

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Кафедра фармакогнозії, фармхімії і технології ліків  
Кафедра фармацевтичної хімії

# ***ЯКІСТЬ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА СЕРТИФІКАЦІЯ ЛІКІВ***

*Навчально-методичний посібник  
для слухачів курсів спеціалізації провізорів за фахом  
«Організація і управління фармацією»*

Видання друге, перероблене і доповнене

ЗАПОРІЖЖЯ  
2016

Автори:

Черковська Л.Г., Авраменко М.О., Скорина Д.Ю., Берест Г.Г.,  
Шарапова Т.А., Малюгіна О.О.

Рецензенти:

- Ø Професор кафедри біологічної хімії,  
доктор фармацевтичних наук, професор *Романенко М.І.*
  
- Ø Професор кафедри клічної фармації, фармакотерапії та УЕФ,  
доктор фармацевтичних наук, доцент *Бушуєва І.В.*

Посібник призначений для використання у навчальному процесі слухачами курсів спеціалізації провізорів за фахом «Організація і управління фармацією» із дисципліни «Якість, стандартизація та сертифікація ліків». Посібник перероблений у зв'язку зі зміною робочого навчального плану та робочої програми дисципліни. Інформаційний матеріал доповнений новими відомостями за темами, що розглядаються, оновлені тестові завдання та літературні джерела.

Навчально-методичний посібник розглянутий та затверджений:  
на засіданні кафедри фармакогнозії, фармхімії і технології ліків  
(протокол № 17 від 14.04. 2016 р.)  
цикловою методичною комісією фармацевтичних дисциплін  
(протокол № 8 від 15.04. 2016 р.)  
Центральною методичною радою ЗДМУ  
(протокол № 5 від 02.06. 2016 р.)

# ЗМІСТ

ВСТУП .....	4
1. КРИТЕРІЇ ЯКОСТІ ЛІКІВ. ДЕРЖАВНИЙ КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ .....	5
2. МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ.	8
3. СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ. ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ – ГОЛОВНИЙ СТАНДАРТ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ...	10
4. ДЕРЖАВНА СИСТЕМА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ФУНКЦІЇ ТА ПОВНОВАЖЕННЯ.....	17
5. СУЧАСНА НОРМАТИВНО-ПРАВОВА БАЗА ЩОДО ПИТАНЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ .....	20
6. ВНУТРІШНІЙ ПОРЯДОК ОБІГУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДАХ. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ ВХІДНОГО КОНТРОЛЮ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	26
7. КОНТРОЛЬ І СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ХІМІЧНИМИ МЕТОДАМИ. ІДЕНТИФІКАЦІЯ, ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН.....	33
8. ПРАВИЛА ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ) ТА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕКАХ .....	66
ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН ЛЕКЦІЙ.....	78
ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН СЕМІНАРСЬКИХ ЗАНЯТЬ .....	78
ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ .....	78
МЕТОДИЧНІ РОЗРОБКИ ДО СЕМІНАРСЬКИХ ЗАНЯТЬ.....	79
МЕТОДИЧНІ РОЗРОБКИ ДО САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ .....	93
ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПІДСУМКОВОЇ ПЕРЕВІРКИ РІВНЯ ЗНАТЬ СЛУХАЧІВ КУРСІВ СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ ПРОВІЗОРІВ.....	93
ЕКЗАМЕНАЦІЙНІ ПИТАННЯ .....	110
КОДИ ПРАВИЛЬНИХ ВІДПОВІДЕЙ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ.....	114
ЛІТЕРАТУРА .....	115

## ВСТУП

Одним з елементів багатоступеневої безперервної фармацевтичної освіти є післядипломне навчання, мета якого полягає у поетапному поповненні та поновленні професійних знань і вмінь протягом усього періоду трудової діяльності фахівця. Важливим компонентом післядипломного навчання фармацевтичних фахівців є спеціалізація провізорів, яка передбачає набуття особою здатності виконувати окремі завдання та обов'язки, що мають особливості, в межах певної спеціальності.

Поряд із тим, розвиток фармацевтичної галузі відповідно до європейських стандартів ставить нові завдання у підготовці висококваліфікованих фахівців, які мають володіти комплексними знаннями та навичками щодо забезпечення якості ліків. Адже лікарські засоби – особливий продукт виробництва, що відрізняється від будь-якої іншої продукції тим, що вони призначені для приймання хворими людьми з певними патологічними відхиленнями від норми та ослабленими функціями організму. Крім того, рівень якості лікарських засобів у більшості випадків не може бути визначений споживачем. Цей обов'язок покладений на фахівців, що працюють у фармацевтичній галузі та органах державного контролю лікарських засобів. У зв'язку з цим, до якості лікарських засобів висуваються надзвичайно суворі вимоги. Відповідно, спеціалізація провізорів має сприяти підвищенню їх обізнаності у нових напрямках та аспектах фармацевтичної діяльності, зокрема у сфері стандартизації, сертифікації та контролю якості лікарських засобів, що дозволить більш компетентно вирішувати фахові завдання в галузі забезпечення населення, а також лікувально-профілактичних закладів якісними та ефективними лікарськими засобами.

Завданням дисципліни «Якість, стандартизація та сертифікація ліків» в системі післядипломної фармацевтичної освіти під час спеціалізації провізорів є поглиблення професійних знань, умінь та практичних навиків, необхідних спеціалістам для проведення самостійної діяльності за фахом в галузі організації системи забезпечення лікарськими засобами і прийняття правильних керівних рішень у відповідності з сучасними досягненнями і вимогами світової фармації.

## 1. КРИТЕРІЇ ЯКОСТІ ЛІКІВ. ДЕРЖАВНИЙ КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**Якість лікарського засобу** – це сукупність властивостей, які надають лікарському засобу (ЛЗ) здатність задовольняти потреби споживачів відповідно до свого призначення і відповідати вимогам, встановленим законодавством. Тобто, поняття якості має як суб'єктивну («задовольняти потреби споживачів»), так і об'єктивну («відповідати вимогам, встановленим законодавством») складові.

Лікарські засоби мають задовольняти потреби охорони здоров'я у діагностиці, лікуванні та профілактиці тих чи інших захворювань. *Критерії якості* лікарських засобів встановлені Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) і включають наступні обов'язкові елементи:

- ефективність;
- безпечність застосування;
- значна перевага перед відомими, близькими за дією лікарськими засобами, які вже застосовуються у лікувальній практиці (для нових ЛЗ);
- ідентифікація та кількісний вміст інгредієнтів;
- відсутність домішок (ступінь чистоти);
- активність і стабільність хімічного складу;
- стійкість при зберіганні;
- обґрунтована вартість (ціна).

Якість лікарського засобу закладається в процесі науково-дослідних і проектно-конструкторських робіт, на етапах впровадження препарату у медичну практику і промислове виробництво. У подальшому лікарський засіб підлягає контролю на доброякісність, який здійснюється у двох напрямках, а саме: шляхом оцінки якості і шляхом гарантування якості.

Оскільки неможливо проконтролювати кожен одиницю лікарського засобу, особливого значення набувають забезпечення та контроль якості, які є взаємопов'язаними частинами системи управління якістю.

**Забезпечення якості ліків** – це широко розповсюджена концепція, що включає комплекс заходів, які впливають на якість готового продукту та гарантують відповідність його вимогам нормативної документації. Із фармацевтичних позицій – гарантують відповідність якості лікарських засобів їх призначенню.

Система забезпечення якості лікарського засобу передбачає чіткі правила та процедури. При цьому за основну мету ставиться досягнення високого ступеня гарантії відповідності якості лікарського засобу його призначенню, відповідно до основної мети системи охорони здоров'я – забезпечення населення лікарськими засобами, ефективними, безпечними для здоров'я і такими, що відповідають встановленим стандартам якості.

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

#### Основні вимоги до контролю якості

- Ø Наявність належних *засобів* для здійснення контролю.
- Ø Кваліфікований *персонал*, на який покладена функція здійснення контролю якості.
- Ø Затверджені *методики* для відбору проб, контролю і випробування вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції.
- Ø Контроль *чинників навколишнього середовища*, які здатні впливати на результати випробувань (при необхідності).
- Ø Методи випробування мають пройти *валідацію*.
- Ø Мають бути складені *протоколи*, які документально підтверджують, що всі необхідні заходи щодо відбору проб, контролю та методик випробу-

вання дійсно проведені. Протоколи, складені за результатами контролю й випробувань матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, повинні бути офіційно зіставлені з вимогами специфікацій.

Ø Перевірка готової продукції на *відповідність реєстраційному досьє* (активні інгредієнти, допоміжні речовини, необхідна чистота, контейнери (упаковка), маркування).

Ø Жодна серія готової продукції не може бути дозволена для продажу або постачання до того як *уповноважена особа* засвідчить її відповідність вимогам реєстраційного досьє та ліцензії на виробництво.

Ø Необхідно зберігати достатню кількість *контрольних зразків* вихідної сировини і препаратів, що дозволяє проводити випробування продукції в процесі зберігання (при необхідності); препарат слід зберігати в остаточній упаковці, крім винятково великих упаковок.

Висока якість ліків не є самоціллю. Причина постійно зростаючих вимог до забезпечення якості при їх розробці, дослідженнях, виробництві та розповсюдженні зумовлена тим, що якість безпосередньо пов'язана з безпекою та ефективністю препаратів і, відповідно, зі здоров'ям і безпекою кожного окремого пацієнта і суспільства в цілому. Вона не може бути оцінена тільки випробуванням готової продукції в лабораторіях з контролю якості. Контроль якості не обмежується лабораторними роботами, він має бути включеним до прийняття усіх рішень, які стосуються якості продукції. Так, наприклад, поганий виробничий контроль може стати причиною виробництва та випуску в продаж нестерильних і пірогенних ліків для парентерального застосування, препаратів з підвищеною дозою сильнодіючої лікарської речовини або з субстанціями, які не відповідають вказаним на маркуванні, а також лікарських засобів з неоднорідністю дозування і в одній, і в різних серіях. Усе це може негативно подіяти на пацієнта, аж до летального результату.

Таким чином, якість ЛЗ досягається шляхом суворого дотримання принципів забезпечення якості від розробки до виробництва і потім підтримується в мережі розподілу за допомогою засобів системи контролю якості.

## 2. МІЖНАРОДНИЙ ДОСВІД УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ У ФАРМАЦЕВТИЧНІЙ ГАЛУЗІ

Фундаментальними елементами системи стандартизації та забезпечення якості лікарських засобів, що мають міжнародне визнання, є концепція належних практик.

Вперше ідея управління якістю була реалізована Управлінням з контролю якості харчових продуктів та ліків (FDA) США у 1938 р. З часом подібні програми з'явилися і у інших країнах. Згодом сформувалися та стали загальноживаними стандарти якості ІСО, а на базі них виникли галузеві стандарти належних практик. Перші стандарти GMP були опубліковані у 1963 р. З 1969 р. ВООЗ предписує усім странам застосовувати стандарти GMP.

У Євросоюзі завдання регуляції якості ліків покладає на Європейське агентство лікарських засобів (EMA/EMEA). Також свою версію стандартів належних практик має ВООЗ. Міжнародна конференція з стандартизації вимог у фармацевтиці (ICH) створена з метою зближення вимог належних практик у різних країнах. Також певними належними практиками опікується Міжнародна система співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S). Усі стандарти належних практик, не залежно від організації-розробника, близькі за змістом та вимогами.

*Належні практики* представляють собою сукупність стандартів, серед яких у фармацевтичній галузі найважливіше значення мають наступні:

- Ø належна лабораторна практика (*Good Laboratory Practice – GLP*);
- Ø належна клінічна практика (*Good Clinical Practice – GCP*);
- Ø належна виробнича практика (*Good Manufacturing Practice – GMP*);
- Ø належна практика дистрибуції (*Good Distribution Practice – GDP*);
- Ø належна фармацевтична практика (*Good Pharmacy Practice – GPP*);
- Ø належна практика зберігання (*Good Storage Practice – GSP*);
- Ø належна практика вирощування рослинної сировини (*Good Agriculture Practice – GAP*);



Ø належна практика для національних лабораторій з контролю якості лікарських засобів (*Good Practice for National Pharmaceutical Control Laboratories – GPCL*).

З метою скорочення, комплекс стандартів Належних практик позначають аббревіатурою GXP, де літеру X може замінити будь-яка інша відповідна літера, наприклад, A, B, C тощо.

Вимоги GXP охоплюють усі етапи життєвого циклу лікарського засобу від моменту його розробки та доклінічних випробувань (GLP) і до моменту реалізації кінцевому споживачу (GPP). Окрім цього, існує ряд «практик», які стосуються одразу декількох етапів життєвого циклу. Так, наприклад, вимоги належної практики зберігання лікарських засобів (GSP) охоплюють такі етапи життєвого циклу лікарського засобу, як виробництво, оптова та роздрібна реалізація. У загальному, дотримання вимог GXP на кожному з етапів гарантує, що споживач одержує якісний та ефективний препарат.

**Належна лабораторна практика** – 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 клінічна практика** – сукупність правил з планування, виконання, контролю, оцінки і документування клінічних випробувань лікарських засобів, додержання яких забезпечує точність отриманих даних, захист прав осіб, які беруть участь у випробуваннях, конфіденційність даних про цих осіб.

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

**Належна аптечна (фармацевтична) практика** – 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 практика зберігання** – 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 вирощування рослинної сировини** – сукупність правил і вимог до вирощування та заготівлі рослинної сировини, яка використовується для виділення лікарських речовин, одержання лікарських засобів рослинного походження (фітопрепаратів) та інших лікарських форм.

**Належна практика для національних лабораторій з контролю якості лікарських засобів** – сукупність правил і вимог до роботи національних лабораторій з контролю якості лікарських засобів, що забезпечують надійність, достовірність, а також правильну оцінку результатів випробувань та висновків про відповідність якості лікарських засобів вимогам специфікацій

Отже, ключові стандарти комплексу належних практик, що застосовуються у фармацевтичній галузі, стають дієвим інструментом у системі стандартизації та забезпеченні якості лікарських засобів.

### **3. СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ. ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ – ГОЛОВНИЙ СТАНДАРТ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ**

Якість лікарських препаратів перебуває у прямій залежності від якості вихідних сировини, матеріалів, способу й умов виготовлення ліків. Тому,

здійснюючи контроль за їх виробництвом, держава встановлює однакові вимоги і спеціальні норми якості до лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів, тобто застосовуються засоби стандартизації.

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

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

*Основними завданнями* стандартизації є:

- встановлення однакових вимог до якості вихідних матеріалів, напівфабрикатів, що необхідні для виготовлення кінцевої продукції;
- застосування однакових правил виробництва;
- застосування однакової системи показників якості готової продукції, методів її випробування і контролю;
- застосування необхідного рівня надійності продукції при тривалому зберіганні.

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

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

Стандарти ґрунтуються на узагальнених досягненнях науки, техніки, практичного досвіду і спрямовані на досягнення оптимальної користі для су-

спільства. Залежно від того, яка організація стандартизації (міжнародна, регіональна чи національна) приймає стандарти, вони відповідно поділяються на міжнародні, регіональні і національні. За сферою дії стандарти поділяють на державні (ДСТ), галузеві (ОСТ), республіканські (РСТ) і стандарти підприємств (СТП). Наприклад, стандарти, що поширюються на лікарські засоби, є галузевими і затверджуються Міністерством охорони здоров'я. Порядок їх розробки регламентується ОСТ 42У-1-92 «Порядок розробки, узгодження і затвердження нормативно-технічної документації на лікарські засоби і лікарську сировину». Стандарти періодично переглядаються і оновлюються з урахуванням сучасних досягнень науки і техніки.

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

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

Стандартизація фармацевтичної продукції є невід'ємною складовою суспільного виробництва і одночасно створює ефективний механізм управління якістю та номенклатурою фармацевтичної продукції. Основний принцип

цього зв'язку полягає в тому, що стандартизація фармацевтичної продукції є нормативно-технічною основою виробництва фармацевтичної продукції, її сертифікації та каталогізації, і саме вона об'єднує їх можливості у комплексний механізм управління якістю і номенклатурою фармацевтичної продукції.

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

Інформаційна база даних про якість і номенклатуру продукції, тобто результати сертифікації й каталогізації, допомагають виявленню об'єктів стандартизації, вдосконаленню фонду стандартів та вміщених у них вимог.

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

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

Важливими результатами діяльності зі стандартизації є підвищення ступеня відповідності продукції, процесів та послуг їх функціональному призначенню, усунення бар'єрів у торгівлі та сприяння науково-технічній та економічній співпраці.

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

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

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

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

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

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

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

Наказом МОЗ України № 471 від 14.09.2005 р. введено в дію основний стандарт системи стандартизації фармацевтичної продукції СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення», розроблений Державним науковим центром лікарських засобів. Ос-

новною метою впровадження даного стандарту в практику є встановлення в Україні вимог до впровадження європейської системи стандартизації фармацевтичної продукції та правила її функціонування.

Отже, система і правила стандартизації повинні вирішуватись на державному рівні як такі, що мають соціальне та економічне значення. Без системи стандартизації та правил її функціонування не можуть бути дотримані принципи стандартизації, зокрема відкритість та прозорість процедур розробки і прийняття стандартів.

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

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

Україна – перша серед країн колишнього СРСР, яка розробила і ввела в дію свою національну Фармакопею. ДФУ 1-го видання (ДФУ 1) введена в дію з 1 жовтня 2001 р. За період 2001–2011 рр. Фармакопейний центр розробив і видав 4 доповнення до ДФУ 1-го видання українською та російською мовами.

З 18.03.2013 Україна є постійним членом Європейської Фармакопеї (ЄФ). ДФУ 2.0 є першою Державною Фармакопеею України в цьому статусі.

