про лікарські засоби»](#), відсутності заборони органів державного контролю якості лікарських засобів на одержані серії лікарських засобів, відповідності вимогам вищезазначених документів за візуальними та органолептичними характеристиками; наявність «Висновку щодо якості» акредитованої або атестованої лабораторії для діючих речовин

(субстанцій), які використовуються в аптеках для виробництва (виготовлення) парентеральних лікарських форм і лікарських засобів, що застосовуються в очній практиці, а також на наркотичні лікарські засоби, психотропні речовини та прекурсори. На імпорتنі лікарські засоби обов'язковим є висновок щодо якості ввезеного в Україну лікарського засобу.

2. Здійснення постійного контролю за змістом усіх рецептів і замовлень ЛПЗ, що надходять в аптеки, правильністю оформлення, сумісністю інгредієнтів, що входять до складу лікарських засобів, відповідністю прописаних доз з урахуванням віку хворого.

### ***Вимоги до лікарських засобів, виготовлених в аптеках***

Лікарські засоби, виготовлені в умовах аптек, повинні відповідати вимогам Державної Фармакопеї України чи іншим нормативним документам і бути придатними до використання згідно з призначенням лікаря.

*Лікарські засоби, виготовлені в аптеках* (екстемпоральні лікарські засоби) – це лікарські засоби, що виготовляються за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням (вимогою) ЛПЗ, та внутрішньоаптечні заготовки. До екстемпоральних лікарських засобів також належать лікарські засоби, що виготовляються про запас за часто повторюваними прописами.

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

Для приготування екстемпоральних лікарських засобів використовують діючі та допоміжні речовини, що мають відповідати вимогам монографій ДФУ, а у разі їх відсутності вимогам загальної монографії «*Субстанції для фармацевтичного застосування*» або чинних документів. Можуть бути застосовані готові ЛЗ, якщо це зазначено у прописі. Усі АФІ, що

використовуються при приготуванні ЛЗ, мають бути попередньо проконтрольовані.

Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських засобів має забезпечувати відповідність лікарського засобу вимогам відповідних загальних статей на лікарські форми та чинним НД. При виготовленні, пакуванні, зберіганні та відпуску нестерильних екстемпоральних лікарських засобів мають бути вжиті заходи, що забезпечують належну мікробіологічну чистоту.

Згідно ДФУ 2.0, власне виготовлення екстемпоральних лікарських засобів включає дії, що відображені на рис. 2.



Рис. 2. Принципова схема виготовлення екстемпоральних лікарських засобів

Усі екстемпоральних лікарських засобів повинні проходити наступні види внутрішньоаптечного контролю: органолептичний (візуальний); письмовий; опитувальний; контроль при відпуску. Деякі лікарські форми ще підлягають фізичному та хімічному контролю.

екстемпоральних лікарських засобів зберігаються та відпускаються у контейнерах, які відповідають вимогам статей «*Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів*» і «*Контейнери*».

Аптечні етикетки мають на білому фоні сигнальні кольори: внутрішні – зелений, зовнішні – оранжевий. Розміри етикеток повинні бути такими, щоб було можливо помістити склад лікарських засобів і спосіб застосування.

Усі етикетки обов'язково повинні містити попереджувальний напис «Берегти від дітей». Для звернення особливої уваги на призначення лікарського засобу або його специфічні властивості застосовують також додаткові попереджувальні написи «Дитячий», «Серцевий», «Берегти від вогню», «Поводитись обережно!», «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці», «Перед застосуванням збовтувати».

ДФУ надає такі відомості щодо термінів зберігання екстемпоральних лікарських засобів:

- емульсії та суспензії – 3 доби;
- настої, відвари, слизи – 2 доби;
- водні оральні ЛЗ – не більше 14 діб при температурі 8-15°C;
- водні розчини для зовнішнього застосування – не більше 30 діб;
- інші – 10 діб або, за наявності підтвердженої інформації щодо стабільності кожного інгредієнта – не більше 6 міс.

Також термін придатності не має перевищувати мінімальний термін придатності, що залишився, одного із інгредієнтів пропису.

Номенклатуру концентратів, напівфабрикатів і лікарських засобів, виготовлених про запас, необхідно погоджувати в територіальній державній службі щорічно. У цей перелік можуть бути включені тільки прописи, які вміщують сумісні лікарські речовини, на які є методики повного хімічного

контролю. Винятком є виготовлення ароматних вод і внутрішньоаптечної заготовки лікарських засобів для зовнішнього застосування, які вміщують дьоготь, іхтіол, сірку, нафталанську нафту, колодій, тощо.

Результати контролю якості реєструють у відповідних журналах. Всі журнали мають бути пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою суб'єкта і завірені підписом керівника/завідуючого аптекою.

Для оцінки якості екстемпоральних лікарських засобів, що виготовляють в аптеках, застосовують два терміни «Задовольняє» або «Незадовольняє».

Незадовільність екстемпоральних лікарських засобів встановлюють за невідповідністю одному з показників їх якості:

- невідповідність за описом (зовнішній вигляд, колір, запах);
- невідповідність розчинів за прозорістю чи кольоровістю;
- неоднорідність змішування порошків, мазей, супозиторіїв;
- невідповідність розміру частинок у суспензійних мазях;
- наявність видимих механічних включень;
- невідповідність пропису за тотожністю:
- відхилення від пропису за масою чи об'ємом: за загальною масою (об'ємом); за масою окремих доз та їх кількості; за масою (або за концентрацією) лікарських речовин, що входять у пропис рецепта (замовлення);
- порушення діючих правил оформлення лікарських засобів, призначених до відпуску.

Зміни у складі лікарських форм (якщо необхідно) слід проводити лише за згодою лікаря і позначати на замовленні, рецепті (копії рецепта, етикетці).

Визначення відхилень у лікарському засобі слід проводити з використанням вимірювальних засобів того ж типу, як і при їх виготовленні. Норми відхилень, допустимі при виготовленні лікарського засобу в аптеках, і норми відхилень, допустимі при фасуванні в аптеках лікарських засобів промислового виробництва, відображені в інструкціях щодо виготовлення конкретних видів лікарських форм.



## ***Виготовлення нестерильних лікарських засобів в аптеках***

### **Порошки. Загальні правила**

1. Спосіб виготовлення (технологію) екстемпоральних порошків підбирають з урахуванням складу рецептурного пропису, їх медичного призначення та фізико-хімічних властивостей інгредієнтів (агрегатний стан, щільність, колір, запах тощо).

2. Порошки виготовляють за масою. Кількість лікарських речовин на всі порошки та на одну дозу розраховують залежно від способу прописування порошків у рецепті (роздільний чи розподільний).

3. Для подрібнення та змішування твердих лікарських речовин використовують ступки або різні апарати: бігуни, дезінтегратори, шоккові дробарки, молоткові ступки, барабанні млини тощо.

4. Ступінь подрібнення речовин визначають за способом застосування порошків. За відсутності спеціальних вказівок лікарські речовини подрібнюють до розміру частинок не більше 0,160 мм. При виготовленні простих порошків, які до застосування необхідно розчиняти у воді, лікарські речовини не подрібнюють. Лікарські речовини для присипок розтирають у найдрібніший порошок.

5. При виготовленні порошків з отруйними і наркотичними (психотропними) речовинами необхідно дотримуватися відповідних правил роботи з цими речовинами, що викладені у чинних нормативних документах МОЗ України.

6. Виготовлення порошків з барвними, важкоподрібнюваними, пахучими та леткими лікарськими речовинами виконують на окремому робочому місці, застосовуючи окремі ваги і ступку.

7. При виготовленні порошків з РЛЗ враховують кількість рідини, що вводиться, та фізико-хімічні властивості прописаних порошкоподібних лікарських речовин.

8. При виготовленні порошків з екстрактами враховують консистенцію екстракту.

9. Виготовлення порошків з напівфабрикатами виконують за загальними правилами подрібнення та змішування складних порошків.

Контроль якості порошків здійснюють відповідно до ДФУ, чинних наказів, інструкцій МОЗ України та Настанови. Однорідність змішування перевіряють після натискання товкачиком на порошкову масу (на відстані 25 см від очей не повинно бути видимих окремих частинок) або за методикою 2.9.5 ДФУ. Суміш, що містить барвні лікарські речовини, не повинна мати різнобарвних частинок.

### **Збори. Лікарські рослинні чаї. Загальні правила.**

1. Збори - це суміші декількох видів висушеної подрібненої, рідше цілісної ЛРС, інколи з додаванням солей, ефірних олій та інших лікарських речовин.

Лікарські рослинні чаї складаються з одного або декількох видів ЛРС і призначені для виготовлення водних розчинів для перорального застосування за допомогою заварювання, настоювання або мацерації.

2. Компоненти зборів мають відповідати вимогам чинних нормативних документів на цю ЛРС. Використовувана ЛРС має відповідати вимогам монографій фармакопеї або у разі їх відсутності - загальній статті «Лікарська рослинна сировина».

3. Ступінь подрібнення сировини, яка входить до складу зборів, що використовують для виготовлення настоїв і відварів, має відповідати вимогам нормативної документації на конкретний лікарський засіб.

4. Якщо ступінь подрібнення ЛРС, яка входить до складу зборів, не зазначений, вона повинна мати такий ступінь подрібнення:

- листя, трави 4-6 мм (листя мучниці та евкалипту здрібнюють до одержання крупного порошку 1 мм);
- стебла, кора, кореневища і корені 3 мм;
- плоди, насіння 0,5 мм (насіння льону не подрібнюють);
- квітки та дрібні суцвіття не подрібнюють (квітки липи подрібнюють);
- ЛРС у зборах для ванн 2 мм.

5. Збори та лікарські рослинні чаї виготовляють за масою. При призначенні у зборах сильнодіючих речовин застосовують форму дозованих зборів. При цьому кожен дозу збору виготовляють і пакують окремо.

6. Для полегшення очищення і попередження перехресної контамінації під час зважування, змішування та операцій з обробки ЛРС необхідні особливі запобіжні заходи (наприклад, вилучення пилу, використання спеціально призначених приміщень тощо).

Контроль якості порошків здійснюють відповідно до ДФУ, чинних наказів, інструкцій МОЗ України та Настанови. Здрібненість (розмір частинок подрібненої сировини) визначають просіюванням крізь відповідні сита. Збори ідентифікують за їх макроскопічними і, в разі необхідності, мікроскопічними характеристиками. Якщо можливо проводять кількісне визначення вмісту діючих речовин.

#### **Рідкі лікарські засоби. Загальні правила.**

1. РЛЗ виготовляють масооб'ємним способом, який забезпечує необхідну масу лікарської речовини в заданому об'ємі розчину (речовину, що розчиняється, беруть за масою, а розчинник додають до одержання необхідного об'єму розчину).

За масою виготовляють розчини, в яких як розчинник використовують рідини з великою питомою вагою, в'язкі, леткі, а також емульсії та деякі лікарські форми за авторськими прописами.

2. Як розчинники для виготовлення РЛЗ використовують воду очищену, гліцерин, жирні та мінеральні олії, спирт етиловий тощо.

Якщо розчинник у прописі не зазначений, то виготовляють водні розчини. Під словом «вода», якщо немає спеціальних вказівок, мають на увазі воду очищену.

Якщо лікарська речовина в ДФУ зазначена у кристалічному і зневодненому станах, то застосовують речовини в кристалічному стані.

3. Якщо концентрацію водного розчину наведено у відсотках, то слід розуміти масо-об'ємні відсотки. При зазначенні концентрації розчину 1:1000

мають на увазі вміст лікарської речовини за масою у відповідному об'ємі розчину. Тобто, виготовляючи розчин 1:1000, слід брати 1,0 г речовини і розчинника до одержання 1000 мл розчину.

4. Розчини, в яких концентрація речовини виражена різними способами (розчин натрію саліцилату 2% - 200 мл; натрію саліцилату - 4,0 г, води очищеної - 200 мл; натрію саліцилату - 4,0 г, води очищеної - до 200 мл; розчину натрію саліцилату із 4,0 г - 200 мл), при виготовленні в масооб'ємній концентрації повинні мати однакові об'єми (200 мл).

5. РЛЗ, що випускають фармацевтичні підприємства (настойки, сиропи тощо) при використанні їх для виготовлення лікарських форм дозують за об'ємом.

6. Спирт етиловий дозують за об'ємом. При виготовленні спиртових розчинів, якщо немає інших вказівок, використовують спирт етиловий 90%. Якщо міцність етилового спирту зазначена у відсотках, слід розуміти об'ємні відсотки. Офіційні прописи спиртових розчинів виготовляють на спирті зазначеної концентрації.

7. В'язкі рідини (бензилбензоат, вінілін, гліцерин, дьоготь, мінеральні масла та рослинні олії, іхтіол, поліетиленоксид 400, силікони), леткі (димексид, скипідар, метилсаліцилат, хлороформ, ефір медичний, ефірні олії), а також рідини з великою густиною (пергідроль, концентровані кислоти) дозують за масою безпосередньо у флакон для відпуску.

8. Малі кількості РЛЗ, які у прописі зазначені в стандартних краплях, слід відмірювати емпіричним краплеміром (очною піпеткою), відкаліброваним за відповідною рідиною. На етикетці штангласу зазначають кількість крапель в 1 мл або 1 г лікарського засобу та відповідність кількості стандартних крапель емпіричним.

9. Для прискорення виготовлення РЛЗ використовують концентровані розчини.

10. Загальний об'єм РЛЗ складається з об'ємів усіх рідин, які входять до складу пропису. При розрахунку об'єму РЛЗ із в'язкими, леткими, густими засобами враховують їх густину.

11. Водні суспензії з концентрацією лікарських речовин 3% і більше, а також емульсії незалежно від концентрації виготовляють за масою.

Контроль якості РЛЗ здійснюють відповідно до ДФУ, чинних наказів, інструкцій МОЗ України та Настанови. Після виготовлення РЛЗ його об'єм або маса не повинні перевищувати норм допустимих відхилень.

### **Лініменти та мазі. Загальні правила.**

1. Спосіб виготовлення (технологію) екстемпоральних МЛЗ підбирають з урахуванням фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, їх прописаної маси та дисперсної системи, що має утворитися.

2. Для виготовлення МЛЗ використовують допоміжні речовини: вазелін, ланолін, парафін, рослинні та мінеральні олії, пропіленгліколь, гліцерин, масло какао та ін.

3. МЛЗ виготовляють за масою. Кількість лікарських та допоміжних речовин розраховують залежно від способу прописування МЛЗ у рецепті.

За відсутності в рецепті вказівок щодо концентрації лікарської речовини, виготовляють 10% мазь. Якщо мазі містять сильнодіючі або отруйні речовини, їх концентрація обов'язково повинна бути зазначена.

У разі відсутності в рецепті вказівок щодо виду основи використовують вазелін або інші основи з урахуванням фізико-хімічної сумісності компонентів мазі та її медичного призначення.

Мазі, прописи яких офіційні, виготовляють відповідно до складу і концентрації лікарських речовин, зазначених в АНД.

Контроль якості МЛЗ здійснюють відповідно до ДФУ, чинних наказів, інструкцій МОЗ України та Настанови. Після виготовлення, об'єм або маса не повинні перевищувати норм допустимих відхилень.

## **Супозиторії. Загальні правила.**

1. Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра з загостреним кінцем або іншу форму з максимальним діаметром 1,5 см, довжиною від 2,5 до 4 см. Їх маса має становити від 1,0 до 4,0 г.

Вагінальні супозиторії можуть бути сферичними, яйцеподібними або у вигляді плоского тіла з заокругленим кінцем. Їх маса має становити від 1,5 до 6,0 г.

Палички мають форму циліндра з загостреним кінцем і діаметром не більше 1 см. Їх маса має становити від 0,5 до 1,0 г.

2. Технологію екстемпоральних ректальних та вагінальних супозиторіїв підбирають з урахуванням складу рецептурного пропису, фізико-хімічних властивостей лікарських та допоміжних речовин, їх сумісності та методу виготовлення супозиторіїв.

3. Для виготовлення супозиторіїв використовують метод викачування (ручне формування), а за наявності засобів малої механізації - методи виливання та пресування.

