

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ, ФАРМАКОТЕРАПІЇ,
ФАРМАКОГНОЗІЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ПРОВІЗОРІВ-ІНТЕРНІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ «ЗАГАЛЬНА ФАРМАЦІЯ»
ДО ЛІЦЕНЗІЙНОГО ІНТЕГРОВАНОГО ІСПИТУ «КРОК 3. ФАРМАЦІЯ»

Запоріжжя

2021

УДК 615.07(075.8)

Ф 24

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
(протокол № 5 від «27» травня 2021 р.)
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

Укладач:

Г. Г. Берест – канд. фарм. наук, доцент кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії.

Рецензенти:

Швець Володимир Миколайович – доктор біологічних наук, професор кафедри біологічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Олена Олексіївна Портна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

Фармацевтичний аналіз лікарських засобів : навчальний
Ф24 посібник для підготовки провізорів-інтернів спеціальності
«Загальна фармація» до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок
3. Фармація» / Г. Г. Берест. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. – 85 с.

Навчальний посібник призначений для використання провізорами-інтернами спеціальності «Загальна фармація» під час підготовки до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 3. Фармація» з дисципліни «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів».

УДК 615.07(075.8)

©Запорізький державний медичний університет, 2021.

ЗМІСТ

Передмова	4
Державна Фармакопея України. Огляд міжнародних фармакопейних конвенцій	5
Стандартизація фармацевтичної продукції в Україні	12
Особливості сертифікації фармацевтичної продукції	17
Управління та забезпечення якості у фармації.	
Імплементация стандартів GXP	20
Фармацевтичний аналіз лікарських засобів як складова системи контролю якості	30
Валідація у виробництві та забезпеченні якості лікарських засобів	76
Основи техніки безпеки у фармацевтичній галузі	79
Рекомендована література	81

ПЕРЕДМОВА

Іспитом «Крок 3» оцінюється відповідність рівня професійної компетентності кваліфікованих фахівців з вищою освітою (на етапі випуску з інтернатури). Відповідно до чинної нормативної бази цей іспит є обов'язковою складовою атестації провізорів-інтернів.

Ліцензійний іспит «Крок 3. Фармація» проводиться з використанням одного тестового екзамену, до складу якого входять тестові завдання з управління та економіки фармації, клінічної фармації, фармацевтичної технології, фармацевтичного аналізу лікарських засобів, фармакогнозії та спецпідготовки.

Навчальний посібник «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів» для підготовки провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» до ліцензійного іспиту «Крок 3. Фармація» створено відповідно до чинної нормативно-правової бази та з метою забезпечення більш якісної самостійної підготовки провізорів-інтернів до складання ліцензійного іспиту «Крок 3. Фармація» за субтестом фармацевтичний аналіз лікарських засобів.

В посібнику наведений короткий теоретичний матеріал за розділами у відповідності з робочою програмою підготовки провізора-інтерна спеціальності «Загальна фармація» з дисципліни «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів» та тестовими завданнями, які входять до офіційних екзаменаційних буклетів для складання ліцензійного іспиту «Крок 3. Фармація» Центру тестування МОЗ України з фармацевтичного аналізу лікарських засобів.

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ. ОГЛЯД МІЖНАРОДНИХ ФАРМАКОПЕЙНИХ КОНВЕНЦІЙ

1. Державна Фармакопея України як нормативний документ

Державна Фармакопея України (ДФУ) - правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів (Закон України «Про лікарські засоби», стаття 2).

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

Розробником Державної Фармакопеї України є Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» за дорученням Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. У розробці, рецензуванні й доопрацюванні загальних статей і монографій ДФУ взяли участь провідні науковці, спеціалісти закладів вищої освіти, академічних і галузевих інститутів, виробники лікарських засобів.

Згідно з постановою № 244 Кабінету Міністрів від 19.03.97 р. Україна офіційно взяла курс на інтеграцію в ЄС. З 1998 р. Україна є спостерігачем в Європейському директораті якості лікарських засобів та Комісії Європейської Фармакопеї (ЄФ). З 18.03.2013 р. Україна є постійним членом Комісії ЄФ. Відповідно до цього матеріали ДФУ 2.0 гармонізовано з ЄФ.

Основне завдання ДФУ – сприяння встановленню в Україні європейських і сучасних міжнародних стандартів якості лікарських засобів та інтеграція до світового фармацевтичного ринку. Всі статті ДФУ 2.0 актуалізовані на основі поточного видання ЄФ. Тому загальні статті та монографії ДФУ часто складаються із двох взаємозалежних частин – європейської, ідентичної відповідній статті ЄФ, і національної, що враховує специфіку сучасного стану фармацевтичного виробництва України.

Тестовий контроль

1. Назвіть організацію, яка є розробником Державної Фармакопеї України:

А. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

В. Державна служба України з лікарських засобів

С. Державний фармакологічний центр МОЗ України

Д. Міністерство охорони здоров'я України

Е. Держкоммедбіопром

2. Відповідно до курсу України на інтеграцію до ЄС, Державна Фармакопея України була гармонізована з:

А. Фармакопеєю Республіки Казахстан

В. Індійською фармакопеєю

С. Європейською фармакопеєю

Д. Британською фармакопеєю

Е. Фармакопеєю Республіки Білорусь

3. Який правовий акт містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів?

А. Державна Фармакопея України

В. Технологічний регламент виготовлення лікарського засобу

С. Реєстраційне досьє

Д. Державний формуляр лікарських засобів України

Е. Державний реєстр лікарських засобів України

2. Основні положення статті «Загальні зауваження»

Положення статті «Загальні зауваження» поширюються на всі загальні статті, монографії та інші матеріали Державної Фармакопеї України.

В ДФУ 2.0 в загальній статті 1.2 «Інші положення, що поширюються на загальні статті й монографії» в розділі «Розчинники» зазначено наступне: якщо для розчинів не зазначений розчинник, то мають на увазі водні розчини.

Водний розчин – розчин, який складається з води, розчиненої речовини та продуктів їхньої взаємодії – гідратованих йонів.

Для проведення описаних у Фармакопеї аналітичних операцій і для приготування реактивів використовують воду, яка відповідає вимогам окремої монографії «Вода очищена». Термін «вода дистильована» означає очищену воду, отриману шляхом дистиляції.

Тестовий контроль

1. Державна фармакопея України (ДФУ) містить загальні вимоги до лікарських засобів, монографії, методики контролю якості лікарських засобів. За вимогами ДФУ якщо у загальній статті або монографії для розчинів не зазначений розчинник, то маються на увазі:

- A. **Водні розчини**
- B. Спиртово-водні розчини
- C. Спиртові розчини
- D. Розчини у органічних розчинниках
- E. Спиртово-ефірні розчини

2. Якщо для розчинів не зазначений розчинник, то для проведення аналітичних операцій і для приготування реактивів використовують воду, яка має відповідати вимогам статті ДФУ:

- A. «Стерильність»
- B. «Вода для ін'єкцій»
- C. **«Вода очищена»**
- D. «Визначення прозорості і ступеня каламутності рідин»
- E. «Реактиви»

3. ДФУ 2.0 «Методи аналізу», «Загальні тексти» та «Загальні монографії»

Присутність деяких мікроорганізмів в нестерильних лікарських засобах може викликати зменшення або навіть інактивацію їх терапевтичної дії та, внаслідок цього, негативно впливати на здоров'я пацієнтів. Тому виробники мають забезпечити низкий рівень біологічного забруднення шляхом виконання

поточних директив належної виробничої практики під час виробництва, пакування, зберігання та розповсюдження лікарських засобів.

За вимогами Державної Фармакопеї України 2-го видання (ДФУ 2.0) критерії прийнятності *мікробіологічної чистоти нестерильних субстанцій для фармацевтичного застосування* надані у статті «5.1.4 Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів та субстанцій для фармацевтичного застосування». Але стаття 5.1.4 у ДФУ 1.0 мала назву «Мікробіологічна чистота лікарських засобів».

В розділі «Фармако-технологічні випробування» ДФУ 2.0 дано визначення *випробування на розпадання таблеток і капсул* як таке, що дозволяє визначити, чи розпадаються таблетки або капсули в межах визначеного часу, якщо вони поміщені в рідке середовище в експериментальних умовах, наведених у ДФУ.

ДФУ 2.0 регламентує, що для таблеток та капсул розміром до 18 мм, використовується тест А, для більших таблеток і капсул – тест В. Тест А – таблетки і капсули нормальних розмірів. За методикою тесту А під час проведення випробування підтримується температура рідини для занурення (37 ± 2) °С. Тест В – таблетки і капсули великих розмірів. За методикою тесту В під час проведення випробування підтримується температура рідини від 35 °С до 39 °С.

Таким чином, згідно статті ДФУ 2.9.1 «Розпадання таблеток і капсул» випробування проводиться при температурі, що знаходиться у межах (37 ± 2)°С або від 35°С до 39°С.

Загальна монографія ДФУ 2.0 «Субстанції для фармацевтичного застосування» регламентує випробування, які повинна витримувати та чи інша субстанція. За вимогами монографії, якщо субстанція кваліфікується як апірогенна, вона має витримувати *випробування на пірогени* (2.6.8). Критерії прийнятності та метод випробування зазначаються в індивідуальній монографії або встановлюються уповноваженим органом.

Тестовий контроль

1. Оберіть статтю ДФУ за якою здійснюють випробування для контролю якості нестерильних субстанцій для фармацевтичного застосування:

- A. 2.6.14. "Бактеріальні ендотоксини"
- B. 5.1.7. "Вірусна безпека"
- C. 2.6.9. "Аномальна токсичність"
- D. **5.1.4. "Мікробіологічна чистота лікарських засобів"**
- E. 2.6.1. "Стерильність"

2. Випробування на розпадання таблеток і капсул проводять при температурі:

- A. 60°C
- B. 25°C
- C. **37°C**
- D. 98°C
- E. 0°C

3. Назвіть статтю ДФУ, яка регламентує якість апірогенних субстанцій для фармацевтичного застосування:

- A. 2.6.10 «Гістамін»
- B. 2.6.1. «Стерильність»
- C. 2.6.2. «Мікобактерії»
- D. **2.6.8. «Пірогени»**
- E. 2.6.9. «Аномальна токсичність»

4. Вимоги монографій на субстанції для фармацевтичного застосування

2-й том Державної Фармакопеї України 2-го видання (ДФУ 2.0) присвячений монографіям на субстанції для фармацевтичного застосування (субстанції). До нього ввійшли усі монографії ДФУ 1-го видання, які були актуалізовані, а також нові монографії. 2-й том ДФУ 2.0 гармонізований з Європейською Фармакопеєю 8.0 видання.

Том 2 ДФУ 2.0 охоплює субстанції, які є найбільш використовуваними вітчизняними виробниками лікарських засобів, а також ті, які входять до складу готових лікарських засобів, описаних у ДФУ 2.0.

Приклади вимог монографій на субстанції:

1) Монографія ДФУ 2.0 «Глюкоза моногідрат» регламентує властивості, ідентифікацію та випробування, яким повинна відповідати субстанція глюкози моногідрату.

Опис. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору із солодким смаком.

2) Монографія Державної Фармакопеї України 2-го видання (ДФУ 2.0) «Етанол (96%)» в розділі властивості містить наступні дані:

Опис. Прозора, безбарвна, летка, легкозаймиста рідина, Гігроскопічний.

Розчинність. Зміщується з водою Р і метиленхлоридом Р.

Горить блакитним, бездимним полум'ям.

Кипить при температурі близько 78 °С.

3) Згідно Доповнення 1 до Державної Фармакопеї України 1-го видання, вода високоочищена є прозорою, безбарвною рідиною без смаку та запаху. Починаючи з Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України 1-го видання, опис було змінено відповідно до опису води високоочищеної у Європейській Фармакопеї. На цей час при визначенні якості води високоочищеної слід спиратися на вимоги чинної Фармакопеї (Державна Фармакопея України, видання друге), яка наводить опис води високоочищеної, як прозорої, безбарвної рідини.

Тестовий контроль

1. Згідно ДФУ етанол (96%) має наступні властивості:
 - A. Замерзає при температурі близько 29°С
 - B. Чутливий до впливу повітря, тепла і світла
 - C. Виявляє поліморфізм
 - D. **Горить блакитним бездимним полум'ям**
 - E. Окислюється на вологому повітрі, забарвлюється у коричневий

колір

2. За органолептичними властивостями вода високоочищена являє собою прозору, безбарвну:

- A. Світло-жовтого кольору рідину
- B. Легкозаймисту рідину
- C. Маслянисту рідину
- D. Летку рідину
- E. Рідину без смаку і запаху**

3. Оберіть органолептичні характеристики глюкози моногідрату відповідно до вимог ДФУ:

- A. Дрібний порошок білого кольору, вільний від великих часток
- B. Порошок жовтого кольору
- C. Кристалічний порошок білого кольору. Легко сублимується
- D. Кристалічний порошок білого кольору із солодким смаком**
- E. Безбарвні або майже безбарвні кристали

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ В УКРАЇНІ

1. Стандартизація фармацевтичної продукції

Стандартизація – це діяльність, що полягає в установленні положень для загального та неодноразового використання щодо наявних чи потенційних завдань і спрямована на досягнення оптимального ступеня впорядкованості в певній сфері.

Незважаючи на те, що мету, принципи та основні завдання стандартизації фармацевтичної продукції, суб'єкти та об'єкти стандартизації та ін. встановлює Стандарт (СТ МОЗУ 42-1.0:2005) «Фармацевтична продукція. Система стандартизації», терміни та визначення понять, що використовуються, відповідають Закону України «Про стандартизацію» та ДСТУ 1.1:2015 (ISO/IEC Guide 2:2004, MOD), який змінює ДСТУ 1.1:2001.

Відповідно до Закону України «Про стандартизацію» та Національного стандарту України «Національна стандартизація. Стандартизація та суміжні види діяльності» ДСТУ 1.1:2015 (ISO/IEC Guide 2:2004, MOD), як стандартизація, яку здійснюють на рівні держави, визначається *національна стандартизація*.

Нормативний документ є продуктом стандартизації. Згідно ст. 1 Закону України «Про стандартизацію» від 05.06.2014 № 1315-VII, *нормативний документ* – документ, що встановлює правила, настанови чи характеристики щодо діяльності або її результатів.

Тестовий контроль

1. Документ, який встановлює правила, загальні принципи чи характеристики різних видів діяльності або їх результатів, має назву:

- A. Кодекс ustalеної практики
- B. Стандарт
- C. Технічні умови
- D. **Нормативний документ**
- E. Каталог

2. Стандартизацію, що здійснюється на рівні однієї держави, відносять до:

- A. Міжнародної стандартизації
- B. Організованої стандартизації
- C. Європейської стандартизації
- D. Національної стандартизації**
- E. Регіональної стандартизації

3. Який захід, що регулярно проводиться в аптеці, забезпечує справність та точність усіх наявних засобів вимірювальної техніки?

- A. метрологічна повірка**
- B. поточний ремонт
- C. технічне обслуговування
- D. капітальний ремонт
- E. спеціальні випробування

2. Огляд міжнародних стандартів забезпечення якості у фармацевції

Політика МОЗ України у сфері стандартизації фармацевтичної продукції визначається чинним законодавством України.