У процесі роботи над другим виданням Державної фармакопеї України були переглянуті та актуалізовані відповідно до чинної редакції ЄФ усі статті ДФУ 1.0 та її доповнень. Також було розроблено понад 300 нових статей, гармонізованих з ЄФ, серед яких зокрема 125 національних монографій на готові

лікарські засоби, значні національні частини та суто національні монографії на лікарську рослинну сировину та лікарські рослинні засоби, національні статті на лікарські засоби, виготовлені в аптеках, загальна стаття на дієтичні добавки

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

Важливим показником якості ліків є їх мікробіологічна чистота. Мікробне забруднення суттєво впливає на якість ліків і змінює стабільність та ефективність препарату, загрожує здоров'ю людини (спричинює різноманітні інфекційні захворювання). Визначення граничнодопустимих рівнів мікробного забруднення в субстанціях, допоміжних речовинах і готових лікарських формах регламентується відповідними розділами ДФУ. У лікарських засобах визначають загальне число життєздатних бактерій та грибів і проводять дослідження на наявність патогенної мікрофлори. Суттєвий вплив на мікробіологічні показники готових лікарських форм має рівень мікроорганізмів в субстанціях і допоміжних речовинах.

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



Передбачається, що у розробці як доповнень до ДФУ 2.0, так і наступних видань ДФУ, й надалі буде приділятися значна увага фармакопейним стандартам на готові лікарські засоби, лікарську рослину сировину, лікарські рослинні засоби, лікарські засоби, виготовлені в аптеках та дієтичні добавки.

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

#### **4. ДЕРЖАВНА СИСТЕМА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ФУНКЦІЇ ТА ПОВНОВАЖЕННЯ**

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

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

засобів шляхом застосування відповідних процедур контролю на всіх етапах обігу препарату.

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

Згідно з чинним законодавством України, спеціальним органом державного контролю якості лікарських засобів є ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (Держлікслужба України).

Держлікслужба України входить до системи органів виконавчої влади у галузі охорони здоров'я та утворена для забезпечення реалізації державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, що перебувають в обігу та/або застосовуються у сфері охорони здоров'я, дозволені до реалізації в аптечних закладах і їх структурних підрозділах, а також ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами.

Основними завданнями Держлікслужби України є:

Ø внесення пропозицій щодо формування державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, медичних виробів, а також ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами;

Ø реалізація державної політики у сфері державного контролю якості та безпеки лікарських засобів і медичних виробів;

Ø ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами.

Держлікслужба України здійснює свої повноваження безпосередньо та через *територіальні органи* – Державні служби з лікарських засобів в областях, місті Києві. Начальники державних служб з лікарських засобів є одночасно головними державними інспекторами, а їх заступники – відповідно заступниками головних державних інспекторів з контролю якості лікарських засобів на відповідній території.

***Політика якості Державної служби України з лікарських засобів*** спрямована на задоволення потреби пацієнтів у безпечних, ефективних, якісних лікарських засобах та медичних výroбах шляхом:

- внесення пропозицій щодо формування державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, медичних виробів, а також ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами;

- реалізації державної політики у сфері державного контролю якості та безпеки лікарських засобів і медичних виробів;

- ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами;

- сприяння та зміцнення міжнародного співробітництва з уповноваженими регуляторними органами та агенціями в сфері контролю обігу лікарських засобів та виробів медичного призначення;

- дотримання вимог законодавства України, нормативних вимог та інших вимог, які Держлікслужба України зобов'язується виконувати;

- сприяння розвитку, гармонізації та застосування належних практик (GXP);

- постійного вдосконалення.

## **5. СУЧАСНА НОРМАТИВНО-ПРАВОВА БАЗА ЩОДО ПИТАНЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ**

Питання забезпечення якості складне і багатогранне. Якість – це споживча категорія, сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти потреби споживачів відповідно до свого призначення і відповідати вимогам, встановленим законодавством. Тобто, поняття якості має як суб'єктивну («задовольняти потреби споживачів»), так і об'єктивну («відповідати вимогам, встановленим законодавством») складові. Тому забезпечення якості може бути реалізоване як прямо (вимоги до хімічного складу та активності лікарського засобу), так і опосередковано (через вимоги до умов зберігання, кваліфікації персоналу та ін).

Питання якості лікарських засобів в Україні регламентують:

1. Державна фармакопея України.

2. Закони України:

Ø Закон України «Про лікарські засоби» від 4 квітня 1996 р №123/96-ВР; регулює правовідносини, пов'язані зі створенням, реєстрацією, виробництвом, контролем якості та реалізацією лікарських засобів, визначає права та обов'язки підприємств, установ, організацій і громадян, а також повноваження у цій сфері органів виконавчої влади і посадових осіб. Законодавство про лікарські засоби складається з цього Закону та інших актів законодавства, прийнятих відповідно до нього.

Ø Закон України «Про захист прав споживачів»

3. Настанови належних практик

Ø Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання. СТ-Н МОЗУ42-5.1:2011». Установлює правила (вимоги) належної практики зберігання лікарських засобів для людини та застосовна для управління належним зберіганням лікарських засобів для людини при їх виробництві, оптовій та роздрібній реалізації.

Ø Настанова «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014». Цю настанову застосовують для організації належної дистрибуції ЛЗ та побудови системи якості підприємствами оптової торгівлі, включаючи такі, що виробляють ЛЗ, а також для проектування, будівництва, реконструкції та технічного переоснащення підприємств оптової торгівлі та підприємств-виробників лікарських засобів.

Ø Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015». Ця настанова встановлює положення належної виробничої практики лікарських засобів для людини, включаючи діючі речовини, що використовують-ся в складі лікарських препаратів. Ця настанова застосовна до виробництва лікарських засобів, що виробляються в Україні для продажу на внутрішньому ринку та з метою експорту, а також до лікарських засобів, що імпортуються в Україну.

Ø Настанова «Лікарські засоби. Належна клінічна практика. СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008». Розповсюджується на всі види лікарських засобів для людини та встановлює загальні вимоги до планування, організації, проведення та документального оформлення результатів клінічних випробувань лікарських засобів для людини.

Ø Настанова «Лікарські засоби. Належна регуляторна практика. СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013». Призначена для забезпечення належних, гармонізованих з законодавством ЄС, підходів до нормативно-правового регулювання у сфері обігу лікарських засобів та використання у прийнятті ефективних механізмів регулювання.

Ø Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек. СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015» встановлює положення (принципи і правила) належної аптечної практики (НАП) щодо виготовлення та контролю якості нестерильних екстемпоральних лікарських засобів, які не підлягають офіційній реєстрації відповідно до чинного законодавства і призначені для роздрібною реалізації через аптеки та їх структурні підрозділи.

Ø Настанова «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек. СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015» встановлює положення (принципи і правила) належної аптечної практики щодо виготовлення та контролю якості стерильних і асептичних лікарських засобів, які не підлягають офіційній реєстрації відповідно до чинного законодавства і призначені для роздрібною реалізації через аптеки та їх структурні підрозділи.

#### 4. Накази МОЗ України:

Ø Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.10.2012 р №812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю лікарських засобів в аптеках».

Ø Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.09.2014 р №677 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі».

Ø Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16.03.1993 р. №44 «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення».

Ø Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16.12.2003 року №584 «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах».

Ø Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.11.2011 р. №809 «Про затвердження Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України».

#### 5. Постанови Кабінету Міністрів України

Ø Постанова кабінету Міністрів України від 03.02.2010 р. №259 «Деякі питання діяльності, пов'язаної з торгівлею лікарськими засобами»

Ø Постанова Кабінету Міністрів України від 03.02.2010 р. №260 «Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів»

#### 6. Стандарти ISO 9000 (мають рекомендаційний характер)

Слід зазначити, що велику роль у забезпеченні якості лікарських засобів, що виробляються (виготовляють), реалізуються та застосовуються у за-

кладах охорони здоров'я, відіграють нормативні акти, які безпосередньо не регламентують вимоги якості, але регламентують вимоги до приміщень, обладнання, матеріально-технічного забезпечення та персоналу цих закладів.

Так, нормативно-правові акти, що регламентують санітарно-епідемічний режим закладів охорони здоров'я, забезпечують запобігання забрудненню лікарських засобів сторонніми домішками та пірогенами у процесі виготовлення, а також мікробній контамінації. До цих нормативно-правових актів відносяться такі:

Ø Закон України від 24.02.1994 № 4004-ХІІ «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення»

Ø Закон України від 06.04.2000 № 1645-ІІІ «Про захист населення від інфекційних хвороб»

Ø Наказ Міністерства охорони здоров'я України №275 від 15.05.06 р. «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів».

Особливо слід виділити ряд нормативно-правових актів, що регламентують обіг наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів. Усіма ними керуються працівники закладів охорони здоров'я, у тому числі фармацевтичні працівники, діяльність яких пов'язана з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин та прекурсорів. Це такі нормативно-правові акти, як:

Ø Закон України від 15.02.1995 № 62/95-ВР «Про заходи протидії незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та зловживанню ними»

Ø Закон України від 15.02.1995 № 60/95-ВР «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори»

Ø Постанова Кабінету Міністрів України від 10.10.2007 року № 1203 «Про затвердження гранично допустимої кількості наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, що містяться в препаратах»

Ø Постанова Кабінету Міністрів України від 21.11.2007 року № 1339 «Про реалізацію частини шостої статті 7 Закону України «Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів»

Ø Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.04.2007 року № 202 «Про затвердження переліків наркотичних (психотропних) комбінованих лікарських засобів, що містять малу кількість наркотичних засобів або психотропних речовин і прекурсорів, які підлягають контролю при ввезенні на митну територію України та вивезенні за її межі»

Ø Постанова Кабінету Міністрів України від 13.05.2013 року № 333 «Про затвердження Порядку придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»

Ø Постанова Кабінету Міністрів України від 17.04.2008 року № 366 «Про затвердження Порядку перевезення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів на території України та оформлення необхідних документів»

Ø Постанова Кабінету Міністрів України від 13.04.2011 року № 469 «Деякі питання видачі дозволу на використання об'єктів і приміщень, призначених для провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів»

Ø Наказ МОЗ України від 17.08.2007 року № 490 «Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів»

Ø Наказ МОЗ України від 07.08.2015 року № 494 «Про деякі питання придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»

Ø Постанова Кабінету Міністрів України від 03.06.2009 року № 589 «Про затвердження Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та контролю за їх обігом»



Ø Постанова Кабінету Міністрів України від 06.05.2000 року № 770 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів»

Окремо слід виділити Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.07.2005 р. №360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і вироби медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень».

На перший погляд, ці документи не мають відношення до якості лікарського засобу. Але не слід забувати, що неналежне виписування рецептів може призвести до плутанини, видачі невірної дозування та інших випадків погіршення споживчої якості ліків, які можуть несприятливо вплинути на здоров'я пацієнта. З огляду на особливості лікарських засобів як товару (у тому числі й те, що пацієнт не може самостійно визначити якість лікарського засобу), належне їх виписування має безпосереднє відношення до якості.

Діяльність з виробництва (виготовлення) та розповсюдження лікарських засобів підлягає ліцензуванню. Тому нормативно-правові акти, що регламентують ліцензування, теж можна розглядати як такі, що направлені на забезпечення якості лікарських засобів. Зокрема до таких нормативно-правових актів відноситься Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.10.2011 року № 723 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами», який розроблений відповідно до Законів України "Основи законодавства України про охорону здоров'я", "Про лікарські засоби", "Про ліцензування певних видів господарської діяльності" та встановлюють кваліфікаційні, організаційні, технологічні та інші вимоги для провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами.

Також не слід забувати, що велику роль у забезпеченні якості лікарських засобів грає забезпечення належної кваліфікації працівників, які задіяні на усіх етапах виробництва (виготовлення), зберігання, реалізації та застосування лікарських засобів. Тому варто згадати такий нормативно-правовий акт, як Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12.12.06 №818 «Про вдосконалення атестації провізорів та фармацевтів», який регламентує кваліфікаційні вимоги та підвищення кваліфікації фармацевтичних працівників.

Таким чином, існує велика кількість нормативно-правових актів, що регулюють питання якості лікарських засобів як безпосередньо, так і через забезпечення належних умов виробництва, кваліфікації працівників та інших факторів.

## **6. ВНУТРІШНІЙ ПОРЯДОК ОБІГУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДАХ. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕННЯ ВХІДНОГО КОНТРОЛЮ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Порядок проведення вхідного контролю лікарських засобів на різних етапах розповсюдження та реалізації лікарських засобів визначається згідно Наказу МОЗ України від 29.09.2014 року № 667 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі», розроблений відповідно до Законів України «Про лікарські засоби», «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності» та Положення про Міністерство охорони здоров'я України. Згідно цього наказу:

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

Вхідний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі здійснюється за допомогою візуальних методів уповноваженими

особами суб'єктів господарювання, які мають ліцензії на провадження господарської діяльності з оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами.

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, які не пройшли державний контроль; лікарськими засобами, термін придатності яких минув.

Неякісні лікарські засоби — 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.

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.

Суб'єкт господарювання протягом трьох років повинен зберігати та у разі потреби надавати територіальним органам центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, 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, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, 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, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, про виявлені неякісні лікарські засоби; лікарські засоби, стосовно яких виникла підозра у фальсифікації; фальсифіковані та незареєстровані лікарські засоби, інші дефекти чи невідповідності.

### **Організація проведення вхідного контролю якості лікарських засобів в аптеках (роздрібна торгівля)**

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.

*Уповноважена особа* - фахівець з повною вищою фармацевтичною освітою та стажом 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.

Прізвище уповноваженої особи, контактний телефон та форму зв'язку (телефон, факс, електронна пошта) слід повідомити протягом десятиденного строку після призначення уповноваженої особи територіальному органу центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів.

До компетенції уповноваженої особи належать підготовка та оформлення висновку вхідного контролю якості лікарських засобів з відміткою про передачу їх до реалізації.

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.

*Обов'язки уповноваженої особи щодо вхідного контролю якості ЛЗ у аптеці*

1. Перевіряти лікарські засоби, які надходять в аптеку, і супровідні документи. Обов'язково повинні бути такі супровідні документи:

- накладні (з обов'язковим зазначенням найменування, дозування, лікарської форми, номера серії, терміну придатності, кількості, назви виробника),

- сертифікати якості серії лікарських засобів, висновки про якість ввезених в Україну лікарських засобів (для лікарських засобів іноземного виробництва),

- висновки про відповідність МІБП вимогам державних і державних і міжнародних стандартів (для медичних імунобіологічних препаратів),

- відомості про державну реєстрацію лікарського засобу.

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,

- обліку рішень центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, щодо якості лікарських засобів,

в електронному та/або паперовому вигляді з можливістю термінового формування реєстрів руху лікарських засобів на виконання запитів централь-

ного органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, та його 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 центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, інформацію про виявлені неякісні лікарські засоби; лікарські засоби, стосовно яких виникла підозра у фальсифікації; фальсифіковані та незареєстровані лікарські засоби, інші дефекти чи невідповідності.

6. 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.

7. Вживати заходів, що зазначені в рішеннях центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, щодо якості лікарських засобів.

8. Постійно здійснювати моніторинг умов зберігання лікарських засобів відповідно до вимог інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

9. 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 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 державних і міжнародних стандартів (для медичних імунобіологічних препаратів), завіреними печаткою останнього постачальника.

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 МКЯ, установленим під час його реєстрації в Україні;

Висновок про якість ввезеного в Україну лікарського засобу — виданий територіальним органом центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, 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, що реалізує державну політику у

сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, документ, який засвідчує відповідність серії лікарського засобу вимогам аналітичній нормативній документації/методам контролю якості, установленим під час його реєстрації в Україні.

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 державних і міжнародних стандартів (для медичних імунобіологічних препаратів) у десятиденний строк (якщо інше не передбачено рішенням центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів) подається до територіального органу центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів.

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 центрального ор-



гану виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, 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.

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.

Таким чином, вхідний контроль лікарських засобів здійснює уповноважена особа, призначена наказом керівника суб'єкта господарювання, згідно чинного законодавства.

## **7. КОНТРОЛЬ І СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ХІМІЧНИМИ МЕТОДАМИ. ІДЕНТИФІКАЦІЯ, ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ ТА ОСНОВНІ МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН**

### **Поняття, критерії та особливості фармацевтичного аналізу**

Важливою складовою процесу контролю якості ліків стає *фармацевтичний аналіз*, який являє собою науковий напрям, що вивчає хімічні характеристики, а також підходи до виміру та оцінки властивостей біологічно активних речовин протягом усього життєвого циклу лікарських засобів – від розробки та виробництва до реалізації. На практиці фармацевтичний аналіз реалізується через сукупність методів, які дозволяють контролювати параметри якості ліків на всіх етапах їх існування.

Фармацевтичний аналіз має свої *особливості*, які відрізняють його від інших видів аналітичних досліджень:

- лікарські засоби мають різноманітну хімічну природу (неорганічні, органічні, елементарно-органічні, радіоактивні, полімерні, об'єкти природного походження тощо);
- аналізу підлягають як індивідуальні лікарські речовини, так і їх лікарські форми (порошки, мазі, таблетки тощо), які зазвичай містять допоміжні компоненти;
- до складу ліків можуть входити декілька діючих речовин різної чи навпаки схожої будови;
- діапазон концентрацій аналізуємих речовин досить різноманітний;
- деякі препарати малостійкі та можуть руйнуватися під час зберігання в невідповідних умовах, інколи утворюючи досить токсичні продукти;
- асортимент лікарських засобів, які знаходять застосування в медицині, постійно збільшується;
- до проведення фармацевтичного аналізу висувуються високі вимоги, що пов'язано із необхідністю великої відповідальності за результати аналізу, адже за ними стоїть життя людини, яка буде вживати ліки.