Використання того чи іншого методу залежить від властивостей основи, її здатності утворювати пластичні маси, швидкості застигання після розплавлення, текучості під тиском.

Для одержання супозиторіїв методом викачування використовують масло какао чи її замінники; пресуванням – масло какао, бутирол, ПЕО та інші; виливанням - гідрофільні та жирові основи.

4. Як ліпофільні основи для виготовлення супозиторіїв застосовують масло какао, сплави масло какао з парафіном та гідрогенізованими жирами, рослинні та тваринні гідрогенізовані жири, твердий жир, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів з воском, твердим парафіном та інші основи. Як гідрофільні основи використовують желатино-гліцеринові гелі, сплави поліетиленоксидів різної молекулярної маси тощо. Желатино-гліцеринову основу виготовляють із желатину медичного, гліцерину та води у співвідношенні 1:5:2.

5. Кількість лікарських та допоміжних речовин на всі та на один супозиторій розраховують залежно від способу прописування супозиторіїв у рецепті (роздільний чи розподільний). При прописуванні паличок кількість основи не позначають, а обов'язково зазначають розміри (довжина і діаметр) паличок та їх кількість.

6. Якщо маса ректальних супозиторіїв у рецепті не зазначена, то їх виготовляють масою 3,0 г. У педіатрії масу супозиторія обов'язково зазначають у рецепті - вона має становити від 0,5 до 1,5 г. Якщо маса вагінальних супозиторіїв не зазначена, то їх виготовляють масою 4,0 г.

7. При виготовленні супозиторіїв методом виливання їх маса залежить від величини гнізда, форми (об'єму), щільності використовуваних лікарських речовин і основи. Якщо лікарські речовини входять до складу супозиторія в кількості понад 5%, тоді при розрахунках кількості основи враховують коефіцієнт заміщення чи обернений коефіцієнт заміщення

Контроль якості супозиторіїв здійснюють відповідно до ДФУ, чинних наказів, інструкцій МОЗ України та Настанови. Супозиторії повинні мати однорідну масу, однакову форму і твердість, що забезпечує зручність застосування. Однорідність визначають візуально на повздовжньому зрізі за відсутністю вкраплень. На зрізі дозволяється наявність повітряного стержня чи лійкоподібного заглиблення. Відхилення в масі окремих супозиторіїв не повинне перевищувати  $\pm 5\%$ .

### **Ситуаційні задачі для самостійного розв'язання**

1. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення порошку наступного складу.

Візьми: Платифіліну гідротартрату 0,003

Папаверину гідрохлориду 0,02

Кислоти аскорбінової 0,05

Цукру 0.2

Дай таких доз № 30

Познач. По 1 порошку 3 рази на день.

Дайте характеристику лікарській формі. Опишіть технологічні етапи приготування та контролю лікарської форми.

2. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення супозиторіїв наступного складу:

Візьми: Екстракту Беладонни 0,015

Дерматолу 0,3

Анестезину

Бутиролу достатню кількість.

Змішай, щоб утворились супозиторії.

Дай таких доз № 10.

Познач: По 1 супозиторію вранці та ввечері. (Об'єм форми 3,0).

Дайте характеристику лікарській формі. Опишіть технологічні етапи приготування та контролю лікарської форми.

3. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення рідкої лікарської форми наступного складу:

Візьми: Настояю коренів алтею 100 мл

Натрію гідрокарбонату 2,0

Натрію бензоату 1,5

Сиропу цукрового 10 мл

Змішай. Видай.

Познач: По 1 ч. л. 3 рази на день.

Дайте характеристику лікарській формі. Опишіть технологічні етапи приготування та контролю лікарської форми.



## Еталон розв'язання ситуаційних задач

1. Rp.: Platyphyllini hydrotartratis 0,003

Papaverini hydrochloridi 0,02

Acidi ascorbinici 0,05

Sacchari 0,2

Misce fiat pulvis.

Da tales doses № 30

Signa. По 1 порошку 3 раз в день.

**Характеристика лікарської форми.** Складний дозований порошок для внутрішнього застосування, до складу якого входять отруйна речовина платифіліну гідротартрат та сильнодіюча речовина папаверину гідрохлорид.

Перевірка доз: згідно ДФ. ВРД платифіліну гідротартрату - 0,01 г

ВДД - 0,03 г

ВРД папаверину гідрохлориду - 0,2 г

ВДД - 0,6 г

Дози не завищені.

**Розрахунки.** Платифіліну гідротартрату на 30 порошоків необхідно взяти  $0,003 \times 30 = 0,09$  г. Папаверину гідрохлориду на 30 доз необхідно взяти:  $0,02 \times 30 = 0,6$  г; аскорбінової кислоти  $0,05 \times 30 = 1,5$  г; цукру  $0,2 \times 30 = 6,0$  г

**Технологія.** Відважують 6,0 г цукру, поміщають в ступку, ретельно розтирають. Відсипають на паперову капсулу, залишивши близько 0,1 г. Вносять до ступки відважений провізором платифіліну гідротартрат 0,09 г, ретельно перемішують, потім додають папаверину гідрохлорид 0,6 г, перемішують, додають частину цукру з капсули, перемішують, вносять наважку аскорбінової кислоти 1,5 г, перемішують і частинами в 2-3 прийоми додають цукор з паперової капсули. Порошкову суміш ретельно перемішують. Відважують по 0,27 г № 30 у вощені капсули. Порошок поміщають в паперовий пакет або картонну коробку.

Оформляють до відпуску попереджувальними етикетками «Поводитись обережно!», «Берегти від дітей», виписують сигнатуру й опечатують. Оформлюють паспорт письмового контролю.

Проводять обов'язково письмовий, органолептичний, хімічний (ідентифікація) контроль та контроль при відпуску. Рекомендовано також проводити опитувальний та фізичний контроль.

### ППК

Дата

№ рецепта

Видав: Platyphyllini hydrotartratis 0,09 (підпис)

Отримав: Platyphyllini hydrotartratis 0,09(підпис)

Взято: Sacchari 6,0

Platyphyllini hydrotartratis 0,09

Papaverini hydrochloridi 0,6

Acidi ascorbinici 1,5

По 0,27 № 30 m= 8,1 g

Приготував

Перевірив

### Тестовий контроль

1. В аптеці виготовляють (виробляють) лікарські засоби малими серіями, номер якої відповідає порядковому номеру реєстрації у:

А. Журналі лабораторно-фасувальних робіт або реєстрації окремих стадій виробництва (виготовлення) ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів.

В. Журналі реєстрації результатів контролю води очищеної «in bulk», води очищеної в контейнерах та води для ін'єкцій «in bulk»

С. Журналі реєстрації ідентифікації лікарських засобів

Д. Журналі реєстрації стерилізації

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

2. Аптека при виготовленні екстемпоральних лікарських засобів застосовує внутрішньоаптечні заготовки. У якості внутрішньоаптечної заготовки не виготовляють:

- A. концентровані розчини
- B. напівфабрикати
- C. часто повторювані прописи
- D. основи для м'яких лікарських засобів
- E. відвари та настої

3. Який галузевий стандарт регламентує виробництво нестерильних лікарських засобів в умовах аптек:

- A. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»
- B. СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек»
- C. СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки»
- D. СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості»
- E. СТ-Н МОЗУ 42-7.5:2016 «Загальні принципи до клінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій»

4. Термін зберігання суспензій у аптеці згідно ДФУ складає:

- A. 2 доби
- B. 3 доби
- C. 10 діб
- D. 14 діб
- E. 30 діб

5. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення порошоків дозованих по 0,2 г № 10. Які норми відхилення допустимі в масі окремих доз:

- A. 2%
- B. 3%
- C. 5%
- D. 10%
- E. 15%

6. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення мазі для зовнішнього застосування 25,0. Які норми відхилення допустимі в загальній масі мазі:

- A. 2%
- B. 3%
- C. 5%
- D. 7%
- E. 10%

7. Термін зберігання у аптеці мазей, виготовлених екстемпорально, складає:

- A. 2 доби
- B. 3 доби
- C. 10 діб
- D. 14 діб
- E. 30 діб

8. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення складних порошоків з рибофлавіном. Яку додаткову перевірку повинен обов'язково здійснити провізор-аналітик при контролі якості даного рецепту:

- A. розмір частинок компонентів
- B. однорідність змішування

- C. маса одного порошку
- D. загальний об'єм лікарської форми
- E. перевірка доз рибофлавіну

9. Термін зберігання води очищеної для виготовлення мікстур має бути не більше:

- A. 1 доба
- B. 2 доби
- C. 3 доби
- D. тиждень
- E. місяць

10. Йод відноситься до речовин, які важко подрібнюються. Подрібнення таких речовин в аптеці проводять в присутності допоміжних рідин. Для подрібнення 1,0 йоду додають:

- A. 0,5 мл води очищеної
- B. 5 крапель спирту етилового 95%
- C. 5 крапель ефіру медичного
- D. 10 крапель спирту етилового 95%
- E. 10 крапель ефіру медичного

### **Рекомендована література**

#### ***Нормативно-законодавчі документи:***

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. - Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-5-2015>
2. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів [Електронний ресурс] :

Постанова Кабінету Міністрів України № 929 від 30.11.2016 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>

3. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. - Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

***Основна:***

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних; за ред. О. І. Тихонова. - Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

3. Фармацевтическая технология экстенпоральных лекарственных средств: Учеб. для фармац. вузов и фак. / В.А. Головкин, В.В. Гладышев, Л.Л. Давтян, Л.В. Соколова, И.А. Пухальская; Под ред. В.В. Гладышева.- Тернополь: Изд-во ТГМУ им. И.Я. Горбачевского, 2012.- 312 с.

## **Тема 2. Сучасні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (стерильні лікарські засоби)**

**Мета заняття:** провізор повинен мати загальне поняття про стерильні лікарські засоби, вимоги щодо організації їх виробництва в умовах аптек.

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

### **Питання для контролю знань**

1. Поняття про стерильні лікарські препарати, .
2. Виробництво стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів в умовах аптек.
3. Організація контролю якості стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів у аптеці.

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Поняття про стерильні лікарські препарати.***

За визначенням Настанови «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки», *стерильність* – відсутність живих організмів.

До *стерильних лікарських засобів* відносять такі лікарські засоби, у яких відсутні живі організми. Умови випробування на стерильність наведені в Державній фармакопеї України (ДФУ), в Європейській фармакопеї.

До групи стерильних та асептично виготовлених ЛЗ відносять ліки різних груп: водні та олійні розчини, суспензії та емульсії, порошки, таблетки, імплантати та ін. Усі ці ЛФ характеризуються відсутністю мікроорганізмів та їх спор.

Необхідність отримання таких ЛЗ обумовлена особливістю застосування – введення з порушенням цілісності шкіри та слизових покривів та введення пацієнтам, вразливим до інфекції (немовляти, тяжко хворі та ін.), або складу (в

присутності мікроорганізмів вони втрачають свою активність, руйнуються). Таким чином, лікарські засоби, що виготовляються у стерильних або асептичних умовах, поєднують у собі такі групи лікарських засобів:

- лікарські засоби для парентерального застосування,
- очні лікарські засоби,
- лікарські засоби, що призначені для застосування на раньовій поверхні, після хірургічних втручань та ін.,
- лікарські засоби для новонароджених та дітей першого року життя,
- лікарські засоби, особливо вразливі до мікробної контамінації – ЛФ з антибіотиками, препарати крові, сироватки, вакцини та ін.

### ***Виробництво стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів в умовах аптек***

Згідно до вимог Настанови «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів» (СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015) та наказу МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках», до виробництва (виготовлення) стерильних лікарських засобів в умовах аптек висуваються вимоги до персоналу, приміщення та обладнання, технологічного процесу, у тому числі до контролю якості.

#### ***1. Вимоги до персоналу***

- необхідна кількість персоналу належної кваліфікації;
- знання санітарних норм, правил санітарно-гігієнічного та протиепідемічного режиму аптек;
- знання правил технології виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів;
- завідувач аптеки, його заступники, уповноважена особа повинні володіти всіма видами внутрішньоаптечного контролю якості виготовлених лікарських засобів і при відсутності провізора-аналітика забезпечити їх виконання;
- особи, зайняті у виготовленні стерильних і асептичних лікарських



засобів, мають бути проінструктовані про те, що вони зобов'язані негайно доповідати про всі випадки захворювань (шкірні, застудні та ін.), які можуть спричинити забруднення лікарських засобів;

- технологічний одяг персоналу повинен відповідати процесу і класу робочої зони, а також захищати продукцію від контамінації:

*Клас D:* волосся повинне бути закрите, вдягають звичайний технологічний одяг і відповідне взуття чи бахіли. Необхідно вжити заходів для запобігання будь-якої контамінації чистої зони ззовні.

*Клас C:* волосся повинне бути закрите, вдягають комбінезон або брючний костюм, який щільно прилягає до зап'ясток і має високий комірець, а також відповідне взуття чи бахіли. Одяг повинен бути виготовлений з тканини, з якої не повинні відокремлюватися волокна чи частинки.

*Клас A/B:* головний убір повинен повністю закривати волосся і бути прикріпленим до комірця костюму, на обличчі необхідно носити маску для запобігання поширення крапель, на руках простерилізовані й не посипані тальком гумові чи пластикові рукавички, на ногах простерилізовані чи продезінфіковані бахіли, при цьому нижні краї брюк повинні бути заправлені у бахіли, а рукави одягу в рукавички. Із технологічного одягу не повинні відокремлюватися волокна.

- повсякденний одяг заборонено вносити в кімнати для переодягання, що ведуть до приміщення асептичної асистентської; рукавички під час роботи потрібно регулярно дезінфікувати, маски та рукавички – змінювати принаймні кожну зміну;

- одяг для чистих приміщень необхідно очищати і запобігати його додатковому забрудненню, що може стати причиною контамінації.

## *2. Вимоги до приміщення та обладнання*

Приміщення та обладнання аптеки для виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів (асептичний блок) повинні відповідати вимогам для виконання необхідних технологічних операцій і не становити небезпеки для якості лікарських засобів.

Асептичний блок складається зі шлюзу, асептичної асистентської, приміщення для отримання води для ін'єкцій, фасування, закупорювання та стерилізації лікарських засобів. Можливе суміщення асистентської та фасувальної кімнат. Для аптек, які виготовляють в асептичних умовах лише очні краплі, наявність в асептичному блоці окремих приміщень для стерилізації виготовлених лікарських засобів та для контрольного маркування і герметичного закупорювання лікарських засобів не є обов'язковою.

Приміщення асептичного блоку мають бути максимально ізольовані від інших приміщень аптеки та раціонально взаємопов'язані між собою. Доступ до асептичного блоку повинен мати тільки персонал з відповідною кваліфікацією та повноваженнями.

Виготовлення стерильних лікарських засобів необхідно проводити в чистих зонах (асептичному блоці), які класифікуються за ступенем чистоти повітряного потоку. Межі допустимого мікробіологічного забруднення чистих приміщень наведені у Настанові. Технологічні операції з виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів здійснюються у приміщеннях класів чистоти В, С, D та у приміщеннях, що не класифікуються.

Обладнання для виготовлення стерильних та асептичних ЛЗ в аптеках має забезпечувати відповідну якість лікарського засобу, у тому числі дотримання необхідних норм чистоти.

### *3. Технологічний процес виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки*

Організація роботи в асептичних умовах і технологічні операції мають забезпечувати належну якість стерильних та асептичних лікарських засобів. Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів включають загальні положення до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки, а також додаткові вимоги до всіх технологічних стадій та контролю якості таких лікарських засобів, що передбачають організацію роботи в асептичних умовах та стерилізацію. Виготовлення лікарських засобів за рецептом лікаря чи на вимогу ЛПЗ здійснюють за загальними інструкціями (рис. 3).



Рис. 3. Принципова схема виготовлення стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів в умовах аптеки

Для виготовлення використовуються діючі та допоміжні речовини, що мають відповідати вимогам відповідної монографії ДФУ, монографії ДФУ «субстанції для фармацевтичного застосування» або чинних нормативних документів. Для виготовлення більшості стерильних та асептичних ЛЗ потрібно застосовувати воду для ін'єкцій, термін зберігання якої становить 1 добу.