Значним кроком до інтеграції України в міжнародну систему забезпечення якості лікарських засобів та гармонізації законодавчої і нормативної баз із відповідними нормами Європейського Союзу є впровадження на підприємствах і організаціях фармацевтичного сектору міжнародних стандартів системи забезпечення якості продукції та послуг, відомих у світі під назвою стандарти належних фармацевтичних практик.

Стандарти належних фармацевтичних практик GxP – сукупність правил з організації виробництва, зберігання й контролю якості лікарських засобів, їх оптової та роздрібною реалізації, а також з планування, виконання, контролю, оцінки і документування лабораторних досліджень і клінічних випробувань; інженерно-технічного забезпечення виробництва, добросовісного подання інформації про лікарських засобів та створення адекватної потребам суспільства фармацевтичної освіти. До цієї групи стандартів фармацевтичного

управління відносять: належну лабораторну практику (GLP), належну клінічну практику (GCP), належну виробничу практику (GMP), належну практику дистрибуції (GDP), належну фармацевтичну (аптечну) практику (GPP), належну практику зберігання (GSP), належну інженерну практику (GEP), належну публікаційну практику (GPP), належну практику фармацевтичної освіти (GPEP) та ін.

Належна аптечна практика (GPP) – сукупність правил і вимог до діяльності аптечних фахівців щодо зміцнення здоров'я і профілактики захворювань серед населення, відпуску хворим і використання ними рецептурних препаратів та самолікування, а також рекомендацій стосовно впливу на прописування і застосування ліків.

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

Належна лабораторна практика (GLP) – сукупність правил з планування, виконання, контролю, оцінки і документування лабораторних досліджень, які є частиною доклінічного вивчення і клінічних випробувань лікарських засобів і які забезпечують якість, точність і повноту отриманих даних.

Належна практика дистрибуції (GDP) – сукупність правил і вимог до дистрибуції, дотримання яких забезпечує якість лікарських засобів в процесі управління та організації оптової реалізації на усіх її етапах.

Належна практика зберігання (GSP) – сукупність правил і вимог, дотримання яких забезпечує якість лікарських засобів і виробів медичного призначення в процесі зберігання і транспортування на усіх етапах їх обігу.

Належна практика зберігання СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 - ця настанова установлює правила зберігання лікарських засобів при їх виробництві, оптової реалізації (дистрибуції), роздрібній реалізації. Настанову СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 застосовують разом з настановою належної виробничої практики СТ-Н

МОЗУ 42-4.0:2020 (GMP), належної практики дистрибуції СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014 (GDP) та належної аптечної практики (GPP).

Згідно з вимогами Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі ЛЗ зберігання ЛЗ має здійснюватися відповідно до правил належної практики зберігання (GSP). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 описує спеціальні заходи, які вважаються необхідними для зберігання та транспортування лікарських засобів. Ці правила використовують виробники лікарських засобів, імпортери, оптові постачальники, аптечні заклади, а також використовують для проведення аудиту, інспектування і сертифікації організацій, для ліцензування виробництва лікарських засобів.

Належна виробнича практика (GMP) – сукупність правил з організації виробництва і контролю якості, яка є елементом системи забезпечення якості, шляхом стабільного виробництва лікарських засобів відповідно до вимог технологічної нормативної документації та проведення контролю якості згідно з аналітичною нормативною документацією. Цей вид належної практики пов'язаний як з виготовленням (технологічним процесом), так і з контролем якості.

Належна регуляторна практика (GRP) – регламентує принципи та правила щодо регуляторної діяльності, які застосовуються Міністерством, уповноваженими органами та експертними установами з метою забезпечення ефективності, безпеки, якості та доступності лікарських засобів.

Тестовий контроль

1. Кроком до інтеграції України в міжнародну систему забезпечення якості лікарських засобів та гармонізації законодавчої і нормативної баз із відповідними нормами Європейського Союзу є впровадження правил і вимог:

- A. Галузевих стандартів у фармації
- B. Уніфікованих підходів до виробництва лікарських засобів
- C. Методів контролю якості фітопрепаратів
- D. Настанов з якості – належних практик у фармації**

Е. Постанов щодо реєстрації та перереєстрації лікарських засобів

2. Загальноживаною аббревіатурою належної практики, яка відбиває вимоги до промислового виробництва лікарських засобів, є:

А. GLP

В. GPP

С. **GMP**

Д. GDP

Е. GCP

3. Яка саме з належних практик регламентує принципи та правила щодо регуляторної діяльності, які застосовуються Міністерством, уповноваженими органами та експертними установами з метою забезпечення ефективності, безпеки, якості та доступності лікарських засобів?

А. Належна фармацевтична практика (GPP)

В. Належна лабораторна практика (GLP)

С. Належна виробнича практика (GMP)

Д. **Належна регуляторна практика (GRP)**

Е. Належна практика дистрибуції (GDP)

4. Сукупність правил і вимог, дотримання яких забезпечує якість лікарських засобіві виробів медичного призначення в процесі зберігання і транспортування на усіх етапах їх обігу, входить до групи стандарту:

А. GMP

В. GDP

С. **GSP**

Д. GPP

Е. GLP

ОСОБЛИВОСТІ СЕРТИФІКАЦІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ

1. Європейська організація з випробувань і сертифікації

Європейська організація з випробувань і сертифікації (ЕОТС, European Organization for Testing and Certification) – це некомерційна міжнародна організація, один з основних координаційних органів у Європі, пов'язаний з оцінкою відповідності.

ЕОТС має на меті встановити взаємну довіру між усіма сторонами, що займаються питаннями оцінки відповідності, з тим щоб полегшити вільний обіг товарів та послуг, що демонструють відповідність технічним умовам, по всій Європі. Кінцевою метою ЕОС є створення єдиної групи з оцінки відповідності на базі стандартів серії ISO 9000 для всієї Європи. З цією метою ЕОТС сприяє впровадженню узгоджених критеріїв та процедур щодо технічних можливостей, операційної діяльності та підтримки компетенції операторів. ЕОТС покликана координувати діяльність з сертифікації у Європі, сприяти її розвитку, а також встановленню домовленостей про взаємне визнання результатів випробувань та сертифікатів на основі узгоджених процедур.

Роль ЕОТС як основного центра з оцінки відповідності – в активному стимулюванні створення галузевих комітетів та погоджувальних груп, що складаються з представників дослідницьких лабораторій та органів з сертифікації, керівництві їх діяльністю шляхом розробки відповідних інструкцій. При цьому повинні бути створені такі умови, які гарантували б всім зацікавленим сторонам, що продукція, послуги і технологічні процеси, що пройшли випробування або сертифікацію, не потребують повторної перевірки, а повинні прийматися різними сторонами або різними європейськими країнами. Основним повноваженням ЕОТС є контроль належного функціонування системи сертифікації.

2. Міжнародна організація зі стандартизації

Міжнародна організація зі стандартизації (International Organization for Standardization (ISO)) була заснована в Лондоні в 1946 р. на основі угоди між

представниками 25-ти індустріально розвинених країн про створення добровільної, неурядової організації, повноваженнями якої стала координація на міжнародному рівні розробки різних промислових стандартів і здійснення процедури ухвалення їх як міжнародних стандартів. Офіційно Міжнародна організація із стандартизації розпочала функціонувати з лютого 1947 р.

Відповідно до статуту **метою ISO** є сприяння розвитку стандартизації у світовому масштабі для полегшення міжнародного товарообміну і взаємодопомоги, а також для розширення співробітництва в галузі інтелектуальної, наукової, технічної та економічної діяльності. Причому одна з головних особливостей моделі ISO полягає в універсальності вимог. Вони сприяють подальшому розвитку, більш ефективному та безпечному виробництву, постачанню продукції та послуг. Завдяки їм, торгівля між країнами стає більш легкою та справедливою.

Міжнародні стандарти розробляють, як правило, технічні комітети ISO. Міжнародні стандарти ISO не мають статусу обов'язкових для всіх країн-учасниць.

Тестовий контроль

1. Назвіть основне повноваження Європейської організації по випробуванням та сертифікації:

- A. Інспектування аптечних закладів
- B. Видача ліцензій на здійснення фармацевтичної діяльності
- C. Здійснення контролю якості лікарських засобів
- D. Контроль належного функціонування системи сертифікації**
- E. Розробка монографій Європейської Фармакопеї

2. Міжнародна організація зі стандартизації, метою якої є підтримка розробки стандартів, тестування та сертифікації, спрямованих на розвиток торгівлі якісними продуктами та послугами у всіх країнах світу має назву:

- A. ISO**
- B. BOO3
- C. GxP

D. ЮНІСЕФ

E. ІСН

3. Лікарський засіб, що є аналогом оригінального препарату і надійшов в обіг після закінчення терміну дії виняткових патентних прав на оригінальний лікарський засіб називається:

A. **Дженерик**

B. БАД

C. Бренд

D. Субстандарт

E. Плацебо

УПРАВЛІННЯ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ У ФАРМАЦІЇ. ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ СТАНДАРТІВ GXP

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

Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба) є центральним органом виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення. Держлікслужба утворена в результаті реорганізації шляхом злиття Державної служби з лікарських засобів та Державної служби з контролю за наркотиками.

Основними завданнями Держлікслужби є: реалізація державної політики у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів (ЛЗ) і медичних виробів, а також внесення МОЗ пропозицій щодо формування державної політики у цій сфері; здійснення державного регулювання і контролю у сферах обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та протидії їх незаконному обігу; технічне регулювання у вищезазначених сферах; ліцензування господарської діяльності з виробництва ЛЗ, імпорту ЛЗ, оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ, обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

Основними функціями Держлікслужби у сфері забезпечення якості ЛЗ є:

- розробка: пропозицій щодо вдосконалення законодавства у сфері ЛЗ; проектів державних цільових програм у сфері ЛЗ та участь у забезпеченні виконання таких програм;

- галузева атестація лабораторій з контролю якості ЛЗ; атестація провізорів і фармацевтів;

- видача суб'єкту господарювання ліцензій на виробництво ЛЗ, імпорт ЛЗ, оптову та роздрібну торгівлю ЛЗ; ведення ліцензійного реєстру видів господарської діяльності з виробництва ЛЗ, імпорту ЛЗ, оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ;

- відбір зразків ЛЗ для перевірки їх якості;
- державний контроль за дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості та безпеки ЛЗ на всіх етапах життєвого циклу, у тому числі правил здійснення належних практик (GMP, GDP, GSP, GPP);
- контроль за дотриманням суб'єктом господарювання ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва ЛЗ, імпорту ЛЗ, оптової та роздрібною торгівлі ЛЗ;
- державний контроль за ввезенням на митну територію України ЛЗ;
- складання протоколів та розгляд справ про адміністративні правопорушення у сфері якості ЛЗ;
- надання приписів про усунення порушень у сфері якості ЛЗ;
- вилучення з обігу та заборона (зупинення) виробництва, імпорту, експорту, реалізації та застосування ЛЗ, що не відповідають встановленим вимогам.

Держлікслужба здійснює свої повноваження безпосередньо та через свої територіальні органи, що діють у всіх регіонах (областях) України.

Держлікслужба взаємодіє з іншими державними органами і службами, консультативними та дорадчими органами, органами місцевого самоврядування, громадськими об'єднаннями, відповідними органами іноземних держав і міжнародних організацій, профспілками та організаціями роботодавців, а також підприємствами, установами та організаціями.

Держлікслужбу очолює Голова, який призначається на посаду та звільняється з посади КМУ за поданням Прем'єр-міністра України, внесеним на підставі пропозицій Міністра охорони здоров'я. Для погодженого вирішення питань, що належать до компетенції Держлікслужби, обговорення основних напрямів її діяльності у Держлікслужбі утворена колегія; для розгляду наукових рекомендацій та проведення фахових консультацій з основних питань діяльності у Держлікслужбі утворюються постійні або тимчасові консультативні, дорадчі та інші допоміжні органи.

Здійснення державного контролю якості ЛЗ у регіонах покладено на територіальні органи Держлікслужби, що проводять інспекційні перевірки суб'єкту господарювання усіх форм власності згідно Закону України «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності» та у відповідності з квартальними планами перевірок.

Тестовий контроль

1. Державний контроль за дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості та безпеки лікарських засобів і медичних виробів в Україні здійснюється центральним органом виконавчої влади. Який саме центральний орган виконавчої влади має такі повноваження?

- A. Державна регуляторна служба України
- B. Державна санітарно-епідеміологічна служба України
- C. **Державна служба України з лікарських засобів**
- D. Міністерство економічного розвитку і торгівлі України
- E. Міністерство охорони здоров'я України

2. Виробництво лікарських засобів, оптова та роздрібна торгівля лікарськими засобами відносяться до видів господарської діяльності, що підлягають ліцензуванню. Який орган виконавчої влади видає суб'єктам господарювання ліцензії на оптову та роздрібну торгівлю лікарськими засобами?

- A. Міністерство економічного розвитку і торгівлі України
- B. **Державна служба України з лікарських засобів**
- C. Міністерство охорони здоров'я України
- D. Державна санітарно-епідеміологічна служба України
- E. Державна регуляторна служба України

3. Дотримання аптечними закладами Ліцензійних умов провадження господарської діяльності періодично перевіряється Держлікслужбою України. Які види перевірок Ви знаєте?

- A. Раптові та передбачувані
- B. Одноразові та багаторазові

- C. Щорічні та щоквартальні
- D. Аптеки перевірці не підлягають
- E. **Планові та позапланові**

2. Система забезпечення якості на всіх етапах обігу лікарських засобів

Система забезпечення якості лікарських засобів передбачає державну регламентацію з багатьох аспектів протягом усього життєвого циклу лікарського препарату:

- розробки лікарського засобу (фармацевтична розробка та виготовлення серій лікарського засобу для випробування технології, яка має відтворюватись при серійному виробництві цього лікарського засобу);
- випробування, обсяг та вимоги до яких визначає МОЗ України;
- підготовка реєстраційного досьє;
- експертиза реєстраційного досьє та державна реєстрація лікарського засобу, післяреєстраційний нагляд за використанням лікарських засобів;
- вимоги до виробництва ЛЗ та впровадження у виробництво;
- інспектування та ліцензування виробництва лікарських засобів;
- дотримання під час серійного виробництва вимог, задекларованих у реєстраційних матеріалах;
- післяреєстраційні зміни;
- дотримання правил та умов зберігання лікарського засобу під час реалізації та застосування.

Фармацевтична розробка – комплексне дослідження компонентного складу лікарського препарату (лікарських і допоміжних речовин), вибору лікарської форми, оптимізації технологічного процесу, упаковки, а також обґрунтування показників якості й відпрацювання специфікації лікарського препарату. Ціль фармацевтичної розробки – розробити якісний препарат і процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками.

Фармацевтична розробка цілеспрямовано визначає найбільш важливі стадії, що контролюються при рутинному виробництві, і формує якість лікарського препарату. Вона гарантує високу ймовірність того, що кожна одиниця всієї серії препарату промислового виробництва матиме якість, яка відповідатиме передбачуваній з тією ефективністю й безпекою, які встановлені при клінічних дослідженнях. На етапі фармацевтичної розробки закладаються основи безпечності та ефективності лікарського препарату. Ідеї та положення фармацевтичної розробки максимально надійно реалізуються шляхом запровадження у виробництво стандартів належних практик.

Згідно зі ст. 9 Закону України «Про лікарські засоби» лікарські засоби допускаються до застосування в Україні після їх державної реєстрації, крім випадків, передбачених цим Законом.