Залежно від поставлених завдань фармацевтичний аналіз включає різні форми контролю якості ліків, серед яких основними є:

- Ø фармакопейний аналіз;
- Ø постадійний контроль якості у процесі виробництва лікарських засобів;
- Ø аналіз якості лікарських засобів в умовах контрольних-аналітичних лабораторій;
- Ø експрес-аналіз в умовах аптеки;
- Ø біофармацевтичний аналіз.

При проведенні фармацевтичного аналізу якість лікарських засобів перевіряється за певними показниками, до головних із яких слід віднести фізичні та фізико-хімічні властивості, ідентифікацію, ступінь чистоти (контроль домішок), визначення кількісного вмісту діючої речовини. Необхідно зазначити, що неможна контролювати якість ліків лише за окремими з цих параметрів, а слід виходити з того, що ці показники взаємопов'язані та відобра-

жають комплексний характер оцінки якості лікарських засобів. Наприклад, температура плавлення та розчинність лікарської речовини можуть бути критеріями як її ідентифікації, так і ступеня чистоти субстанції. Результати випробувань за зазначеними показниками якості мають перевірятися на відповідність існуючим нормативам.

Серед сучасних методів фармацевтичного аналізу необхідно виділити хімічні, фізичні, фізико-хімічні та біологічні. Враховуючи, що асортимент медикаментів постійно зростає та оновлюється, а також з'являються нові наукові концепції виробництва ліків, виникає необхідність постійного вдосконалення існуючих та розробки нових методів аналізу лікарських засобів.

#### Критерії фармацевтичного аналізу

По відношенню до обраного методу дослідження на різних етапах фармацевтичного аналізу в залежності від поставлених завдань мають значення такі критерії, як вибірковість, чутливість, точність, час, витрачений на виконання аналізу, витрачена кількість аналізованого зразку та реактивів.

Вибірковість методу дуже важлива при проведенні аналізу сумішей речовин, оскільки дає можливість отримувати істинні значення для кожного з компонентів. Тільки вибіркові методики аналізу дозволяють визначати вміст основного компонента в присутності продуктів розкладання та інших домішок.

Вимоги до точності та чутливості фармацевтичного аналізу залежать від об'єкту, а також мети дослідження. При визначенні ступеня чистоти ліків використовують методики, що відрізняються високою чутливістю, дозволяють встановлювати мінімальний вміст домішок. При кількісному визначенні ж обирають метод, що відрізняється вибірковістю та високою точністю. Важливо, що при кількісному аналізі чутливість методу не є вирішальним фактором, враховуючи можливість виконання аналізу з великою наважкою речовини. Мірою чутливості реакції є межа виявлення, яка характеризує найменший вміст, при якому за даною методикою можна виявити присутність компонента, що визначається, із заданою довірчою ймовірністю. На чутли-

вість реакцій ідентифікації впливають такі фактори, як об'єми розчинів реагуючих компонентів, концентрації реактивів, рН середовища, температура, тривалість досліду. Із методів фармацевтичного аналізу високою чутливістю відрізняються фізико-хімічні методи дослідження лікарських засобів.

При виконанні постадійного контролю якості в процесі виробництва, а також при проведенні експрес-аналізу в умовах аптеки важливу роль має часовий фактор, який характеризує час, що витрачається на виконання аналізу. Для цього вибирають методи, що дозволяють провести аналіз в найбільш короткі проміжки часу і разом з тим із достатньою точністю.

Термін «точність аналізу» включає одночасно два поняття: відтворюваність та правильність отриманих результатів. Відтворюваність статистично характеризує розсіювання результатів аналізу в порівнянні з середнім значенням. Правильність відображає різницю між дійсним і знайденим вмістом речовини. Правильність результатів визначень характеризують абсолютною помилкою та відносною помилкою (похибкою). Зазначимо, що точність аналізу в кожного методу різна й залежить від багатьох факторів: калібрування вимірювальних приладів, точності відважування або відмірювання, досвідченості аналітика і т.д. Точність результату аналізу не може бути вищою, ніж точність найменш точного вимірювання.

Ще одним важливим критерієм фармацевтичного аналізу має бути його економічність – бажано користуватися методиками із мінімальними витратами аналізованих ліків та реактивів, а також раціонально обирати необхідне обладнання та апаратуру.

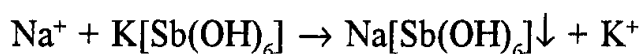
### **Контроль і стандартизація лікарських засобів хімічними методами** ***Хімічні методи ідентифікації лікарських засобів***

Хімічні методи ідентифікації неорганічних лікарських засобів у більшості випадків зводяться до визначення (відкриття) окремих іонів – аніонів та катіонів, що входять до їх складу.

Розглянемо реакції ідентифікації деяких катіонів та аніонів, які найчастіше входять до складу лікарських речовин.

**Натрій** ідентифікують за реакціями:

а) з розчином *калію піроантимонату* (калію гексагідроксостибіату(V)) – утворюється білий осад:



б) з розчином реактиву *метоксифенілоцтової кислоти* – утворюється об'ємний білий кристалічний осад:

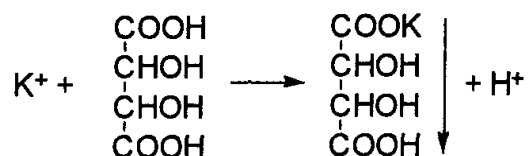


Осад розчиняється при додаванні розчину амоніаку розведеного і не випадає знову при наступному додаванні розчину амонію карбонату.

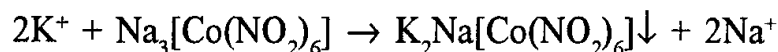
в) сіль натрію, змочена кислотою хлористоводневою розведеною і внесена в *безбарвне полум'я*, забарвлює його у жовтий колір.

**Калій** ідентифікують за реакціями:

а) з розчином *кислоти винної* при охолодженні утворюється білий кристалічний осад:



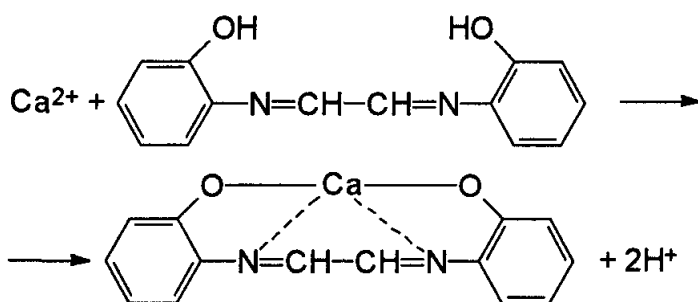
б) при взаємодії з розчином *натрію кобальтинітрату* у присутності кислоти оцтової розведеної – утворюється жовтий або оранжево-жовтий осад:



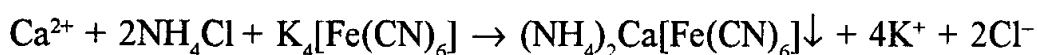
в) сіль калію, внесена у *безбарвне полум'я*, забарвлює його у фіолетовий колір або при розгляданні крізь синє скло – у пурпурово-червоний.

**Кальцій** ідентифікують:

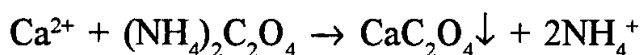
а) з розчином *гліоксальгідроксіанілу* в присутності натрію гідроксиду, натрію карбонату і хлороформу – при струшуванні хлороформний шар набуває червоного забарвлення:



б) з розчином *калію фероціаніду* в середовищі кислоти оцтової у присутності амонію хлориду утворюється білий кристалічний осад:



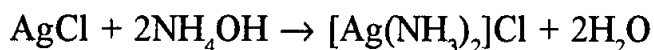
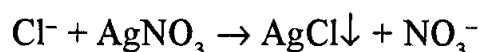
в) з розчином *амонію оксалату* утворюється білий осад, нерозчинний у кислоті оцтовій розведений і розчині амоніаку, розчинний у розведених мінеральних кислотах:



г) сіль кальцію, змочена кислотою хлористоводневою розведеною і внесена у *безбарвне полум'я*, забарвлює його в оранжево-червоний колір.

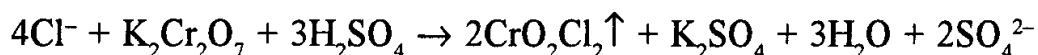
**Хлориди** ідентифікують за реакціями:

а) з розчином *аргентуму нітрату* в присутності кислоти нітратної розведеної утворюється білий сирнистий осад, розчинний у розчині амоніаку:

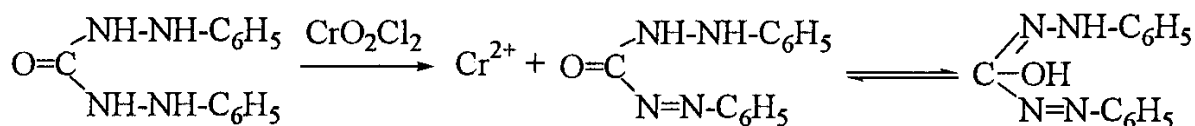


б) реакцією сухої речовини з *калію дихроматом і кислотою сульфатною* – папір, просочений розчином *дифенілкарбазиду*, забарвлюється у фіолетово-червоний колір.

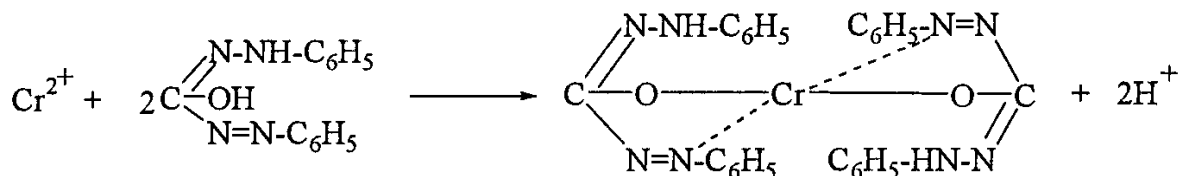
Хлориди взаємодіють з *калію дихроматом* у присутності кислоти сульфатної з утворенням леткої сполуки – хлористого хромілу:



Хлористий хроміл окиснює *дифенілкарбазид* до безбарвного *дифенілкарбазону*:

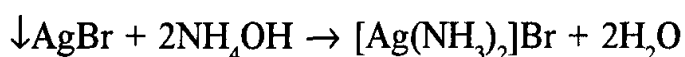
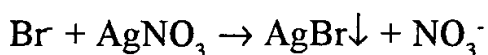


Далі утворюється внутрішньокомплексна сполука фіолетово-червоного кольору:



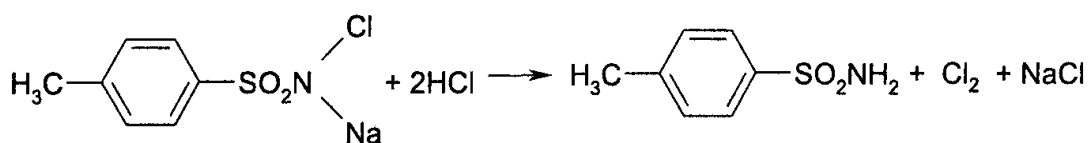
**Броміди** ідентифікують за реакціями:

а) з розчином *аргентуму нітрату* у присутності кислоти нітратної розведеної утворюється жовтуватий сирнистий осад, який повільно розчиняється у розчину амоніаку:



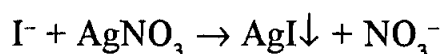
б) із *плюмбуму(IV) оксидом* у присутності кислоти оцтової виділяється бром, який ідентифікують за утворенням бромзаміщеного *фуксину* фіолетового кольору (фуксин забарвлений у червоний колір).

в) з розчином *хлораміну* у присутності кислоти хлористоводневої розведеної і хлороформу утворюється бром, який забарвлює хлороформний шар у жовто-бурий колір:

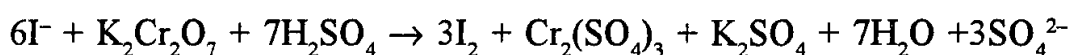


**Йодиди** ідентифікують за реакціями:

а) з розчином *аргентуму нітрату* у присутності кислоти нітратної розведеної утворюється світло-жовтий сирнистий осад, який не розчиняється у розчині амоніаку:

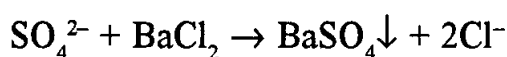


б) з розчином *калію дихромату* в середовищі кислоти сульфатної розведеної у присутності хлороформу утворюється йод, який забарвлює хлороформний шар у фіолетовий або фіолетово-червоний колір:



Сульфати ідентифікують за реакціями:

а) з розчином *барію хлориду* у середовищі кислоти хлористоводневої розведеної утворюється білий осад:

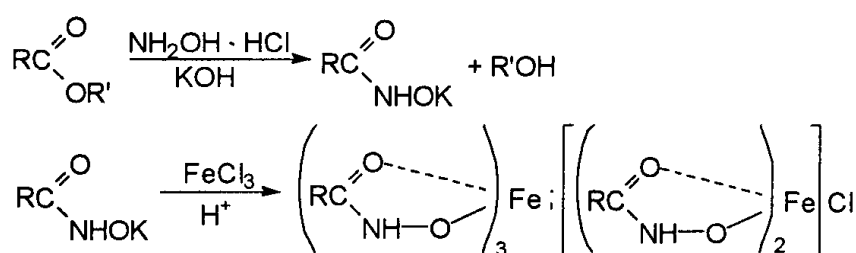


б) сульфати не знебарвлюють *розчин йоду* (на відміну від сульфідів і дитіонітів).

Ідентифікація органічних лікарських засобів відрізняється від аналізу неорганічних сполук. Аналіз лікарських речовин органічної природи зводиться загалом до реакцій, направлених на визначення функціональних груп. Однак, при виборі реакцій для функціонального аналізу необхідно враховувати хімічні властивості та взаємовплив всіх складових частин молекули.

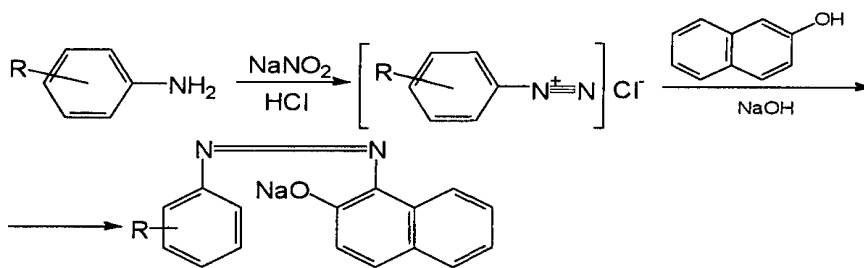
Як приклад розглянемо підходи до ідентифікації лікарських засобів із групи складних ефірів та первинних ароматичних амінів.

Складноефірна група може бути ідентифікована у структурі органічних лікарських засобів за реакцією *утворення гідроксаматів феруму(III)*, які забарвлені в синювато-червоний або червоний колір:



Аміни ароматичні первинні ідентифікують за реакцією з розчином *натрію нітриту* у присутності кислоти хлористоводневої розведеної. При подальшому додаванні розчину β-нафтолу з'являється інтенсивне оранжеве або червоне забарвлення і, як правило, утворюється осад такого ж самого кольору:





Часто до структури органічних лікарських речовин входять, окрім Карбону та Гідрогену, інші елементи – Оксиген, Нітроген, Сульфур, Фосфор тощо. Для відкриття цих елементів у органічній речовині останню піддають попередній *мінералізації* – руйнуванню органічних сполук з утворенням простих неорганічних речовин. Для цього застосовують різні хімічні методи: спалювання, окиснення, сплавлення із лужними металами та лугами тощо. В утворених неорганічних сполуках зазначені елементи визначаються за допомогою стандартних аналітичних реакцій.

### **Хімічні методи випробування лікарських засобів на чистоту**

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

Державна фармакопея України не вимагає абсолютної чистоти лікарського засобу, але допускає в ньому певні домішки в суворо визначених межах. Ця допустима межа визначається фізіологічною дією домішки на організм та впливом її на властивості лікарського засобу. Тому в різних лікарських засобах одні й ті ж домішки допускаються в різних кількостях.

### Джерела та причини появи домішок у лікарських засобах

*У процесі добування лікарських засобів.* Основні джерела домішок – апаратура, вихідна сировина, розчинники та інші речовини, які використовують при одержанні лікарських засобів. Матеріал, з якого виготовлена апаратура (метал, скло), може бути джерелом домішок важких металів та арсену. При недбалому очищенні в лікарських засобах можуть міститися домішки розчинників, волокна тканин або фільтрувального паперу, пісок, азбест тощо, а також залишки кислот і лугів.

Синтетичні лікарські речовини здебільшого містять домішки вихідних, проміжних та побічних продуктів органічного синтезу, а лікарські речовини, які добувають з рослинної та тваринної сировини, нерідко мають домішки сторонніх екстрактивних речовин.

*Внаслідок неправильного зберігання*, коли не були враховані властивості або порушені умови зберігання лікарського засобу, відбувається його розкладання, нерідко з утворенням продуктів, небезпечних для організму. Таким чином, невідповідні умови зберігання можуть бути причиною недоброякісності лікарських засобів.

За своєю природою домішки поділяють на *хімічні* та *механічні*.

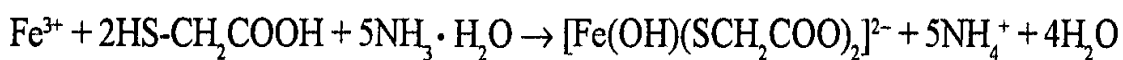
Хімічні домішки за розповсюдженням, в свою чергу, поділяються на *загальні* (можуть бути наявними у більшості препаратів) та *специфічні* (характерні для очного чи групи лікарських засобів).

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.

Для визначення домішок використовують як фізико-хімічні методи, так і хімічні реакції.

При виборі хімічної реакції для випробування на чистоту загальними вимогами є: чутливість реакції в умовах досліду, специфічність, відтворюваність. При визначенні домішок у лікарських засобах здебільшого використовують *найчутливіші реакції*, оскільки домішки якщо й допускаються, то в дуже малих кількостях.