До деяких речовин висуваються додаткові вимоги щодо якості (табл. 1), наприклад, додаткова обробка. Так, при виготовленні розчину натрію хлориду, сухий порошок натрію хлориду прожарюють у сухожаровій шафі при температурі 180°C протягом 2 год; при виготовленні 5% розчину новокаїну для спинномозкової анестезії сухий порошок новокаїну стерилізують гарячим повітрям при температурі 120 °C протягом 2 год.

Додаткові вимоги до лікарських речовин, що використовуються при  
виготовлення парентеральних ЛЗ

| <b>Лікарська речовина</b> | <b>Додаткові вимоги</b>   |
|---------------------------|---|
| Анальгін                  | Визначення оптичної щільності, відсутність хлоридів   |
| Гексаметилентетрамін      | відсутність амінів, солей амонію, параформу   |
| Глюкоза                   | вільна від пірогенних речовин   |
| Еуфілін                   | 10% розчин повинний бути прозорим; вміст етилендіаміну - 18-22%, теофіліну - 75-82%   |
| Желатин медичний          | 10% розчин повинен бути апірогенним і не перевищувати еталон каламутності № 3   |
| Кофеїн-бензоат натрію     | відсутність органічних домішок (за реакцією з концентрованою кислотою сірчаною); 20% розчин повинен бути прозорим і безбарвним при нагріванні на водяній бані протягом 30 хв.   |
| Магнію сульфат            | відсутність домішок марганцю  |
| Мезатон                   | для ін'єкцій використовують препарат не пізніше 2 міс. після його виготовлення  |
| Метиленовий синій         | 1% розчин повинний мати рН не нижче, ніж 3,9;   |
| Натрію бензоат            | домішки солей заліза – не більше 0,0075 %   |
| Натрію гідрокарбонат      | 5 % розчин повинний бути прозорим та безбарвним до і після стерилізації   |
| Натрію цитрат             | розчин для ін'єкцій 10 % має рН 7,8-8,3 (у розчині натрію гідроксиду 5 % - рН 4,7 - ,5,0)   |
| Сечовина                  | використовується препарат «Сечовина для ін'єкцій», до кожної упаковки додається флакон з розчином глюкози 10%. Розчин сечовини для внутрішньовенних вливань у концентрації 30% готують безпосередньо перед введенням на 10% розчині глюкози |

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Тіаміну бромід             | 6 % розчин повинний бути прозорим та безбарвним                             |
| Тіаміну хлорид             | вміст препарату не менше 99 % у перерахуванні на суху речовину              |
| Фетанол                    | для ін'єкцій використовується препарат не пізніше 6 міс. після виготовлення |
| Рослинні олії для ін'єкцій | Кислотне число не вище 2,5. Стерилізують сухим жаром                        |

У виготовленні стерильних та асептичних ЛЗ широко використовуються такі розчинники, як вода очищена та вода для ін'єкцій, рослинні олії, етанол, гліцерин, пропіленгліколь, спирт бензиловий, бензилбензоат, етилолеат та змішані комплексні розчинники: водно-гліцеринові, спирто-водно-гліцеринові, суміші рослинних олій з бензилбензоатом, етилолеатом та інші, дозволені до медичного застосування.

Рослинні олії для ін'єкцій (абрикосова, оливкова, мигдальна і персикова) використовують із кислотним числом не більше 2,5. Рослинні олії для ін'єкцій та очних мазей використовують після попередньої стерилізації сухим жаром при температурі 180°C протягом 2 год.

Ланолін безводний, вазелін, вазелінова олія для виготовлення очних мазей стерилізують гарячим повітрям при 180°C протягом 30-40 хв. або при 200 °C – 15-20 хв. з урахуванням кількості речовин.

Основу для очних мазей (10 частин ланоліну безводного та 90 частин вазеліну «Для очних мазей») та мазей з антибіотиками (40 частин ланоліну безводного та 60 частин вазеліну «Для очних мазей») плавлять на водяній бані, фільтрують у розплавленому стані й фасують у сухі простерилізовані контейнери, закупорюють і стерилізують у повітряному стерилізаторі при 180°C протягом 30 хв. або при 200 °C – 15 хв. Готову основу для очних мазей та мазей з антибіотиками зберігають у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C протягом 2 діб або при 3-5 °C – 30 діб.

При відсутності вазеліну «Для очних мазей» очищують звичайний вазелін: до розплавленого вазеліну додають 2% активованого вугілля і нагрівають суміш до температури 150 °С, перемішуючи протягом 1-2 год. Гарячий вазелін фільтрують і розливають у стерильні контейнери (банки). Проводять хімічний аналіз на відсутність органічних домішок.

Технологічні операції з виготовлення стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів проводять в асептичних умовах за загальними правилами.

Однотимчасне виготовлення в одному виробничому приміщенні кількох найменувань ін'єкційних, інфузійних внутрішньовенних лікарських засобів або виготовлення парентеральних ЛЗ у відсутності методик хімічного аналізу, режиму стерилізації, даних про хімічну сумісність інгредієнтів і технологій – **забороняється**.

Ізотонування очних крапель здійснюють без вказівки лікаря, ін'єкційних розчинів – за вказівкою лікаря, використовуючи натрію хлорид, натрію сульфат, натрію нітрат, а також за вказівкою лікаря – кислоту борну і глюкозу.

Деякі розчини лікарських речовин, на які негативно впливає стерилізація, необхідно стабілізувати. Кількість стабілізатора, що додають, повинна бути зазначена в чинних нормативних документах. Об'єм, який займають стабілізатори, входить у загальний об'єм розчину, тому їх додають одночасно з лікарськими речовинами.

Фільтрувальні матеріали та методи фільтрування, що застосовуються, мають забезпечувати відповідну чистоту розчинів і відповідати вимогам чинної нормативної документації.

Для пакування ін'єкційних лікарських засобів та очних крапель використовують контейнери (флакони зі скла, поліетилену чи іншого матеріалу), що не змінюють властивості лікарських речовин і відповідають вимогам ДФУ чи технічної документації на них.

Переважає більшість стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів стерилізується після пакування (у первинній упаковці).

Флакони з розчинами підлягають стерилізації згідно з вимогами ДФУ та інших чинних нормативних документів. Перед стерилізацією їх маркують шляхом напису або штампування на кришці, використання металевих жетонів чи іншими методами. Стерилізацію розчинів необхідно здійснювати на пізніше 3 год. від початку виготовлення під контролем спеціально призначеної особи (фармацевт або провізор). Стерилізацію розчинів глюкози слід здійснювати одразу ж після їх виготовлення. Повторна стерилізація ін'єкційних розчинів не допускається. Реєстрацію параметрів стерилізації проводять у відповідному журналі. Метод і режим стерилізації об'єктів мають бути визначені чинними нормативними документами .

Стерилізацію сухим жаром здійснюють сухим гарячим повітрям у повітряних стерилізаторах при температурі 180-200°C. Об'єкти, що стерилізуються, повинні бути розфасовані у відповідну тару, щільно закупорені й вільно розміщені в сушильних шафах. Завантаження необхідно проводити у не нагріті сушильні шафи або коли температура всередині шафи не перевищує 60°C.

Повітряний метод стерилізації використовують для стерилізації термостійких порошкоподібних лікарських речовин (натрію хлорид, цинку оксид, тальк, біла глина та ін.). Порошки масою понад 200 г стерилізують при 180°C протягом 60 хв. чи при 200°C – 30 хв. При цьому товщина шару порошку не повинна перевищувати 6-7 см. Час стерилізаційної витримки порошоків масою менше 200 г відповідно зменшують до 30-40 хв. при 180°C і до 10-20 хв. – при 200°C. Мінеральні масла й рослинні олії, жири, ланолін безводний, вазелін, віск стерилізують гарячим повітрям при температурі 180°C протягом 30-40 хв. чи при 200°C – 15-20 хв. з урахуванням кількості речовини.

Стерилізацію насиченою водяною парою під тиском здійснюють при 0,11 МПа (1,1 кгс/см<sup>2</sup>) і температурі 120°C; 0,20 МПа (2 кгс/см<sup>2</sup>) і температурі 132°C. При 120°C стерилізують воду і водні розчини лікарських речовин. Розчини об'ємом до 100 мл стерилізують протягом 8 хв., об'ємом 101-500 мл – 8-12 хв. і об'ємом від 501 до 1000 мл – 12-15 хв.

Стерилізацію води і водних розчинів проводять у герметично закупорених і попередньо простерилізованих контейнерах.

Паровий метод стерилізації при температурі 132°C протягом 20 хв. використовують для хірургічних інструментів, перев'язувальних матеріалів, білизни та спецодягу.

Мінеральні та рослинні олії, жири, ланолін, вазелін, віск стерилізують гарячим повітрям при температурі 180°C або 200°C масою до 100,0 протягом 30 хв. або 15 хв. відповідно; масою 101,0-500,0 протягом 40 хв. або 20 хв. відповідно.

Пакувальні операції та маркування (оформлення) стерильних і асептичних лікарських засобів повинні відповідати загальним вимогам. Упаковка (контейнери), призначені для пакування стерильних і асептичних лікарських засобів, мають бути стерильними.

Стерильні й асептичні ЛЗ, вироблені в умовах аптеки, оформлюють згідно з єдиними правилами оформлення ліків в аптеках етикетками визначеного зразка: «Для ін'єкцій», «Для інфузій», «Очні краплі», «Очна мазь» тощо. Етикетки для стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів на білому фоні мають такі сигнальні кольори: *синій* – для лікарських засобів парентерального застосування; *рожевий* – для очних лікарських засобів; *на білому фоні синій шрифт* – для додаткових етикеток «Стерильно» та «Виготовлено асептично».

На етикетках внутрішньовенних інфузійних ЛЗ додатково вказують значення осмоляльності (осмолярності) та іонний склад розчину.

Наклеювання етикеток на ЛЗ, що виготовляють серіями та який підлягає перевірці за показником «Механічні включення (видимі частинки)», виконують після стерилізації та проведення цього виду контролю.



## **Організація контролю якості стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів у аптеці**

Контроль якості (рис. 4) стерильних та асептичних ЛЗ, виготовлених в аптеці, здійснюється за вимогами чинної нормативної документації.

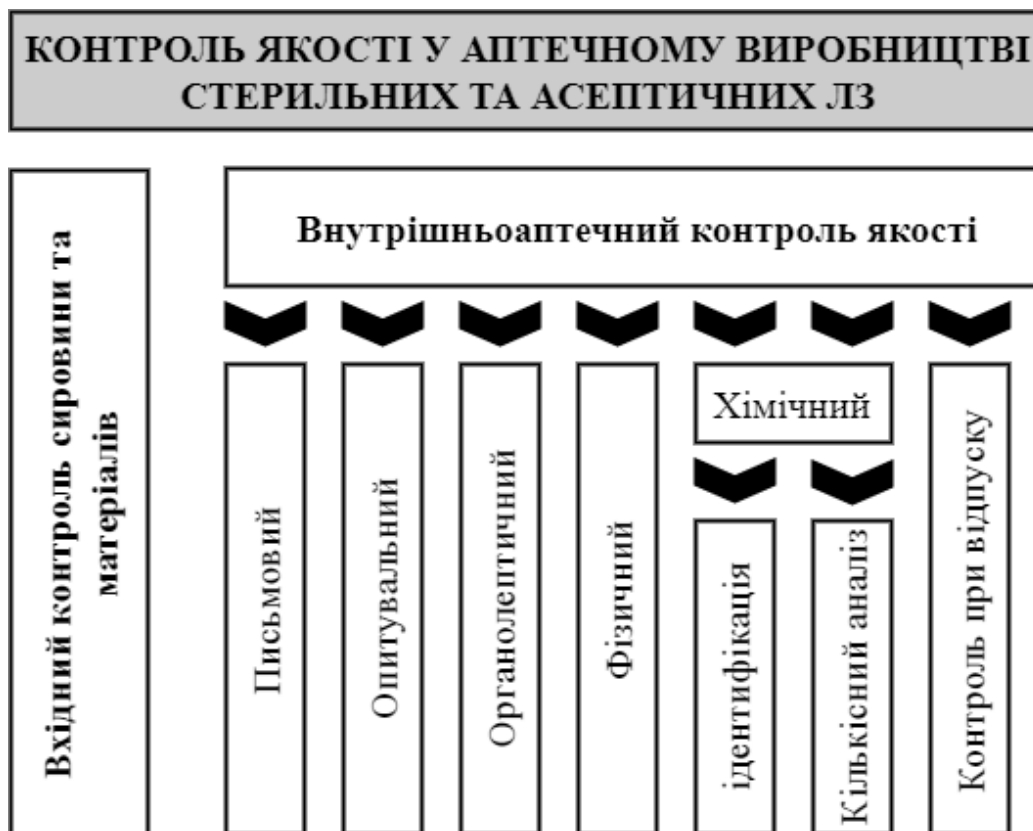


Рис. 4. Види контролю якості під час виробництва (виготовлення) стерильних та асептичних лікарських форм в умовах аптеки

Діючі речовини (субстанції), які використовують в аптеках для виготовлення стерильних і асептичних лікарських форм повинні супроводжуватись сертифікатом якості виробника і висновком щодо якості ввезеного в Україну лікарського засобу (в разі іноземного виробництва). Технологічні операції, пов'язані з обробкою сировини, й усі наступні процеси необхідно проводити в умовах асептики.

Письмовий, опитувальний та органолептичний контроль якості лікарських засобів проводять згідно статті ДФУ «Екстемпоральні лікарські засоби» та Настанови «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських

засобів в умовах аптек» та іншими чинними нормативними документами.

Фізичному контролю підлягають:

- кожна серія фасовки та внутрішньоаптечної заготовки в кількості 3-5 одиниць фасовки або одиниць заготовки;
- лікарські засоби, виготовлені за індивідуальними рецептами, замовленнями (вимогами) вибірково протягом робочого дня з урахуванням усіх видів лікарських форм, виготовлених за день;
- ЛЗ, що потребують стерилізації, після розфасовки до їх стерилізації;
- лікарські засоби до їх стерилізації для немовлят та дітей до року.

Хімічний контроль поділяється на ідентифікацію та повний хімічний контроль, який включає як ідентифікацію, так і кількісне визначення.

Ідентифікації підлягають:

- екстемпоральні лікарські засоби для конкретного пацієнта або за замовленням ЛЗ, що містять сильнодіючі, отруйні, наркотичні, психотропні речовини, та екстемпоральні лікарські засоби для немовлят і дітей до року;
- концентрати (напівфабрикати) та рідкі лікарські форми в бюретковій установці та штангласах з емпіричним краплеміром в асистентській кімнаті при заповненні, у тому числі
- матричні настойки, тритюрації, розчини, розведення.

Ідентифікації та кількісному визначенню:

- усі ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби до та після стерилізації (стабілізуючі речовини визначаються до стерилізації);
- усі лікарські форми для немовлят і дітей до року (за відсутності методик кількісного аналізу). Ці лікарські форми повинні бути перевірені якісним аналізом. Як виняток, виробництво (виготовлення) лікарських форм для немовлят і дітей до року, які не мають методик ідентифікації і кількісного аналізу, проводиться у присутності (під наглядом) провізора-аналітика або провізора;
- очні краплі та мазі за індивідуальними рецептами, що містять отруйні речовини;

- уся внутрішньоаптечна заготовка (кожна серія);
- стабілізатори, що використовують у виготовленні розчинів для ін'єкцій і буферних розчинів та очних крапель.

Результати контролю якості реєструються у відповідних журналах.

Контроль якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються серіями, повинен охоплювати всі стадії їх виготовлення та повинен бути внесений у технологічну інструкцію. Результати поетапного контролю виготовлення цих лікарських засобів реєструють у відповідному журналі.

Контроль внутрішньовенних ін'єкційних та інфузійних ЛЗ на відсутність механічних включень проводять відповідно до вимог ДФУ чи інших нормативних документів з обов'язковою перевіркою якості кожного флакона, їх закупорювання та об'єму, що витягається.