Реєстрація ліків (перереєстрація) – процедура, яка проводиться відповідно до вимог чинного законодавства з метою надання або продовження дозволу на медичне застосування лікарського засобу.

Державний реєстр лікарських засобів України – нормативний документ, який містить відомості про лікарські засоби, дозволені для виробництва і застосування в медичній практиці.

Згідно Вимог до провадження господарської діяльності з оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, ліцензіат зобов'язаний поводитися з лікарськими засобами таким чином, щоб забезпечити їх відповідність призначенню, вимогам щодо зберігання, визначеним виробником, і забезпечити якість та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів. Для забезпечення якості лікарських засобів ліцензіат зобов'язаний запровадити та забезпечити функціонування системи забезпечення якості.

Система забезпечення якості – широко розповсюджена концепція, що включає комплекс заходів, які впливають на якість готового продукту і гарантують відповідність його вимогам нормативної документації, базується на

належній практиці виробництва, дистрибуції, належній практиці зберігання та включає управління ризиками для якості.

У письмових стандартних робочих методиках (стандартних операційних процедурах) описуються такі роботи, що можуть вплинути на якість лікарських засобів або якість діяльності; як отримання і перевірка поставок, зберігання лікарських засобів, очищення і обслуговування приміщень (включаючи боротьбу з комахами і тваринами), реєстрація умов зберігання, безпечне зберігання запасів на аптечному складі (базі) та в аптеці, ведення і зберігання документації, у тому числі документів щодо закупівлі, зберігання, продажу та транспортування лікарських засобів, повернення лікарських засобів, плани відкликання. Зазначені методики затверджуються, підписуються і датуються уповноваженою особою ліцензіата.

Тестовий контроль

1. Процедура комплексного дослідження компонентного складу лікарського засобу (лікарських і допоміжних речовин), вибору лікарської форми, оптимізації технологічного процесу, упаковки, а також обґрунтування показників якості й відпрацювання специфікації лікарського засобу представляє наступний етап життєвого циклу лікарського препарату:

- A. Лабораторні дослідження
- B. Реєстрація
- C. Доклінічні дослідження
- D. Дистрибуція
- E. **Фармацевтична розробка**

2. Розробка яких документів є обов'язковим елементом системи якості аптечного складу відповідно до вимог належних практик?

- A. Фармакопейні статті
- B. Технічні регламенти
- C. **Стандартні операційні процедури (СОП)**
- D. Формулярні переліки
- E. Протоколи лікування

3.Процедура фактичного дозволу повноважених органів на надходження нового лікарського препарату на фармацевтичний ринок України називається:

- A. Ідентифікація
- B. Відкликання
- C. **Реєстрація**
- D. Повернення в обіг
- E. Стандартизація

3. Організація державного контролю якості лікарських засобів

Державний контроль якості лікарських засобів здійснюється відповідно до Законів України «Про лікарські засоби», «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності», Порядку відбору зразків лікарських засобів для лабораторного аналізу під час здійснення державного контролю якості таких засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 03 лютого 2010 року № 260, Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України, затвердженого наказом МОЗ України від 22 листопада 2011 року № 809, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 30 січня 2012 року за № 126/20439, цього Порядку.

Відбір зразків лікарських засобів для здійснення їх лабораторного аналізу здійснюється згідно з Порядком відбору зразків лікарських засобів для лабораторного аналізу під час здійснення державного контролю якості таких засобів, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 03 лютого 2010 року № 260, та оформлюється актом відбору зразків лікарських засобів для лабораторного аналізу їх якості за встановленою формою. Відбору підлягають у першу чергу лікарські засоби, що виготовляються (в умовах аптеки), зберігаються, транспортуються та реалізуються з порушенням діючих норм і правил, та в разі виникнення сумніву щодо їх якості.

Лабораторне дослідження якості лікарських засобів здійснюється підпорядкованими або уповноваженими лабораторіями на підставі направлень

центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу (Держлікслужба), або його територіальних органів чи на підставі звернень суб'єктів господарювання до центрального органу Держлікслужби та/або його територіальних органів.

У разі надходження від територіальних органів Держлікслужби термінових повідомлень про невідповідність якості лікарських засобів центральний орган Держлікслужби вживає заходів згідно з Порядком встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України, затвердженим наказом Міністерства охорони здоров'я України від 22 листопада 2011 року № 809, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 30 січня 2012 року за № 126/20439.

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

Тимчасова заборона обігу лікарського засобу - зупинення виробництва, ввезення на митну територію України, зберігання, транспортування, реалізації та використання окремих або всіх серій лікарського засобу строком не більш як 90 днів;

У разі закінчення строку тимчасової заборони (90 днів) та неможливості здійснення контролю якості лікарського засобу в обсязі, визначеному Держлікслужбою, або у разі відсутності необхідної кількості зразків такого засобу видається розпорядження про встановлення заборони його обігу.

Як відомо, законодавство України забороняє реалізацію (відпуск) громадянам неякісних лікарських засобів або таких, термін придатності яких минув або на які відсутній сертифікат якості, що видається виробником. При цьому Належна практика зберігання встановлює необхідність наявності

відповідних протоколів та інструкцій для документування всіх дій у зонах зберігання, включаючи поводження із запасами, термін придатності яких закінчився. Під терміном «інструкція» у системі належних практик розуміються, у тому числі такі документи, що містять інструкції щодо виконання та протоколювання певних дій.

Відповідно до пункту 127 «Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)», затверджених Постановою Кабінету Міністрів України від 30.11.2016 р. № 929, «Ліцензіат повинен мати план термінових дій, які забезпечують виконання наказів МОЗ та Держлікслужби щодо зупинення торгівлі неякісними та фальсифікованими лікарськими засобами, вилучення у разі потреби лікарських засобів з продажу та вжиття відповідних заходів стосовно повернення зазначених лікарських засобів постачальнику (виробнику) або їх знищення (утилізації)».

Також наявність плану термінових дій регламентується пунктом 2.1 розділу II Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках: «Суб'єкт господарювання, який здійснює діяльність з виробництва (виготовлення) лікарських засобів в аптеці, повинен забезпечити: ... наявність плану термінових дій для вилучення в разі необхідності з обігу вироблених (виготовлених) лікарських засобів з їх подальшою утилізацією чи знищенням, зокрема тих, строк придатності яких закінчився...».

Тестовий контроль

1. Яким документом засвідчується відбір зразків лікарських засобів в аптеці, що проводиться посадовими особами територіального органу влади у сфері контролю якості лікарських засобів?

- A. Видаткова накладна
- B. Акт вилучення зразків
- C. Термінове повідомлення
- D. Протокол відбору зразків

Е. Акт відбору зразків

2. На лікарський засіб N видано розпорядження про встановлення тимчасової заборони. Це розпорядження приймається строком не більше як:

А. 45 днів

В. 30 днів

С. 90 днів

Д. 60 днів

Е. 15 днів

3. В якому документі аптеки прописано порядок вилучення з обігу та подальшого знищення (утилізації) неякісних лікарських засобів?

А. План запобіжних дій

В. План проведення самоінспекцій

С. План коригувальних дій

Д. План інспекційних перевірок

Е. План термінових дій

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЯК СКЛАДОВА СИСТЕМИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

1. Порядок проведення вхідного контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної реалізації

Державний контроль якості лікарських засобів під час їх оптової та роздрібної торгівлі здійснюється центральним органом виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, та його територіальними органами під час перевірок суб'єктів господарювання незалежно від їх організаційно-правової форми та форми власності, які займаються оптовою чи роздрібною торгівлею лікарськими засобами (далі - суб'єкти господарювання), для перевірки додержання ними вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

Забороняється торгівля неякісними лікарськими засобами; лікарськими засобами, обіг яких заборонено в Україні; лікарськими засобами, незареєстрованими в Україні; лікарськими засобами без сертифіката якості серії лікарського засобу; лікарськими засобами, які не пройшли державний контроль при ввезенні в Україну (для лікарських засобів іноземного виробництва); медичними імунобіологічними препаратами (МІБП), які не пройшли державний контроль; лікарськими засобами, термін придатності яких минув.

Суб'єкт господарювання протягом трьох років повинен зберігати та у разі потреби надавати територіальним органам центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі МІБП, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, для перевірок документи, що підтверджують закупівлю, зберігання, транспортування, торгівлю, знищення або утилізацію лікарських засобів.

Суб'єкт господарювання зобов'язаний створити ефективну систему якості лікарських засобів із затвердженим планом термінових дій, з визначенням заходів, які забезпечують виконання наказів МОЗ України та/або розпоряджень центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі МІБП, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, щодо обігу лікарських засобів.

За наявності у суб'єкта господарювання більше одного аптечного закладу у плані термінових дій визначаються порядок одержання уповноваженими особами аптечних закладів інформації про лікарські засоби, обіг яких заборонено в Україні, незареєстровані в Україні лікарські засоби та розподіл обов'язків і узгодження дій уповноважених осіб аптечних закладів у частині надання інформації до територіального органу центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, про виявлені неякісні лікарські засоби; лікарські засоби, стосовно яких виникла підозра у фальсифікації; фальсифіковані та незареєстровані лікарські засоби, інші дефекти чи невідповідності.

Висновок про якість ввезеного в Україну лікарського засобу – виданий територіальним органом центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, документ, який підтверджує, що ввезена суб'єктом господарювання серія лікарського засобу пройшла державний контроль і відповідає встановленим вимогам.

Висновок щодо якості – виданий лабораторією територіального органу центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, документ, який засвідчує відповідність серії лікарського засобу вимогам аналітичної нормативної документації/методам контролю якості (далі – АНД/МКЯ), установленим під час його реєстрації в Україні.

Вхідний контроль – контроль якості лікарських засобів при їх одержанні суб'єктом господарювання, який здійснюється шляхом візуальної перевірки або лабораторних досліджень якості лікарських засобів.

Лабораторні дослідження (аналізи) якості лікарських засобів – дослідження, що передбачають здійснення державного контролю якості лікарських засобів щодо їх відповідності методам контролю якості, які затверджені в Україні, у лабораторіях територіальних органів центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, та лабораторіях, не залежних від виробників, розробників та 32 б лашт'юторів лікарських засобів, які залучені центральним органом виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, для проведення робіт з контролю якості лікарських засобів.

Лікарські засоби сумнівної якості – лікарські засоби, що зберігаються, транспортуються та реалізуються з порушенням чинних норм і правил, втратили товарний вигляд, не відповідають вимогам АНД/МКЯ за візуальними

показниками, стосовно яких наявна інформація про невідповідність вимогам законодавства інших серій цього препарату та встановлення факту заборони на території інших країн, лікарські засоби, що супроводжуються невідповідно оформленими сертифікатами якості серії лікарського засобу, у яких виявлено розбіжності у супровідних документах та порушення встановлених умов виготовлення лікарських засобів в аптеці за рецептом лікаря, тощо.

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

Місце приймання продукції – виробнича зона/приміщення, в якій/якому облаштоване робоче місце фахівця для проведення вхідного контролю якості лікарських засобів при їх одержанні суб'єктом господарювання.

Сертифікат якості серії лікарського засобу – документ, що видається виробником (для імпортованих лікарських засобів – імпортером (виробником або особою, що представляє виробника лікарських засобів на території України)) та який засвідчує відповідність серії лікарського засобу вимогам АНД/МКЯ, установленим під час його реєстрації в Україні.

Система якості – система управління, що спрямовує та контролює діяльність ліцензіатів щодо якості лікарських засобів відповідно до вимог належних практик. Система якості має бути повністю задокументована, затверджена та підлягати періодичному моніторингу з метою підтвердження її ефективності.

Уповноважена особа – фахівець з повною вищою фармацевтичною освітою та стажем роботи за фахом не менше 2 років, на якого суб'єктом господарювання покладено обов'язки щодо ефективного управління системою якості лікарських засобів при їх оптовій та роздрібній торгівлі, проведення вхідного контролю якості лікарських засобів. Виконання обов'язків уповноваженої особи, відповідальної за ефективне управління системою якості

лікарських засобів в аптеці, що розташована у сільській місцевості, може покладатися на особу із фармацевтичною освітою, яка здобула освітньо-кваліфікаційний рівень фахівця – молодший спеціаліст, бакалавр. Виконання обов'язків уповноваженої особи у сільській місцевості може покладатися на спеціалістів без стажу роботи за фахом.

Вхідний контроль якості лікарських засобів в аптеках здійснює уповноважена особа, призначена наказом керівника суб'єкта господарювання, відповідальна за якість лікарських засобів, які надходять в аптеку. Її прізвище, контактний телефон та форму зв'язку слід повідомити протягом десятиденного строку після призначення уповноваженої особи територіальному органу центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі МІБП, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу (Держлікслужба). До компетенції уповноваженої особи належать підготовка та оформлення висновку вхідного контролю якості лікарських засобів з відміткою про передачу їх до реалізації.

Уповноважена особа має такі обов'язки:

- 1) перевіряти лікарські засоби, які надходять в аптеку, і супровідні документи;
- 2) оформляти висновок вхідного контролю якості лікарських засобів шляхом відмітки на прибутковій накладній: «Вхідний контроль проведено, результат позитивний/негативний, дозволено/не дозволено до реалізації, підпис, П.І.Б. уповноваженої особи, дата проведення вхідного контролю»;
- 3) здійснювати ведення реєстру лікарських засобів, які надійшли до суб'єкта господарювання, та ведення обліку рішень Держлікслужби, щодо якості лікарських засобів в електронному та/або паперовому вигляді з можливістю термінового формування реєстрів руху лікарських засобів на виконання запитів Держлікслужби та її територіальних органів;

4) перевіряти наявність в аптеці лікарських засобів, обіг яких заборонено в Україні; лікарських засобів, незареєстрованих в Україні та термін придатності яких минув;

5) надавати територіальному органу Держлікслужби інформацію про виявлені неякісні лікарські засоби; лікарські засоби, стосовно яких виникла підозра у фальсифікації; фальсифіковані та незареєстровані лікарські засоби, інші дефекти чи невідповідності. При виявленні зразків таких лікарських засобів вживати заходів щодо вилучення їх з обігу шляхом поміщення в спеціально відведену, чітко визначену, промарковану карантинну зону (приміщення), окремо від іншої продукції, з позначенням «Карантин» із зазначенням причин вилучення з обігу та дати переміщення;

6) вживати заходів, що зазначені в рішеннях Держлікслужби щодо якості лікарських засобів;

7) постійно здійснювати моніторинг умов зберігання лікарських засобів відповідно до вимог інструкції для медичного застосування лікарського засобу;

8) надавати дозвіл на відпуск лікарських засобів до структурних підрозділів аптеки.

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

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

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

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

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

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

6) при негативному результаті уповноважена особа складає акт про виявлені дефекти, який є підставою для повернення партії постачальнику. Копія акта разом із копіями прибуткової (видаткової) накладної, сертифіката якості серії лікарського засобу, що видається виробником (для імпортованих лікарських засобів - імпортером (виробником або особою, що представляє виробника лікарських засобів на території України)), висновку про якість ввезеного в Україну лікарського засобу (для лікарських засобів іноземного виробництва), висновку про відповідність МІБП вимогам державних і міжнародних стандартів (для медичних імунобіологічних

препаратів) у десятиденний строк (якщо інше не передбачено рішенням Держлікслужби) подається до територіального органу Держлікслужби;

7) у разі виникнення сумніву щодо якості лікарських засобів при виконанні візуального контролю уповноважена особа відбирає зразки сумнівних лікарських засобів та направляє їх у територіальний орган Держлікслужби для проведення лабораторних досліджень якості лікарських засобів. На час проведення таких досліджень до остаточного вирішення питання про їх якість серії сумнівних лікарських засобів перебувають в спеціально відведеній, чітко визначеній, промаркованій карантинній зоні (приміщенні), окремо від іншої продукції, з позначенням «Карантин» із зазначенням причин вилучення з обігу та дати переміщення.