Наприклад, ферум(III) можна виявити декількома реактивами: амонію тіоціанатом  $\text{NH}_4\text{SCN}$ ; калію фероціанідом –  $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ , кислотами тіогліколевою та сульфосаліциловою. Але якщо ферум(III) визначають як домішку, то використовують тіогліколеву кислоту, оскільки за її допомогою можна виявити найменшу кількість іону феруму(III), тобто ця реакція найбільш чутлива:



Для відносної оцінки вмісту домішок у лікарських засобах застосовують еталони. *Еталон* – це зразок, що містить точну кількість домішки, яку визначають. Наявність домішок визначають шляхом порівняння результатів реакцій з розчином еталону та з розчином лікарської речовини після додавання до них однакових кількостей відповідних реактивів.

Оскільки еталонні розчини – це розчини з точно відомою концентрацією того або іншого іона, якісні випробування на домішки набувають кількісного значення. Тобто можна сказати не тільки, чи є домішка, але й яка її відносна кількість. Але слід пам'ятати, що еталонні розчини використовують тільки тоді, коли визначають домішки, наявність яких допускається монографією певній кількості (допустимі). У тому випадку, коли у відповідній монографії вказано, що лікарський засіб не повинен давати реакцію на ту чи іншу домішку (недопустима домішка), до порівняння з еталоном не вдаються.

Державна фармакопея України при випробуванні лікарського засобу на наявність специфічних домішок хімічними методами дає докладні описи умов проведення відповідних реакцій. У тих випадках, коли домішка, що визначається, зустрічається в багатьох лікарських засобах (хлориди, сульфати, солі амонію, важкі метали тощо), у монографії не наводиться методика визначення цієї домішки, а тільки зазначається допустима її межа в лікарській речовині. Методики визначення таких домішок наведені у відповідній загальній статті «Випробування на граничний вміст домішок».

### **Хімічні методи кількісного визначення лікарських засобів**

Кількісний аналіз лікарських засобів є неодмінною складовою фармацевтичного аналізу. При цьому для проведення кількісного визначення вмісту лікарських засобів у фармацевтичному аналізі досить широко застосовуються різні хімічні методи.

Гравіметричний аналіз – метод кількісного визначення, заснований на точному вимірюванні маси досліджуваного компонента, виділеного в хімічно чистому стані або у вигляді сполуки точно відомого складу.

Титриметричний аналіз – метод кількісного визначення, заснований на точному вимірюванні об'єму розчину реактиву точно відомої концентрації, витраченого на реакцію з даною кількістю досліджуваної речовини.

Слід відзначити, що гравіметричний аналіз є більш точним, ніж титриметричний. Однак він є набагато тривалішим та трудомістким. Перевагами титриметричного аналізу, у порівнянні з гравіметричним, є простота виконання та більш висока швидкість виконання аналізу. Проте титриметричні методи, як правило, потребують додаткових засобів для встановлення кінцевої точки титрування.

### ***Титриметричні методи аналізу лікарських засобів***

Титриметричні методи застосовуються у фармацевтичному аналізі найширше, оскільки вони не потребують великих затрат часу, зручні й забезпечують достатній ступінь точності. Стандартні розчини, які застосовують для титрування, мають назву *титрованих*. Найчастіше концентрацію титрованих розчинів виражають через молярність і титр.

*Молярність (M)* – виражена в моль кількість розчиненої речовини, що міститься в 1 л розчину (розмірність – моль/л).

*Титр* – виражена в грамах маса розчиненої речовини, яка міститься в 1 мл розчину (розмірність – г/мл).

*Титр титранту за речовиною, що визначається*, – це виражена в грамах маса речовини, що визначається, яка реагує з 1 мл титрованого розчину (розмірність – г/мл).

За способом проведення розрізняють методи прямого, зворотного і непрямого (посереднього, заміникового) титрування.

*Пряме титрування* базується на безпосередньому вимірюванні об'єму титрованого розчину, витраченого на взаємодію з речовиною, що визначається.

*Зворотне титрування* застосовують, коли реакція між речовиною, що визначається, та титрованим розчином проходить повільно, однак, до кінця; коли визначають леткі речовини та в деяких інших випадках. При зворотньому титруванні вимірюють два об'єми: об'єм титрованого розчину I, який реагує з речовиною, що визначається, і додається в надлишку, та об'єм титрованого розчину II, яким надлишок розчину I відтитрують.

*Непрямі (посередні) методи титрування* (або титрування за замісником) застосовують для речовин, які не можуть кількісно прореагувати з титрованим розчином. При непрямих методах титрування відтитрують продукт, який виділяється в еквівалентній кількості при взаємодії речовини, що визначається, з якою-небудь третьою речовиною.

В окремих випадках при виконанні титриметричного визначення необхідне проведення контрольного дослідження. Якщо в методиці немає особливих вказівок, *контрольний дослід полягає в точному відтворенні методики, але без додавання речовини, що визначається.*

### ***Методи осадження***

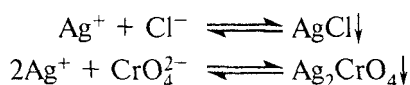
Методи осадження базуються на утворенні при титруванні малорозчинних речовин, які випадають в осад. Для кількісних розрахунків за цими методами необхідно визначити об'єм титранту, який витрачається на повне осадження речовини, що визначається.

### **Аргентометрія**

Аргентометрія базується на реакції утворення осадів ряду аніонів із солями аргентуму. За цим методом найчастіше визначають хлорид-, бромід-, йодид-, тіоціанат-іони. В аргентометрії для визначення точки еквівалентності можуть застосовуватися індикатори, які утворюють забарвлений осад, забарвлений комплекс або ж адсорбційні індикатори. Залежно від способу проведення та того, який індикатор використовується, аргентометричне титрування поділяють на декілька методів.

*Метод Мора* дозволяє кількісно визначати хлориди та броміди. Індикатором є *калію хромат*, який з надлишковою краплею аргентуму нітрату

утворює цегляно-червоний осад аргентуму хромату. Під час титрування спочатку відбувається зв'язування катіоном аргентуму галогенід-іонів, а вже після їх повного осадження – хромату:

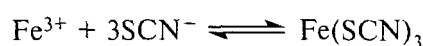


Середовище має бути *близьким до нейтрального* (рН 6,3–10,0).

Метод Мора не дозволяє визначити йодид-іони внаслідок сильної адсорбції індикатору на поверхні осаду аргентуму йодиду. Забарвлення з'являється до настання моменту еквівалентності й сам момент еквівалентності спостерігається не чітко.

Метод Фольгарда базується на осадженні хлоридів, бромідів, йодидів *надлишком стандартного розчину аргентуму нітрату* з подальшим його відтитруванням стандартним розчином амонію роданіду (амонію тіоціанату).

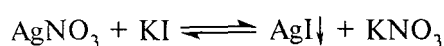
Як індикатор у методі Фольгарда використовують йон феруму(III), який вводиться у розчин у вигляді *залізо-амонієвих галунів*. Застосування феруму(III) як металохромного індикатору базується на його здатності утворювати з роданід-іонами у водних розчинах комплексну сполуку криваво-червоного кольору:



Середовище повинно бути *кислим*, що необхідно для пригнічення гідролізу йона феруму(III) (розчини підкислюють нітратною кислотою).

Методом Фаянса передбачається використання для аргентометричного титрування *адсорбційних індикаторів* при визначенні хлорид-, бромід- та йодид-іонів. Адсорбційні індикатори – це слабкі органічні кислоти, які дисоціюють за схемою:  $\text{HInd} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{Ind}^-$

У процесі титрування галогенід-іонів йонами аргентуму формуються осад галогенідів аргентуму, які схильні до утворення колоїдів:



При цьому індикатори методу Фаянса адсорбуються осадом після настання точки еквівалентності та забарвлюють поверхню цього осаду. Найчастіше як адсорбційні індикатори використовують флуоресцеїн, еозин, натрію еозинат, бромфеноловий синій та ін.

Титрування ведуть при значенні рН, яке визначено для кожного адсорбційного індикатору (наприклад: із флуоресцеїном у нейтральному або слабкислому середовищі, з еозином – у кислому при рН = 2).

### Комплексонометрія -

титриметричний метод, який базується на реакціях комплексоутворення між йонами металів та комплексонами. *Комплексонами* називають поліамінополікарбонові кислоти та їх солі, які належать до полідентатних хелатують утворюючих сполук. Комплекси здатні утворювати з дво-, три-, чотиривалентними металами, незалежно від їх валентності, у простому стехіометричному співвідношенні 1:1 стійкі, добре розчинні у воді комплексні сполуки.

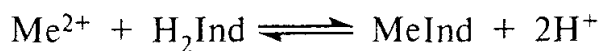
Найчастіше для титрування застосовують *натрію едетат* – динатрієву сіль етилендіамінотетраоцтової кислоти (ЕДТА, трилон Б, комплексон III).

Індикатори, які зазвичай використовують у комплексонометрії, називають металоіндикаторами. *Металоіндикатори* – це органічні барвники, які утворюють з йонами металів інтенсивно забарвлені комплекси, колір яких відрізняється від забарвлення вільного індикатору. Треба звернути увагу, що більшість індикаторів здатні приєднувати або віддавати протони, змінюючи при цьому забарвлення. У зв'язку з цим застосування їх у комплексонометрії можливе тільки *при певному значенні рН* (у тій області, де конкуруюча реакція з протонами відсутня).

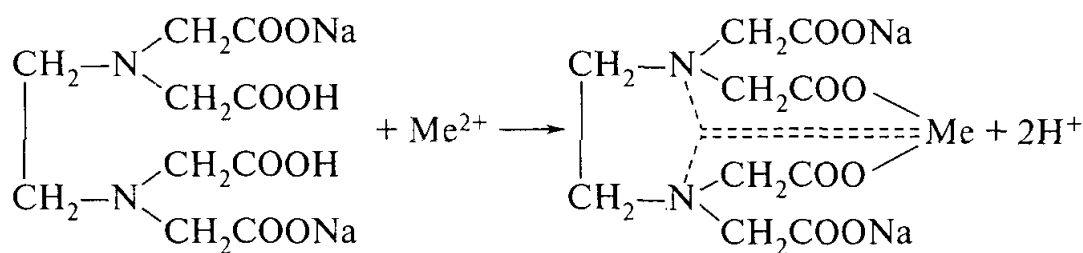
Однією з умов комплексонометрії є вимога, щоб *комплекс металу з індикатором був менш міцним, ніж із титрантом*.

До металоіндикаторів, які найчастіше застосовуються в практиці фармацевтичного аналізу, можна віднести кислотний хром темно-синій, кислотний хром чорний, пірокатехіновий фіолетовий, ксиленовий оранжевий та ін.

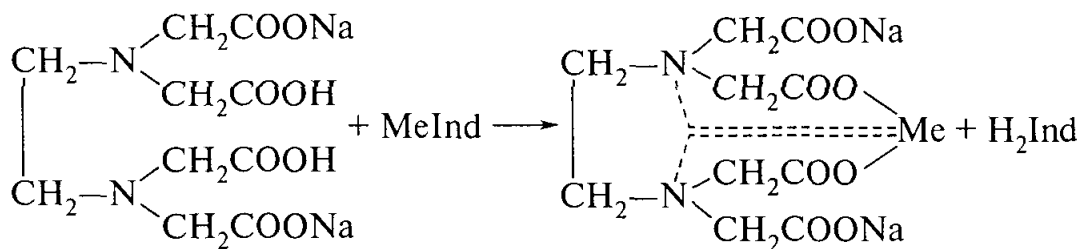
Під час комплексонометричного визначення до розчину, який містить катіон, що визначається, при суворому дотриманні відповідного значення рН додають невелику кількість потрібного індикатору. Утворюється порівняно стійка, добре розчинна у воді забарвлена сполука:



При титруванні натрію едетатом спочатку утворюється комплекс з вільними йонами металу, що визначається:



Коли всі вільні йони металу відтитровано, настає руйнування комплексу індикатору з металом – починається перехід забарвлення. У момент еквівалентності відбувається повне руйнування забарвленого металоіндикаторного комплексу, індикатор звільняється і розчин набуває кольору вільного індикатору:



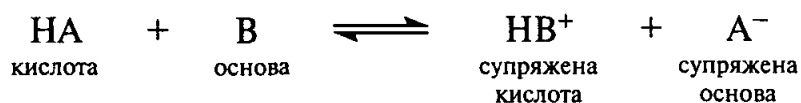
Пряме титрування застосовують для визначення іонів:  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Bi}^{3+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$  тощо.

При зворотному титруванні надлишок натрію едетату, який не вступив у реакцію з металом, що визначається, відтитровують при необхідному значенні рН з відповідним індикатором розчином солі цинку, магнію або ін. Способом зворотного титрування визначають йони  $\text{Pb}^{2+}$ ,  $\text{Hg}^{2+}$ ,  $\text{As}^{3+}$  тощо.



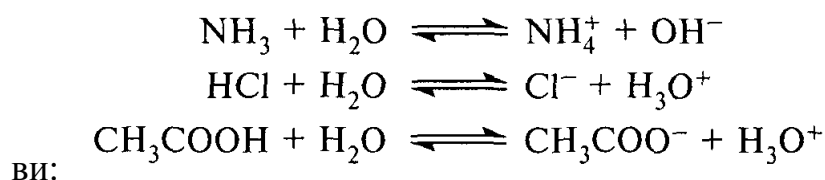
### Кислотно-основне титрування у водному середовищі

Метод кислотно-основного титрування ґрунтується на реакціях кисло-тно-основної взаємодії, які в загальному вигляді можна подати так:



Кислоти (нейтральні молекули, катіони або аніони) можуть віддавати протон розчиннику або протонкоординуючій основі, при цьому у водних розчинах утворюється йон гідроксонію  $\text{H}_3\text{O}^+$  або в загальному випадку онієвий йон. Чим сильніша донорна кислота, тим слабша відповідна акцепторна основа. *Сила кислоти або основи значною мірою залежить від кислотно-основних властивостей розчинника.* У будь-якому розчиннику найсильнішою кислотою є сольватований протон – іон ліолію, а найсильнішою основою – іон ліату (аніон розчинника). Так, у водному розчині найсильнішою кислотою є іон гідроксонію  $\text{H}_3\text{O}^+$ , а найсильнішою основою – іон гідроксилу  $\text{OH}^-$ ; у льодяній оцтовій кислоті найсильніша основа – ацетат-іон  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ , а найсильніша кислота – іон ацетонію  $\text{CH}_3\text{COOH}_2^+$ .

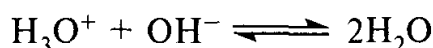
Розчинення багатьох речовин у воді можна подати як реакцію утворення супряжених кислоти й осно-



Сила кислоти у водному розчині визначається тим, наскільки повно вона віддає протони молекулам води, а сила основи – наскільки повно вона акцептує протони молекул води.

*Сильними кислотами у водних розчинах є хлорна, йодоводнева, бромоводнева, хлористоводнева, сульфатна та нітратна.* Оцтова кислота реагує з водою меншою мірою, тому вважається слабкою.

У випадку водних розчинів реакцію нейтралізації можна подати так:



При титруванні розчинів сильних кислот сильними основами і сильних основ сильними кислотами в точці еквівалентності середовище нейтральне. Після досягнення точки еквівалентності спостерігається різка зміна рН, яку можна зафіксувати або інструментальними методами (наприклад, потенціометричним), або візуально за допомогою кислотно-основних індикаторів.

*Кислотно-основні індикатори* за своєю природою, як правило, слабкі органічні кислоти або основи. При відщепленні або приєднанні протона їх забарвлення змінюється, що дає змогу використовувати ці сполуки для фіксування кінцевої точки титрування.

Різновидом кислотно-основного титрування є алкаліметрія – титрування стандартним розчином лугу. За цим методом можна визначити кількісний вміст сильних та деяких слабких кислот, а також солей, утворених сильними кислотами та слабкими основами.

Титрування стандартними розчинами кислот називають ацидиметрією. Ацидиметричні методи титрування у фармацевтичному аналізі використовують для визначення органічних основ або солей, утворених сильними основами та слабкими кислотами. Титрантами є водні розчини сильних кислот – хлористоводневої, рідше сульфатної.

### **Кислотно-основне титрування в неводному середовищі**

Метод кислотно-основного титрування в неводному середовищі застосовується у фармацевтичному аналізі для кількісного визначення лікарських речовин, які є *слабкими основами або кислотами* ( $K_{дис.} < 10^{-8}$ ), 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.

Ацидиметричне титрування у неводному середовищі застосовується для визначення вмісту слабких органічних основ та їх солей. В якості титранту зазвичай використовується стандартний *розчин кислоти хлорної*.

Для поліпшення умов титрування лікарських речовин, які є слабкими органічними основами, частіше як *розчинник* застосовують безводну (льодяну) оцтову кислоту, оцтовий ангідрид або їх суміш. Для фіксування кінцевої точки титрування застосовують найчастіше *індикатор кристалічний фіолетовий*.

Солі слабких основ можна, як і основи, титрувати в середовищі льодяної оцтової кислоти розчином хлорної кислоти. Слід зазначити, що при титруванні *солей галогеноводневих кислот* (гідрохлоридів, гідробромідів, гідройодидів) титрування ведуть у *присутності меркурію(II) ацетату*, який зв'язує галогенід-іони у малодисоційовані сполуки типу  $\text{HgHal}_2$ , запобігаючи тим самим утворенню вільних галогеноводнів, які навіть у середовищі безводної оцтової кислоти мають ступінь дисоціації, достатній для того, щоб привести до зміни забарвлення індикатору.

Сульфатна кислота за II ступенем дисоціації, нітратна, фосфорна та органічні кислоти в середовищі льодяної оцтової кислоти практично не проявляють кислотних властивостей, тому вони не заважають встановленню моменту еквівалентності при кількісному визначенні їх солей.