Контроль внутрішньовенних ін'єкційних та інфузійних ЛЗ та води для ін'єкцій на відсутність бактеріальних ендотоксинів та пірогенів здійснюється вибірково 1 раз на місяць. Контроль на стерильність проводиться щомісячно.

Вода для ін'єкцій, призначена для виготовлення парентеральних, офтальмологічних лікарських засобів, лікарських засобів для новонароджених та немовлят, що підлягають подальшій термічній стерилізації, повинна витримувати вимоги випробувань на чистоту відповідно до ДФУ «Вода для ін'єкцій «in bulk» із встановленою для конкретної аптеки періодичністю.

Воду для ін'єкцій стерильну (кожна серія), яку використовують для виготовлення стерильних лікарських засобів, що не підлягають подальшій термічній стерилізації, необхідно перевіряти за показниками «Випробування на чистоту» згідно з ДФУ «Вода для ін'єкцій стерильна», крім показників «Сухий залишок», «Стерильність», «Бактеріальні ендотоксини».

### Ситуаційні задачі для самостійного розв'язання

1. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення очних крапель наступного складу

Візьми: Рибофлавіну 0,002

Натрію хлориду 0,09

Розчин цитралю 0,01% 10 мл

Змішай. Дай. Познач. По 2 краплі в кожне око.

Дайте характеристику лікарської форми. Опишіть технологічні етапи приготування та контролю лікарської форми.

2. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення ізотонічного розчину

Візьми: Розчину кальцію хлориду 0,25% 100 мл

Простерилізуй

Дай. Познач. Для внутрішньовенного введення.

Дайте характеристику лікарської форми. Опишіть технологічні етапи приготування та контролю лікарської форми.

3. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення лікарського засобу для новонародженого наступного складу

Візьми: Розчину сульфацилу натрію 10% – 5 мл

Дай. Познач. Для обробки очей новонародженого по 1 краплі 2 рази на день.

Дайте характеристику лікарської форми. Опишіть технологічні етапи приготування та контролю лікарської форми.

### Еталон розв'язання ситуаційних задач

1. Rp.: Riboflavini 0,002

Natrii chloridi 0,09

Sol. Citrali 0,01% - 10 ml

Misce. Da. Signa. По 2 краплі в кожне око.

**Характеристика лікарської форми.** Очні краплі, до складу яких входить речовини загального списку.

**Розрахунки.** Для виготовлення очних крапель застосовують внутрішньоаптечну заготовку стерильного розчину рибофлавіну 0,02% 10 мл та 6 крапель 1% розчину цитралю (в 1 мл 60 крапель 1% розчину).

**Технологія.** У підставку відмірюють 10 мл 0,02% стерильного розчину рибофлавіну. Відважують 0,09 г натрію хлориду, додають у підставку.

Проводять повний хімічний контроль.

Розчин фільтрують та закупорюють гумовою пробкою.

Перевіряють на відсутність механічних домішок.

Закривають алюмінієвим ковпачком під обв'язку.

Перевіряють на герметичність.

Стерилізують при 120°C 8 хвилин. Після охолодження відкривають в асептичних умовах та додають 6 крапель 1% розчину цитралю, перемішують. Флакон закупорюють гумовою пробкою, алюмінієвих ковпачком під обкатку.

Оформляють до відпуску етикетками «Поводитись обережно!», «Берегти від дітей» та «Очні краплі».

Оформлюють паспорт письмового контролю.

Проводять обов'язково письмовий, органолептичний, та контроль при відпуску.

ППК

дата

№ рецепта

Взято: Sol. Riboflavini 0,02 sterile - 10 ml

Natrii chloridi 0,09

Sol. Cytrali 1% gtts. VI

V = 10 ml

Приготував

Перевірив

## Тестовий контроль

1. Максимальний термін зберігання стерильного посуду, який використовується при виготовленні стерильних лікарських засобів становить:

- A. 1 день
- B. 2 дні
- C. 3 дні
- D. 4 дні
- E. 5 днів

2. До аптеки надійшов рецепт на приготування очних крапель наступного складу: левоміцетин 0,01 г, розчин кислоти борної 2% - 10 мл. Вкажіть температурний режим стерилізації даної лікарської форми:

- A. 100°C 8 хвилин
- B. 100°C 30 хвилин
- C. 120°C 8 хвилин
- D. 180°C 30 хвилин
- E. виготовляють в асептичних умовах

3. До аптеки надійшов рецепт на приготування очних крапель. Вкажіть термін зберігання даної лікарської форми:

- A. 1 доба
- B. 3 доби
- C. 10 діб
- D. 30 діб
- E. 2 місяця

4. Аптека виготовляє стерильні та асептичні лікарські засоби. Протягом якого часу відбувається автоклавування допоміжних матеріалів при температурі 120°C:

- A. 8 хвилин

- В. 30 хвилин
- С. 45 хвилин
- Д. 1 година
- Е. 2 години

5. Міжлікарняна аптека отримала заявку на виготовлення 1% розчину атропіну сульфату для ін'єкцій. Який стабілізатор потрібно застосувати при виготовленні лікарського засобу:

- А. натрію хлорид
- В. натрію гідрокарбонат
- С. натрію сульфат
- Д. натрію метабісульфат
- Е. кислоту хлористоводневу

6. Аптека виготовляє стерильні лікарські засоби. Вкажіть термін зберігання виготовленого екстемпорально розчину кальцію глюконату 10%:

- А. 2 доби
- В. 7 діб
- С. 10 діб
- Д. 30 діб
- Е. 1 рік

7. Аптека здійснює виготовлення очних лікарських форм. Яку допоміжну речовину необхідно додати при виготовленні очних крапель для забезпечення пролонгованої дії?

- А. желатин
- В. кислоту борну
- С. крохмаль
- Д. натрій-карбокси-метилцелюлозу
- Е. натрій хлорид

8. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення лікарського препарату для новонародженого. Стерилізація розчинів для внутрішнього застосування новонародженим текучою парою при 100°C:

- A. не допускається
- B. допускається як єдино можлива згідно чинної НТД
- C. допускається при відсутності в аптеці автоклаву
- D. допускається за наявності у розчині консервантів
- E. допускається за наявності у розчині стабілізаторів

9. Вкажіть термін зберігання в холодильнику розчинів для внутрішнього застосування, що готуються за амбулаторними рецептами для новонароджених дітей:

- A. Не більше доби
- B. Не більше 2 діб
- C. Не більше 3 діб
- D. Не більше 5 діб
- E. Не більше 10 діб

10. Фармацевт готує 20,0 порошку з бензилпеніциліну натрієвою сіллю та натрію хлоридом. Вкажіть час та температуру стерилізації натрію хлориду

- A. 100°C 30 хв
- B. 120°C 8 хв
- C. 180°C 30-40 хв
- D. 180°C 60 хв
- E. 200°C 30 хв



## Рекомендована література

### *Нормативно-законодавчі документи:*

1. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. - Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-6-2015>
2. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

### *Основна:*

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних; за ред. О. І. Тихонова. - Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
4. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

### *Додаткова:*

1. Гаврилов А. С. Фармацевтическая технология: Изготовление лекарственных препаратов: учебник / А. С. Гаврилов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.

## **Тема 1 самостійної роботи. Впровадження стандартів GMP у сучасне виробництво**

**Форма і тривалість заняття:** самостійна робота (2 години)

**Мета заняття:** ознайомити провізорів з існуючим комплексом заходів, які забезпечують мінімізацію ризику контамінацій мікроорганізмами, пірогенними речовинами, виготовлення якісних лікарських засобів. Визначення зв'язку належної виробничої практики з іншими стандартами.

### **Питання для контролю знань**

1. Основні поняття та вимоги GMP.
2. Принципи належної виробничої практики.
3. Зв'язок GMP з іншими стандартами.

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Основні поняття та вимоги GMP***

Одним з фундаментальних елементів забезпечення якості процесу виробництва є введення правил належної виробничої практики (Good manufacturing practice) лікарських засобів.

**GMP** - сукупність організаційно-технічних вимог і правил, яка є частиною системи забезпечення якості і гарантує, що продукція постійно виробляється і контролюється за стандартами якості, відповідним її призначенню, а також у відповідності до вимог реєстраційного досьє.

Перші офіційні вимоги GMP з'явилися в США в 1963 р. У 1967 р. за дорученням 20 Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я був підготовлений проект рекомендацій ВООЗ у цій галузі. Переглянутий варіант був включений в доповнення до Міжнародної фармакопеї другого видання (1971 р.). Надалі правила ВООЗ переглядалися в 1975 р. і, в останній раз, у 1992 р.

Текст GMP став невід'ємною складовою частиною Системи ВООЗ з сертифікації якості ліків в міжнародній торгівлі. У цій же резолюції всім державам-членам Організації було запропоновано прийняти й застосовувати правила GMP в якості основи Системи сертифікації. З 70-х роках концепція GMP отримала широке визнання в усьому світі.

До теперішнього часу практично у всіх країнах, що виробляють лікарські препарати, прийняті або національні вимоги GMP (за даними РІС близько 40 країн), або один з міжнародних документів.

Стандарт GMP - система норм, правил і вказівок щодо виробництва лікарських засобів, медичних пристроїв, виробів діагностичного призначення, продуктів харчування, харчових добавок і активних інгредієнтів.

На відміну від процедури контролю якості шляхом дослідження вибіркового зразків таких продуктів, яка забезпечує придатність до використання лише самих цих зразків (і партій, виготовлених в найближчий до даної партії час), стандарт GMP відображає цілісний підхід і регулює й оцінює власне параметри виробництва і лабораторної перевірки.

Належна виробнича практика - це частина системи забезпечення якості, яка гарантує, що продукція постійно контролюється за стандартами якості, відповідними її призначенню і визначеним торговою ліцензією.

Належна виробнича практика пов'язана як із виготовленням так і з контролем якості.

Вимоги Належної виробничої практики:

1. Всі виробничі процеси повинні бути чітко визначені, їх слід переглядати з врахуванням отриманого досвіду.

2. Наявність належних засобів для GMP:

- навчений персонал з відповідною кваліфікацією,
- затверджені методики і інструкції,
- відповідні приміщення і площі,
- необхідне обладнання і правильне його обслуговування,
- відповідні речовини, пакувальні матеріали й етикетки,

- відповідне зберігання і транспортування.

3. Критичні стадії виробничого процесу і суттєві зміни процесу повинні пройти валідацію.

4. Методики та інструкції повинні бути викладені чітко, ясно і однозначно, призначені для наявних конкретних засобів.

5. Оператори повинні бути навчені правильному виконанню методик.

6. Під час виробництва протоколи повинні складатися рукописним способом та документально підтверджувати, що всі стадії проведені. Будь-які значні відхилення повинні бути повністю запротокольовані і досліджені.

7. Протоколи виробничого процесу повинні зберігатися в зрозумілій і доступній формі.

8. При дистрибуції продукції повинен бути зведений до мінімуму ризик зниження її якості.

9. Повинна бути в наявності система відкликання будь-якої серії продукції із продажі або постачання.

10. Повинні розглядатися скарги на реалізовану продукцію, з'ясовуватися випадки дефектів якості і прийматися відповідні міри для попередження подібних випадків.

Правила GMP призначені в першу чергу для зниження ризику, властивого будь-якій фармацевтичній продукції, якого не можна повністю уникнути шляхом проведення випробувань готової продукції.

### ***Принципи належної виробничої практики.***

#### **ФАРМАЦЕВТИЧНА СИСТЕМА ЯКОСТІ**

Власник ліцензії на виробництво зобов'язаний виробляти лікарські засоби так, щоб забезпечити їх відповідність своєму призначенню, вимогам реєстраційного досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів.

Забезпечення якості – головне завдання керівництва і потребує участі й відповідальності персоналу різних підрозділів підприємства-виробника або компанії на всіх її рівнях, а також постачальників і дистриб'юторів. Для цього має бути всебічно розроблена і правильно функціонуюча фармацевтична система якості, що включає у т.ч. належну виробничу практику та управління ризиками для якості. Ця система має бути повністю документована, а її ефективність – проконтрольована. Всі частини фармацевтичної системи якості мають бути належним чином забезпечені компетентним персоналом, достатньою кількістю відповідних приміщень, обладнання і технічних засобів.

Власник ліцензії на виробництво й уповноважена(і) особа(и) додатково несуть юридичну відповідальність.

#### ПЕРСОНАЛ

Належне виробництво лікарських засобів залежить від людей. Тому необхідний персонал, який має достатню кваліфікацію для виконання всіх завдань, що знаходяться у сфері відповідальності виробника. Кожен співробітник повинен чітко розуміти індивідуальну відповідальність, яка має бути документована. Весь персонал повинен знати принципи належної виробничої практики, що стосуються його діяльності, а також пройти первинне і подальше навчання відповідно до його обов'язків, включаючи інструктаж з виконання гігієнічних вимог.

#### ПРИМІЩЕННЯ ТА ОБЛАДНАННЯ

Приміщення й обладнання слід розташовувати, проектувати, конструювати, пристосовувати й експлуатувати таким чином, щоб вони відповідали операціям, що проводяться. Їхнє розташування і конструкція мають звести до мінімуму ризик помилок і забезпечувати можливість ефективного очищення й обслуговування з метою недопущення перехресної контамінації, накопичення пилу або бруду і взагалі будь-яких несприятливих чинників для якості продукції.

## ДОКУМЕНТАЦІЯ

Належна документація становить невід'ємну частину системи забезпечення якості та є ключовим елементом для роботи відповідно до вимог GMP. У системі забезпечення якості виробника мають бути чітко встановлені різні види використовуваної документації та носіїв інформації. Документація може існувати у різних формах, у тому числі на паперовому, електронному або фотографічному носіях. Головною метою застосовуваної системи документації має бути встановлення, управління, контроль та протоколювання всієї діяльності, що може безпосередньо або опосередковано впливати на всі аспекти якості лікарських засобів.

На додаток до забезпечення достатнього протоколювання різних процесів та оцінки будь-яких спостережень система забезпечення якості має містити досить докладні інструкції для полегшення загального розуміння вимог таким чином, щоб можна було продемонструвати постійне дотримання вимог.

Для виконання вимог GMP та протоколювання їх дотримання є два основні види документації: інструкції (вказівки, вимоги) та протоколи/звіти. Залежно від типу документації слід застосовувати відповідну належну практику документування.

Для забезпечення точності, цілості, доступності та чіткості документів має бути впроваджений відповідний контроль. Документи, що надають інструкції, мають бути вільними від помилок та бути наявними у письмовому вигляді. Термін «письмовий» означає написаний або задокументований на носіях інформації, з яких може бути отриманий у формі, що можна прочитати.

## ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС

Операції технологічного процесу слід здійснювати за чітко встановленими методиками. Вони мають відповідати принципам належної виробничої практики з метою одержання продукції необхідної якості та бути у відповідності з ліцензією на виробництво і реєстраційним досьє, які їх стосуються.

## КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Контроль якості має відношення до відбору проб, специфікацій і проведення випробувань, також він пов'язаний з організацією, документуванням і процедурами видачі дозволів, які гарантують, що проведені необхідні випробування, які мають відношення до справи, і що матеріали не були дозволені для використання, а продукція не була дозволена для продажу або постачання до того, як їх якість була визнана задовільною.

Контроль якості не обмежується лабораторними роботами, він має бути залучений до прийняття всіх рішень, що стосуються якості продукції. Основним принципом для задовільної роботи відділу контролю якості вважається його незалежність від виробничого відділу.

## ЗОВНІШНЯ (АУТСОРСИНГОВА) ДІЯЛЬНІСТЬ

Необхідна наявність письмового контракту між замовником і виконавцем, у якому чітко визначені обов'язки кожної сторони. У системі управління якістю замовника має бути чітко встановлено порядок дій та повна відповідальність Уповноваженої особи, що видає дозвіл на випуск кожної серії продукції.