Тестовий контроль

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

- A. Готові лікарські засоби неналежної якості
- B. Фальсифіковані лікарські засоби
- C. Неякісні лікарські засоби**
- D. Неправильно виготовлені екстемпоральні лікарські засоби
- E. Лікарські засоби сумнівної якості

2. Назвіть співробітника аптечного закладу, до обов'язків якого відносять здійснення ведення реєстру лікарських засобів, які надійшли до суб'єкта господарювання:

- A. Уповноважена особа**
- B. Старший провізор
- C. Провізор-аналітик
- D. Клінічний провізор

Е. Заступник завідувача аптеки

3. Державний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі передбачає відбір зразків наступних лікарських засобів для здійснення їх лабораторного аналізу:

А. Лікарських засобів, термін придатності яких минув

В. Спеціальних харчових продуктів – дієтичних добавок, функціональних харчових продуктів, продуктів спеціального дієтичного харчування

С. Розчинів для ін'єкцій, а також лікарських форм, призначених для застосування в педіатричній практиці

Д. Лікарських засобів, що виготовляються (в умовах аптеки), зберігаються, транспортуються та реалізуються з порушенням діючих норм і правил, та в разі виникнення сумніву щодо

Е. Офтальмологічних препаратів

4. Документ, виданий виробником про відповідність серії лікарського засобу вимогам, установленим під час його реєстрації в Україні – це:

А. **Сертифікат якості виробника**

В. Специфікація

С. Технічні умови

Д. Настанова з якості лікарського засобу

Е. Сертифікат лікарського засобу

5. Вхідний контроль якості лікарських засобів в аптеках здійснює уповноважена особа, яку призначають наказом:

А. Начальника відділу кадрів суб'єкта господарювання

В. Керівника суб'єкта господарювання

С. Начальника територіальної Держлікслужби

Д. Головного санітарного лікаря України

Е. Міністра охорони здоров'я

6. Вхідний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі здійснюється уповноваженими особами суб'єктів

господарювання, які мають ліцензії на провадження господарської діяльності з оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами. Даний вид контролю здійснюється за допомогою таких методів:

- A. Фізико-хімічні
- B. Хімічними та фізико-хімічні методи
- C. Фізичні та фізико-хімічні методи
- D. Візуальні
- E. Хімічні

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

A. Уповноважена особа, призначена наказом керівника суб'єкта господарювання

- B. Завідувач рецептурного відділу аптеки
- C. Завідувач відділу готових лікарських форм аптеки
- D. Провізор-аналітик аптеки
- E. Фасувальник аптеки

8. У випадку сумнівів щодо якості лікарського засобу уповноважена особа аптечного складу з вхідного контролю якості ліків:

A. Знищує лікарський засіб, обов'язково склавши акт знищення

B. Направляє зразки лікарського засобу у територіальну інспекцію з контролю якості для проведення лабораторних досліджень

C. Дає згоду на реалізацію лікарського засобу з попередженням про сумніви щодо його якості кінцевому споживачу

D. Повертає лікарський засіб фармацевтичній фірмі-постачальнику

E. Направляє зразки лікарського засобу у відділ контролю якості фірми-виробника для проведення лабораторних досліджень

9. Які дії має вчинити уповноважена особа аптечного закладу при негативному результаті вхідного контролю якості лікарських засобів?

A. Скласти акт про виявлені дефекти, що є підставою для повернення партії постачальнику

- В. Надати дозвіл на реалізацію одержаної партії лікарських засобів
- С. Оформлення сертифікату якості серії лікарського засобу
- Д. Провести хімічний контроль одержаних лікарських засобів
- Е. Знищити неякісні лікарські засоби

2. Види внутрішньоаптечного контролю якості лікарських засобів

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

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

До внутрішньоаптечного контролю відносять: письмовий; опитувальний; органолептичний; фізичний; хімічний; контроль при відпуску згідно вимог чинних нормативних документів.

Всі екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені в аптеці за рецептом лікаря, або за замовленням лікувально-профілактичного закладу, обов'язково підлягають: письмовому, опитувальному, органолептичному (візуальному) контролю та контролю при відпуску.

Фізичному та хімічному контролю додатково обов'язково підлягають екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені за рецептом лікаря, або за замовленням лікувально-профілактичних закладів, що містять сильнодіючі, отруйні та наркотичні (психотропні) речовини та лікарські засоби для немовлят і дітей до року, а також при виявленні помилки за результатами письмового контролю.

Завідувач аптеки, його заступники, Уповноважена особа повинні володіти всіма видами внутрішньоаптечного контролю якості вироблених

(виготовлених) ЛЗ і в разі відсутності провізора-аналітика забезпечити його виконання) та надання дозволу на реалізацію.

Результати внутрішньоаптечного контролю повинні бути зареєстровані в журналах за встановленими формами (Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках : наказ МОЗ України від 17 жовтня 2012 року № 812). Сторінки журналів нумеруються, прошиваються, засвідчуються підписом та скріпляються печаткою суб'єкта господарювання (за наявності). Строк зберігання журналів – півроку.

Для оцінки якості ЛЗ застосовують два терміни: «Задовольняє» або «Не задовольняє». Незадовільність ЕЛЗ встановлюють за невідповідності одному з видів внутрішньоаптечного контролю. Незадовільні результати підкреслюються червоним.

Письмовий контроль є обов'язковим видом контролю. Проводиться особою, яка виготовляє ліки, шляхом заповнення паспорта письмового контролю (ППК) для всіх ЕЛЗ, крім тих, що виготовляються серіями на замовлення лікувально-профілактичного закладу, та внутрішньоаптечної заготовки (записи щодо виготовлення яких вносяться у відповідні журнали).

У ППК зазначаються: дата, номер рецепта (вимоги), узяті інгредієнти та їх кількості, число доз, маса чи об'єм, підписи осіб, які приготували, розфасували та перевірили лікарський засіб. Записи робляться на латинській мові негайно після приготування ЛЗ та повинні відображати технологічні процеси.

Якщо до складу входять отруйні речовини, наркотичні і психотропні речовини, та ті, що підлягають предметно-кількісному обліку, а також коли ЛЗ виробляється (виготовляється) за рецептом, що передбачає відпуск ЛЗ безоплатно або на пільгових умовах, ППК заповнюється на зворотньому боці рецепта, який залишається в аптеці. Термін зберігання ППК в аптеці – 2 місяці.

Опитувальний контроль є обов'язковим видом контролю. Може проводитись провізором, провізором-аналітиком, Уповноваженою особою, керівництвом аптеки шляхом опитування фахівця після виготовлення ним ЛЗ.

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

Органолептичний (візуальний) контроль є обов'язковим видом контролю і полягає в перевірці зовнішнього вигляду ЛЗ, у т.ч. якості закупорювання, його кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень у рідких лікарських формах.

Фізичний контроль полягає в перевірці загальної маси або об'єму ЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць (але не менше 3-х, доз). Фізичному контролю обов'язково підлягають:

- ЕЛЗ для немовлят та дітей до 1 року;
- ЕЛЗ, що містять сильнодіючі, отруйні, наркотичні, психотропні речовини;
- внутрішньоаптечна заготовка.

При розрахунках результатів фізичного контролю посилаються на «Норми відхилень при розрахунках результатів контролю», наведених в додатку 8 до діючих Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості ЛЗ в аптеках (Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках : наказ МОЗ України від 17 жовтня 2012 року № 812)

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

Ідентифікації (якісному аналізу) підлягають:

- активні фармацевтичні інгредієнти ЛЗ для конкретного пацієнта або за замовленнями лікувально-профілактичного закладу, що містять сильнодіючі,

отруйні, наркотичні, психотропні речовини, та ЕЛЗ для немовлят та дітей до 1 року;

–концентрати (напівфабрикати) та рідкі ЛЗ в бюреточній установці та штангласах з емпіричними краплемірами в асистентській при заповненні, у тому числі матричні настойки, тритурації, розчини, розведення;

–кожна серія ЛЗ, розфасованих в аптеці.

Ідентифікації та кількісному аналізу підлягають:

–усі ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні ЛЗ до та після стерилізації (стабілізуючі речовини визначаються до стерилізації);

–очні краплі та мазі за індивідуальними рецептами, що містять отруйні речовини;

–усі лікарські форми для немовлят та дітей до 1 року (за відсутності методик кількісного аналізу ці лікарські форми повинні бути перевірені на ідентифікацію АФІ). Як виняток, виробництво (виготовлення) лікарських форм для немовлят та дітей до 1 року, складних за вмістом, які не мають методик ідентифікації і кількісного аналізу, проводиться у присутності (під наглядом) провізора-аналітика або провізора;

–розчини кислоти хлористоводневої (для внутрішнього застосування), атропіну сульфату та срібла нітрату;

–усі концентровані розчини, напівфабрикати, ЛЗ, виготовлені про запас, внутрішньоаптечна заготовка (кожна серія);

–концентрація спирту етилового у водно-спиртових розчинах (визначається спиртометром або рефрактометричним методом);

– стабілізатори, що використовуються при виробництві (виготовленні) розчинів для ін'єкцій і буферних розчинів для очних крапель.

Результати органолептичного, фізичного та хімічного контролю фіксуються в Журналі реєстрації контролю ЛЗ, вироблених (виготовлених) в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту Крім того, в цьому журналі фіксуються всі випадки неякісного виробництва (виготовлення) ЛЗ.

Неякісні ЛЗ на підставі рішення уповноваженої особи вилучаються у «Карантин» з проведенням подальших заходів щодо їх знищення.

Хімічний внутрішньоаптечний контроль в аптеках здійснюється за допомогою експрес-аналізу. Використання експрес-аналізу сприяє зменшенню фінансових затрат, які витрачаються на придбання реактивів, а отже зменшує вартість виготовлених ліків.

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

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

Контроль при відпуску є обов'язковим видом внутрішньоаптечного контролю. Контролю при відпуску підлягають усі виготовлені ЛЗ. При цьому перевіряється відповідність:

–упаковки ЛЗ – фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до його складу;

–оформлення ЛЗ відповідно вимогам нормативних документів;

–зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних, психотропних та сильнодіючих речовин – віку хворого;

–номера на рецепті та номера на етикетці; прізвища хворого на квитанції та прізвища на етикетці, у рецепті або його копії;

–складу ЛЗ, зазначеного у ППК та пропису в рецепті.

Цей контроль здійснює провізор, який відпускає ліки; на зворотному боці рецепта (замовлення) та в ППК ставить свій підпис. Відпускають ЛЗ, вироблені (виготовлені) в аптеці, тільки після перевірки їх якості провізором-аналітиком, а у разі його відсутності – іншими працівниками.

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

Перевірка якості включає усі види внутрішньоаптечного контролю: письмовий; опитувальний; органолептичний (колір, смак, запах), а також однорідність і відсутність механічних включень фізичний (загальний об'єм, який після виготовлення концентрованого розчину не повинен перевищувати норми допустимих відхилень); хімічний контроль (якісний, кількісний); контроль оформлення до застосування.

Концентровані розчини обов'язково піддаються якісному і кількісному аналізу. Найбільш часто для проведення кількісного аналізу концентрованих розчинів в аптеках застосовують рефрактометричний метод.

Якщо розчин виявився міцнішим, ніж потрібно, його розводять водою.

Якщо розчин виявився слабкішим, ніж це потрібно, то його укріплюють додаванням лікарської речовини.

Тестовий контроль

1. Який вид контролю якості екстемпоральних лікарських засобів включає перевірку зовнішнього вигляду, кольору, запаху, однорідності?

- A. Контроль при відпуску
- B. Фізичний контроль
- C. **Органолептичний контроль**
- D. Хімічний контроль
- E. Письмовий та опитувальний контроль

2. Лікарські засоби, виготовлені в умовах аптеки, обов'язково підлягають внутрішньоаптечному контролю. Який вид внутрішньоаптечного контролю підлягає перевірці загальної маси або об'єму екстемпорального лікарського засобу, кількості та маси окремих дозованих одиниць?

- A. **Фізичний контроль**
- B. Контроль при відпуску

- C. Опитувальний контроль
- D. Органолептичний контроль
- E. Хімічний контроль

3. Назвіть вид контролю, який полягає в ідентифікації та визначенню кількісного вмісту речовин, що входить до складу екстемпоральних лікарських засобів

- A. Фізичний контроль
- B. Контроль при відпуску
- C. Письмовий контроль
- D. Органолептичний контроль
- E. Хімічний контроль**

4. До внутрішньоаптечного контролю відносять: письмовий, опитувальний, органолептичний, фізичний, хімічний, контроль при відпуску. Які екстемпоральні лікарські засоби обов'язково підлягають хімічному контролю?

A. М'які лікарські засоби

B. Екстемпоральні лікарські засоби, що містять сильнодіючі, наркотичні, психотропні та отруйні речовини, екстемпоральні лікарські засоби для немовлят і дітей до року

C. Всі екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені за рецептом лікаря для конкретного пацієнта

D. Всі екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені за замовленням лікувально-профілактичного закладу

E. Порошки для орального застосування

5. Всі екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) підлягають внутрішньоаптечному контролю. Який вид контролю полягає у перевірці відповідності упаковки ЕЛЗ фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до складу лікарського засобу, зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних та сильнодіючих речовин, віку хворого, складу ЕЛЗ, зазначеному у паспорті письмового контролю, пропису в рецепті?

- A. Опитувальний контроль
- B. Контроль при відпуску**
- C. Хімічний контроль
- D. Органолептичний контроль
- E. Фізичний контроль

6. Усі концентровані розчини підлягають ідентифікації та кількісному аналізу. Які подальші дії слід вжити відносно концентрованого розчину, якщо при перевірці виявлено відхилення від потрібної концентрації?

A. Концентрований розчин розводять або додають вихідну речовину до потрібної концентрації

- B. Концентрований розчин підлягає утилізації
- C. Концентрований розчин виготовляється заново
- D. Концентрований розчин використовують, враховуючи його реальну концентрацію

E. Концентрований розчин використовують, враховуючи його зазначену концентрацію

7. Фізичний контроль відноситься до внутрішньоаптечного контролю екстемпоральних лікарських засобів. В чому полягає цей вид контролю?

A. У перевірці загальної маси або об'єму екстемпорального лікарського засобу, кількості та маси окремих дозованих одиниць

B. У перевірці зовнішнього вигляду, кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень, якості закупорювання

C. В ідентифікації речовин, що входять до складу екстемпорального лікарського засобу

D. У визначенні кількісного вмісту речовин, що входять до складу екстемпорального лікарського засобу

E. У заповненні по пам'яті паспорта письмового контролю

8. Які екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені за рецептом лікаря для конкретного пацієнта, обов'язково підлягають всім видам внутрішньоаптечного контролю?