Алкаліметричне титрування у неводному середовищі застосовується в аналізі лікарських речовин із порівняно слабкими кислотними властивостями. Для визначення слабких кислот, які неможливо відтитрувати у воді (кар-

бонові кислоти, амінокислоти, барбітурати, теобромін, теофілін та ін.), застосовують *розчинники* основного характеру – ДМФА, піридин, етилендіамін. Як *титрант* застосовують титровані розчини натрію метилату, розчини натрію або тетраетил-амонію гідроксиду в суміші бензолу та метанолу.

При титруванні в основних розчинниках слід захищати розчин, що титрується, а також титрант від вуглецю двоокису, який є в повітрі. Титрування проводять у закритому посуді, іноді в атмосфері інертного газу.

*Індикатор* – найчастіше *тимоловий синій*.

### Методи окиснення-відновлення -

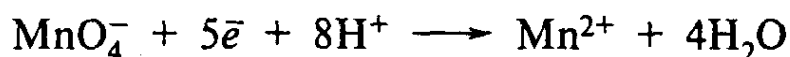
базуються на застосуванні окисно-відновних реакцій, тобто реакцій, пов'язаних з переносом електронів.

Кінцеву точку титрування в окисно-відновних методах визначають за допомогою *редокс-індикаторів* – речовин, здатних у середовищі з певним окисно-відновним потенціалом окиснюватись та змінювати своє забарвлення, а також специфічних індикаторів (наприклад, метиловий червоний у броматометрії; крохмаль у йодометрії).

### Перманганатометрія

Метод базується на використанні реакції окиснення лікарської речовини, що визначається, *перманганат-іонами*. Найчастіше в титриметричному аналізі застосовують реакції окиснення перманганат-іонами *в сильно кислому середовищі*. Для створення кислого середовища застосовують *кислоту сульфатну*.

Основним рівнянням методу перманганатометрії є:

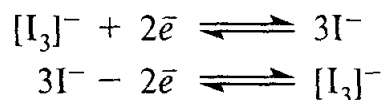


Розчин калію перманганату інтенсивно забарвлений у червоно-фіолетовий колір. Навіть 1 крапля розчину 0,01 моль/л забарвлює розчин, що титрується, у помітно рожевий колір, тому спеціальних індикаторів у перманганатометрії не застосовують (*безіндикаторний метод*).

## Йодометрія

Йодометрія – метод кількісного визначення вільного йоду, тих речовин, які кількісно виділяють його під час реакцій, і тих сполук, які зв'язують йод або окиснюються йодом у стехіометричних кількостях.

В основі йодометричного визначення лежать реакції:



Тобто метод йодометрії ґрунтується на окисно-відновних процесах, що пов'язані з відновленням йоду до йодид-іонів та окисненням йодид-іонів до йоду.

Слід зазначити, що йод малорозчинний у воді, але добре розчиняється в розчинах йодидів (наприклад, калію йодиду) з утворенням трійодид-іонів:



Інколи в хімічних рівняннях відповідних окисно-відновних реакцій для спрощення записують не формулу трійодид-іона  $\text{I}_3^-$ , а лише формулу молекулярного йоду  $\text{I}_2$ .

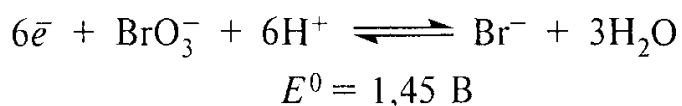
Нормальний окисно-відновний потенціал системи  $\text{I}_3^-/3\text{I}^-$  дорівнює 0,545 В і займає середнє положення у таблиці стандартних потенціалів. Тому ті речовини, які мають більш низький потенціал, окиснюються йодом, а речовини, що мають більш високий потенціал, окиснюють йодид-іони до йоду, який потім може бути відтитрований натрію тіосульфатом за реакцією:



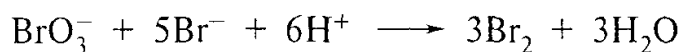
Йодометричний метод кількісного визначення має широке практичне застосування у аналізі лікарських речовин, адже за своєю простотою і точністю він визнається одним із найкращих редокс-методів кількісного визначення.

## Броматометрія

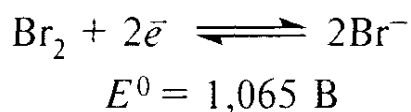
*Пряме броматометричне титрування.* Метод базується на застосуванні окиснювальних властивостей бромат-іонів, які в кислому середовищі відновлюються до бромід-іонів за наступним рівнянням:



Титрування розчином  $\text{KBrO}_3$  виконують завжди в присутності  $\text{KBr}$ , при цьому відбувається виділення вільного бромиду за рівнянням:



Бром, який виділився, вступає в реакцію електрофільного заміщення або виступає в ролі окисника:



Таким чином, підкислені розчини  $\text{KBrO}_3$  та  $\text{KBr}$  діють як еквівалентні їм розчини вільного бромиду. Фактично, вони є стійкими заміниками нестійких при зберіганні розчинів бромиду.

У момент еквівалентності бром, який виділяється при додаванні надлишкової краплі розчину  $\text{KBrO}_3$ , забарвлює розчин, що титрується, у жовтий колір. Найбільш чітко кінцеву точку титрування можна визначити за допомогою кислотно-основних *індикаторів*: метилового червоного, метилового оранжевого та ін., які в момент еквівалентності необоротно окиснюються надлишком окисника і *знебарвлюються*.

*Зворотна броматометрія.* Методом зворотної броматометрії визначають лікарські речовини, які повільно реагують з бромом, наприклад сполуки, здатні вступати в реакцію електрофільного заміщення – реакцію бромовання (феноли, ароматичні аміни).

До розчину речовини, що визначається, додають розчини калію бромиду, калію бромату та сульфатної або хлористоводневої кислоти. Виділяється бром, який вступає в реакцію електрофільного заміщення. Як правило, реакція перебігає повільно, тому реакційну суміш залишають на деякий час для її завершення. Надлишок бромиду визначають йодометрично – додають калію йодид, і йод, що виділився, відтитровують натрію тіосульфатом.

## **Контроль і стандартизація лікарських засобів фізичними та фізико-хімічними методами**

### ***Визначення прозорості та ступеня каламутності рідин***

Прозорість та ступінь каламутності рідин визначають порівнянням із розчинником або еталоном. Для дослідження використовують однакові пробірки з безбарвного прозорого нейтрального скла з плоским дном і внутрішнім діаметром від 15 до 25 мм.

40-міліметровий шар рідини, що досліджується, порівнюють із 40-міліметровим шаром води або розчиннику, або відповідного еталону. Спостереження проводять у розсіяному денному світлі через 5 хвилин після приготування еталону вздовж вертикальної осі пробірок на чорному фоні.

Для приготування еталону використовують розчини гідрозину сульфату та гексаметилентетраміну, при взаємодії яких утворюється вихідна суспензія, стабільна впродовж двох місяців зберігання в скляному посуді, що не має дефектів поверхні. Розведенням вихідної суспензії водою отримують основну суспензію, з якої, у свою чергу, готують еталони.

Рідину вважають прозорою, якщо вона витримує порівняння з водою або розчинником, використаним для приготування рідини, або її каламутність не перевищує каламутності еталону I.

### ***Визначення ступеня забарвлення рідин***

Визначення ступеня забарвлення рідин у ряду "коричневий – жовтий – червоний" проводять візуально шляхом порівняння з відповідними еталонами одним із двох методів, зазначених в окремій монографії. Еталонні розчини готують з основних, які, у свою чергу, отримують змішуванням вихідних розчинів. Забарвлення дослідного зразка за інтенсивністю не повинне перевищувати забарвлення еталону. Розчин вважають безбарвним, якщо він забарвлений не інтенсивніше, ніж вода Р, або розчинник.

#### ***Вихідні розчини:***

- *жовтий* – розчин феруму(III) хлориду в розчині кислоти хлористоводневої;
- *червоний* – розчин кобальту хлориду в розчині кислоти хлористоводневої;

- *блакитний* – розчин купруму(II) сульфату в розчині кислоти хлористоводневої.

*Основні розчини* отримують змішуванням вихідних розчинів. Всього їх існує п'ять: В (коричневий), ВУ (коричнево-жовтий), У (жовтий), ГУ (зеленкуватого-жовтий), R (червоний).

Термін зберігання вихідних і основних розчинів – 1 рік.

*Еталонні розчини* – еталони готують з основних розчинів розбавленням їх розчином кислоти хлористоводневої.

Інтенсивність забарвлення досліджуваного зразка має не перевищувати інтенсивності забарвлення відповідного еталону. Колір еталону має бути максимально наближений до кольору досліджуваного зразка.

### ***Розчинність -***

властивість речовин розчинятись у різних розчинниках, прийнятих ДФУ.

Для визначення розчинності використовують описові терміни, які в температурному інтервалі від 15°C до 25°C мають такий зміст:

<b>Термін</b>	<b>Приблизна кількість розчинника (мл), необхідна для розчинення 1 г речовини</b>	
Дуже легко розчинний	до 1	
Легко розчинний	більше 1	до 10
Розчинний	більше 10	до 30
Помірно розчинний	більше 30	до 100
Мало розчинний	більше 100	до 1000
Дуже малорозчинний	більше 1000	до 10 000
Практично нерозчинний	більше 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	

Розчинність визначають наступним чином: відважену масу попередньо подрібненого в порошок препарату вносять до відміряного об'єму розчинника, який відповідає мінімальному його об'єму. Потім додають розчинник до максимального його об'єму, при якому в розчині неозброєним оком не визначаються частки препарату. Процес розчинення проводять в розчинниках при температурі 20±2°C. Препарат відважують на аптечних терезах з точніс-



тю до 0,01 г з таким розрахунком, щоб на визначення розчинності розчинника витрачалось не більш ніж 100 мл.

Виходячи з того, що в 1 мл води міститься 20 крапель, а на ручних терезах дозволяється брати мінімальну наважку 0,05 г, тобто  $\frac{1}{20}$  частину грама, тому все зменшується в 20 разів.

### ***Температура плавлення -***

це важлива фізична константа будь якої лікарської сировини. Для її визначення ДФУ рекомендує використовувати наступні методи: капілярний, відкритий капілярний, миттєвого плавлення, а також інструментальний метод. Визначення температури плавлення може бути критерієм ідентифікації лікарської речовини, а також дає змогу одержати інформацію про ступінь її чистоти.

Температура плавлення – це температура, при якій тверда фаза лікарської речовини знаходиться в рівновазі з розплавом. В період плавлення, доки тверда речовина не перетворилась на розплав, температура повинна бути однаковою. Теоретично чисті лікарські речовини повинні мати чіткі межі температури плавлення, а наявність в них незначної кількості домішок, як правило, її знижує.

### ***Відносна густина***

*Відносна густина*  $d_{20}^{20}$  речовини являє собою відношення маси певного об'єму цієї речовини до маси рівного об'єму води при температурі 20 °С.

Відносну густина  $d_{20}^{20}$  визначають за допомогою пікнометра, густиноміра, гідростатичних вагів або ареометра з точністю до числа десяткових знаків, зазначених в окремій статті.

*Відносна густина*  $d_4^{20}$  речовини являє собою відношення маси певного об'єму цієї речовини при температурі 20 °С до маси рівного об'єму води при температурі 4 °С.

*Густина*  $\rho_{20}$  речовини - це відношення маси речовини до її об'єму при температурі 20 °С.

Густина виражають у кілограмах на кубічний метр ( $1 \text{ кг} \cdot \text{м}^{-3} = 10^{-3} \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$ ).

## Оптичні методи аналізу

засновані на вимірюванні оптичних властивостей речовини, що проявляються при взаємодії зі сполукою електромагнітного випромінювання (поглинання, випускання, заломлення, поляризація світла тощо).

### *Молекулярно-абсорбційний аналіз*

Методи молекулярно-абсорбційного аналізу ґрунтуються на вибірковому поглинанні електромагнітного випромінювання сполукою, що аналізується та служать для дослідження будови, ідентифікації та кількісного визначення лікарських речовин. До таких методів належать: колориметрія, фотоколориметрія та спектрофотометрія.

*Колориметричний метод* базується на візуальному порівнянні інтенсивності забарвлення розчину різних концентрацій за допомогою приладів: колориметричних пробірок, циліндрів з кранами, колориметрів і фотометрів.

*Метод фотоколориметрії* полягає у вимірюванні поглинання світла забарвленим розчином (або самої речовини, або продукту її взаємодії з тим чи іншим реагентом) в видимій ділянці спектра.

На відміну від спектрофотометрії у фотоколориметрії досліджують поглинання немонохроматичного світла з порівняно вузьким інтервалом довжин хвиль, виділеного за допомогою світлофільтрів. Для цього використовують спеціальні прилади – фотоелектроколориметри.

У фармацевтичному аналізі **спектрофотометрія** – найбільш поширена із інструментальних методів аналізу лікарських засобів. Крива залежності інтенсивності поглинання від довжини хвилі або хвильового числа носить назву – *спектр поглинання* речовини і є специфічною характеристикою цієї речовини.

Вимірювання проводять за допомогою спеціальних приладів – спектрофотометрів, які дозволяють одержувати спектри *ультрафіолетові* – на ділянці від 190 до 380 нм, *видимі* – від 380 до 780 нм, *інфрачервоні* – від 780 до 40000 нм.

Природа смуг поглинання ультрафіолетових та видимих спектрів пов'язана з електронними переходами в молекулах та іонах, що поглинають світло, тому їх називають електронними спектрами. На інфрачервоній ділянці – з коливальними переходами та зміною коливальних станів ядер, що входять у молекулу речовини, тому їх називають коливальними спектрами.

### ***Молекулярно-емісійний аналіз***

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.

### ***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 ( $n$ ) 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  $n$  середовища відносно повітря дорівнює відношенню синуса кута падіння  $\alpha$  променя світла в повітрі до синуса кута заломлення  $\beta$  променя світла в даному середовищі, що визначається:

$$n = \frac{V_1}{V_2} = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta}.$$

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*.

### ***Поляриметрія***

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* і позначають літерою  $a$ , вираженим у градусах ( $^\circ$ ). 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*.

Для порівняльної оцінки здатності різних речовин обертати площину поляризації введено поняття «*питоме оптичне обертання*» (інколи цю величину для спрощення називають «*питоме обертання*»).

Питоме оптичне обертання  $[\alpha]_D^{20}$  речовини в розчині являє собою кут обертання  $\alpha$ , виражений в градусах ( $^\circ$ ) площини поляризації за довжини хвилі лінії  $D$  спектра натрію ( $\lambda=589,3$  нм), виміряний при температурі  $20^\circ\text{C}$  у розчині випробовуваної речовини і розрахований для товщини шару  $1$  дм у перерахунку на вміст  $1$  г речовини в  $1$  мл розчину:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C},$$

де  $C$  – концентрація розчину, %;

$\alpha$  – виміряний кут обертання, град;

$l$  – товщина шару (довжина поляриметричної трубки), дм;

Для питомого оптичного обертання речовини в розчині завжди зазначають використовуваний розчинник і концентрацію розчину.

Питоме оптичне обертання  $[\alpha]_D^{20}$  рідкої речовини являє собою кут обертання  $\alpha$ , виражений в градусах ( $^\circ$ ) площини поляризації за довжини хвилі лінії  $D$  спектра натрію ( $\lambda=589,3$  нм), виміряний при температурі  $20^\circ\text{C}$ , розрахований для товщини шару випробовуваної речовини  $1$  дм і поділений на густину, виражену в г/мл:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho_{20}},$$

де  $\rho_{20}$  – густина при температурі  $20^\circ\text{C}$ , г/мл;

Питоме оптичне обертання обчислюють за формулами, позначаючи праве та ліве обертання відповідно «+» та «-». Значення  $[\alpha]_D^{20}$  є сталими для кожної оптично активної речовини.

Величину питомого обертання визначають для підтвердження чистоти й ідентифікації оптично активної речовини.

В інтервалі концентрацій, при яких питома обертання – постійна величина, за допомогою виміряного кута обертання можна розрахувати концентрацію речовини у розчині (%):

$$C = \frac{a \cdot 100}{l \cdot [a]_D^{20}}$$

Поляриметрія дає можливість якісно та кількісно визначити оптично активну речовину в присутності оптично неактивних.

### **Хроматографічні методи аналізу**

**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. Відношення швидкості переміщення речовини до швидкості переміщення елюента позначають  $R_f$ , (від англ. «relative front» – відносно фронту).

#### Види хроматографії

У залежності від *агрегатного стану* рухомої фази розрізняють: *рідинну* хроматографію і *газову* хроматографію, яку, в свою чергу, поділяють на *газо-адсорбційну* і *газорідинну*.

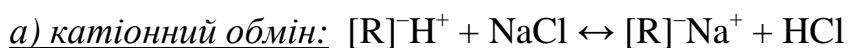
За *геометрією сорбційного шару* нерухомої фази розрізняють *площинну* і *колонкову* хроматографії. До площинної належать *тонкошарова* хроматографія (ТШХ) і *хроматографія на папері*. В колонковій зазвичай виділяють *капілярну* хроматографію.

За *механізмом розділення* розрізняють *іонообмінну*, *ексклюзійну*, *осаджувальну*, *афінну*, *адсорбційну* і *розподільчу* хроматографії. Останні два види хроматографії ґрунтуються відповідно на різній сорбованості речовин, що

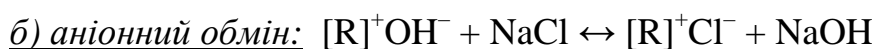
розділяються адсорбентом, і на різній розчинності їх у нерухомій фазі й елюенті.