## РЕКЛАМАЦІЇ, ДЕФЕКТИ ЯКОСТІ ТА ВІДКЛИКАННЯ ПРОДУКЦІЇ

З метою захисту здоров'я людини слід мати систему та відповідні процедури для протоколювання, оцінки, розслідування та огляду рекламацій, включаючи потенційні дефекти якості, та при необхідності для ефективного і швидкого відкликання лікарських препаратів для людини, а також досліджуваних лікарських засобів з мережі дистрибуції. До розслідування та оцінювання дефектів якості, а також до процесу прийняття рішень щодо відкликання продукції, коригувальних і запобіжних заходів та інших дій для зниження ризику слід застосовувати принципи управління ризиками для якості. У разі підтверженого дефекту якості (помилкового виробництва, псування продукції, виявлення фальсифікації, невідповідності реєстраційному досьє чи досьє специфікацій на препарат або будь-яких інших серйозних проблем стосовно якості) лікарського препарату чи досліджуваного лікарського засобу, що може призвести до відкликання продукції або незвичайного обмеження

постачання, слід своєчасно повідомити всі зацікавлені компетентні уповноважені органи.

### САМОІНСПЕКЦІЯ

З метою контролю відповідності принципам і виконання правил належної виробничої практики, а також пропозиції необхідних запобіжних та коригувальних дій слід проводити самоінспекцію.

### *Зв'язок GMP з іншими стандартами*

Сучасний світовий фармацевтичний ринок динамічно розвивається, що призводить до підвищення конкуренції і нових вимог до організації управління підприємствами. Результати аналізу підприємств даного сектора в країнах-лідерах світової економіки показують, що досягнення стратегічної мети в управлінні забезпечується шляхом використання європейських методів менеджменту якості та сертифікації систем управління відповідно до ISO 9001, GMP, GLP, GCP, GDP та ін.

Система забезпечення якості лікарських засобів повинна гарантувати, що:

- продукція розроблена з урахуванням всіх вимог і стандартів;
- на всі операції з виробництва та контролю складена чітка документація відповідно до правил стандарту;
- відповідальність і повноваження строго визначені;
- виконуються заходи щодо виробництва, постачання і використання вихідної сировини і пакувального матеріалу;
- проводиться контроль проміжної продукції, технологічного процесу, валідація;
- контроль і перевірка готової продукції проводиться відповідно до вимог стандарту та законодавства;
- виконується процедура проведення самоінспекції та/або аудиту якості, за якою регулярно оцінюють результативність та придатність системи забезпечення якості.



Існують наступні основні елементи забезпечення якості фармацевтичної продукції (рис. 5):

GMP (Good Manufacturing Practice, Належна виробнича практика) – міжнародний стандарт, який встановлює вимоги до виробництва та контролю якості лікарських засобів для людини і тварин, а також спеціальні вимоги до виробництва активних фармацевтичних субстанцій та окремих видів лікарських засобів. Стандарт GMP регулює і оцінює параметри виробництва та лабораторної перевірки.

GLP (Good Laboratory Practice, Належна лабораторна практика) – система якості, що охоплює організаційний процес та умови, за яких виконуються неклінічні дослідження лікарських засобів, пов'язані зі здоров'ям і екологічною безпекою.

GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика) – міжнародний етичний і науковий стандарт планування і проведення досліджень за участю людини як суб'єкта, а також документального оформлення та представлення результатів таких досліджень.

GSP (Good Service Practice, Належна практика зберігання) – встановлює комплекс заходів, покликаних забезпечити правильне зберігання і транспортування фармацевтичної продукції.

GDP (Good Distribution Practice, Належна практика оптового продажу) – система правил, спрямована на забезпечення якості зберігання лікарських засобів.

GPP (Good Pharmacy Practice, Належна аптечна практика) – комплекс норм і правил, покликаних забезпечити належну якість фармацевтичних послуг, що надаються аптечними працівниками населенню.

GACP (Good Agricultural and Collection Practice, Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження) - встановлює правила (вимоги та рекомендації) належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження та є основою для створення належної системи забезпечення якості у цій сфері.



Рис. 5. Етапи системи забезпечення якості лікарських препаратів

Імплементація стандартів належних практик в Україні грає головну роль у забезпеченні якості лікарських засобів. З цією ж метою з 1 січня 2013 р забороняється імпортування в Україну препаратів, вироблених без дотримання стандартів GMP. Основна мета впровадження стандартів GxP - забезпечення населення якісними лікарськими засобами.

При створенні препарату головним чином враховуються потреби пацієнта, лікаря і системи охорони здоров'я. Лікарський засіб може бути розробкою de novo або генеричною копією препарату, термін патентного захисту якого закінчився.

У 2005 р Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (International Conference of

Harmonization - ICH) був створений документ Q8 Pharmaceutical development (Фармацевтична розробка), який містить поняття життєвого циклу лікарського засобу й алгоритм його розробки.

Фармацевтична розробка - це комплексні експериментальні дослідження, в рамках яких здійснюється обґрунтування складу, етапів технологічного процесу, умов виробництва для подальшого включення цієї інформації в реєстраційне досьє.

Спеціальна експертна комісія аналізує цей документ і визначає, чи зможе конкретний кандидат в препарати після проведення доклінічних і клінічних досліджень бути допущений на ринок. Таким чином, якість закладається в лікарський засіб на етапі розробки.

Далі йдуть доклінічні дослідження препаратів на моделях *in vitro* та *in vivo* з дотриманням правил належної лабораторної практики. GLP охоплює організаційний процес і умови, в яких проводяться доклінічні дослідження, пов'язані з визначенням профілю безпеки і екологічними аспектами. Завдяки цій системі результати доклінічних досліджень визнаються на міжнародному рівні. Саме на цьому етапі вивчається безпека препаратів і залежність їх ефективності від дози. Доклінічні дослідження, в основному, проводяться на тваринах.

Після успішних доклінічних досліджень подається заявка на проведення клінічних досліджень. На цьому етапі життєвого циклу лікарських засобів створюється протокол, після затвердження якого проводяться клінічні дослідження за участю пацієнтів (оригінальні препарати) та/або здорових добровольців (еквівалентність генеричних препаратів).

Клінічні дослідження проводяться відповідно до вимог належної клінічної практики (GCP). GCP - міжнародний етичний і науковий стандарт якості планування і проведення клінічних досліджень лікарських засобів за участю людей, а також документального оформлення та подання їх результатів.

Далі проводиться ліцензування препаратів (в Україні – реєстрація). Отримання ліцензії означає схвалення виробництва препарату в промисловому масштабі, його подальшої реалізації та медичного застосування.

Виробництво лікарських засобів контролюється специфічною для фармацевтичного виробництва системою якості - GMP. Принциповою відмінністю стандартів GMP від системи якості, що існувала в СРСР, основний упор в якій робився на контроль якості готового продукту, є забезпечення якості на всіх етапах виробництва - від закупівлі сировини, матеріалів та їх контролю (через валідацію і ретельний моніторинг технологічного процесу) до перевірки якості кінцевого продукту та контролю першого етапу дистрибуції.

Зберігання та транспортування здійснюються відповідно до стандарту належної практики зберігання (GSP) і повинні дотримуватися виробником, дистриб'ютором, реалізатором фармацевтичної продукції.

Етап оптової реалізації лікарських засобів здійснюється відповідно до належної дистриб'юторської практики (GDP). Основні вимоги GDP полягають у дотриманні умов зберігання, у тому числі і в період транспортування, виключення можливості контамінації, забезпеченні доставки необхідних препаратів в медичні та аптечні установи протягом певного періоду і т.п.

Безпосередньо після оптової реалізації настає роздрібна, регламентована належною аптечною або фармацевтичною практикою (GPP). Ця система стандартів створена Міжнародною фармацевтичною федерацією (International Pharmaceutical Federation - FIP), і рекомендована ВООЗ до виконання.

Таким чином, стандарти GxP забезпечують якість на всіх етапах життєвого циклу лікарського засобу.

## Тестовий контроль

1. Сукупність організаційно-технічних вимог і правил, яка є частиною системи забезпечення якості і гарантує якість продукції, що виробляється і контролюється за стандартами якості, називають:

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

2. Документ, який містить вказівки щодо виконання певних операцій на фармацевтичному виробництві:

- A. стандартні робочі методики SOPs
- B. специфікації
- C. досье виробничої дільниці
- D. виробничі рецептури
- E. правила

3. Методологія GMP встановлює принципи щодо:

- A. віднесення лікарських засобів до безрецептурних
- B. регулює правил відпуску лікарських засобів з аптечних установ
- C. регулює вимоги до технологічного процесу виготовлення лікарських засобів
- D. регулює норми рекламування лікарських засобів
- E. управління інформацією про лікарські засоби

4. GMP не встановлює вимоги до:

- A. правил відпуску лікарських засобів з аптечних установ
- B. технологічного процесу виготовлення лікарських засобів
- C. персоналу

- D. приміщень та обладнання
- E. документації

5. Правила GDP встановлюють спеціальні вимоги до:

- A. впровадження відповідального самолікування
- B. документації
- C. порядок реєстрації лікарського засобу
- D. транспортування лікарських засобів
- E. контролю лікарських засобів у аптеці

6. Виробнича рецептура має включати:

- A. дані про місце проведення процесу
- B. детальні поетапні технологічні інструкції
- C. опис лікарської форми, сили дії препарату, N і об'єм серії
- D. вимоги до зберігання нерозфасованої продукції
- E. дані про основне обладнання, що застосовується при виробництві

7. Згідно вимог GMP керівник відділу контролю якості виробничого процесу фармацевтичного підприємства:

- A. підпорядковується директору із закупок
- B. підпорядковується директору з виробництва
- C. підпорядковується комерційному директору
- D. підпорядковується уповноваженій особі
- E. незалежний від директора з виробництва

8. Що входить до обов'язків уповноваженої особи фармацевтичного підприємства:

- A. підтвердження відповідності виробничого процесу вимогам GMP
- B. затвердження інструкцій щодо виробничих процесів
- C. контроль стану приміщень

- D. навчання персоналу
- E. моніторинг умов зберігання готових лікарських засобів

9. До керівного персоналу фармацевтичного підприємства належить керівник відділу контролю якості. Що входить до його обов'язків:

- A. затверджувати інструкції з виробництва
- B. затверджувати кандидатури аналітиків
- C. відбирати проби для аналізу
- D. здійснює сертифікацію серії готового лікарського препарату
- E. вхідний контроль

10. Які технічні заходи застосовуються при виробництві лікарських засобів для регулювання процесу управління ризиками контрамінації:

- A. застосування спеціально призначених приміщень
- B. зберігання спеціального захисного одягу всередині зон, де обробляють продукцію
- C. організація процесів очищення приміщень і обладнання
- D. перевірка очищення приміщень та обладнання після кожної кампанії з виробництва препарату
- E. нагляд за поведінкою працівників, що гарантує дотримання відповідних процедурних вимог

### **Рекомендована література**

#### ***Нормативно-законодавчі документи:***

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>
2. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика / О. Стефанов, Т. Бухтіярова, В. Коваленко та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2009. – 27 с.
3. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. – Режим доступу: <http://bit.ly/GSP2011>

4. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. – Режим доступу: [https://moz.gov.ua/uploads/4/20510-dn\\_07052020\\_1077\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/4/20510-dn_07052020_1077_dod.pdf)
5. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020. – Режим доступу: <http://bit.ly/GDP42-5-2-2020>
6. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) [Електронний ресурс] : Міжнародний документ від 01.01.2011. – Режим доступу: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897\\_009](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897_009)
7. Настанова 42-4.3-2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов, та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2011. – 30 с.
8. Настанова 42-4.5:2012. Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження / О. Середа, Л. Глущенко, С. Сур та ін. - Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2012. – 18 с.
9. Настанова 42-7.0-2008. Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В.Мальцев, М.Ляпунов, Т.Бухтіярова та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2009. – 67 с.
10. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 27.12.2012 р. №1130. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>

***Додаткова:***

1. Кузьміна Г.І. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Г.І. Кузьміна, А.П. Строкань. - Вісник Хмельницького національного університету. – 2013. - № 3. – С. 144 -147.
2. Подпружников Ю. В. Система качества и надлежащие практики в фармации : Учебное пособие / Ю. В. Подпружников, А. С. Немченко, Л. Н. Андрюкова, Н. И. Гуменюк. – К. : ТОВ «СІК ГРУП Україна», 2017. – 652 с.



## **Тема 2 самостійної роботи. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики (GPP)**

**Форма і тривалість заняття:** самостійна робота (2 години)

**Мета заняття:** вивчити основні вимоги та елементи належної аптечної практики в Україні.

### **Питання для самоконтролю**

1. Вимоги належної аптечної практики (GPP).
2. Основні елементи GPP.
3. Роль провізора у впровадженні GPP

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Вимоги належної аптечної практики (GPP)***

Вперше документ, який став базою для розробки національних стандартів Належної аптечної практики, був розроблений МФФ і прийнятий на консультативній нараді в Токіо в 1993 році. ВООЗ та МФФ у 1996 г. прийняли рекомендації з розробки та впровадження стандартів належної аптечної практики у громадських і лікарняних аптеках. Вони були оновлені у 1997 році та у 2011 році з урахуванням постійних змін, що відбуваються на фармацевтичному ринку з урахуванням консультацій із 120 національними членами МФФ.

Належна аптечна практика (Good Pharmaceutical Practice) - рекомендації до діяльності, пов'язаної з постачанням, зберіганням і застосуванням лікарських речовин, ЛП і виробів медичного призначення, яка здійснюється в аптеках, лікувальних закладах і домашніх умовах.

НАП - це аптечна практика, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів з метою забезпечення оптимальної медичної допомоги на засадах доказової медицини.

Настанова з GPP ґрунтується на забезпеченні якості фармацевтичних послуг і містить рекомендації з розробки національних стандартів для забезпечення постачання, удосконалення призначення й використання ЛП. Стандарти якості аптечних послуг розроблені відповідно Міжнародною фармацевтичною федерацією та ВООЗ.

Спільна Настава, прийнята ВООЗ та МФФ дає визначення GPP, як аптечної практики, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів, в наданні оптимальної допомоги, заснованої на принципах доказової медицини.

Ця місія включає шість компонентів:

- бути доступним для пацієнтів з або без призначення;
- виявлення та управління або усунення проблем здоров'я;
- оздоровлення;
- забезпечення ефективності лікарських засобів;
- запобігання шкоди, яка може бути заподіяна ЛЗ;
- відповідальне використання медичних ресурсів.

НАП вимагає від фармацевта керуватися насамперед міркуваннями благополуччя пацієнта.

НАП наголошує, що принципова сутність фармацевтичної діяльності полягає у наданні лікарських засобів та інших продуктів для здоров'я підтвердженої якості, відповідної інформації та рекомендацій пацієнтові, а також у проведенні моніторингу ефектів застосування ліків.

НАП підкреслює, що інтегральною складовою внеску фармацевта є сприяння раціональному й економічно обґрунтованому призначенню та належному використанню лікарських засобів.

НАП вимагає, щоб ціль кожного елемента фармацевтичного обслуговування була прийнятною для пацієнта, чітко прописаною та ефективно зваженою за участю всіх задіяних сторін.

Для задоволення цих вимог необхідно виконати низку умов:

- професіоналізм має бути головним філософським підґрунтям діяльності, втім важливу роль відіграють й економічні фактори;
- фармацевт має бути залученим у процес прийняття рішень щодо застосування ЛЗ. Повинна існувати система, яка уповноважує фармацевта звітувати про побічні явища, помилки фармакотерапії, недоліки в якості препаратів або виявлення фальсифікованих продуктів. Ці звіти мають містити інформацію щодо використання ліків, отриману від пацієнта або медичного працівника, безпосередньо або через фармацевта;
- щоденну взаємодію з іншими медичними працівниками, насамперед лікарями, слід розглядати як лікувальне партнерство, яке ґрунтується на взаємній довірі та впевненості один в одному стосовно всіх питань фармакотерапії;
- взаємини між фармацевтами мають розглядатися скоріше як між колегами у справі поліпшення фармацевтичного обслуговування, аніж як конкурентами;
- організації, професійні об'єднання і керівники аптечних закладів мають взяти на себе частку відповідальності за визначення, оцінку та покращання якості;
- фармацевт повинен володіти інформацією про основні медичні та фармацевтичні особливості кожного пацієнта. Отримання такої інформації суттєво полегшується у випадках, коли пацієнт обирає собі для користування одну певну аптеку або має на руках своє фармакотерапевтичне досьє;
- фармацевтові необхідна незалежна, всебічна, об'єктивна та свіжа інформація про методи лікування та лікарські засоби, що застосовуються;
- у якому б закладі не практикував фармацевт, він повинен взяти на себе персональну відповідальність за підтримання на належному рівні та оцінку власної кваліфікації протягом усього професійного життя;

- учбові програми фармацевтичних навчальних закладів мають відповідним чином враховувати як поточні, так і передбачувані на майбутнє зміни у фармацевтичній діяльності;
- необхідно розробити національні стандарти НАП і забезпечити їх засвоєння з боку практикуючих фармацевтів.