А. Екстемпоральні лікарські засоби, що містять сильнодіючі, наркотичні, психотропні та отруйні речовини, та екстемпоральні лікарські засоби для немовлят і дітей до року

В. всі екстемпоральні лікарські засоби

С. Екстемпоральні лікарські засоби для внутрішнього застосування

Д. Екстемпоральні лікарські засоби, при виготовленні яких використовувались концентрати

Е. Екстемпоральні лікарські засоби для дітей

3. Загальні принципи контролю якості фармацевтичної продукції.

Аналіз будь-якого лікарського засобу (ЛЗ) та лікарської речовини (ЛР) починається з доведення того, що маємо справу із тим препаратом, назва якого вказана на маркуванні. Дослідження на тотожність – це підтвердження ідентичності аналізованої лікарської форми, що здійснюється на основі вимог Фармакопеї чи іншої нормативно-технічної документації. Випробування виконують фізичними, хімічними і фізико-хімічними методами. З цією метою ДФУ пропонує комплекс випробувань, а перелік визначуваних показників міститься в розділі «Опис» кожної фармакопейної статті. Звичайний набір таких показників:

•характерний зовнішній вигляд; •розчинність; •температури кипіння, плавлення; •густина; •в'язкість; •температурний інтервал перегонки; •питоме обертання (або кут обертання); •рН водного розчину; •максимум поглинання в УФ або видимої області спектру; •величина відношення оптичних густин при визначеній довжині хвилі; •показник заломлення розчину; •питомий показник поглинання; •хімічні реакції на катіони, аніони і функціональні групи, що обумовлюють фармакологічну активність.

Обов'язковою умовою об'єктивного випробування тотожності ЛР є ідентифікація тих іонів і функціональних груп, що входять в структуру молекул, які обумовлюють фармакологічну активність. За допомогою фізичних і хімічних констант (питоме обертання, рН середовища, показник заломлення, УФ- та ІЧ-спектру) підтверджуються і інші властивості молекул, які мають

вплив на фармакологічних ефект. Хімічні реакції, які застосовуються в фармацевтичному аналізі супроводжуються утворенням забарвлених сполук, виділенням газоподібних чи нерозчинних у воді сполук. Останні можна ідентифікувати за температурою плавлення.

Випробування наведені в розділі ДФУ «ІДЕНТИФІКАЦІЯ» не розраховані на повне підтвердження хімічної структури або складу продукту. Вони призначені для підтвердження з прийнятним ступенем вимрогідності того, що продукт відповідає інформації, наведеній на етикетці. У деяких монографіях є підрозділи "Перша ідентифікація" та "Друга ідентифікація". Звичайно використовують першу ідентифікацію. Якщо є гарантія того, що дана серія субстанції була раніше сертифікована на відповідність усім вимогам монографії, випробування з другого підрозділу можуть використовуватися замість випробувань із першою підрозділу.

Хімічні методи встановлення достовірності лікарських засобів полягають у ідентифікації за допомогою хімічних реакцій визначених катіонів, аніонів, функціональних груп. Для проведення фармакопейного аналізу використовуються:

- загальні реакції, типові для цілого класу, групи сполук;
- специфічні реакції, властиві даній лікарській речовині, які дозволяють вирізнити її серед сполук даного класу, групи.

Оскільки велике число ЛЗ містять одні і ті ж іони або функціональні групи, то це дозволило створити уніфіковані методики для ідентифікації за допомогою відповідних реакцій і об'єднати їх в загальну фармакопейну статтю «*Реакції ідентифікації на іони і функціональні групи*». Крім того, будь-яка приватна фармстаття може містити в розділі «ідентифікація» одну або декілька реакцій, властивих тільки для даної сполуки.

Ідентифікація алкалоїдів

Алкалоїди – велика група органічних нітрогенвмісних речовин основного характеру, головним чином рослинного походження, рідше тваринного, які не є продуктами розпаду білків і проявляють активну біологічну дію.

За хімічною класифікацією (найрозповсюдженіша), в основу якої покладено характер скелета молекули алкалоїда, розрізняють:

1. Алкалоїди – похідні хінолізину і хінолізидину (цитизин, пахикарпін).
2. Алкалоїди – похідні тропану (атропін, гіосціамін, скополамін, кокаїн).
3. Алкалоїди – похідні хіноліну (хінін) і ізохіноліну (опійні алкалоїди).
4. Алкалоїди – похідні імідазолу (пілокарпін).
5. Алкалоїди – похідні індолу (гармін, стрихнін, резерпін).
6. Алкалоїди – похідні пурину (кофеїн, теобромін, теофілін).
7. Алкалоїди – похідні 1-метилпіролізидину (платифілін).
8. Алкалоїди з екзоциклічним азотом (сферофізин, ефедрин).

Для ідентифікації алкалоїдів використовують загальні, групові й специфічні реакції.

Загальні реакції проводять із загальноалкалоїдними осаджувальними і спеціальними реактивами. Загальні осадкові реакції ґрунтуються на здатності алкалоїдів як основ давати прості або комплексні солі з різноманітними, частіше комплексними кислотами, солями важких металів та ін. Ці продукти, як правило, нерозчинні у воді, тому реактиви називають осаджувальними.

Загальноалкалоїдні осаджувальні реактиви:

1. Реактив Люголя, Вагнера, Бушарда (розчини йоду в калій йодиді різної концентрації).
2. Реактив Драгендорфа (розчин вісмут йодиду в калій йодиді).
3. Реактив Майера (розчин гідраргірум йодиду в калій йодиді).
4. Реактив Марме (розчин кадмію йодиду в калій йодиді).
5. Реактив Зонненштейна – фосфорно-молібденова кислота.
6. Реактив Шейблера – фосфорно-вольфрамова кислота
7. Реактив Бертрана – кремній-вольфрамова кислота
8. Свіжоприготований 5%-вий розчин таніну.
9. Насичений розчин пікринової кислоти.

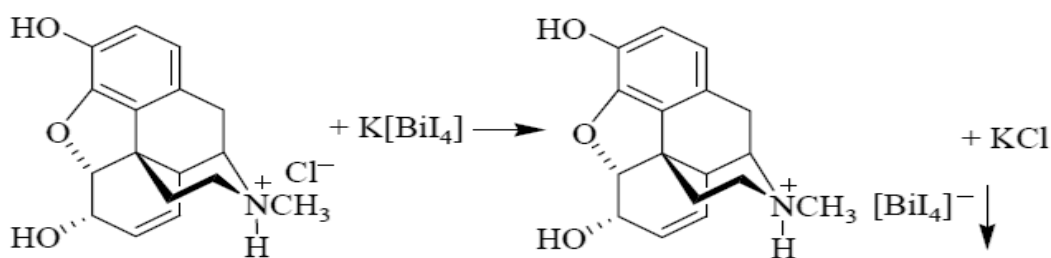
Аналітичне значення має сума негативних і позитивних результатів цих реакцій, оскільки з загально алкалоїдними реактивами можуть давати осад і інші нітрогенвмісні органічні речовини.

Для алкалоїдів також характерні кольорові реакції зі спеціальними реактивами, в основі яких лежать такі хімічні перетворення: відщеплення води; окиснення; відщеплення води і окиснення одночасно; конденсація з альдегідами в присутності водовідбираючих речовин.

Спеціальні реактиви:

1. Концентрована сульфатна кислота.
2. Концентрована нітратна кислота.
3. Реактив Ермана (суміш сірчаної і азотної концентрованих кислот).
4. Реактив Фреде (розчин амоній молібдату в кислоті сірчаній концентрованій).
5. Реактив Маркі (розчин формальдегіду в кислоті сірчаній концентрованій).
6. Реактив Вазіцкі (розчин *n*-диметиламінобензальдегіду в кислоті сірчаній концентрованій).

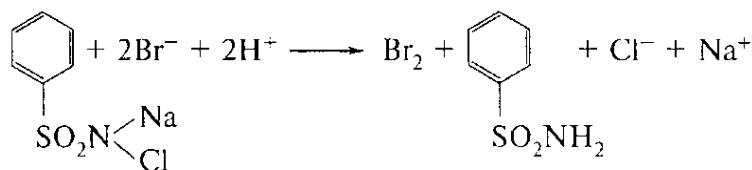
Як відомо, до загальноалкалоїдних осаджувальних реактивів відноситься розчин бісмуту йодиду в калію йодиді (реактив Драгендорфа). Наприклад, при реакції морфіну з реактивом Драгендорфа утворюється оранжевий або оранжево-червоний осад:



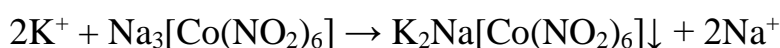
Ідентифікація субстанції Калію броміду

Державна Фармакопея України (ДФУ) регламентує проведення ідентифікації бромідів за реакцією з розчином хлораміну у присутності кислоти хлористоводневої розведеної і хлороформу (національна частина статті 2.3.1.

«Реакції ідентифікації на іони і функціональні групи» броміди). В результаті реакції утворюється бром, який забарвлює хлороформний шар у жовто-бурий колір:

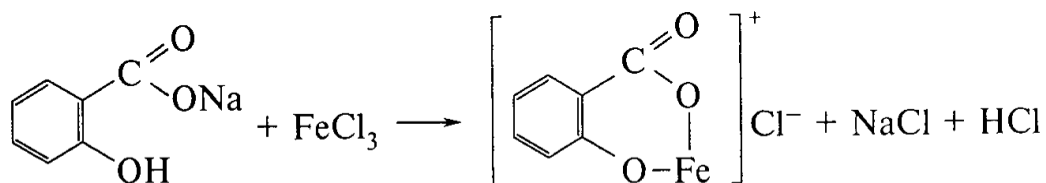


Реакція на катіон калію (K^+): при взаємодії з розчином натрію кобальтинітрату у присутності кислоти оцтової розведеної – утворюється жовтий або оранжево-жовтий осад:



Ідентифікація саліцилатів

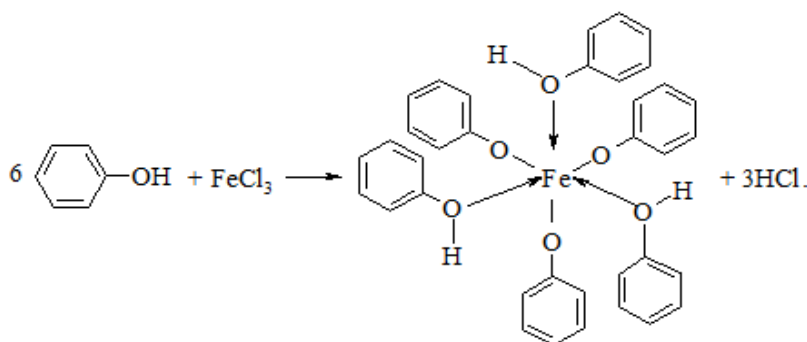
ДФУ регламентує проведення ідентифікації **саліцилатів** з розчином заліза (III) хлориду з'являється фіолетове забарвлення, яке не зникає при додаванні кислоти оцтової:



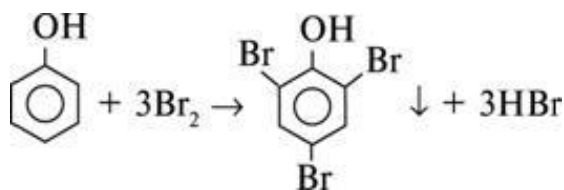
Ідентифікація фенолів

При взаємодії сполук, що містять фенольний гідроксил із солями важких металів, зазвичай, із солями заліза (III), утворюються комплексні сполуки. Будова та забарвлення комплексних сполук різні і залежать від кількості та положення в молекулі фенольних гідроксилів та інших функціональних груп.

Наприклад,



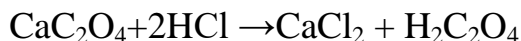
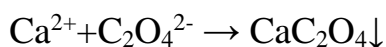
Державна Фармакопея України (ДФУ) регламентує проведення ідентифікації фенолу за реакцією з бромною водою. В результаті реакції утворюється осад 2,4,6-трибромфенолу білого кольору:



Ідентифікація субстанції кальцію хлориду дигідрату

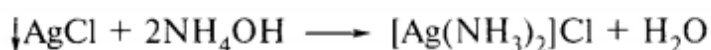
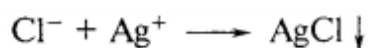
ДФУ 2.0 у загальній монографії 2.3.1 «Реакції ідентифікації на іони і функціональні групи» наводить ряд випробувань на **катіон кальцію**. Одне з випробувань, регламентованих національною частиною, проводиться за наступною методикою:

До 1 мл розчину, що містить випробовувану субстанцію у кількості 2-20 мг кальцію (Ca^{2+}), додають 1 мл розчину 40 г/л *амонію оксалат Р*; утворюється білий осад, нерозчинний у *оцтовій кислоті розведеної Р* і *аміаку розчині Р*, розчинний у розведених мінеральних кислотах.



У ДФУ 2.0 наведена наступна методика ідентифікації **хлорид-іонів** з розчином аргентуму нітрату:

Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 2 мг хлориду (Cl^-), розчиняють у 2 мл *води Р*. Одержаний розчин або 2 мл розчину, зазначеного в монографії, підкислюють *азотною кислотою розведеною Р*, додають 0,4 мл *срібла нітрату розчину Р1*, перемішують і відстоюють; утворюється білий сирнистий осад, який швидко розчиняється при додавання *аміаку розчину Р*.



Визначення запаху

Визначення запаху використовується для ідентифікації лікарських речовин. За ДФУ 2 визначення запаху проводиться наступним чином: від 0,5 г

до 2,0 г випробовуваної субстанції розподіляють тонким шаром на годинниковому склі діаметром 6-8 см; через 15 хвилин визначають запах або доходять висновку про його відсутність.

Наприклад, монографія ДФУ 2.0 «Сірка для зовнішнього застосування» регламентує випробування, які повинна витримувати субстанція. За цією монографією визначення запаху сірки для зовнішнього застосування проводиться за методикою розділу 2.3.4. «Визначення запаху».

Гідроксамову пробу (згідно ДФУ) використовують для *ідентифікації лікарських засобів, що містять складноефірну (естерну) групу*. Взаємодія лікарських засобів, похідних складних ефірів, з солянокислим гідроксиламіном в лужному середовищі супроводжується утворенням гідроксамових кислот, які при взаємодії з розчином феруму (III) хлориду утворюють забарвлений продукт – гідроксамати феруму (III).

Нінгідринова проба: α -аміногрупи в амінокислотах, пептидах і протеїнах при нагріванні вступають у реакцію з нінгідрином, утворюючи барвник синьо-фіолетового кольору.