### ***Іонообмінна хроматографія***

В основі іонообмінної хроматографії лежить зворотна хемосорбція іонів розчину, що аналізується, іоногенними групами сорбенту. Зворотний обмін іонами в системі сорбент-розчинник протікає в цьому випадку з додержанням стехіометричних співвідношень. Стаціонарною фазою слугують катионо- або аніонообмінні смоли. Макромолекули катіонітів містять кислотні групи різної сили, такі як сульфо-, карбоксильні і оксифенільні групи. Макромолекули аніонітів, навпаки, мають у своєму складі основні групи, наприклад, аліфатичні або ароматичні аміногрупи різного ступеня заміщення. Процес обміну можна подати такими рівняннями:



Катіон обмінюється на іон водню, яким заряджений катіоніт, і сіль перетворюється у відповідну кислоту;



Аніон обмінюється на гідроксид-іон, і сіль перетворюється у відповідну основу. Особливістю смол є можливість багатократної регенерації, після якої відновлюється їх іонообмінна здатність.

### ***Хроматографія в тонкому шарі сорбенту***

Хроматографічний процес, який протікає при проходженні рухомої фази в тонкому шарі сорбенту (носія), нанесеному на інертну поверхню, називається хроматографією в тонкому шарі сорбенту. Механізм хроматографічного розділення може бути різним, але найчастіше він *адсорбційний*. Переміщення рухомої фази в шарі сорбенту з метою спрощення апаратного оформлення процесу хроматографування, як правило, здійснюють висхідним методом, тобто під дією капілярних сил.

### ***Хроматографія на папері***

Хроматографія на папері являє собою хроматографічний метод розділення, при якому рухома рідка фаза переміщується по капілярах і поверхні

нерухомої фази, якою є фільтрувальний папір або речовини, попередньо нанесені на його волокна.

В залежності від техніки виконання розрізняють три способи хроматографії на папері: низхідна, висхідна, кругова (радіальна). У фармацевтичному аналізі застосовуються переважно висхідна та низхідна паперова хроматографія.

### ***Газова хроматографія -***

це хроматографія, у якій рухома фаза знаходиться в стані газу або пари. У фармацевтичному аналізі застосовується як газоадсорбційна, так і газорідинна хроматографія. У газоадсорбційній хроматографії нерухомою фазою є твердий адсорбент, а в газорідинній – рідина, нанесена на твердий носій. Через систему впродовж усього досліду пропускається газ-носіє. Речовина, що аналізується, вводиться в потік газу-носія, випаровується і в пароподібному стані проходить крізь колонку, де й розділяється на компоненти. Розділені речовини елюються потоком газу-носія, реєструються детектором і фіксуються на хроматограмі у вигляді піків. Отримана хроматограма є основою для якісного і кількісного аналізу суміші речовин. Метод газової хроматографії застосовується для аналізу летких речовин або речовин, які можуть бути переведені в леткі за допомогою спеціальних прийомів, а також летких продуктів піролізу речовин, що досліджуються (піролітична хроматографія).

### ***Рідинна та високоефективна рідинна хроматографія***

Рідинна хроматографія (РХ) – вид хроматографії, у якій рухомою фазою є рідина. Залежно від агрегатного стану нерухомої фази розрізняють адсорбційну (рідинно-твердофазну) і розподільчу (рідинно-рідкофазну) рідинну хроматографію. У фармацевтичному аналізі широкого застосування набуває високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ).

ВЕРХ є варіантом колонкової рідинної хроматографії, у якому рухома фаза – елюент – проходить через сорбент, що заповнює колонку, з великою швидкістю за рахунок значного тиску на вході в колонку.



## Електрохімічні методи аналізу

Методи фармацевтичного аналізу, що базуються на дослідженні електрохімічних процесів, називають *електрохімічними*. Під електрохімічними процесами розуміють такі процеси, що супроводжуються одночасним перебігом хімічних реакцій та зміною електричних параметрів системи (різниці електродних потенціалів, сили струму, напруги, електричної провідності, кількості електрики тощо). Така система зазвичай складається з ємкості із аналізуємим електропровідним розчином, в який занурені відповідні електроди.

Класифікація електрохімічних методів за природою джерела електричної енергії в системі:

1) *Методи без накладення зовнішнього (стороннього) потенціалу* – джерелом енергії виступає сама електрохімічна система. До таких методів належать *потенціометричні методи*, які ґрунтуються на використанні залежності електрорушійної сили (ЕРС) гальванічного елемента від концентрації речовини, що аналізують.

2) *Методи із накладанням зовнішнього (стороннього) потенціалу* – для перебігу електрохімічних процесів необхідна наявність зовнішнього джерела струму. До таких методів належать:

• *кондуктометричні методи* – ґрунтуються на використанні залежності електричної провідності розчинів електролітів від їх концентрації;

• *вольтамперометричні методи* – ґрунтуються на використанні явища поляризації мікроелектрода і одержання поляризаційних кривих, які описують залежність сили струму від напруги. Одержана при цьому величина граничного дифузійного струму пропорційна концентрації досліджуваного іона;

• *кулонометричні методи* – ґрунтуються на використанні залежності кількості електрики, що витрачено на проведення електрохімічної реакції з досліджуваною речовиною, від її концентрації в розчині;

• *електрогравіметричні методи* – ґрунтуються на визначенні маси продукту електрохімічної реакції.

Усі зазначені електрохімічні методи аналізу можуть бути використані для контролю якості лікарських засобів, однак найбільше значення має потенціометрія.

### ***Потенціометрія -***

метод аналізу, заснований на використанні залежності електрорушійної сили (ЕРС) електрохімічного кола (ланцюга) від концентрації аналізованого розчину.

Слід зазначити, що виміряти абсолютне значення потенціалу окремого електрода практично неможливо. Тому необхідно скласти електрохімічне коло з двох електродів (індикаторного та електрода порівняння), між якими виникає різниця потенціалів, яка й відповідає ЕРС. *Індикаторним* називають електрод, потенціал якого залежить від концентрації досліджуваного розчину. *Електродом порівняння* називають електрод, потенціал якого має сталі значення.

За способом виконання та призначенням потенціометричні методи аналізу поділяються на *пряму потенціометрію* (іонометрію) та *потенціометричне титрування*.

## **8. ПРАВИЛА ВИРОБНИЦТВА (ВИГОТОВЛЕННЯ) ТА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В АПТЕКАХ**

Виробництво (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек регламентується наказом МОЗ України від 17.10.2012 року № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках». Дія цих Правил поширюється на всіх суб'єктів господарювання, які здійснюють виробництво (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек.

***Розділ II*** цих правил регламентує загальні вимоги до виробництва лікарських засобів в аптеках:

1. Суб'єкт господарювання, який здійснює діяльність з виготовлення лікарських засобів в аптеці, повинен забезпечити:

- відповідність матеріально-технічної бази, наявність виробничих та допоміжних приміщень для виготовлення лікарських засобів та зберігання сировини, внутрішньоаптечної заготовки, концентратів, напівфабрикатів, лікарських засобів, виготовлених про запас, усіх виготовлених лікарських засобів відповідно до їх фізико-хімічних властивостей та вимог ДФУ, інших нормативних документів;
- систему якості лікарських засобів, яка включає запобіжні заходи, контроль якості, вимоги до працівників, приміщень і обладнання, документації, діючих речовин (субстанцій) та допоміжних речовин, упаковки, технологічного процесу;
- дотримання санітарних норм і правил, санітарно-гігієнічного та протиепідемічного режиму та Правил;
- впровадження всіх видів контролю якості виготовлених лікарських засобів;
- справність та точність усіх засобів вимірювальної техніки шляхом регулярної метрологічної повірки відповідно до законодавства;
- проведення вхідного контролю якості діючих речовин (субстанцій) та допоміжних речовин, пакувальних матеріалів відповідно до законодавства;
- наявність уповноваженої особи;
- наявність плану термінових дій для вилучення в разі необхідності з обігу виготовлених лікарських засобів з їх подальшою утилізацією чи знищенням, зокрема тих, строк придатності яких закінчився;
- належні умови зберігання виготовлених лікарських засобів;
- наявність ДФУ, технологічних інструкцій та інших нормативно-правових актів МОЗ України, які регламентують виготовлення та контроль якості лікарських засобів в аптеках;
- регулярне проведення самоінспекцій, які є складовою системи забезпечення якості;
- розгляд рекламацій на виготовлені та реалізовані лікарські засоби відповідно до письмової процедури;

- систематизацію повідомлень про побічні реакції та побічні дії лікарських засобів для виявлення неякісних лікарських засобів та запобігання подібним випадкам.

2. При виготовленні лікарських засобів для перорального та зовнішнього застосування можна використовувати готові лікарські засоби, якщо це зазначено лікарем у прописі для індивідуального виготовлення.

3. Лікарські форми, що складаються із твердих окремих сухих частинок різного ступеня здрібненості, виготовлені в аптеках, мають відповідати вимогам статті «5.N.1.1. Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби» ДФУ.

4. Лікарські засоби для немовлят і дітей до року:

Ø Технологія виготовлення лікарських засобів для немовлят і дітей до року повинна забезпечувати їх якість відповідно до вимог нормативних документів.

Ø Виготовлення лікарських засобів здійснюється в асептичних умовах відповідно до ДФУ та інших нормативно-правових актів МОЗ України за правилами технології відповідних лікарських форм.

Ø Розчини для внутрішнього застосування для немовлят і дітей до року готують масооб'ємним способом на стерильній воді очищеній або воді для ін'єкцій в асептичних умовах без додавання стабілізаторів чи консервантів.

5. Для виготовлення внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, ін'єкційних лікарських засобів, що не підлягають термічній стерилізації, необхідно використовувати «воду для ін'єкцій стерильну».

Для виготовлення очних крапель, що підлягають подальшій термічній стерилізації, необхідно використовувати «воду очищену в контейнерах».

Для виготовлення)крапель і примочок, які не підлягають стерилізації, використовують «воду очищену» стерильну або «воду для ін'єкцій».

Усі діючі речовини (субстанції) повинні зберігатися до порушення цілісності в оригінальних контейнерах у приміщеннях (зонах) для зберігання, а після відкриття контейнерів - у спеціально відведених чистих приміщеннях

(зонах), які можуть бути обладнані в асистентській - у штангласах, які повинні бути чисті (вмиті та простерилізовані) і відповідно промарковані.

На всіх штангласах з діючими речовинами (субстанціями) та допоміжними речовинами, що містяться в приміщеннях для зберігання, необхідно зазначити їх найменування, країну, назву виробника, номер серії заводу-виробника, номер аналізу атестованої лабораторії, строк придатності, дату заповнення штангласа та підпис особи, яка його заповнила.

На всіх штангласах з діючими речовинами (субстанціями) та допоміжними речовинами в асистентській повинна бути дата заповнення, підписи осіб, які заповнили та перевірили ідентичність речовини.

На штангласах з діючими речовинами (субстанціями) та допоміжними речовинами, які містять вологу, слід зазначити відсоток вологи, на балонах з рідинами (водню пероксиду розчин, формальдегіду розчин, аміаку розчин тощо) - фактичний вміст діючої речовини.

Штангласи з розчинами, настоянками та рідкими напівфабрикатами за потреби забезпечуються нормальними краплемірами або піпетками. Число крапель у визначеному об'ємі визначається зважуванням та зазначається на штангласі. Малі кількості рідких лікарських засобів, які в прописі зазначені в стандартних краплях, слід відмірювати емпіричним краплеміром (очною піпеткою), прокаліброваним за відповідною рідиною.

6. Строк зберігання стерильного посуду, який використовується при виготовленні нестерильних лікарських засобів, становить не більше трьох діб. Для пакування ін'єкційних, внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів слід використовувати контейнери і корки, які відповідають вимогам ДФУ та технічній документації на них. Строк зберігання стерильного посуду (у тому числі балонів), що використовується для виготовлення і фасування лікарських засобів в асептичних умовах, - не більше 24 годин.

7. Виготовлення серій лікарських засобів, внутрішньоаптечної заготовки та лікарських засобів про запас в аптеках здійснюється згідно з технологічними інструкціями.

8. Відпускають лікарські засоби, виготовлені в аптеці, тільки після перевірки їх якості та надання дозволу на реалізацію.

9. При виготовленні лікарських засобів в аптеках суб'єкт господарювання забезпечує:

Ø Проведення вхідного контролю якості діючих речовин (субстанцій), лікарської рослинної сировини та допоміжних матеріалів, а саме: перевірку супровідних документів, накладних, сертифікатів якості виробника, даних про реєстраційний статус або наявності окремого рішення МОЗ у випадках, передбачених статтею 17 Закону України «Про лікарські засоби», відсутності заборони органів державного контролю якості лікарських засобів на одержані серії лікарських засобів, відповідності вимогам вищезазначених документів за візуальними та органолептичними характеристиками; наявність «Висновку щодо якості» акредитованої або атестованої лабораторії для діючих речовин (субстанцій), які використовуються в аптеках для виробництва (виготовлення) парентеральних лікарських форм і лікарських засобів, що застосовуються в очній практиці, а також на наркотичні лікарські засоби, психотропні речовини та прекурсори. На імпорتنі лікарські засоби обов'язковим є висновок щодо якості ввезеного в Україну лікарського засобу.

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

Ø Здійснення серійного виготовлення лікарських засобів, які виготовляються про запас, за попередньо розробленими та затвердженими в установленому порядку технологічними інструкціями.

Ø Здійснення контролю якості лікарських засобів відповідно до нормативно-правових актів МОЗ України.

Ø Мікробіологічний контроль з відбором проб повітря, очищеної води та води для ін'єкцій, змивів з устаткування та обладнання, рук та одягу персоналу, який безпосередньо задіяний в технологічному процесі виробництва лі-

карських засобів, аптечного посуду та виготовлених лікарських засобів, що повинен проводитися в порядку планового нагляду один раз на квартал. При цьому бактеріологічний контроль вищезазначених об'єктів проводиться підрозділами Державної санітарно-епідеміологічної служби України безоплатно.

**Розділ III** регламентує підготовку і контроль якості води очищеної та води для ін'єкцій та вимоги до води очищеної, яка використовується для виготовлення різних екстемпоральних лікарських форм.

Вода очищена - це вода для виготовлення лікарських засобів, крім тих, що мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших розпоряджень і дозволів компетентного уповноваженого органу.

Воду очищену слід одержувати з питної води відповідно до вимог ДФУ, використовувати свіжоприготовленою або протягом трьох діб з моменту її одержання за умови зберігання у закритих ємностях, які виготовлені з матеріалів, що не змінюють властивостей води і захищають її від сторонніх часток і мікробіологічних контамінацій.

Вода для ін'єкцій - вода, яка використовується як розчинник при виготовленні лікарських засобів для парентерального застосування (вода для ін'єкцій «in bulk»), або для розчинення, або для розведення субстанцій або лікарських засобів для парентерального застосування перед використанням (вода для ін'єкцій стерильна).

Воду для ін'єкцій одержують із води питної або очищеної відповідно до вимог ДФУ. Вода для ін'єкцій, що використовується для виготовлення парентеральних лікарських засобів, які надалі підлягають термічній стерилізації, повинна відповідати вимогам ДФУ «Вода для ін'єкцій» «in bulk»

**Розділ IV** визначає вимоги до приміщень аптеки та обладнання, які використовуються для виготовлення лікарських засобів. Суб'єкт господарювання повинен забезпечити необхідний склад та площу виробничих і службово-побутових приміщень аптек.

**Розділ V** визначає вимоги до працівників аптеки, їх освіти, кваліфікаційним вимогам та ін.

*Розділ VI* визначає порядок внутрішньоаптечного контролю якості лікарських засобів.

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

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

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

Як виняток, виготовлення лікарських засобів для немовлят і дітей до року за складними прописами, ароматних вод і внутрішньоаптечної заготовки лікарських засобів для зовнішнього застосування, що містять дьоготь, іхтіол, сірку, нафталанську нафту, колодій тощо, контроль яких неможливо здійснити в умовах аптеки, проводиться в присутності (під наглядом) провізора-аналітика.

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

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

У ППК зазначають дату, номер рецепта (вимоги), взяті речовини та їх кількість; загальну масу або об'єм лікарської форми, число доз; проставляється підпис особи, яка виготовила, розфасувала та перевірила лікарську форму. При використанні напівфабрикатів і концентратів у ППК зазначають їх концентрацію, взятую кількість і серію. При виготовленні порошків і супо-



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

Якщо до складу ЕЛЗ входять отруйні, наркотичні, психотропні речовини та речовини, що підлягають предметно-кількісному обліку, а також коли ЕЛЗ виготовляється за рецептом, що передбачає відпуск лікарського засобу безоплатно або на пільгових умовах, ППК заповнюють на зворотному боці рецепта, що залишається в аптеці. У ППК зазначають використані при розрахунку коефіцієнти водопоглинання для лікарської рослинної сировини, коефіцієнти збільшення об'єму водних розчинів при розчиненні лікарських речовин.

ППК зберігають в аптеці протягом двох місяців.

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

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

При виготовленні концентратів (напівфабрикатів), внутрішньоаптечної заготовки і розфасовки лікарських засобів усі записи здійснюються в журналі реєстрації результатів контролю лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту.

Порошки екстемпоральні для зовнішнього й орального застосування мають відповідати вимогам загальних статей ДФУ на лікарські форми «Порошки для зовнішнього застосування» та «Порошки для орального застосування».

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

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

5. Фізичний контроль полягає у перевірці загальної маси або об'єму ЕЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць (не менше трьох доз).