### **Основні елементи GPP**

Призначення аптечної практики полягає в наданні лікарських засобів і виробів медичного призначення, а також в наданні допомоги окремим громадянам для найбільш оптимального їх використання. Комплексне аптечне обслуговування передбачає участь в діяльності зі зміцнення здоров'я і запобігання погіршенню здоров'я населення. При виникненні потреби у медикаментозному лікуванні має бути забезпечений процес правильного застосування ліків, що дозволяє досягти максимального терапевтичного ефекту і уникнути при цьому побічних ефектів. Це передбачає, що фармацевти спільно з іншими працівниками охорони здоров'я та з хворими беруть на себе колективну відповідальність за результат лікування.

НАП складається з чотирьох основних видів діяльності (рис. 6)



Рис. 6. Основні види діяльності, що утворюють НАП

Основні елементи GPP пов'язані з виконанням фармацевтичними працівниками їх професійних обов'язків (рис. 7).



Рис. 7. Основні елементи GPP

Для кожного з основних елементів GPP розрізняють види діяльності, вимоги, устаткування, приміщення, кваліфікацію працівників, методи оцінки тощо, для яких мають бути розроблені стандарти.

Настанови ВООЗ та МФФ не встановлюють обов'язкових вимог для виконання, оскільки умови аптечної практики в різних країнах значно відрізняються. Вони лише визначають межі, в яких національні фармацевтичні організації розробляють свої стандарти.

Впровадження GPP служить інструментом зміни аптечної практики і має велике значення, оскільки воно зосереджене на профілактиці захворювань більше, ніж на лікуванні; орієнтовано на пацієнта; вимагає дотримання професійної етики; акцентує увагу на значенні інформування пацієнтів щодо правильного застосування ЛПІ; заохочує раціональне виписування й застосування ЛПІ; забезпечує високий професіоналізм фахівців.

### ***Роль провізора у впровадженні GPP***

Сучасна роль провізора полягає в постійному вдосконаленні професійних навичок та змінюється від складання та розподілу лікарських засобів до

надання інформації про ліки та догляду за пацієнтами. Весь спектр послуг, що надають фармацевтичні працівники, орієнтовано на пацієнта та відображено у Належній аптечній практиці, згідно якої провізори повинні забезпечити належну якість послуг, які вони надають кожному пацієнту.

На даний час, місія фармацевтичної практики полягає не тільки у забезпеченні ліками, дієтичними продуктами та ін., але й наданні професійних послуг та допомозі людям щодо оптимального використання ліків. З огляду на широкий академічний та практичний досвід при забезпеченні лікарськими засобами та інформуванні пацієнтів про їх використання, провізори беруть також на себе, у деяких випадках, відповідальність за управління медикаментозною терапією

У традиційних стосунках між лікарем, який виписував препарат, та фармацевтом як розподільником препаратів, саме лікар відповідав за результати фармакотерапії. Ця ситуація поступово змінюється. Практика фармацевтичної допомоги передбачає, що фармацевт несе відповідальність за пацієнтів, які перебувають під їх опікою. У зв'язку з чим, посилюється роль фармацевтичної освіти.

У 2000 р. ВООЗ запровадила концепцію «фармацевта із семи зірок», яка запровадила сім майбутніх ролей для фармацевтів, а в 2000 р. FIP включив ці ролі у свій документ про політику «Good Pharmacy Education Practice». У 2006 р. ВООЗ та FIP додали ще одну роль фармацевтам. В останній версії фармацевти були описані як:

- 1) доглядачі (надають послуги з догляду)
- 2) особи, що приймають рішення (щодо належного, ефективного, безпечного та економічного використання ресурсів)
- 3) комунікатори (пов'язують лікарів, що виписують рецепт, та пацієнтів)
- 4) менеджери (керівники ресурси)
- 5) люди, які навчаються впродовж життя (постійно оновлюють свої знання та вміння)
- 6) вчителі (забезпечують освіту та підготовку майбутніх поколінь)

- 7) лідери (здатні приймати рішення, спілкуватися та ефективно керувати в мультидисциплінарних ситуаціях турботи), а також
- 8) дослідники (вміють використовувати докази).

### **Тестовий контроль**

1. Рекомендації до діяльності, пов'язаної з постачанням, зберіганням і застосуванням лікарських речовин, ЛП і виробів медичного призначення, яка здійснюється в аптеках, лікувальних закладах і домашніх умовах – це:

- A. Належна виробнича практика
- B. Належна практика документації
- C. Належна аптечна практика
- D. Належна практика зберігання
- E. Належна клінічна практика

2. Яке поняття визначають як частину медичного забезпечення, що в рамках своєї компетенції здійснюють фармацевти, покращуючи якість життя пацієнтів?

- A. Фармацевтична опіка
- B. Фармацевтична технологія
- C. Фармацевтичний аналіз
- D. Фармацевтична логістика
- E. Фармацевтичний маркетинг

3. Лікарський засіб, який при неправильному застосуванні може становити суттєвий ризик, відноситься:

- A. до безрецептурних препаратів
- B. до рецептурних препаратів
- C. відпускається тільки за вимогами ЛПЗ
- D. застосовується тільки в стаціонарних відділеннях під наглядом лікаря

Е. не дозволяється до застосування

4. Препарати безрецептурного відпуску застосовуються:

- А. для самолікування
- В. тільки при амбулаторному лікуванні пацієнта
- С. тільки при стаціонарному лікуванні пацієнта
- Д. тільки як профілактичні засоби
- Е. тільки за призначенням лікаря

5. У якому році Міжнародна фармацевтична федерація розробила стандарти аптечних послуг під назвою «Належна аптечна практика у громадських та лікарняних аптеках»:

- А. у 1930 році
- В. у 1992 році
- С. у 1997 році
- Д. у 2011 році
- Е. у 2013 році

6. Яка з перелічених нижче настанов щодо лікарських засобів передбачає реалізацію відповідального самолікування:

- А. Належна виробнича практика
- В. Належна аптечна практика
- С. Належна практика зберігання
- Д. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек
- Е. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек

7. Впровадження GPP служить інструментом зміни аптечної практики і має велике значення, оскільки воно перш за все зосереджене на ...

- А. Якісному лікуванні



- В. Отриманні максимального прибутку
- С. Дотриманні професійної етики
- Д. Високому професіоналізмі фахівців
- Е. Підвищення компетенцій у навчанні

8. Як лікувальне партнерство слід розглядати взаємодію між...

- А. Фармацевтом на пацієнтом
- В. Фармацевтом та лікарем
- С. Фармацевтом та фармацевтом
- Д. Пацієнтом та пацієнтом
- Е. Фармацевтом та дистриб'ютором

9. Для задоволення вимог НАП необхідна щоденна взаємодія фармацевту з іншими медичними працівниками. Лікувальне партнерство ґрунтується насамперед на

- А. Конкуренції між фармацевтичними працівниками та лікарями
- В. Отриманні максимального прибутку з мінімальними зусиллями
- С. Взаємній довірі та впевненості один в одному
- Д. Наявності всебічної інформації про методи лікування у пацієнта
- Е. Відповідності учбових програм фармацевтичних факультетів передбачуваним змінам у галузі

10. Одним з елементів НАП, які безпосередньо пов'язані з виконанням фармацевтичними працівниками їх професійних обов'язків, є участь у всіх етапах клінічних випробувань. На якій стадії клінічних випробувань фармацевтичні працівники задіяні найбільше?

- А. I фаза – на 20-80 здорових добровольцях;
- В. II фаза – на 200-600 пацієнтах із захворюванням, для лікування якого призначений препарат;
- С. III фаза – рандомізоване контрольоване плацебо-дослідження

- Д. III фаза – порівняльне дослідження на великих групах хворих;
- Е. IV фаза – повсякденне клінічне використання, спостереження в рамках системи фармаконагляду.

### **Рекомендована література**

#### ***Нормативно-законодавчі документи:***

1. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) [Електронний ресурс] : Міжнародний документ від 01.01.2011. – Режим доступу: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897\\_009](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897_009)
2. Про затвердження протоколів провізора (фармацевта) [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 284 від 16.05.2011 р. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20110516\\_284.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110516_284.html)

#### ***Додаткова:***

1. Developing pharmacy practice A focus on patient care [Electronic resource] / K. Wiedenmayer, R. S. Summers, C. A. Mackie. - World Health Organization Department of Medicines Policy and Standards Geneva, Switzerland. – Access mode: <https://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeEN.pdf>
2. Good Pharmacy Practice (GPP) in developing Countries. Recommendations for Step-Wise Implementation. - FIP, 1998. – 16 p.
3. Implementation of Standards of Good Pharmacy Practice in the World: A Review [Electronic resource] / L. Unhurian, O. Bielyaieva, I. Vyshnytska et al. // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2018. – Suppl 12 (1). – S42-S46. DOI: <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v12i01.2038>.
4. Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmacy Services from the WHO Technical Report Series No. 961. - 45th Report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. - World Health Organization, 2011. - 20 p.

## **Тема 3 самостійної роботи. Реалізація стандартів належної практики зберігання**

**Форма і тривалість заняття:** самостійна робота (2 години)

**Мета:** ознайомити провізорів із основними положеннями належної практики зберігання лікарських засобів та процесами, що відбуваються в ліках при зберіганні фармацевтичної продукції.

**Питання для самоконтролю:**

1. Процеси, що відбуваються в ліках при зберіганні: загальні закономірності. Термін придатності ЛЗ.
2. Регламентація належного зберігання лікарських засобів в Україні. Вимоги ДФУ до зберігання лікарських засобів.
3. Основні положення належної практики зберігання.
4. Умови зберігання лікарської рослинної сировини

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

***Процеси, що відбуваються в ліках при зберіганні: загальні закономірності. Термін придатності ЛЗ.***

Період очікуваного часу, протягом якого лікарський препарат відповідає затвердженій специфікації (що застосовується протягом терміну зберігання), якщо він зберігається при умовах, що вказані на етикетці контейнеру, називається ***терміном зберігання / терміном придатності***.

***Дата закінчення терміну придатності*** - дата, що розміщена на етикетці контейнера лікарського препарату та зазначає час, до якого серія цього препарату, як очікується, буде відповідати затвердженій специфікації (специфікації, що використовується протягом терміну зберігання) при зберіганні у визначених умовах. Після цієї дати серія препарату не повинна застосовуватися (рис. 8).



Рис. 8. Зазначення терміну придатності на упаковці

Особливої уваги фахівця потребує питання використання лікарських засобів після розкриття пакування. Порушення пакування призводить до суттєвого збільшення впливу зовнішніх факторів і зменшення терміну придатності. Через відсутність достовірних відомостей щодо терміну придатності після розкриття пакування для більшості лікарських засобів, особливо генеричних, [світова фармацевтична спільнота пропонує деякі терміни придатності після розкриття \(табл.2\).](#)

Термін придатності лікарських засобів, що виготовляються в аптеці, визначається положенням настанов «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» та «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек», чинним законодавством та дослідженнями стабільності, якщо такі проводились.

ЛЗ, зовнішній вигляд яких не відповідає опису або дозволяє зробити висновок про втрату придатності, не повинні бути використані.

Загальноприйняті терміни придатності окремих лікарських форм після розкриття упаковки

| Лікарська форма   | Термін придатності  | Причини /коментар  |
|---|---|--|
| Тверді лікарські засоби (таблетки та капсули) у системі контрольованого дозування | 8 тижнів з терміну видачі                                 | Обмежені відомості щодо терміну придатності ЛЗ у системах контрольованого дозування  |
| Крем або мазь у заводській тубі   | 3 місяці  | Якщо зберігається відповідно до вказаних вимог, у закритій тубі, не піддається безпосередньому впливу навколишнього середовища |
| Крем або мазь у пакуваннях з дозатором-насосом або у гнучких дозуючих контейнерах | До закінчення терміну придатності, вказаного на пакуванні | Закритий контейнер, вміст не піддається впливу навколишнього середовища  |
| Крем або мазь у баночці   | 1 місяць  | Висока вірогідність контамінації вмісту  |
| Пероральні рідини в оригінальному контейнері                                      | 6 місяців, якщо інше не вказано виробником                | Вплив зовнішнього середовища, особливо підчас відмірювання дози, може призвести до забруднення, контамінації тощо              |
| Очні, вушні, назальні краплі або мазі   | 1 місяць, якщо не вказано інше                            | Часто – рекомендація виробника   |
| Інгалятори  | Термін придатності вказується виробником                  | Вміст контейнера не піддається впливу зовнішнього середовища   |

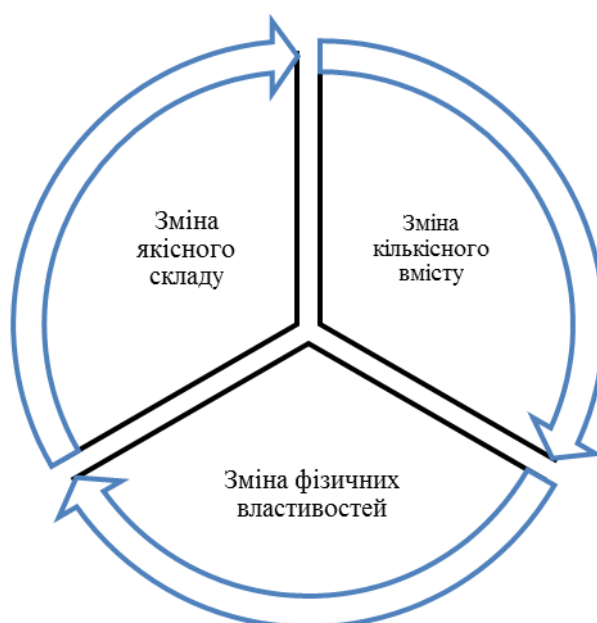


Рис. 9. Зміни, що відбуваються у лікарських засобах підчас зберігання

При зберіганні ЛП вони піддаються змінам, що впливають на їх термін придатності (зберігання), властивості та фармакологічну активність, тобто – призводять до зміни якості (рис. 9).

Найраціональніше умовно класифікувати процеси, що відбуваються у лікарських засобах при зберіганні, за їх природою: на фізичні, хімічні та біологічні (рис. 10), хоча усі зміни, що відбуваються з лікарським засобом, взаємопов'язані. Хімічні перетворення можуть бути причиною зміни фізичних властивостей, водночас як фізичні зміни стають причиною небажаних хімічних процесів. Біологічні ж процеси супроводжуються як хімічними, так і фізичними перетвореннями.