Тестовий контроль

1. Провізор-аналітик проводить ідентифікацію лікарського засобу із групи алкалоїдів за вимогами ДФУ. В результаті реакції досліджуваної речовини з розчином калію йодвісмутату у кислому середовищі спостерігається утворення осаду такого кольору:

- A. Зелений
- B. **Червоний**
- C. Білий
- D. Блакитний
- E. Чорний

2. Провізор-аналітик проводить ідентифікацію бромідів за вимогами ДФУ. В результаті реакції з хлораміном у кислому середовищі в присутності хлороформу спостерігається:

- A. Утворення бурого осаду

- В. Забарвлення водного шару
- С. Утворення білого осаду
- Д. Виділення газу
- Е. **Жовто-буре забарвлення хлороформного шару**

3.Провізор-аналітик проводить аналіз субстанції калію броміду. Результатом фармакопейної реакції ідентифікації іону калію в субстанції з розчином натрію кобальтинітриду в середовищі оцтової кислоти розведеної є:

- А. **Утворення жовтого або оранжево-жовтого осаду**
- В. Утворення блакитного осаду
- С. Утворення білого осаду
- Д. Зелене забарвлення
- Е. Утворення чорного осаду

4.Саліцилати ідентифікують реакцією з розчином заліза (III) хлориду за таким аналітичним ефектом:

- А. Утворення білого осаду
- В. Знебарвлення розчину реагенту
- С. Утворення червоно-бурого осаду
- Д. **Поява фіолетового забарвлення**
- Е. Поява зеленого забарвлення

5. За методами контролю якості (МКЯ) при аналізі лікарського засобу, що належить до групи фенолів, пропонується провести реакцію на фенольний гідроксил. Який реактив (розчин) використовується для цього тесту?

- А. Калію хромат
- В. **Заліза (III) хлорид**
- С. Натрію сульфід
- Д. Амонію оксалат
- Е. Натрію гідроксид розведений

6. Під час ідентифікації фенолу, згідно ДФУ, яка саме утворюється сполука, при взаємодії фенолу з бромною водою, у результаті чого випадає осад білого кольору:

- A. 4-Бромфенол
- B. 2,4-Дибромфенол
- C. 2,4,6-Трибромфенол**
- D. 3-Бромфенол
- E. 2-Бромфенол

7. При виконання аналізу субстанції кальцію хлориду дигідрату проводять реакції ідентифікації на кальцій і хлориди. Кальцій виявляють реакцією з розчином амонію оксалату, спостерігають утворення:

- A. Білого осаду, нерозчинного в мінеральних кислотах
- B. Білого осаду, розчинного в оцтовій кислоті**
- C. Білого осаду, розчинного в розчині амоніаку
- D. Білого осаду, нерозчинного в оцтовій кислоті
- E. Білого осаду, який швидко чорніє

8. При виконанні аналізу субстанції кальцію хлориду дигідрату проводять реакції ідентифікації на кальцій і хлориди. Хлорид-іони виявляють реакцією з розчином аргентуму нітрату в присутності кислоти нітратної розведеної, спостерігають утворення:

- A. Білого осаду, розчинного в мінеральних кислотах
- B. Білого розчину, нерозчинного в розчині амоніаку
- C. Червоного осаду, розчинного в розчині амоніаку
- D. Білого осаду, розчинного в оцтовій кислоті
- E. Білого осаду, розчинного в розчині амоніаку**

9. Субстанція сірки для зовнішнього застосування не повинна мати відчутного запаху сірководню. Оберіть монографію ДФУ, якою керуються при проведенні даного аналізу:

- A. 2.5.29. «Діоксид сірки»
- B. 2.5.30. «Окиснюючі речовини»

C. 2.6.11. «Депресорні речовини»

D. 2.4.13 «Сульфати»

E. 2.3.4. «Визначення запаху»

10. Кофеїн-бензоат натрію (Caffeine and sodium benzoate) використовується при гострій серцевій недостатності, асфіксії, отруєнні наркотичними засобами тощо. Фармакопейною реакцією ідентифікації алкалоїдів пуринового ряду є:

A. Лігнінова проба

B. Мурексидна проба

C. Талейохінна проба

D. Реакція срібного дзеркала

E. Реакція Віталі-Морена

11. Гідроксамова проба – це загальний метод випробування лікарських речовин, які містять в молекулі:

A. Аміногрупу

B. Первинну ароматичну аміногрупу

C. Тіольну групу

D. Фенольний гідроксил

E. Складно-ефірну групу

12. Нінгідринова проба використовується у фармацевтичному аналізі для ідентифікації амінокислот. Яка із наведених субстанцій може бути ідентифікована цим методом?

A. Гліцин

B. Кодеїн

C. Резорцин

D. Пролін

E. Ванілін

13. Один із методів ідентифікації субстанції «Повідон-йод» у фармацевтичному аналізі є утворення забарвленого комплексу із крохмалем. Вкажіть аналітичний сигнал цієї реакції:

- A. Червоний розчин
- B. Блакитний осад
- C. Синій розчин**
- D. Чорний осад
- E. Опалесценція

14. Провізор-аналітик проводить ідентифікацію лікарського засобу із групи алкалоїдів за вимогами ДФУ. В результаті реакції досліджуваної речовини з розчином калію йодвісмутату у кислому середовищі спостерігається утворення осаду такого кольору:

- A. Чорний
- B. Зелений
- C. Білий
- D. Блакитний
- E. Червоний**

15. Провізор-аналітик проводить ідентифікацію солі натрію у лікарському засобі. Вкажіть яким має бути забарвлення полум'я в результаті реакції досліджуваної речовини

- A жовте**
- B зелене
- C сине
- D рожеве
- E коричневе

4. Визначення домішок у фармакопейному аналізі

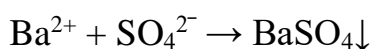
Поняття якості лікарського засобу включає в себе певний ступінь чистоти. Під терміном "випробування на чистоту" розуміють визначення присутності сторонніх речовин (домішок) в лікарській речовині.

Домішки – це сторонні сполуки, які містяться, утворюються або потрапляють у лікарські засоби і відрізняються від діючих речовин останніх, як за хімічним складом, так і впливом на організм (найчастіше характеризуються фармакологічною індиферентністю).

Для визначення домішок у фармакопейному аналізі використовують як фізико-хімічні методи, так і хімічні реакції. При визначенні домішок у лікарських засобах здебільшого використовують *найчутливіші реакції*, оскільки домішки якщо й допускаються, то в дуже малих кількостях. Для відносної оцінки вмісту домішок у лікарських засобах застосовують еталони.

Державна фармакопея України не вимагає абсолютної чистоти лікарського засобу, але допускає в ньому певні домішки в суворо визначених межах. За нормованим граничним вмістом хімічні домішки поділяють на допустимі (наявність яких допускається у певній кількості) та недопустимі (мають бути відсутніми). При цьому гранична межа наявності домішок визначається їх токсичністю, фармакологічним антагонізмом, впливом на стабільність лікарського засобу, шляхом введення препарату до організму. Тому в різних лікарських засобах одні й ті ж домішки допускаються в різних кількостях. Граничні межі вмісту домішок регламентуються вимогами ДФУ. Слід зазначити, що монографія 2.4 Випробування на граничний вміст домішок містить, звичайно, методики досліджень за «загальними» домішками, тобто характерними для більшості субстанцій лікарських речовин. «Специфічні» домішки та методики їх виявлення вказані у відповідних монографіях ДФУ.

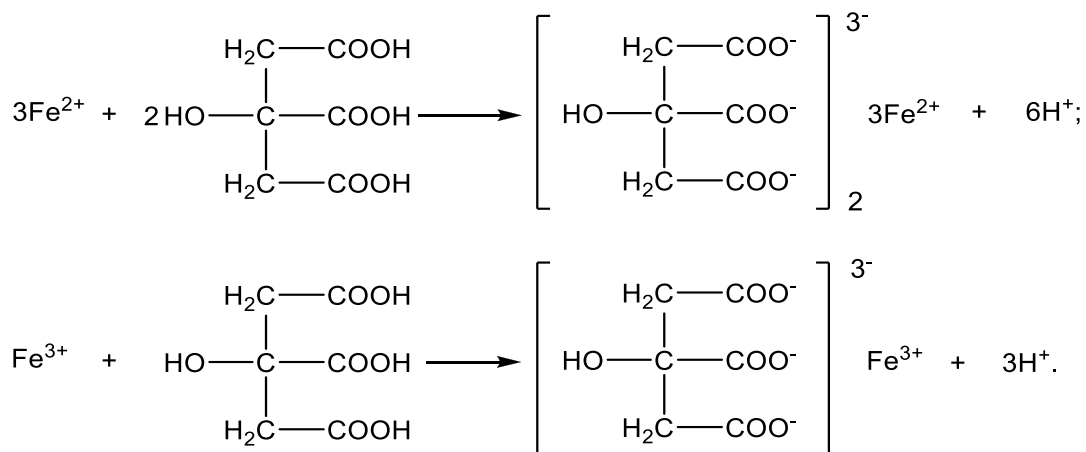
Домішку сульфатів визначають за реакцією з розчином барію хлориду у присутності кислоти оцтової. Спостерігається поява опалесценції або білої каламуті.



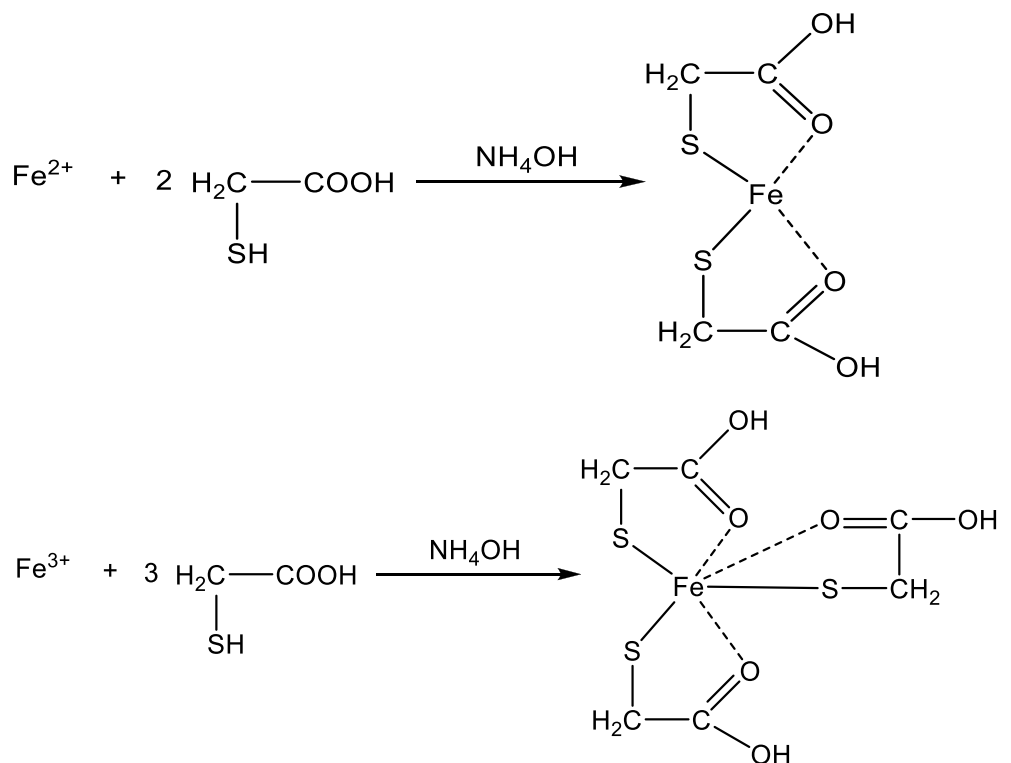
Через 5 хв опалесценція випробовуваного розчину не має перевищувати опалесценції еталона.

Згідно вимог Державної Фармакопеї України, **домішку заліза** визначають за реакцією з розчином кислоти тіогліколевої у присутності кислоти лимонної і розчину аміаку. У лужному середовищі солі заліза утворюють нерозчинні у воді забарвлені гідроксиди заліза, тому залізо пов'язують в комплексні сполуки з кислотою лимонною. Склад комплексів має різну структуру. Забарвлення – різні відтінки рожевого.

Умовно, склад комплексу заліза з кислотою лимонною можна представити так:



При додаванні до даної комплексної сполуки кислоти тіогликової і розчину аміаку, отримують нові забарвлені комплекси:



Паралельно за цих самих умов готують еталон, використовуючи еталонний розчин заліза (III).

Через 5 хв. рожеве забарвлення випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення еталона.

Тестовий контроль

1. При проведенні випробувань на чистоту субстанцій для фармацевтичного застосування або лікарських засобів домішку сульфатів

визначають за допомогою:

- A. Натрію фториду
- B. Натрію кобальтонітриту
- C. Калію карбонату
- D. **Барію хлориду**
- E. Заліза (III) хлориду

2.Провізор-аналітик визначає домішку заліза в лікарському засобі згідно вимог ДФУ Про наявність цієї домішки свідчить поява такого забарвлення:

- A. Зелене
- B. Блакитне
- C. Буре
- D. **Рожеве**
- E. Чорне

5. Контроль якості води, що використовується у фармацевтичній галузі

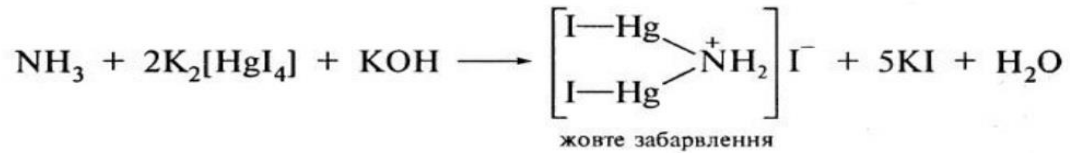
Вода для ін'єкцій стерильна – вода для ін'єкцій «in bulk», розфасована у підходжі контейнери, укупорена і стерилізована нагріванням в умовах, які гарантують, що одержаний продукт витримує випробування на бактеріальні ендотоксини. Вода для ін'єкцій стерильна не має містити ніяких доданих речовин. Вода для ін'єкцій стерильна має бути прозорою та безбарвною.

Випробування на речовини, що окиснюються. До субстанції додають сірчану кислоту розведену, доводять до кипіння, додають розчин калію перманганату і кип'ятять протягом 5 хв.; розчин має залишатися слабо-рожевим.

Вода очищена. Для визначення домішки солей амонію у воді очищеній за вимогами ДФУ використовують лужний розчин калію тетраїодомеркурату (реактив Несслера).

До субстанції додають лужний розчин калію тетраїодомеркурату, через 5 хв переглядають розчин за вертикальною віссю пробірки; забарвлення

випробовуваного розчину має бути не інтенсивнішим за забарвлення етанолу, приготованого одночасно з випробовуваним розчином додаванням лужного розчину калію тетраїодомеркурату до суміші еталонного розчину і води, вільної від аміаку.



Тестовий контроль

1. Вода для ін'єкцій стерильна за вимогами ДФУ не повинна містити речовин, що окислюються. Який реактив (розчин) використовує провізор-аналітик для виявлення цієї домішки?

- A. Амонію оксалат
- B. Заліза (III) хлорид
- C. **Калію перманганат**
- D. Барію хлорид
- E. Натрію гідроксид розведений

2. Провізор-аналітик проводить аналіз води очищеної. Для визначення домішки солей амонію у воді очищеній за вимогами ДФУ він використовує реактив:

- A. Сульфомолібденовий
- B. Фелінга
- C. Тіоацетаміду реактив
- D. **Несслера**
- E. Фішера

6. Якість субстанцій за вмістом домішок

Якість субстанцій за вмістом домішок контролюють шляхом проведення випробувань у рамках монографії. Дані випробування призначені охопити органічні та неорганічні домішки, що відповідають джерелам активних субстанцій у дозволених лікарських засобах.