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

Ідентифікації підлягають:

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

Ідентифікації та кількісному аналізу підлягають:

- усі ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби 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 і дітей до року. За відсутності методик кількісного аналізу, ці лікарські форми повинні бути перевірені якісним

аналізом. Як виняток, виготовлення лікарських форм для немовлят і дітей до року, складних за складом, які не мають методик ідентифікації і кількісного аналізу, проводиться під наглядом провізора-аналітика або провізора;

- розчини кислоти хлористоводневої (для внутрішнього застосування), атропіну сульфату та срібла нітрату;
- усі концентровані розчини, напівфабрикати, лікарські засоби, виготовлені про запас, внутрішньоаптечна заготовка (кожна серія);
- концентрація спирту етилового у водно-спиртових розчинах (визначається спиртометром або рефрактометричним методом);
- стабілізатори, що використовуються при виготовленні розчинів для ін'єкцій і буферних розчинів для очних крапель.

7. Контроль при відпуску проводиться для всіх ЕЛЗ.

Контроль при відпуску полягає у перевірці відповідності:

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

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

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

Незадовільність ЕЛЗ встановлюють за невідповідності одному з видів внутрішньоаптечного контролю.

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

Контроль якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються серіями, повинен охоплювати всі стадії їх виробництва. Постадійний контроль виготовлення повинен бути внесений у технологічну інструкцію. Результати постадійного контролю виробництва реєструються в журналі реєстрації окремих стадій виробництва (виготовлення) ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів.

Контроль парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються серіями, як готової продукції повинен здійснюватися за всіма показниками якості, які внесені в технологічну інструкцію. Вироблений лікарський засіб повинен відповідати всім вимогам, зазначеним у технологічній інструкції. Результати контролю реєструються в журналі реєстрації результатів контролю лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту.

Стерилізація розчинів повинна здійснюватись не пізніше 3-х годин від початку виготовлення під контролем спеціально призначеної особи (яка має допуск до роботи з обладнанням, що працює під тиском). Стерилізація розчинів глюкози повинна здійснюватись одразу ж після їх виробництва. Умови стерилізації і строк зберігання стерильних лікарських засобів, виготовлених в аптеках, визначено в технологічних інструкціях та нормативних документах МОЗ України.

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

Повторна стерилізація ін'єкційних розчинів не допускається.

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

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

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

**Розділ VIII** визначає вимоги до виробництва радіо фармацевтичних лікарських засобів та контролю їх якості.

**Розділ IX** визначає вимоги до маркування, **розділ X** – до упаковки.

**Розділ XI** присвячений державному контролю лікарських засобів, які виробляються (виготовляються) в аптеці.

Державний контроль за забезпеченням належних умов виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках здійснюється органами державного контролю якості лікарських засобів відповідно до Закону «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності» (Закон України від 05.04.2007 № 877-V).

## ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН ЛЕКЦІЙ

№ з/п	Тема лекції	К-сть годин
1.	Державна система забезпечення якості лікарських засобів в Україні. Галузеві стандарти якості лікарських засобів: GLP, GMP, GCP, GDP, GPP, GSP, GPSL	2
2.	Фармацевтичний аналіз – основна складова системи контролю якості та стандартизації лікарських засобів	2

## ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН СЕМІНАРСЬКИХ ЗАНЯТЬ

№ з/п	Тема заняття	К-сть годин
1.	Критерії якості ліків. Державний контроль якості лікарських засобів.	2
2.	Міжнародний досвід управління якістю у фармацевтичній галузі	2
3.	Стандартизація лікарських засобів в Україні. ДФУ – головний стандарт фармацевтичної галузі	2
4.	Структура державної системи забезпечення якості лікарських засобів	2
5.	Сучасна нормативно-правова база щодо питань якості лікарських засобів в Україні	2
6.	Державна служба України з лікарських засобів, її територіальні органи. Їх функції та повноваження	2

## ТЕМАТИЧНИЙ ПЛАН САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

№ з/п	Тема заняття	К-сть годин
1.	Внутрішній порядок обігу лікарських засобів в аптечних закладах. Порядок проведення вхідного контролю на різних етапах розповсюдження та реалізації лікарських засобів.	2
2.	Контроль і стандартизація лікарських засобів хімічними методами. Ідентифікація, випробування на чистоту та основні методи кількісного визначення лікарських речовин.	2
3.	Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках (наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. №812)	2
4.	Організація аналітичної служби в аптеках.	2

## МЕТОДИЧНІ РОЗРОБКИ ДО СЕМІНАРСЬКИХ ЗАНЯТЬ

### Заняття № 1

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

**Навчальний час:** 2 години

**Навчальна мета:** закріпити знання поняття «якість», «державний контроль якості», узагальнити та поглибити знання з питання критеріїв якості лікарських засобів, забезпечення та контролю якості.

#### **Основні навчальні питання:**

1. Поняття якості.
2. Вимоги до якості ліків, які встановлені ВООЗ.
3. Основні властивості (характеристики) лікарських засобів.
4. Поняття забезпечення якості.
5. Поняття контролю якості.
6. Державний контроль якості лікарських засобів.
7. Основні вимоги до контролю якості лікарських засобів.

#### **План та організаційна структура заняття:**

1. Організаційні питання – 5 хвилин
2. Контроль і корекція базового рівня знань
  - 2.1. Тестовий контроль – 15 хвилин
  - 2.2. Усне опитування – 15 хвилин
3. Розбір основних навчальних питань – 45 хвилин
4. Підсумок заняття – 10 хвилин

#### **Приклади тестових завдань**

1. Якість лікарського засобу –це...
  - а) сукупність властивостей, які відповідають вимогам, встановленим законодавством;
  - б) показники, що покладені в основу нормативно-технічної документації;

- в) \*сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством;
  - г) відповідність серії лікарського засобу вимогам чинної в Україні АНД;
  - д) вірно все.
2. Відкликання неякісної фармацевтичної продукції здійснюється...
- а) через місяць після виявлення браку;
  - б) через тиждень після виявлення браку;
  - в) \*одразу після виявлення браку;
  - г) через місяць після виявлення браку;
  - д) через 10 днів після виявлення браку.
3. Найбільш широкими повноваженнями по відношенню до аптечної мережі в Україні володіє служба...
- а) санітарно-епідеміологічна;
  - б) пожежна;
  - в) податкова міліція;
  - г) \*Держлікслужба України;
  - д) прокуратура.
4. Субстанція, допоміжна речовина тощо має відповідати вимогам ДФУ протягом...
- а) терміну її придатності;
  - б) \*усього періоду її використання.
  - в) протягом 3 місяців;
  - г) протягом року;
  - д) протягом 6 місяців
5. Для контролю якості лікарських засобів інші (не фармакопейні) методики випробовувань та кількісного визначення використовуватися...
- а) не можуть;
  - б) можуть за узгодженням із компетентним уповноваженим органом;



- в) можуть за узгодженням із компетентним уповноваженим органом, за умови, що ці методики дають результати, які відповідають фармакопейним методикам;
- г) можуть, протягом 6 місяців;
- д) \*можуть, поки не будуть введені фармакопейні методики.

## **Заняття № 2**

***Тема: Міжнародний досвід управління якістю у фармацевтичній галузі.***

***Навчальний час:*** 2 години

***Навчальна мета:*** узагальнити та поглибити знання з питань управління якістю у фармацевтичній галузі з огляду на міжнародний досвід та впровадження належних практик GLP, GCP, GMP, GDP, GPP, GSP у фармації.

### ***Основні навчальні питання:***

1. Основні міжнародні стандарти: GLP, GCP, GMP, GDP, GPP, GSP. Загальна характеристика комплексу належних практик.
2. Концепція належних практик (GXP) у системі стандартизації та забезпечення якості лікарських засобів на різних етапах життєвого циклу.
3. Значення міжнародних стандартів якості для розвитку фармацевтичної промисловості України.
4. Історія розвитку належної виробничої практики (GMP). Офіційні настанови GMP.
5. GMP – важлива складова забезпечення якості ліків: основні положення та вимоги.
6. Контроль якості як головний елемент GMP.
7. Впровадження GMP в Україні.

### ***План та організаційна структура заняття:***

1. Організаційні питання – 5 хвилин
2. Контроль і корекція базового рівня знань
  - 2.1. Тестовий контроль – 15 хвилин
  - 2.2. Усне опитування – 15 хвилин

3. Розбір основних навчальних питань – 45 хвилин

4. Підсумок заняття – 10 хвилин

***Приклади тестових завдань***

6. GMP – це...

- а) спеціальна комісія ВООЗ;
- б) система сертифікації якості фармацевтичної продукції;
- в) система контролю підприємств-виробників;
- г) \*належна виробнича практика;
- д) належна аптечна практика.

7. GCP – це...

- а) \*належна клінічна практика;
- б) належна аптечна практика;
- в) належна лабораторна практика;
- г) належна практика дистрибуції;
- д) належна практика для національних лабораторій з контролю ліків.

8. GDP – це...

- а) належна клінічна практика;
- б) належна лабораторна практика;
- в) \*належна практика дистрибуції;
- г) належна аптечна практика;
- д) належна практика зберігання фармацевтичної продукції.

9. GLP – це...

- а) належна клінічна практика;
- б) належна практика для національних лабораторій з контролю ліків;
- в) належна практика дистрибуції;
- г) належна практика зберігання фармацевтичної продукції;
- д) \*належна лабораторна практика.

10. GPP – це...

- а) \*належна аптечна практика;
- б) належна практика дистрибуції;

- в) належна лабораторна практика;
- г) належна клінічна практика;
- д) належна практика для національних лабораторій з контролю ліків.

### **Заняття № 3**

***Тема: Стандартизація лікарських засобів в Україні. Державна фармакопея України – головний стандарт фармацевтичної галузі.***

***Навчальний час:*** 2 години

***Навчальна мета:*** систематизувати знання щодо стандартизації лікарських засобів, значення Державної фармакопеї України та інших фармакопей у системі забезпечення якості лікарських засобів, розглянути необхідність гармонізації фармакопейних вимог.

#### ***Основні навчальні питання:***

1. Поняття стандартизації.
2. Мета та основні завдання стандартизації.
3. Стандарт. Види стандартів.
4. Загальні положення зі стандартизації лікарських засобів.
5. Система стандартизації фармацевтичної продукції в Україні.
6. Категорії стандартів фармацевтичної галузі. Стандарти сучасної державної фармацевтичної галузі та їх відповідність європейським нормам.
7. Державна фармакопея України, її структура, зміст, значення.
8. Міжнародна фармакопея: структура, вимоги.
9. Європейська фармакопея: структура, вимоги.
10. Необхідність гармонізації вимог Державної фармакопеї України з вимогами Європейської фармакопеї.

#### ***План та організаційна структура заняття:***

1. Організаційні питання – 5 хвилин
2. Контроль і корекція базового рівня знань
  - 2.1. Тестовий контроль – 15 хвилин
  - 2.2. Усне опитування – 15 хвилин

3. Розбір основних навчальних питань – 45 хвилин
4. Підсумок заняття – 10 хвилин

### ***Приклади тестових завдань***

11. Стандартизація – це...

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

12. Державна Фармакопея України – це...

- а) галузевий стандарт;
- б) \*правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів;
- в) збірник рекомендованих методів і специфікацій, які не мають юридичного статусу;
- г) збірник методів аналізу;
- д) нормативний документ, який регламентує питання контролю якості харчових добавок в Україні.

13. Фармакопейна стаття – це...

- а) правовий документ, який містить вимоги та умови виробництва лікарського засобу;
- б) нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до виробництва лікарського засобу, його упаковки;

- в) нормативний документ, в якому визначено методи контролю якості виробництва лікарського засобу, вимоги до умов і терміну зберігання;
  - г) \*нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до виробництва лікарського засобу, його упаковки, умов і терміну зберігання та методів контролю якості;
  - д) немає вірної відповіді.
14. Якщо у статті ДФУ для розчинів не зазначений розчинник, то маються на увазі розчини...
- а) в етанолі;
  - б) \*у воді;
  - в) у розчиннику, в якому речовина «помірно» розчиняється;
  - г) у розчиннику, у якому речовина «дуже легко» розчиняється;
  - д) у гліцерині.
15. Національна частина (N) загальних статей та монографій ДФУ...
- а) ідентична відповідній статті Європейської Фармакопеї;
  - б) \*не суперечить європейській частині, а містить додаткові вимоги для лікарських засобів, які не випускаються за умовами GMP;
  - в) є обов'язковим доповненням до вимог європейської частини;
  - г) є обов'язковим доповненням до вимог європейської частини для субстанцій, що виробляються національною фармацевтичною промисловістю.

#### **Заняття № 4**

**Тема: Структура державної системи забезпечення якості лікарських засобів.**

***Навчальний час:*** 2 години

***Навчальна мета:*** систематизувати знання щодо структури державної системи забезпечення якості лікарських засобів, повноважень органів державного контролю у сфері обігу лікарських засобів на Україні.

***Основні навчальні питання:***

1. Поняття контролю якості, державного контролю якості, забезпечення якості лікарських засобів.
2. Законодавство у сфері контролю якості лікарських засобів.
3. Організаційна структура державного управління якістю, стандартизацією та сертифікацією лікарських засобів і виробів медичного призначення.
4. Повноваження органів державного контролю лікарських засобів.
5. Державна служба України з лікарських засобів як спеціальний орган державного контролю якості лікарських засобів.

***План та організаційна структура заняття:***

1. Організаційні питання – 5 хвилин
2. Контроль і корекція базового рівня знань
  - 2.1. Тестовий контроль – 15 хвилин
  - 2.2. Усне опитування – 15 хвилин
3. Розбір основних навчальних питань – 45 хвилин
4. Підсумок заняття – 10 хвилин

***Приклади тестових завдань***

16. Нормативна документація це:
  - а) закони;
  - б) стандарти;
  - в) методичні розробки;
  - г) регламенти;
  - д) \*всі відповіді вірні
17. Вимоги національної частини (N) монографії ДФУ для продуктів, що мають сертифікат відповідності Європейської Фармакопеї (ЄФ)...
  - а) є обов'язковим;
  - б) \*не є обов'язковим;
  - в) залежить від продукту
18. Випробування, наведені в розділі «Ідентифікація» фармакопейної статті розраховані на...
  - а) повне підтвердження хімічної структури діючої речовини;

- б) повне підтвердження складу продукту;
  - в) повне підтвердження хімічної структури та складу продукту;
  - г) \*підтвердження з прийнятним ступенем вірогідності того, що продукт відповідає інформації, наведеній на етикетці;
  - д) немаєвірної відповіді.
19. 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?
- а) \*Державна служба України з лікарських засобів;
  - б) Міністерство економічного розвитку і торгівлі України;
  - в) Державна санітарно-епідеміологічна служба України;
  - г) Міністерство охорони здоров'я України;
  - д) Державна регуляторна служба України.
20. Контроль за виявленням небажаних властивостей лікарських засобів на постреєстраційному етапі покладено на...
- а) центр побічної дії лікарських засобів;
  - б) \*ДП «Державний експертний центр МОЗ України»;
  - в) лікарів та керівників лікувально-профілактичних закладів;
  - г) центр медичної статистики;
  - д) Держлікслужбу України.

### **Заняття № 5**

**Тема: Сучасна нормативно-правова база щодо питань якості лікарських засобів у Україні.**

***Навчальний час:*** 2 години

***Навчальна мета:*** систематизувати знання нормативно-правової бази з питань якості лікарських засобів, що перебувають в обігу на території України, питань контролю якості при реєстрації лікарських засобів, про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів.

### ***Основні навчальні питання:***

1. Нормативно-правові акти, що регламентують питання якості лікарських засобів.
2. Нормативно-правові акти, що забезпечують якість лікарських засобів через регламентацію вимог санітарно-епідемічного режиму.
3. Нормативно-правові акти, що регламентують роботу з наркотичними, психотропними лікарськими засобами та прекурсорами.
4. Інші нормативно-правові акти, через які регламентується або забезпечується якість лікарських засобів.
5. Зв'язок між санітарно-епідемічним режимом, кваліфікацією персоналу, виписуванням рецептів та іншими факторами та якістю лікарських засобів.

### ***План та організаційна структура заняття:***

1. Організаційні питання – 5 хвилин
2. Контроль і корекція базового рівня знань
  - 2.1. Тестовий контроль – 15 хвилин
  - 2.2. Усне опитування – 15 хвилин
3. Розбір основних навчальних питань – 45 хвилин
4. Підсумок заняття – 10 хвилин

### ***Приклади тестових завдань***

21. 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?
  - а) Державна регуляторна служба України;
  - б) Міністерство економічного розвитку і торгівлі України;
  - в) \*Державна служба України з лікарських засобів;
  - г) Міністерство охорони здоров'я України;
  - д) Державна санітарно-епідеміологічна служба України.
22. Який вид внутрішньоаптечного контролю лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки, полягає в перевірці загальної маси або об'єму ексте-



мпортального лікарського засобу, кількості та маси окремих дозованих одиниць?

- а) органолептичний контроль;
- б) хімічний контроль;
- в) \*фізичний контроль;
- г) контроль при відпуску;
- д) опитувальний контроль.

23. Який вид контролю лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки, полягає у перевірці відповідності упаковки екстемпорального лікарського засобу фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до його складу, зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних та сильнодіючих речовин віку хворого, складу лікарського засобу, зазначеному у паспорті письмового контролю, пропису в рецепті?

- а) органолептичний контроль;
- б) хімічний контроль;
- в) фізичний контроль;
- г) \*контроль при відпуску;
- д) опитувальний контроль.

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

- а) провізор-аналітик аптеки;
- б) завідувач рецептурного відділу аптеки;
- в) завідувач відділу готових лікарських форм аптеки;
- г) фасувальник аптеки;
- д) \*уповноважена особа, призначена наказом керівника суб'єкта господарювання.

25. Якщо при проведенні опитувального контролю виявилось, що фармацевтом під час виготовлення лікарського засобу була допущена помилка, то які подальші дії слід вжити відносно цього екстемпорального лікарського засобу?