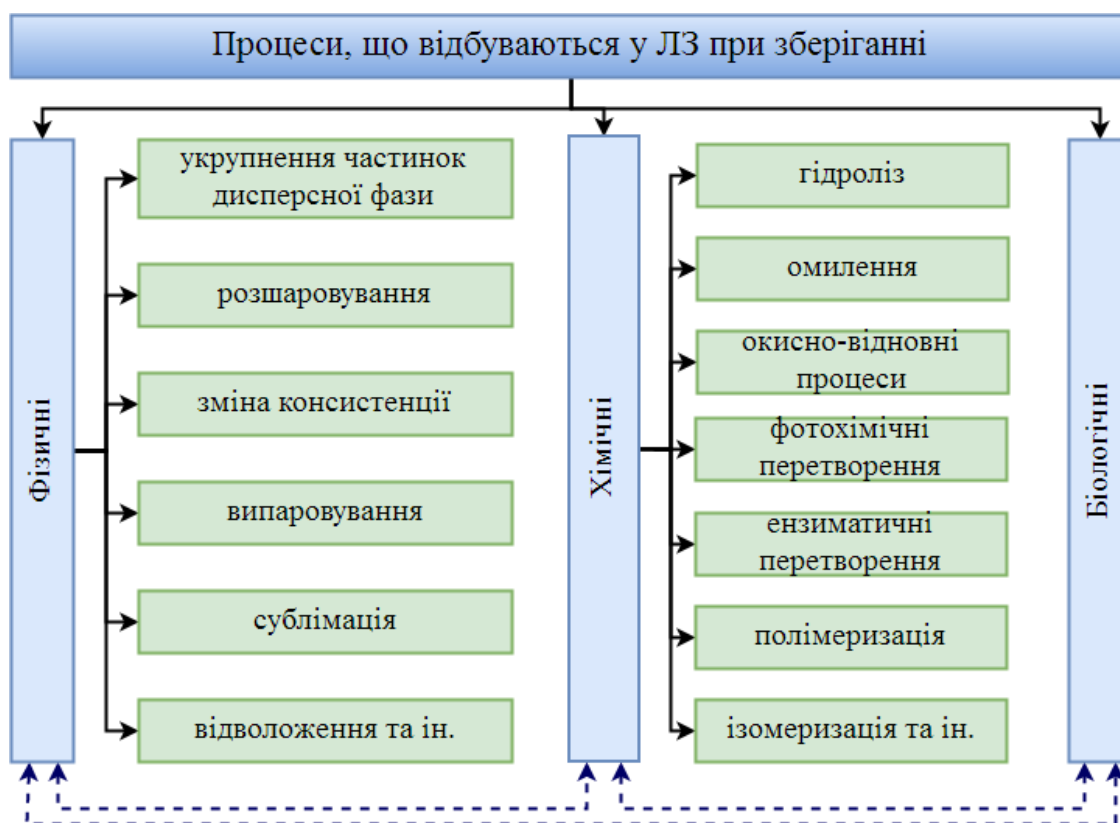


Рис. 10. Процеси, що відбуваються у ЛЗ при зберіганні

До *фізичних процесів*, що відбуваються у процесі зберігання, відносять укрупнення частинок дисперсної фази, розшарування тощо. Наприклад, леткі сполуки, які входять до складу ліків, повільно випаровуються, через що змінюються фізичні властивості, якісний та/або кількісний склад препарату.

**Хімічні процеси** призводять до зміни якісного складу та кількісного вмісту БАР внаслідок хімічних реакцій. Так, у лікарській рослинній сировині ензиматичні перетворення, інтенсивні при її відволожуванні та нагріванні, призводять до зменшення концентрації діючих речовин.

**Біологічні процеси** зумовлюються життєдіяльністю мікроорганізмів і призводять до небажаних хімічних реакцій, зміни зовнішнього вигляду лікарської форми та втрати якості. Лікарські препарати забруднюються сапрофітами, які розповсюджені у зовнішньому середовищі та мають ферменти, здатні руйнувати складні речовини - глікозиди та алкалоїди, кислоту аскорбінову, глюкозу, вітаміни. Також, мікроорганізми можуть здійснювати власний негативний вплив на організм пацієнта.

Важливим аспектом збереження стабільності лікарського засобу є належний матеріал та форма пакування. Згідно вимог GSP, всі матеріали та лікарські засоби слід зберігати в контейнерах, що не чинять негативного впливу на їх якість та забезпечують захист від зовнішніх факторів. Для виготовлення первинного пакування діже часто використовують скло різних марок. При тривалому контакті з водою або водними розчинами (особливо при нагріванні) скло виділяє з поверхні окремі складові частини (піддається вилужуванню). При цьому стає можливим випадіння вільних основ алкалоїдів з їхніх солей; осадження речовин із колоїдних розчинів у результаті зміни рН; осадження гідроксидів або оксидів металів з їх солей; гідроліз сполук, що мають складну естерну будову; оптична ізомеризація активних речовин зі зміною їх фізіологічної активності; окиснення речовин, чутливих до дії кисню в нейтральному або слабколужному середовищі; утворення осадів важкорозчинних кальцієвих та інших солей.

Хімічна стійкість скла та його склад повинні враховуватись при виборі первинного пакування, а також при оцінці впливу зовнішніх факторів.

***Регламентация належного зберігання лікарських засобів в Україні.  
Вимоги ДФУ до зберігання лікарських засобів.***

Обов'язки провізора-аналітика включають широкий спектр дій, що стосуються забезпечення та контролю належного зберігання лікарських засобів. У своїй діяльності провізор-аналітик керується наступними нормативно-правовими документами, що регламентують зберігання фармацевтичної продукції:

- [Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. №123/96-ВР зі змінами та доповненнями;](#)
- [Закон України «Про сертифіковані товарні склади та прості і подвійні складські свідоцтва» від 23.12.2004 р. №2286-IV зі змінами та доповненнями;](#)
- [Наказ МОЗ України «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах» від 16.12.2003 р. №584 зі змінами та доповненнями;](#)
- [Наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі» від 29.09.2014 р. №677 зі змінами та доповненнями;](#)
- [Наказ МОЗ України «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів» від 24.04.2015 р. № 242;](#)
- [МОЗ України від 16.09.1993 р. № 44 «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення» \(має рекомендаційний характер\),](#)
- Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011, що затверджена Наказом МОЗ України від 03.10.2011 р. № 634.
- Державна фармакопея України 2.0 та ін.

У монографіях ДФУ 2.0 присутній розділ «зберігання», але він не носить характеру вичерпних вимог. Уповноважені органи можуть зазначити конкретні (обов'язкові) умови зберігання. Вимоги ДФУ 2.0 слугують



методичними вказівками для організації умов зберігання ЛЗ та АФІ та для визначення умов зберігання при дослідженні стабільності.

Описані у Фармакопеї продукти слід зберігати таким чином, щоб запобігти їхньому забрудненню і, по можливості, розкладанню.

Загальні статті на лікарські форми визначають певні особливості їх зберігання (рис. 11). Для усіх ЛФ обов'язковим збереження належної мікробіологічної чистоти.

У ДФУ 2.0 у розділі «зберігання» використовується такі вказівки:

✓ «У повітронепроникному контейнері». Продукт має зберігатися у повітронепроникному контейнері. При розкритті контейнера у вологій атмосфері слід бути обережним, якщо необхідно, застосовувати осушувальні речовини, якщо їх прямиий контакт із продуктом буде виключений.

✓ «У захищеному від світла місці». Ця вимога забезпечуються виготовленням первинного або вторинного пакування із матеріалу, який достатньою мірою поглинає світло, здатне спричинити фотохімічне перетворення, або ЛР має зберігатися в місці, яке виключає можливість попадання такого світла.

Деякі загальні монографії на лікарські форми не містять розділу зберігання через залежність умов зберігання таких лікарських форм від їх складу та особливостей пакування. Наприклад, ЛЗ, що знаходяться під тиском, слід берегти від впливу світла, підвищеної температури, механічних пошкоджень. Але такі засоби можуть відрізнятися особливостями пакування та складом, які і зумовлюють особливості зберігання.

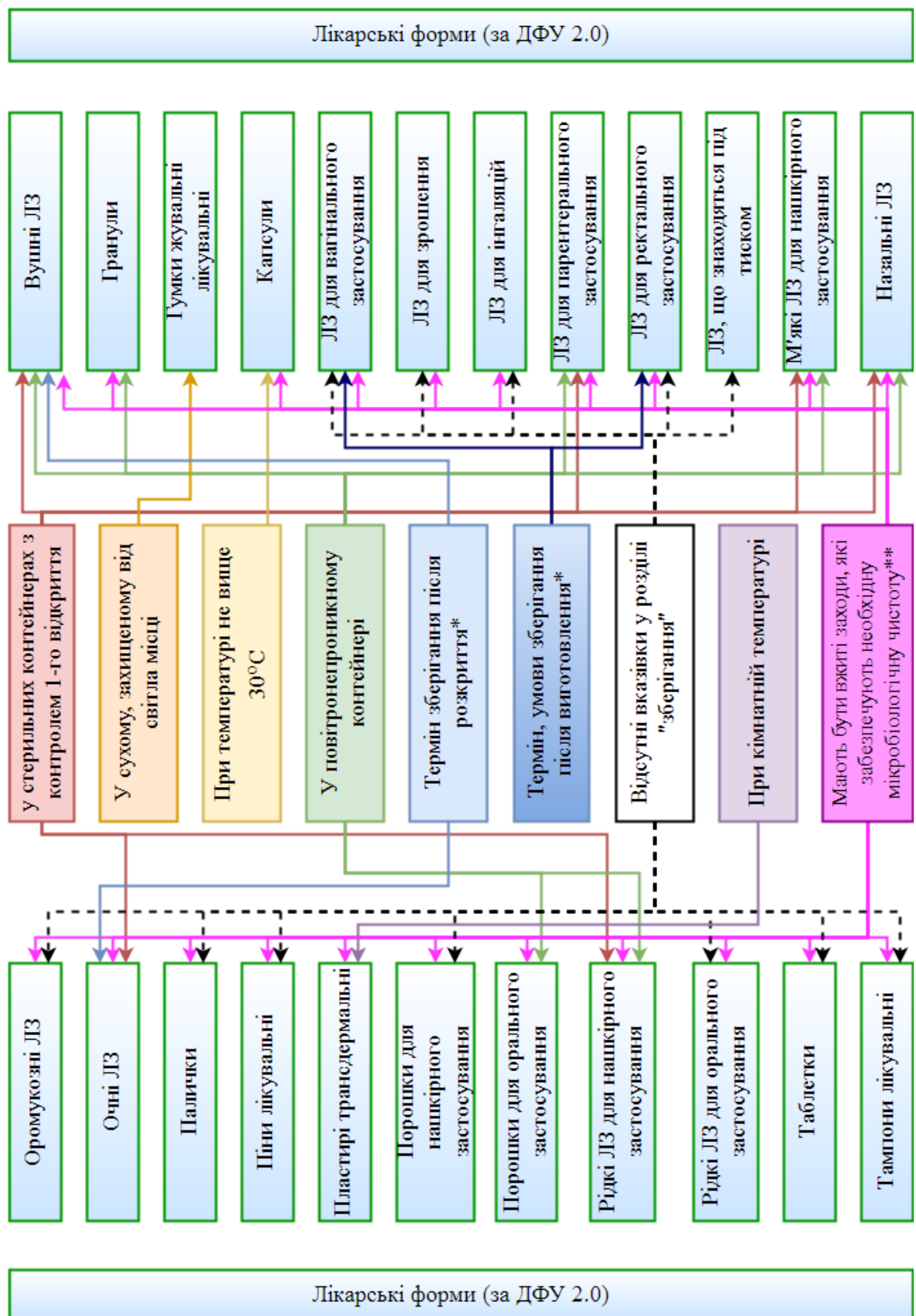


Рис. 11. Вказівки ДФУ 2.0 щодо умов зберігання лікарських форм (\* - вказано у підрозділі «маркування»; \*\* - вказано у підрозділі «виробництво»)

### *Основні положення належної практики зберігання.*

Настанова [«Лікарські засоби. Належна практика зберігання»](#) (СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011, наказ МОЗ України від 03.10.2011 № 634) розроблена та впроваджена на підставі нормативного документа Всесвітньої організації охорони здоров'я «Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)» та документу ЄС CPMP/QWP/609/96/Rev 2 «Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products». Вона доповнює настанову [«Лікарські засоби. Належна виробнича практика»](#) та застосовується для організації належного зберігання лікарських засобів для людини при їх виробництві, оптовій та роздрібній реалізації, а також для аудиту, інспектування, сертифікації відповідних суб'єктів господарювання та ліцензування виробництва ЛЗ, їх оптової та роздрібної торгівлі.

Керівництво [«Лікарські засоби. Належна практика зберігання»](#) призначене для усіх співробітників, діяльність яких має відношення до зберігання, транспортування та розповсюдження фармацевтичної продукції.

З цією настановою пов'язані настанови [«Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції»](#), [«Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності»](#); [«Лікарські засоби. Належна виробнича практика \(GMP\)»](#) та Державна Фармакопея України.

Настанова [«Лікарські засоби. Належна практика зберігання»](#) регламентує аспекти, що стосуються зберігання лікарських засобів, персоналу, приміщень і обладнання, аспекти зберігання поверненого товару, зберігання підчас відправки та транспортування, аспекти відкликання продукції та містить відповідні розділи (рис. 12).

На кожній ділянці зберігання повинна бути достатня кількість кваліфікованого персоналу, що пройшов відповідне навчання щодо належної практики зберігання, чинних регуляторних вимог, процедур та безпеки

відповідно до закріплених обов'язків. Вказується на необхідність застосування персоналом захисного або робочого одягу відповідно до діяльності, що здійснюється. Зазвичай в умовах аптеки перевірку належного стану спеціального одягу та взуття відповідного персоналу, проведення та контроль відповідного навчання покладається на провізора-аналітика.

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>НАСТАНОВА "ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. НАЛЕЖНА ПРАКТИКА ЗБЕРІГАННЯ"</b> | Вступ                                    | Загальний опис документу, посилання на пов'язані документи та сферу застосування  |
|  | Терміни та визначення понять             | Визначення ряду основних термінів та понять, що використовуються у Настанові  |
|  | Персонал                                 | Основні вимоги до персоналу, задіяного у зонах зберігання ЛЗ  |
|  | Приміщення та обладнання                 | Опис загальних вимог до приміщень для зберігання продукції, умов зберігання та їх контролю  |
|  | Вимоги до зберігання                     | Загальні вимоги до документації, маркування та контейнерів, отримання, оновлення, контроль запасів, перевірки термінів придатності тощо |
|  | Повернений товар                         | Загальні вимоги до поводження з поверненим (у т.ч. відкликаним) товаром   |
|  | Відправка та транспортування             | Загальні вимоги до умов транспортування ЛЗ та їх контролю   |
|  | Відкликання продукції                    | Основні вимоги до процедури відкликання продукції   |
|  | Декларування умов зберігання (додаток 1) | Основні уніфіковані формулювання для вказівки умов зберігання в маркуванні ЛП і випадки, коли їх слід застосовувати.                    |

Рис. 12. Основні розділи настанови

Під *зберіганням* Настанова розуміє зберігання лікарських препаратів та матеріалів до моменту їх використання. Згідно вимог GSP, матеріали та продукція повинні зберігатися у належних приміщеннях, які відповідають усім вимогам Належної практики зберігання та чинного законодавства.

Температурний режим, вологість та санітарні умови у приміщеннях для зберігання матеріалів та лікарських засобів повинні бути належним чином забезпечені та контролюватися зі встановленою періодичністю.

Матеріали та лікарські засоби не слід розміщувати на підлозі. Вони повинні розміщуватись на належній відстані для забезпечення можливості прибирання та інспектування.

Провізор-аналітик в рамках своїх повноважень перевіряє якість приміщень аптечного закладу, їх санітарний стан, температуру та вологість. Проводить нагляд за правильністю оформлення штангласів з медикаментами та їх поповненням. Перевіряє термін придатності та умови зберігання лікарських засобів аптечного виробництва, концентратів, напівфабрикатів, внутрішньоаптечної заготовки, дезінфікуючих розчинів та продукції in bulk.

Лікарські засоби та матеріали, які є відбракованими, поверненими, відкликаними або такими, термін придатності яких минув, слід зберігати у належним чином обладнаній карантинній зоні таким чином, щоб запобігти їх використанню.

Провізор-аналітик згідно з чинним законодавством в межах свої повноважень та за результатами проведеного контролю вилучає субстандартні ЛЗ аптечного виробництва, концентрати, напівфабрикати, знищує їх та оформлює відповідну документацію.

Високоактивні чи радіоактивні матеріали, наркотичні та інші шкідливі, чутливі та/або небезпечні речовини і лікарські засоби, а також речовини, щодо яких існує особливий ризик безпеки, пожежі чи вибуху (наприклад, легкозаймисті рідини та тверді речовини, гази, що знаходяться під тиском) слід зберігати у спеціально призначеній зоні із відповідними додатковими заходами щодо безпеки та охорони.