Наприклад: 1) монографією ДФУ 2.0 при аналізі субстанції кофеїн регламентовано визначення таких домішок:

- A. 1,3-диметил-3,7-дигідро-1*H*-пурин-2,6-діон (теофілін);
- C. 1,3,9-триметил-3,9-дигідро-1*H*-пурин-2,6-діон (ізокофеїн);
- D. 3,7-диметил-3,7- дигідро-1*H*-пурин-2,6-діон (теобромін);
- F. 1,7- диметил-3,7- дигідро-1*H*-пурин-2,6-діон.

2) монографією ДФУ 2.0 при аналізі субстанції кодеїн регламентовано визначення таких домішок:

- A. 7,8-дидегідро-4,5 α -епокси-3,6 α -диметокси-17-метилморфінан (метилкодеїн);
- B. 7,8-дидегідро-4,5 α -епокси-17-метилморфінан-3,6 α -діол (морфін);
- C. 7,7',8,8'-тетрадегідро-4,5 α :4',5' α -діепокси-3,3'-диметокси-17,17'-диметил-2,2'-біморфінаніл-6 α ,6' α -діол (кодеїну димер);
- D. 7,8-дидегідро-2-[(7,8-дидегідро-4,5 α -епокси-6 α -гідрокси-17-метилморфінан-3-іл)окси]-4,5 α -епокси-3-метокси-17-метилморфінан-6 α -ол (3-*O*-(кодеїн-2-іл)морфін);
- E. 7,8-дидегідро-4,5 α -епокси-3-метокси-17-метилморфінан-6 α ,10-діол;
- F. 7,8-дидегідро-4,5 α -епокси-3-метокси-17-метилморфінан-6 α ,14-діол;
- G. 6,7,8,14-тетрадегідро-4,5 α -епокси-3,6 α -диметокси-17-метилморфінан (тебаїн).

Тестовий контроль

1. При здійсненні контролю якості кофеїну відповідно до статті ДФУ контролюють вміст такої домішки:

- A. Кодеїн
- B. Кислота щавлева
- C. **Теофілін**
- D. Сахароза
- E. 9-метилакридин

2. Вміст домішки морфіну, відповідно до вимог ДФУ, контролюють при випробуванні якості субстанції

- A. Кодеїну
- B. Лактози безводної
- C. Кислоти лимонної
- D. ніфедипіну
- E. Вазеліну

7. Характеристика фізичних та фізико-хімічних методів аналізу якості лікарських засобів

Рефрактометрія заснована на спостереженні граничних меж заломлення або повного внутрішнього відбивання променя світла при переході з одного середовища в інше. Це явище обумовлюється різною швидкістю поширення світла в різних середовищах. Для даних двох середовищ постійною величиною є показник заломлення.

Показник заломлення є відношенням швидкості розповсюдження світла у вакуумі до швидкості розповсюдження світла у розчині, що визначається, – це абсолютний показник заломлення.

На практиці визначають відносний показник заломлення – відношення швидкості розповсюдження світла у повітрі до швидкості розповсюдження світла у розчині, що визначається. Показник заломлення залежить від природи речовини, температури та довжини хвилі світла, за якої здійснюють визначення. У розчинах показник заломлення залежить також від концентрації речовини і природи розчинника.

Прилади, які використовуються для визначення показника заломлення, називаються *рефрактометрами*.

Рефрактометрія може застосовуватися для ідентифікації, встановлення чистоти речовини, а також для визначення концентрації речовини в розчині. Рефрактометричний метод застосовують для кількісного визначення розчинів із концентрацією не менше 3-4%. Аналіз розчинів із меншою концентрацією приводить до збільшення похибки.

Якщо немає інших зазначень в окремій монографії, визначення показника заломлення проводять при температурі $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ за довжини хвилі лінії D

спектра натрію ($\lambda = 589,3$ нм). Показник заломлення визначений за таких умов позначають n_D^{20} . Для дистильованої води він становить 1,3330.

Для калібрування рефрактометра використовують еталонні рідини або дистильовану воду.

Розчинність - здатність речовин утворювати з іншою речовиною (або речовинами) гомогенні суміші з дисперсним розподілом компонентів. Зазвичай розчинником вважають ту речовину, яка в чистому вигляді існує в тому ж агрегатному стані, що й розчин, який утворився. Якщо речовини до розчинення знаходилися в однаковому стані, розчинником вважають речовину, яка знаходиться в суміші в значно більшій кількості.

Показники розчинності, що використовуються для орієнтовної характеристики доброякісності лікарських засобів, наведені у відповідних монографіях.

Для зазначення розчинності використовуються описові терміни, які в температурному інтервалі від 15°C до 25°C мають значення, наведені в табл.

Таблиця. Розчинність лікарських речовин при температурі 15–25 °C

Термін	Приблизна кількість розчинника (мл), необхідна для розчинення 1 г речовини
Дуже легкорозчинний	< 1
Легкорозчинний	1–10
Розчинний	10–30
Помірно розчинний	30–100
Малорозчинний	100–1000
Дуже малорозчинний	1000–10 000
Практично нерозчинний	>10 000
Частково розчинний	Термін використовується для характеристики сумішей, які містять розчинні та нерозчинні компоненти
Змішується з...	Термін використовується для характеристики рідин, що змішуються із зазначеним розчинником у будь-яких співвідношеннях

Рентгеноструктурний аналіз (лат. *Roentgenium* (від імені нім. фізика Рентгена) + *structura* – будова, спорудження; франц. *Analyse* < грец. *Analysis* – розкладання) – сукупність методів дослідження структури речовини, заснованих на взаємодії рентгенівського випромінювання з електронами та ядрами атомів, внаслідок чого виникає дифракція рентгенівських променів за рахунок їх розсіювання атомною структурою речовини.

Основою рентгеноструктурного аналізу є пружне розсіювання рентгенівського випромінювання в речовині та виникнення при цьому когерентних вторинних хвиль, які, інтерферуючи між собою, утворюють у просторі дифракційну картину. У широкому розумінні дифракція рентгенівських променів, що зумовлена такою просторовою когерентністю між вторинними хвилями, – явище, що виникає в речовині, яка знаходиться у будь-яких агрегатних станах, і полягає у виявленні відхилених (дифрагованих) променів, спрямованих під визначеними кутами до первинного пучка. Дифракційна картина, що зафіксована, наприклад, на фотоплівці (рентгенограмі), залежить від агрегатного стану речовини, її структури та експериментального методу.

Хроматографія – це метод розділення, аналізу і фізико-хімічного дослідження речовин, який ґрунтується на відмінності в швидкості руху концентраційних зон компонентів, що досліджуються, які переміщуються в потоці рухомої фази (елюента) вздовж шару нерухомої фази, причому сполуки, що досліджуються, розподілені між обома фазами.

Зазвичай нерухома фаза – це сорбент з розвиненою поверхнею або рідина, адсорбована на твердому носії; рухома – потік газу (пари) або рідини, який фільтрується через шар сорбенту.

Обов'язковою умовою хроматографічного розділення речовин є відмінність у рівноважному або кінетичному розподіленні компонентів суміші між фазами.

Хроматографія на папері – це метод хроматографічного розділення, при якому хроматографічний процес протікає на аркуші фільтрувального паперу при переміщенні по його капілярах і поверхні рухомої рідкої фази.

Тонкошарова хроматографія – метод розділення, в якому використовується нерухома фаза, що складається з придатного матеріалу, нанесеного у вигляді стандартизованого тонкого шару і зафіксованого на основі (пластинці або пластині) зі скла, металу або пластмаси.

Методи молекулярно-емісійного аналізу засновані на вимірюванні інтенсивності світла, яке випромінюється досліджуваною речовиною під впливом джерел збудження різних типів. З цих методів у фармацевтичному аналізі найбільше значення має флуориметрія.

Флуориметрія – один з емісійних методів аналізу, який ґрунтується на здатності речовин, що досліджуються, до флуоресценції.

Флуоресценцією називають світіння, яке виникає під впливом електромагнітного випромінювання на деякі речовини та припиняється після видалення джерела випромінювання.

У фармацевтичному аналізі явище флуоресценції може бути застосовано для ідентифікації та кількісного визначення лікарських речовин. Так, у багатьох випадках спектральні характеристики флуоресценції органічних речовин дозволяють ідентифікувати ці сполуки за їх спектрами. У простішому випадку якісне визначення речовин може бути проведене за кольором флуоресцентного випромінювання. Кількісний люмінесцентний аналіз заснований на залежності інтенсивності флуоресценції розчинів від концентрації флуоресціюючої речовини.

Згідно ДФУ 2.0, *флуоресцентна спектрофотометрія (флуориметрія)* – це метод, заснований на вимірюванні інтенсивності флуоресценції, випромінюваної випробовуваною речовиною відносно флуоресценції, випромінюваної заданим стандартом. Визначення, загальна методика та рекомендації з проведення кількісного визначення, наведені у загальній монографії ДФУ 2.2.21 «Флуориметрія».

Поляриметричний метод аналізу заснований на здатності деяких речовини обертати площину поляризації поляризованого променя світла.

Оптичне обертання – це властивість речовини обертати площину поляризації поляризованого світла. Речовини, здатні обертати площину поляризації світла, називаються *оптично активними*.

Величину відхилення площини поляризації від початкового положення називають кутом обертання, вираженим у градусах ($^{\circ}$), і позначають літерою α . Ця величина залежить від природи оптично активної речовини, довжини шляху поляризованого світла в оптично активному середовищі та довжини хвилі світла, а для розчинів – також від концентрації оптично активної речовини та від природи розчинника. Вимірювання кута обертання речовини проводять на приладах, які називаються *поляриметрами*.

Величину питомого обертання визначають для підтвердження чистоти й ідентифікації оптично активної речовини. Наприклад, монографія ДФУ 2.0 «Ментол рацемічний» регламентує випробування, які повинна витримувати субстанція. За цією монографією ментол рацемічний має відповідати вимогам щодо питомого оптичного обертання (2.2.7) як зазначено в розділі «Випробування».

Тестовий контроль

1. Вкажіть кількість розчинника (мл), необхідну для розчинення 1 г речовини, яку ДФУ описує терміном «дуже легко розчинний»

- A. Більше 1 мл до 10 мл
- B. Більше 30 мл до 100 мл
- C. Більше 10 мл до 30 мл
- D. До 1 мл**
- E. Більше 100 мл до 1000 мл

2. Для калібрування рефрактометрів застосовуються еталонні рідини або вода дистильована, показник заломлення якої при температурі 20°C повинен мати таке значення:

- A. 1,3596

- B. 1,2330
- C. 1,3710
- D. **1,3330**
- E. 1,4330

3. Який фізико-хімічний метод дозволяє найбільш повно визначити хімічну формулу та просторову будову хімічних сполук?

- A. Хроматографічний
- B. Потенціометричний
- C. Спектрофотометричний
- D. Рефрактометричний
- E. **Рентгенівської дифракції**

4. У Державній фармакопеї України (ДФУ) наведені фізичні та фізико-хімічні методи аналізу. За ДФУ метод розділення, в якому використовується нерухома фаза, що складається з придатного матеріалу, нанесеного у вигляді стандартизованого тонкого шару і зафіксованого на основі (пластинці або пластині) зі скла, металу або пластмаси, заснований на процесах адсорбції, розподілу, іонного обміну або на їх комбінації - це:

- A. Абсорбційна спектрофотометрія
- B. Рідинна хроматографія
- C. Хроматографія на папері
- D. **Тонкошарова хроматографія**
- E. Газова хроматографія

5. При здійсненні контролю якості ДФУ регламентує проведення розділення, при якому рухома рідка фаза переміщується по капілярах і поверхні нерухомої фази, якою є фільтрувальний папір або речовини, попередньо нанесені на його волокна, за монографією:

- A. **2.2.26. «Хроматографія на папері»**
- B. 2.2.29. «Рідинна хроматографія»
- C. 2.2.28. «Газова хроматографія»
- D. 2.2.27. «Тонкошарова хроматографія»

Е. 2.2.30. «Ексклюзивна хроматографія»

6. При здійсненні контролю якості ДФУ регламентує визначення флуоресценції за монографією:

А. 2.2.21. «Флуориметрія»

В. 2.2.26. «Хроматографія на папері»

С. 2.2.31. «Електрофорез»

Д. 2.2.12. «Температура кипіння»

Е. 2.2.33. «Спектроскопія ЯМР»

7. Контроль якості ментолу рацемічного за ДФУ здійснюють за показником:

А. В'язкість

В. Аномальна токсичність

С. Число омилення

Д. Температура кипіння

Е. Оптичне обертання

8. Один із методів досліджень, який згідно ДФУ використовується для контролю якості лікарських препаратів, заснований на різниці у розподілі молекул речовини, між двома фазами, рухомою та нерухомою. Вкажіть назву цього методу:

А. Рефрактометрія

В. Поляриметрія

С. Віскозиметрія

Д. Флуориметрія

Е. Хроматографія

9. В якому діапазоні випромінювання працює спектрофотометр для вимірювання оптичної густини в УФ та видимій областях:

А. від 1000 нм до 2000 нм

В. від 800 нм до 1000 нм

С. від 200 нм до 800 нм

Д. від 10 нм до 100 нм

Е. від 100 нм до 200 нм

8. Кількісне визначення вмісту лікарських засобів

Оцінка якості ліків у фармацевтичному аналізі здійснюється за множиною показників, серед яких кількісне визначення вмісту лікарських засобів посідає провідне місце та є обов'язковим контрольним параметром будь-якої нормативної документації, а також монографій Державної Фармакопеї України (ДФУ).

Для кількісної оцінки лікарських речовин застосовують чотири групи методів: хімічні, фізичні, фізико-хімічні та біологічні.

Хімічні методи кількісного визначення досить широко використовуються в аналізі лікарських засобів. Так, методики кількісного визначення, що засновані на використанні хімічних методів, включені до нормативної документації на більшість лікарських засобів, ДФУ, Європейської фармакопеї, Міжнародної фармакопеї тощо.

Найбільш широко для кількісного визначення лікарських речовин використовуються наступні хімічні методи:

- гравіметричний (ваговий),
- титриметричні (об'ємні),
- газометричний аналіз,
- кількісний елементний аналіз.

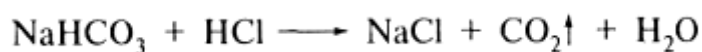
Титриметричні методи застосовуються у фармацевтичному аналізі найширше, оскільки вони не потребують великих затрат часу, зручні й забезпечують достатній ступінь точності. Титриметричний (або об'ємний) аналіз базується на визначенні кількісного вмісту речовини за кількістю використаного стандартного розчину.

Ацидиметрія – різновид об'ємного (титриметричного) аналізу, який базується на визначенні кількісного вмісту речовини за кількістю використаного стандартного розчину сильної кислоти. Ацидиметричні методи у фармацевтичному аналізі використовуються для визначення органічних основ або солей, утворених слабкими кислотами. Найчастіше у фармацевтичному

аналізі у якості титранту використовують водні розчини сильних кислот, наприклад, хлористоводневої або сульфатної. Після досягнення точки еквівалентності спостерігається різка зміна рН, яку фіксують за допомогою кислотно-основного індикатора. Для визначення слабких основ зазвичай підбирають індикатор з переходом забарвлення в кислотному середовищі: метиловий оранжевий (рН=3,0-4,4), метиловий червоний (рН=3,0-4,0) та ін.

Солі, утворені сильною основою та слабкою кислотою, до яких відноситься також і натрію гідрокарбонат, у водних розчинах гідролізуються з утворенням лужного середовища, що дозволяє відтитрувати їх кислотою.