Поводитись з матеріалами та лікарськими засобами слід таким чином, щоб запобігти їх контамінації, переплутуванню та перехресній контамінації.

Матеріали та лікарські засоби слід зберігати в умовах, які забезпечують підтримання їх якості. Необхідно дотримуватись правила «першим отриманий / першим відпущений».

Наркотичні ЛЗ слід зберігати згідно з відповідними положеннями чинного законодавства та чинних регуляторних вимог щодо наркотиків.

Умови зберігання лікарських засобів та матеріалів мають відповідати зазначеній у маркуванні інформації, яка базується на результатах випробувань стабільності та враховує температуру зберігання і відносну вологість повітря. При зберіганні лікарські засоби повинні бути захищені від впливу сторонніх запахів та інших забруднень, а також інтенсивного освітлення. Приміщення для зберігання мають бути сухими та добре вентильованими. Для лікарських засобів, які слід зберігати у спеціальних умовах, мають бути відповідні інструкції зі зберігання.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» регламентує також вимоги до документації, що супроводжує процес зберігання.

Для усіх дій у зонах зберігання повинні бути наявні письмові інструкції та протоколи для документування, у яких фіксуються методики зберігання, рух матеріалів та ЛЗ та ін.

Для кожного матеріалу та ЛЗ повинна бути наявна достатня інформація щодо рекомендованих умов зберігання та застережень, яких слід дотримуватися, а також дати повторних випробувань.

Всі матеріали та лікарські засоби зберігаються у контейнерах, що не чинять негативного впливу на якість лікарського засобу (матеріалу) та забезпечують належний захист від зовнішніх факторів. Контейнери повинні бути чітко марковані відповідно до чинного законодавства.

Усі запаси повинні періодично контролюватися на наявність застарілих матеріалів та ЛЗ. Лікарські засоби, термін придатності яких закінчився, не можна ні продавати, ні постачати, ні використовувати. Вони повинні зберігатися окремо від інших ЛЗ.

Повернені товари слід зберігати у карантинній зоні.

Матеріали і лікарські засоби слід транспортувати таким чином, щоб не порушувати їх цілісність, а також щоб:

- не була втрачена можливість ідентифікації;
- не були контаміновані іншими речовинами і самі не контамінували їх;
- вжиті відповідні засоби для запобігання ушкодженням і крадіжкам;
- зберігалися у належних умовах і не зазнали надмірного впливу високої або низької температури, світло, волога та ін.

При транспортуванні слід дотримуватись визначених умов зберігання. ЛЗ які потребують зберігання в умовах контрольованої температури, слід транспортувати в таких же умовах з використанням відповідним чином пристосованих технічних засобів.

Умови зберігання лікарських препаратів засновуються на оцінці досліджень стабільності, що проводяться відносно готового препарат. Докладні відомості про умови, що рекомендуються для таких досліджень стабільності, наведені в Настанові 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності».

Умови зберігання лікарських засобів та АФІ мають бути такими, щоб споживач міг їх дотримуватись

При маркуванні лікарських препаратів, що присутні на ринку України, застосовуються точні формулювання:

- «Зберігати при температурі нижче 25°C» або «Зберігати при температурі нижче 30°C»;
- «Зберігати в холодильнику» або «Зберігати і транспортувати охолодженим»;
- «Зберігати в морозильній камері» або «Зберігати і транспортувати в морозильній камері»;
- додаткові:
  - «Не охолоджувати»;
  - «Не заморожувати».

Інші зазначення в маркуванні допускаються тільки в тих випадках, якщо цього не можна уникнути, а також, якщо документально підтверджено, що наведені вище основні умови зберігання є невідповідними. Альтернативна пропозиція має бути підтверджена відповідними даними. Умови зберігання мають бути досяжними на практиці.

Деякі лікарські засоби, не зважаючи на те, що зберігаються у підходящому контейнері, вимагають особливих вказівок на упаковці для забезпечення збереження якості під час зберігання (рис. 13).



Рис. 13. Спеціальні зазначення відносно зберігання.

Якщо потрібне додаткове попередження, наприклад, «Зберігати в оригінальній упаковці», то в короткій характеристиці препарату і інструкції для медичного застосування зазначення «Для цього препарату не потрібні будь-які спеціальні умови зберігання» слід замінити на формулювання «Для цього лікарського препарату не потрібні будь-які спеціальні температурні умови зберігання».

### ***Умови зберігання лікарської рослинної сировини***

ЛРС містить широкий спектр БАР, через що часто потребує особливих умов зберігання. У організації зберігання ЛРС та препаратів з неї у першу



чергу спираються на вимоги GMP, GSP та наказу МОЗ України від 16.03.1993 р. № 44, що має рекомендаційний характер (табл. 3)

Приміщення для зберігання ЛРС можуть бути тимчасовими (навіси, горища та ін.) та постійними (спеціально обладнані складські приміщення). Склад зазвичай має приймальне відділення, де відбуваються процедури, пов'язані з прийманням ЛРС, а також відбір проб для аналізу; карантинну зону (зону тимчасового зберігання сировини, що заражена шкідниками); приміщення для тимчасового зберігання та переробки нестандартної сировини; приміщення для окремого зберігання ЛРС різних груп.

Умови зберігання ЛРС мають забезпечувати зберігання сировини за зовнішніми ознаками та вмістом БАР протягом усього терміну придатності.

Основними чинниками, що впливають на ЛРС є зовнішні (гігієнічні, кліматичні) та внутрішні (фізико-хімічні, біологічні).

Для збереження якості ЛРС зазвичай слід обмежувати вміст вологи у сировині до 12-15%, вищий вміст сприяє псуванню сировини (гниття, пліснявіння тощо). Також слід суворо дотримуватись вимог до вологості повітря у приміщенні зберігання – рослинна сировина є гігроскопічною і підвищена вологість повітря призводить до підвищення вологості і псування сировини.

Особливих умов при зберіганні вимагають жирні та ефірні олії, отримані з рослинної сировини. Так, при виготовленні лікарських форм використовується стабільна  $\beta$ 1-модифікація масла какао з температурою плавлення 34-35°C, але при нагріванні понад 36°C температура плавлення знижується до 23-24°C.

**Ефірні олії**, ЛРС та препарати, що їх містять, потребують зберігання у ізольованому приміщенні (шафі) та у добре закупореній тарі (рис. 14). Вивітрювання прискорюється при нагріванні.

## Вимоги Належної виробничої практики та Наказу МОЗ України від 16.03.1993 р. №44 щодо зберігання ЛРС

| Вимоги GMP  | наказ МОЗ України від 16.03.1993 р. № 44   |
|---|--|
| Зона зберігання ЛРС має бути обладнана таким чином, щоб забезпечити захист від проникнення комах або тварин (гризунів).             | При зберіганні лікарської рослинної сировини, що вміщує поживні речовини, для запобігання псуванню її амбарними шкідниками, рекомендується розташовувати в місцях зберігання флакон з хлороформом, в корок якого вміщують трубочку для звітрювання парів хлороформу. Хлороформ додають у міру його звітрювання.  |
| Мають бути вжиті заходи, щоб унеможливити поширення будь-яких тварин та мікроорганізмів, які потрапили разом з ЛРС.                 | Трава, корені, кореневища, насіння, плоди, які втратили нормальне забарвлення, запах та необхідну кількість діючих речовин, а також уражені пліснявою, попсовані амбарними шкідниками в залежності від рівню ураження або бракують, або використовують після переробки   |
| Мають бути вжиті заходи щодо запобігання фрагментації та росту плісняви, а також перехресній контамінації.                          | Оптимальні умови для зберігання лікарської рослинної сировини температура (18-20°C), вологість повітря - (30-40 %). Деякі джерела вказують, що ЛРС слід зберігати при 10-12°C.   |
| Має бути окремо виділена карантинна зона для ЛРС, що надходить.   |  |
| Зона зберігання має бути добре вентилявана; контейнери мають бути розміщені таким чином, щоб забезпечити вільну циркуляцію повітря. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Чиста суха, без сторонніх запахів та однорідна для кожної партії тара (скляна, металічна, ящики з кришкою, паки, мішки паперові або тканинні, ящики; пачки картонні, пакети поліетиленові, паперові та ін.).</li> <li>• У складських приміщеннях ЛРС повинна зберігатися на стелажах, які встановлюються на відстані не менше 15 см від підлоги. Оптимальні умови для штабелювання не більше 2,5 м - для ягід, насіння, бруньок, не більше 4 м - для листя, квіток, трав, більше 4 м - для інших видів сировини. Штабель повинен бути розміщений від стін на віддалі не менше 25 см, проміжки між штабелями не</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>менше 80 см. На кожному штабелі повинна бути етикетка розміром (20x10) см з вказівкою назви сировини, підприємства-відправника, року і місяця заготівлі, номера партії, дати надходження для рослин, що містять серцеві глікозиди, дані про біологічну активність.</p>   |
| <p>Особливу увагу слід приділяти чистоті й належному обслуговуванню зон зберігання, особливо там, де утворюється пил.</p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Сухе, добре вентиляване приміщення.</li> <li>• Також слід пам'ятати, що ЛРС відноситься до легкогорючих речовин і потребує відповідних засобів при зберіганні.</li> </ul>  |
| <p>Для зберігання ЛРС та рослинних препаратів можуть бути потрібні особливі умови щодо вологості, температури і захисту від світла, які необхідно забезпечувати та контролювати.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Деякі гігроскопічні трави, листя та плоди необхідно зберігати в скляній або металевій тарі герметично закупореній і, при необхідності, залитій парафіном (наприклад, листя наперстянки та інші).</li> <li>• Лікарську рослинну сировину, яка містить ефірні масла, зберігають ізольовано в добре запакованій тарі.</li> <li>• Готові лікарські рослинні збори зберігають в аптеках та на аптечних складах (базах), дотримуючись загальних правил.</li> <li>• Отруйну та сильнодіючу ЛРС (рис. 16) зберігають в окремому приміщенні або в окремій шафі під замком.</li> </ul> |



Рис. 14. Зберігання лікарської рослинної сировини, що містить ефірні олії.



Рис. 15. Зберігання отруйної та сильнодіючої рослинної сировини згідно з Наказом МОЗ України від 16.09.1993 № 44

## Тестовий контроль

- Дата, що розміщена на етикетці контейнера лікарського препарату та зазначає час, до якого серія цього препарату, як очікується, буде відповідати затвердженій специфікації (специфікації, що використовується протягом терміну зберігання) при зберіганні у визначених умовах - це
  - Дата закінчення терміну придатності\*
  - Термін зберігання
  - Дата виробництва
  - Дата закінчення терміну дії реєстраційного свідоцтва
  - Дата початку терміну дії реєстраційного свідоцтва
- Серед процесів, що відбуваються у ЛЗ при зберіганні, оберіть фізичний:
  - Ізомеризація
  - Відволоження\*
  - Гідроліз
  - Омилення
  - Полімеризація
- Знижена вологість у приміщенні, у якому зберігаються таблетки у негерметичних пакуваннях, може призвести до
  - Пліснявіння
  - Зниження механічної міцності
  - Цементування\*
  - Окиснення
  - Розшарування
- Вид термодинамічної нестійкості, що представляє собою злиття крапель рідини або газових (повітряних) бульбашок при їх зіткненні всередині середовища, яке рухається (рідина, газ), або на поверхні будь-якого тіла, за

якими йде зміна фазових границь, що призводить до зменшення загальної поверхні - це

- A. Коацервація
- B. Седиментація
- C. Сублімація
- D. Коалесценція\*
- E. Вислюювання

5. Термін придатності водного витягу, що приготований з концентрату, складає...

- A. 1 день
- B. 2 дні
- C. 3 дні
- D. 7 днів\*
- E. 10 днів

6. При відволоженні гірчичники швидко втрачають свою якість, пов'язано з руйнуванням біологічно активної речовини:

- A. Синигрину\*
- B. Спіраміцину
- C. Синапсіну
- D. Строфантину
- E. Силібініну

7. Згідно вимог загальної монографії ДФУ 2.0, капсули слід зберігати:

- A. У повітронепроникному контейнері
- B. При температурі не вище 30°C\*
- C. У стерильному контейнері з контролем першого розкриття
- D. У повітронепроникному контейнері
- E. Вказівки щодо умов зберігання відсутні

8. Які вказівки щодо зберігання можуть міститись у розділі загальної статті ДФУ на лікарську форму?

- A. Мають бути вжиті заходи, які забезпечують належну мікробіологічну чистоту\*
- B. Вказується термін придатності після розкриття контейнеру
- C. Вказується термін придатності після приготування
- D. У розділі «виробництво» відсутні вказівки щодо зберігання
- E. Зберігати у повітронепроникному контейнері

9. Під зберіганням Настанова розуміє.

- A. зберігання лікарських препаратів та матеріалів до моменту їх реалізації
- B. зберігання лікарських препаратів та матеріалів до моменту їх використання\*
- C. зберігання лікарських препаратів та матеріалів до моменту їх утилізації
- D. зберігання лікарських препаратів та матеріалів до моменту їх закупівлі роздрібним постачальником
- E. зберігання лікарських препаратів та матеріалів до моменту їх відпуску з аптеки

10. У переліку ЛРС, що містить ефірні олії, оберіть таку, яку належить зберігати в окремій шафі під замком.

- A. Листя шавлії
- B. Листя м'яти
- C. Корені та кореневища оману
- D. Трава материнки
- E. Пагони багна звичайного\*

## Рекомендована література

### *Нормативно-законодавчі документи:*

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-5-2015>
2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-6-2015>
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/2ZSZU22>
4. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1-2011. - Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-5-1-2011/>
5. Лікарські засоби. Настанова з якості. Випробування стабільності [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.3:2004. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-3-2004/>
6. Про затвердження контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 29.09.2014 р. №677. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14#Text>
7. Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 16.12.2003 р. №584. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04#Text>
8. Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 24.04.2015 р. №242. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0550-15#Text>



9. Про лікарські засоби [Електронний ресурс]: Закон України від 04.04.1996 р. №123/96-ВР. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>

10. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 16.09.1993 р. №44. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/91510>

11. Про сертифіковані товарні склади та прості і подвійні складські свідоцтва [Електронний ресурс]: Закон України від 23.12.2004 р. №2286-IV. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2286-15#Text>

#### **Основна:**

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.

2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. - X. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.

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

4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – X. : Держ. п-во „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. – Т. 2. – 724 с.

5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – X. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

6. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. Вищ. Навч. фармац. Закладу (фармац. Ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.

7. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. Навчальний посібник / І. М. Перцев, О. Х. Пімінов, М. М. Слободянюк [та ін.]; за ред. І. М. Перцева. Видання друге, перероблене та доповнене. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.

*Додаткова:*

1. Rotherham CCG good practice guidance on expiry dates of medicines [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.rotherhamccg.nhs.uk/Downloads/Top%20Tips%20and%20Therapeutic%20Guidelines/Rotherham%20CCG%20good%20practice%20guidance%20on%20expiry%20dates%20of%20medicines.pdf>

2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

3. Система качества и надлежащие практики в фармации: Учебное пособие / Ю. В. Подпружников, А. С. Немченко, Л. Н. Андрюкова, Н. И. Гуменюк; под ред. В. П. Черных, Ю. В. Подпружникова. – Киев: ТОВ «СІК ГРУП УКРАЇНА», 2017. – 652 с.

## **Відповіді до тестових завдань**

Тема 1.

1E, 2E, 3C, 4B, 5D, 6D, 7C, 8B, 9C, 10D.

Тема 2.

1A, 2B, 3D, 4C, 5E, 6B, 7D, 8A, 9B, 10C.

Тема 1 самостійної роботи.

1D, 2A, 3C, 4A, 5B, 6C, 7E, 8A, 9B, 10A.

Тема 2 самостійної роботи.

1C, 2A, 3B, 4A, 5B, 6B, 7A, 8B, 9C, 10E.

Тема 3.

1A, 2B, 3C, 4D, 5D, 6A, 7B, 8A, 9B, 10E.