Згідно до вимог Державної Фармакопеї України другого видання, кількісне визначення натрію гідрокарбонату здійснюють наступним чином: субстанцію розчиняють у воді, вільній від вуглецю діоксиду, і титрують розчином хлористоводневої кислоти, використовуючи як індикатор розчин метилового оранжевого:



Метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі застосовується у фармацевтичному аналізі для кількісного визначення лікарських речовин, які є слабкими основами або кислотами ($K_{\text{дис.}} < 10^{-8}$), їх солей, а також речовин кислотно-основного характеру, які погано розчиняються у воді.

Під впливом різних розчинників властивості однієї і тієї ж речовини можуть різко змінюватися. Сила кислоти або основи визначається ступенем їх взаємодії з розчинником. Правильно підібраний неводний розчинник може посилювати основні або кислотні властивості слабкої основи або слабкої кислоти, що робить можливим їх кількісне визначення кислотно-основним титруванням.

Найкращі умови титрування слабких кислот досягаються в основних неводних розчинниках, таких як піридин, диметилформамід; слабких основ – у кислих неводних розчинниках, таких як оцтова кислота, оцтовий ангідрид. Солі

органічних та деяких мінеральних кислот можуть бути визначені так само, як і основи, титруванням у кислих розчинниках.

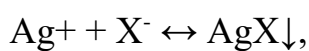
При титруванні суміші кислот або основ застосовують диференціюючі розчинники, які не мають виражених кислотно-основних властивостей.

Кінцеву точку титрування визначають за допомогою індикаторів або потенціометрично.

Метод нітритометрії заснований на окиснювально-відновних властивостях нітратної (III) кислоти та її здатності діазотувати аміни. Нітритометричний метод використовують для визначення багатьох фармацевтичних препаратів, що містять ароматичну аміногрупу Ar-NH_2 : новокаїну, сульфаніламідних препаратів, *p*-амінобензойної кислоти та ін.

Аргентометрія, або аргентометричне титрування, – метод осаджувального титрування, заснований на використанні стандартного розчину нітрату срібла AgNO_3 в якості реагента-осаджувача.

В основі методу лежать осаджувальні реакції:



де $\text{X}^- = \text{Cl}^-$, Br^- , I^- , CN^- та ін.

Залежно від способу проведення титрування і застосовуваного індикатора розрізняють 4 метода аргентометричного титрування: метод ГейЛюссака, метод Мора, метод Фаянса-Фішера-Ходакова та метод Фольгарда.

Аргентометрію використовують для кількісного визначення галогенідів лужних і лужноземельних металів, галогенокисневих солей органічних основ, галогенопохідних органічних речовин та ін.

Тестовий контроль

1. Виберіть титриметричний метод та індикатор для кількісного визначення натрію гідрокарбонату:

A. Меркуриметрія, дифенілкарбазон

B. Алкаліметрія, фенолфталеїн

C. Аргентометрія, калію хромат

D. Ацидиметрія, метиловий оранжевий

Е. Йодометрія, крохмаль

2. Кількісне визначення фуросеміду, згідно ДФУ проводять методом кислотно-основного титрування в середовищі:

- А. ДМФА
- В. Етанолу
- С. Піридину
- Д. Оцтового ангідриду
- Е. Безводної оцтової кислоти

3. Натрію саліцилат кількісно визначають кислотно-основним титруванням у неводному середовищі: титр ант 0,1 М розчин кислоти хлорної, індикатор – розчин нафтолбензеїну, розчинник:

- А. Етанол
- В. Метанол
- С. Гідразин
- Д. Ацетон
- Е. Кислота оцтова безводна**

4. До лабораторії з контролю якості лікарських засобів на аналіз надійшов сульфацил-натрію. Вкажіть який саме метод використовується, згідно з ДФУ, для кількісного визначення сульфаніламідів:

- А. Перманганатометрії
- В. Нітритометрії**
- С. Йодометрії
- Д. Комплексонометрії
- Е. Гравіметричний

5. Фармацевтична фабрика виробляє 10 % розчин натрію хлориду. Який метод використовується для кількісного визначення 10 % розчин натрію хлориду?

- А. Перманганатометрія
- В. Броматометрія
- С. Аргентометрія**

D. Комплексонометрія

E. Йодометрія

6. Як називаються індикатори, що використовуються для візуального визначення кінцевої точки титрування у комплексонометрії?

A. **Металоіндикатори**

B. Адсорбційні індикатори

C. Осаджувальні індикатори

D. Кисотно-основні індикатори

E. Редокс-індикатори

ВАЛІДАЦІЯ У ВИРОБНИЦТВІ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННІ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Згідно визначення Належної виробничої практики, *валідація* (*validation*) – це дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики доводять, що певна методика, процес, обладнання, сировина, діяльність або система дійсно дають очікувані результати.

Керівний принцип GMP - «якість закладається у процесі виготовлення продукції».

У відповідності до вимог GMP, валідації підлягають:

- Технологічний процес;
- Методики очистки (обладнання, приміщень, ліній виробництва та ін.);
- Методики контролю повноти очищення;
- Аналітичні методики контролю якості та стерильності;
- Комп'ютеризовані системи.

Валідацію проводять як при суттєвих змінах у процесі виробництва, так і планово для перевірки функціонування.

Валідація аналітичної методики – це експериментальний доказ того, що методика придатна для розв'язання поставлених завдань.

Усі методики і випробування, включені до ДФУ, є валідованими і потребують проведення тільки верифікації (перевірки). Якщо аналітичні методи, що використовуються, не включені до ДФУ, Європейської Фармакопеї, чи до інших визнаних стандартів, то вони мають пройти валідацію. Придатність усіх методів випробувань, що використовуються, слід верифікувати в реальних умовах застосування та документувати.

Мета валідації аналітичної методики полягає в демонстрації того, що вона придатна для свого передбачуваного застосування. Набір досліджуваних валідаційних характеристик залежить від призначення аналітичної методики.

Типові валідаційні характеристики:

- правильність;

- прецизійність;
- збіжність;
- внутрішньолабораторна прецизійність;
- специфічність;
- межа виявлення;
- межа кількісного визначення;
- лінійність;
- діапазон застосування.

Специфічність (specificity) — здатність однозначно оцінювати аналізовану речовину в присутності інших компонентів, які можуть бути в зразку. Це можуть бути домішки, продукти розкладання, допоміжні р-ни тощо.

Лінійність (linearity) — це здатність методики (у межах діапазону застосування) давати величини, прямо пропорційні концентрації (кількості) аналізованої речовини в зразку.

Діапазоном застосування (range) аналітичної методики є інтервал між мінімальною і максимальною концентраціями (кількостями) аналізованої речовини в зразку (включно з цими концентраціями), для якого показано, що аналітична методика має потрібну прецизійність, правильність і лінійність.

Робасність (robustness) — це міра здатності аналітичної методики не зазнавати впливу малих задаваних (контрольованих) аналітиком змін в умовах виконання методики. Робасність є показником надійності методики під час її використання у звичайних умовах.

Повторне проведення валідації може бути потрібне в таких випадках:

- зміна в синтезі лікарської субстанції;
- зміна в складі готового лікарського засобу;
- зміна в аналітичній методиці.

Тестовий контроль

1. Відповідно до правил належної виробничої практики, нові аналітичні методики випробування, які використовують для здійснення контролю якості лікарських засобів, повинні пройти:

- A. Випробуваний термін
- B. Державну реєстрацію
- C. Ліцензування
- D. Анкетне оцінювання
- E. **Валідацію**

2. Аналітична методика для лікарської субстанції не потребує повторного проведення валідації у випадку:

- A. Зміни у синтезі та в аналітичній методиці
- B. Будь-якої зміни в аналітичній методиці для цієї субстанції
- C. Зміни у синтезі субстанції
- D. **Відтворення фармакопейної методики**
- E. Зміна в методиці кількісного визначення

3. У якому випадку необхідне повторне проведення валідації методики?

- A. Закінчення терміну реєстрації лікарського засобу
- B. **Зміна у складі готового лікарського засобу**
- C. Зміна упаковки лікарського засобу
- D. Зміна назви лікарського засобу
- E. Зміна терміну придатності лікарського засобу

4. Як називається валідаційна характеристика, яка доводить придатність методики ідентифікувати дану речовину в присутності інших?

- A. **Специфічність**
- B. Внутрішньолaborаторна точність
- C. Робастність
- D. Лінійність
- E. Діапазон застосування

ОСНОВИ ТЕХНІКИ БЕЗПЕКИ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ

1. Санітарно-протиепідемічний режим аптечних закладів

Загальні санітарно-гігієнічні вимоги до прибирання приміщень, догляду за устаткуванням аптечних закладів

1. Приміщення аптечних закладів підлягають вологому прибиранню із застосуванням мийних і дезінфекційних засобів. Сухе прибирання категорично забороняється.

2. Для обробки приміщень та догляду за устаткуванням використовують дезінфекційні засоби, що зареєстровані в Україні та дозволені до застосування МОЗ України.

3. Підлогу миють не рідше 1 разу за зміну, а стіни і двері - не рідше 1 разу тиждень із застосуванням дезінфекційних засобів. Стелю 1 раз на місяць очищають від пилу вологим способом.

4. Віконне скло, рами і простір між ними миють не рідше 1 разу на місяць. При цьому ззовні вікна миють тільки в теплу пору року.

5. Устаткування приміщень аптечних закладів ззовні прибирають кожного дня, шафи для медикаментів у приміщеннях зберігання лікарських засобів (матеріальні кімнати) зсередини прибирають у міру потреби, але не рідше 1 разу на тиждень.

6. Раковини для миття рук і санітарні вузли чистять і дезінфікують кожного дня.

7. У разі необхідності, прибирання приміщень і устаткування проводяться частіше.

8. Для проведення вологого прибирання або дезінфекції необхідно мати дві ємкості, які маркують "1" і "2". Ємкість "1" заповнюють мийним або дезінфекційним розчином, ємкість "2" - чистою водопровідною водою.

Мийний або дезінфекційний засіб змінюють відповідно до інструкції із застосування, воду в ємкості "2" змінюють у міру забруднення, але не рідше ніж після обробки 60 кв. м поверхні.

9. Для прибирання різних приміщень (зал обслуговування населення, виробничі приміщення, санітарні вузли) виділяється окремий інвентар (відра, тази, щітки, ганчір'я тощо), що маркується і використовується чітко за призначенням. Зберігання його здійснюється в спеціально визначеному місці (кімната, шафа тощо) окремо.

10. Серветки, що призначаються для прибирання виробничого устаткування, після дезінфекції і сушіння зберігають в чистій промаркованій щільно закритій тарі.

11. Санітарний день проводиться 1 раз на місяць. Окрім ретельного прибирання в санітарні дні може проводитися дрібний поточний ремонт, дезінсекційні та дератизаційні заходи.

Тестовий контроль

1. Приміщення аптечних закладів підлягають вологому прибиранню із застосуванням мийних та дезінфікуючих засобів. Як часто повинен проводитися в аптеці санітарний день?

- A. 1 раз у 3 дні
- B. 1 раз на місяць**
- C. 1 раз у 10 днів
- D. 1 раз у 5 днів
- E. 1 раз на тиждень

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Нормативно-законодавчі документи:

1. Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів [Електронний ресурс] : Постанова КМУ від 03 лютого 2010 року № 260. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/260-2010-%D0%BF#Text>
2. Лікарські засоби. Валідація процесів [Електронний ресурс] : Настанова 42-3.5:2016. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-5-2016/>
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%A1%D0%A2-%D0%9D-%D0%9C%D0%9E%D0%97%D0%A3-42-4.0_2020.pdf
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. Належна регуляторна практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013. – Режим доступу: <https://gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42112013.pdf>
6. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Київ, МОЗ України, 2011. – 36 с.
7. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004. – Київ, МОЗ України, 2004. – 22 с.
8. Національна стандартизація. Стандартизація та суміжні види діяльності [Електронний ресурс] : Державний стандарти України ДСТУ 1.1:2015 (ISO/IEC Guide 2:2004, MOD). – Режим доступу: http://online.budstandart.com.ua/catalog/doc-page?id_doc=65662

9. Порядок проведення спеціально уповноваженим органом з питань ліцензування планових та позапланових перевірок додержання органами ліцензування вимог законодавства у сфері ліцензування [Електронний ресурс] : Постанова Кабінету міністрів України від 16.03.2016 р. № 182. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/182-2016-%D0%BF>

10. Про затвердження Державної стратегії реалізації державної політики забезпечення населення лікарськими засобами на період до 2025 року [Електронний ресурс]: Постанова КМУ від 05.12.2018 р. № 1022. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1022-2018-%D0%BF>

11. Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів [Електронний ресурс] : Наказ Міністерства охорони здоров'я України №275 від 15.05.2006 р. – Режим доступу : <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0642-06/conv>

12. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) [Електронний ресурс] : Постанова КМУ від від 30 листопада 2016 року № 929. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>

13. Про затвердження Положення про Державну службу України з лікарських засобів та контролю за наркотиками [Електронний ресурс] : Постанова КМУ від 12 серпня 2015 року № 647. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/647-2015-п>

14. Про затвердження Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 22 листопада 2011 року № 809. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0126-12>

15. Про затвердження Порядку здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну [Електронний ресурс] : Постанова

КМУ від 14 вересня 2005 року № 902 – Режим доступу:
<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/902-2005-%D0%BF#Text>

16. Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 29 вересня 2014 року № 677. – Режим доступу:
<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>

17. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 17 жовтня 2012 року № 812. – Режим доступу:
<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

18. Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 16 грудня 2003 року № 584. – Режим доступу:
<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04#Text>

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

20. Про ліцензування видів господарської діяльності [Електронний ресурс] : Закон України від 02.03.2015 № 222-VIII – Режим доступу:
<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/222-19>

21. Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності [Електронний ресурс] : Закон України від 05.04.2007 № 877-V. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/877-16>

22. Про стандартизацію [Електронний ресурс] : Закон України від 05.06.2014 № 1315-VII. – Режим доступу:
<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/1315-18>

Основна:

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.
6. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 416 с.
7. Фармацевтична хімія : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П.О.Безуглий, І. С. Гриценко, І. В. Українець [та ін.]; за заг. ред. П. О. Безуглого. – Вид. 2-ге, випр., доопрац. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 560 с.
8. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, І. С. Гриценко [та ін.] ; за заг. ред. В. А. Георгіянц. – Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013. – 552 с.

Додаткова:

1. Належні практики у фармації : практикум для студ. вищ. мед. і фармац. навч. закл. IV рівнів акредитації. / Н. І. Гудзь [та ін.] ; за ред. Т. Г. Калинюка. – Вінниця : Нова книга, 2013. – 368 с.
2. Салухіна Н. Г. Стандартизація та сертифікація товарів і послуг: Підручник / Н. Г. Салухіна, О. М. Язвінська. — К. : Центр учбової літератури, 2010. — 336 с.
3. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів : навч. посіб. / К. І. Сметаніна. – Вінниця : Нова книга, 2010. – 420 с.
4. Фармацевтичний аналіз лікарських засобів : навчальний посібник до семінарських занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» / Г. Г. Берест, О. К. Єренко, О. О. Малюгіна , І. Ф. Дуюн. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. – 166 с.
5. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. Ради та автор передмови В. П. Черних. – К.: Морион, 2005. – 848 с.