- а) екстемпоральний лікарський засіб підлягає утилізації;
- б) екстемпоральний лікарський засіб підлягає органолептичному контролю;
- в) екстемпоральний лікарський засіб підлягає відпуску хворому;
- г) якщо екстемпоральний лікарський засіб для зовнішнього застосування, то він може бути допущений до використання;
- д) \*екстемпоральний лікарський засіб підлягає фізичному та хімічному контролю, а при відсутності методик аналізу виготовляється заново.

### **Заняття № 6**

**Тема: Державна служба України з лікарських засобів, її територіальні органи. Їх функції та повноваження.**

**Навчальний час:** 2 години

**Навчальна мета:** узагальнити і закріпити знання про функціонування та роль Державна служба України з лікарських засобів у запобіганні ввозу на територію України та розповсюдженні неякісної та фальсифікованої продукції; ознайомитися із завданнями, функціями та організацією роботи контрольно-аналітичних лабораторій Держлікслужби України.

#### ***Основні навчальні питання:***

1. Державна служба України з лікарських засобів. Основні функції.
2. Завдання та структура Держлікслужби України.
3. Політика якості Державної служби України з лікарських засобів.
4. Принципи організації роботи контрольно-аналітичних лабораторій Державної служби України з лікарських засобів.
5. Повноваження посадових осіб органів державного контролю якості лікарських засобів
6. Проблема фальсифікації лікарських засобів.
7. Фальсифіковані лікарські засоби: визначення, класифікації.
8. Заходи по боротьбі із обігом неякісної та фальсифікованої фармацевтичної продукції.

### ***План та організаційна структура заняття:***

1. Організаційні питання – 5 хвилин
2. Контроль і корекція базового рівня знань
  - 2.1. Тестовий контроль – 15 хвилин
  - 2.2. Усне опитування – 15 хвилин
3. Розбір основних навчальних питань – 45 хвилин
4. Підсумок заняття – 10 хвилин

### ***Приклади тестових завдань***

26. Який орган виконавчої влади України проводить у встановленому законодавством порядку атестацію провізорів і фармацевтів?
  - а) Міністерство охорони здоров'я України;
  - б) спеціальні комісії при міських радах;
  - в) \*Державна служба України з лікарських засобів;
  - г) Державна інспекція навчальних закладів України;
  - д) обласні державні адміністрації.
27. Як називаються 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?
  - а) фальсифіковані лікарські засоби;
  - б) неправильно виготовлені екстемпоральні лікарські засоби;
  - в) готові лікарські засоби неналежної якості;
  - г) лікарські засоби сумнівної якості;
  - д) \*неякісні лікарські засоби.
28. Державній реєстрації не підлягають лікарські засоби, які...
  - а) ввезені з інших країн світу для реалізації в Україні;
  - б) вироблені на фармпідприємствах в Україні;
  - в) \*виготовлені в аптеках за рецептами лікарів і на замовлення ЛПЗ;
  - г) вироблені на фармфабриках України;
  - д) ввезені з країн СНД.

29. У випадку сумніву щодо якості лікарських засобів при їх надходженні і прийомі аптека повинна...
- а) \*направити лікарські засоби до територіального органу Держлікслужби і, до вирішення питання про їх якість, зберігати в аптеці ізольовано від інших лікарських засобів;
  - б) запитати склад і до в'яснення питання про якість лікарських засобів зберігати ізольовано від інших;
  - в) негайно піддати лікарські засоби хімічному аналізу в аптеці;
  - г) направити їх для утилізації, знищення;
  - д) повернути партію постачальнику.
30. Лабораторне дослідження якості лікарських засобів здійснюється
- а) \*підпорядкованими або уповноваженими лабораторіями на підставі направлень центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, або його територіальних органів;
  - б) провізором-аналітиком аптеки;
  - в) будь-якою лабораторією на вибір суб'єкта господарювання;
  - г) будь-якою лабораторією на вибір територіального органу центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів;
  - д) будь-якою лабораторією, що має відповідне обладнання.

## МЕТОДИЧНІ РОЗРОБКИ ДО САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ

**Тема: Внутрішній порядок обігу лікарських засобів в аптечних закладах. Порядок проведення вхідного контролю на різних етапах розповсюдження та реалізації лікарських засобів.**

**Навчальний час:** 2 години

**Основні питання, які потрібно опрацювати самостійно:**

1. Структура документу та термінологічні поняття, що вводяться наказом МОЗ України № 677 від 29.09.2014 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі».
2. Організація та проведення вхідного контролю якості лікарських засобів в аптеках (роздрібна торгівля).
  - 2.1. Обов'язки уповноваженої особи щодо вхідного контролю якості лікарських засобів в аптеці.
  - 2.2. Порядок проведення вхідного контролю якості лікарських засобів, які надходять в аптеку.
3. Організація проведення контролю якості лікарських засобів у суб'єктів господарювання, які мають ліцензії на провадження господарської діяльності з оптової торгівлі лікарськими засобами.
  - 3.1 Обов'язки уповноваженої особи суб'єкта господарювання, який має ліцензію на провадження господарської діяльності з оптової торгівлі лікарськими засобами.
  - 3.2. Порядок проведення вхідного контролю якості лікарських засобів, які надходять до суб'єкта господарювання, що провадить господарську діяльність з оптової торгівлі лікарськими засобами.
4. Державний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі.
5. Документообіг при контролі якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі.

**Тема: Контроль і стандартизація лікарських засобів хімічними методами. Ідентифікація, випробування на чистоту та основні методи кількісного визначення лікарських речовин.**

**Навчальний час:** 2 години

**Основні питання, які потрібно опрацювати самостійно:**

1. Стандартизація лікарських засобів хімічними методами.
2. Ідентифікація неорганічних лікарських речовин за катіонами.
3. Ідентифікація неорганічних лікарських речовин за аніонами.
4. Ідентифікація органічних лікарських речовин за функціональними групами.
5. Випробування лікарських речовин на чистоту за вимогами ДФУ.
6. Основні методи кількісного визначення лікарських речовин.
7. Кислотно-основне титрування. Принцип методу. Умови проведення. Прямий та непрямий методи кислотно-основного титрування. Групи лікарських речовин, що визначаються даним методом.
8. Титрування в неводному середовищі. Принцип методу. Розчинники та титранти. Лікарські речовини, що визначаються даним методом.
9. Комплексонометрія. Принцип методу. Індикатори, розчинники, принципи підбору. Лікарські засоби, кількісний склад яких визначається за методом комплексонометрії.
10. Окислювально-відновні методи титрування:
  - Перманганатометрія. Титрант, розчинник. Групи лікарських речовин, кількісний склад яких встановлюється за допомогою методу.
  - Йодометрія та йодатометрія. Принцип методу. Особливості визначення кількісного складу лікарських засобів.
  - Нітритометрія та її використання під час визначення кількісного складу похідних первинних та вторинних ароматичних амінів, ароматичних нітросполук, похідних гідразину.
  - Цериметрія та інші окислювально-відновні методи титрування, що застосовуються у фармацевтичному аналізі.
11. Методи осаджувального титрування.

**Тема: Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості  
лікарських засобів в аптеках  
(наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. №812)**

**Навчальний час:** 2 години

**Основні питання, які потрібно опрацювати самостійно:**

1. Основні терміни, які використовуються в Правилах виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках.
2. Загальні вимоги до виробництва (виготовлення) лікарських засобів в аптеках.
3. Підготовка і контроль якості води очищеної та води для ін'єкцій.
4. Основні види внутрішньоаптечного контролю якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки. Реєстрація результатів контролю якості лікарських засобів згідно наказу МОЗ України від 17.10.2012 № 812.
5. Письмовий контроль лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки.
6. Правила проведення опитувального контролю лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки.
7. Органолептичний контроль лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки.
8. Особливості хімічного контролю якості лікарських засобів, що виготовляються в аптеці.
9. Контроль при відпуску лікарських засобів, що виготовляються в аптеці.
10. Вимоги до контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) про запас (серіями) та до яких ставляться вимоги щодо їх стерилізації.
11. Основні правила маркування лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки.
12. Державний контроль якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки.

**Тема: Організація аналітичної служби в аптеках.**

**Навчальний час:** 2 години

**Основні питання, які потрібно опрацювати самостійно:**

1. Законодавчі та нормативні акти, що регламентують контроль якості лікарських засобів в аптечних закладах.
2. Посадова інструкція провізора-аналітика аптеки.
3. Основні види внутрішньоаптечного контролю якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки.
4. Реєстрація результатів контролю якості лікарських засобів згідно наказу МОЗ України від 17.10.2012 № 812.
5. Вимоги до хімічних реакцій, які використовуються для ідентифікації лікарських речовин.
6. Якісний експрес-аналіз лікарських засобів в умовах аптеки.
7. Кількісне визначення в експрес-аналізі.
8. Фізико-хімічні методи, які використовуються для якісного та кількісного визначення лікарських речовин в умовах аптеки.



## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ ДЛЯ ПІДСУМКОВОЇ ПЕРЕВІРКИ РІВНЯ ЗНАНЬ СЛУХАЧІВ КУРСІВ СПЕЦІАЛІЗАЦІЇ ПРОВІЗОРІВ

- Після якісного хімічного контролю виготовленої в аптеці мікстури, провізором-аналітиком зроблений висновок: „незадовільно за тотожністю”.  
Виберіть можливу причину такого висновку:
  - недостатня чистота розчину
  - відхилення за загальним об’ємом
  - помилкова заміна одного інгредієнту іншим
  - погане змішування інгредієнтів
  - недостатній кількісний вміст окремого інгредієнту
- Якісному і кількісному аналізу (повний хімічний контроль) підлягають розчини для ін’єкцій:
  - до і після стерилізації
  - тільки після стерилізації
  - тільки до стерилізації
  - перед видачею хворому
  - після стерилізації або перед видачею хворому
- Індикатором при зворотньому броматометричному методі кількісного визначення лікарських засобів служить:
  - крохмаль
  - нейтральний червоний
  - метиловий червоний
  - метиловий оранжевий
  - тимолфталеїн
- Чому кількісне визначення кислоти ацетилсаліцилової методом алкаліметрії рекомендується проводити при температурі 8-10° С?
  - для попередження гідролізу складнофірної групи
  - для попередження осадження солі, яка утворилася
  - для попередження декарбоксилування
  - для попередження окислення
  - для попередження реакції етерифікації

5. Фізичний контроль якості полягає в перевірці загальної маси або об'єму лікарського засобу, кількості та маси окремих доз, що входять в цю лікарську форму. При аналізі порошків провізор-аналітик перевіряє масу:
- A. 5-10% порошків від загальної кількості, але не менше 3 доз
  - B. 5 порошків
  - C. 10 порошків
  - D. 1 порошку
  - E. всіх порошків
6. Порошки для дитини віком до 1 року складу Димедролу 0,005 г, глюкози 0,02 г, виготовлені в аптеці за рецептом лікаря підлягають таким видам внутрішньоаптечного контролю (виберіть найбільш повну відповідь):
- A. письмовому, органолептичному, контролю при відпуску
  - B. письмовому, органолептичному, фізичному, хімічному, контролю при відпуску
  - C. письмовому, органолептичному
  - D. органолептичному, фізичному, хімічному
  - E. фізичному, хімічному
7. У фармацевтичній та медичній практиці дозволяється застосування води очищеної, яку одержують:
- A. дистиляцією, іонним обміном або будь-яким іншим підходящим способом
  - B. тільки іонним обміном
  - C. тільки зворотним осмосом
  - D. тільки дистиляцією
  - E. тільки дифузією
8. Для визначення домішки важких металів у воді очищеній необхідно скористатися таким реактивом:
- A. тіоацетамідним реактивом
  - B. розчином кислоти фосфатної
  - C. розчином кислоти сульфатної
  - D. розчином калію перманганату

- Е. розчином срібла нітрату
9. Переміщення рухомої фази при вертикальному елююванні на папері і в тонкому шарі сорбенту здійснюється під дією:
- А. капілярних сил
  - В. капілярних сил і сили тяжіння
  - С. під дією сили тяжіння
  - Д. тиску рідини
  - Е. атмосферного тиску
10. Від чого залежить вибір системи розчинників для розділення лікарських речовин за допомогою розподільної хроматографії:
- А. від температури, при якій проводять визначення
  - В. від концентрації розчинників
  - С. від властивостей досліджуваних речовин
  - Д. від розмірів хроматографічної камери
  - Е. від концентрації розчинників і розмірів хроматографічної камери
11. Доповніть фразу: „Потенціометр – прилад для вимірювання ...”
- А. густини речовини
  - В. показника поглинання речовини
  - С. показника заломлення речовини
  - Д. кута оптичного обертання речовини
  - Е. рН середовища
12. Електрорушійною силою називається:
- А. максимальна різниця потенціалів між електродами гальванічного елемента
  - В. потенціал певного електроду при  $C=1$
  - С. величина відхилення площини поляризації від початкового положення
  - Д. величина відхилення швидкості розповсюдження світла в повітрі і швидкості розповсюдження світла у досліджуваному розчині
13. Для визначення нітратів, як домішки у воді очищеній, провізор-аналітик використовує такий реактив:
- А. розчин дифеніламіну

- В. реактив Несслера
  - С. розчин калію перманганату
  - Д. розчин барію хлориду
  - Е. розчин натрію сульфідру
14. Вода для ін'єкцій стерильна за вимогами ДФУ не повинна містити речовин, що окиснюються. Який реактив використовує провізор-аналітик для виявлення цієї домішки?
- А. розчин дифеніламіну
  - В. розчин амонію оксалату
  - С. розчин калію перманганату
  - Д. розчин натрію гідроксиду розведеного
  - Е. розчин срібла нітрату
15. Для кількісного визначення розчину фурациліну був вибраний найбільш простий і швидкий метод. За методикою до лікарської форми додають розчин натрію гідроксиду, що приводить до утворення забарвленого в оранжево-червоний колір продукту. Така процедура використовується в якості попередньої при кількісному визначенні розчину фурациліну методом:
- А. рефрактометрії
  - В. гравіметрії
  - С. нітритометрії
  - Д. фотоколориметрії
  - Е. поляриметрії
16. Лікарські речовини із групи альдегідів кількісно, як правило, визначають методом:
- А. іонообмінної хроматографії
  - В. титрування у неводних розчинниках
  - С. йодометрії
  - Д. нітритометрії
  - Е. гравіметрії
17. Укажіть який реактив використовують для ідентифікації лікарських препаратів похідних простих ефірів (на прикладі димедролу):

- A. кислота сірчана концентрована
- B. заліза (III)хлорид
- C. лужний розчин гідроксиламіну
- D. кислота хлористоводнева
- E. розчин натрію гідроксиду

18. При транспортуванні субстанцій новокаїну та анестезіну було пошкоджене маркування на контейнерах. Проби субстанцій направлені на аналіз до контрольної-аналітичної лабораторії. Однією із реакцій, яка дає змогу відрізнити анестезин від новокаїну, є реакція ідентифікації:

- A. тартратів
- B. хлоридів
- C. бромідів
- D. сульфатів
- E. йодидів

19. Керуючись рекомендаціями ДФУ, для визначення температури плавлення лікарських речовин, які мають аморфну структуру, не розтираються на порошок і плавляться нижче температури кипіння води (жири, віск, парафін, вазелін, смоли), провізор-аналітик використовує:

- A. метод відгону
- B. капілярний метод
- C. метод миттєвого плавлення
- D. відкритий капілярний метод
- E. метод визначення температури краплепадіння

20. Провізор-аналітик контрольної-аналітичної лабораторії отримав завдання приготувати еталони каламутності згідно вимог ДФУ. Які речовини він повинен використати для приготування вихідної суспензії?

- A. кальцію сульфат та гліцерин
- B. натрію хлорид та кальцію нітрат
- C. гексаметилентетрамін та гідразину сульфат
- D. калію хлорид та барію хлорид
- E. фурацилін та кальцію хлорид

21. При проведенні контролю якості екстемпорального лікарського засобу провізор-аналітик встановив його кількісний вміст методом рефрактометрії.

Для цього він виміряв:

- A. Інтенсивність поглинання
- B. Густину
- C. Кут обертання
- D. В'язкість
- E. Показник заломлення

22. При дослідженні доброякісності натрію гідрокарбонату згідно з МКЯ потрібне визначення домішки кальцію. За допомогою якого основного реактиву спеціаліст ВТК фармацевтичного підприємства може визначити цю домішку?

- A. Амонію оксалат
- B. Срібла нітрат
- C. Барію хлорид
- D. Натрію гідроксид
- E. Магнію сульфат

23. Спеціаліст контрольно-аналітичної лабораторії проводить кількісне визначення катіонів  $\text{Ca}^{2+}$  в субстанції кальцію хлориду гексагідрату. Вкажіть метод аналізу:

- A. Нейтралізація
- B. Комплексонометрія
- C. Окисно-відновне титрування
- D. Метод К'ельдаля
- E. Осаджувальне титрування

24. В контрольно-аналітичну лабораторію надійшли ампули 1%-ного олійного розчину тестостерону пропіонату для ін'єкцій. Кількісне визначення діючої речовини в препараті провізор-аналітик відповідно до вимог ДФУ повинен проводити наступним методом:

- A. Спектрофотометрія
- B. Гравіметрія

- C. Поляриметрія
  - D. Аргентометрія
  - E. Комплексонометрія
25. Провізор-аналітик проводить контроль якості субстанції етазолу. Наявність первинної ароматичної аміногрупи він підтвердив за допомогою лігнінової проби. Який реактив аналітик використав у цій реакції?
- A. Піридин
  - B. Невибілений папір та кислоту хлористоводневу
  - C. Оцтовий ангідрид
  - D. Бензен
  - E. Хлороформ
26. Спеціаліст ВТК фармацевтичного підприємства визначає кількісний вміст натрію бензоату методом ацидиметрії в неводному середовищі відповідно до вимог ДФУ. Який реактив він використав як розчинник?
- A. Кислоту оцтову безводну
  - B. Диметилформамід
  - C. Кислоту сульфатну концентровану
  - D. Кислоту сульфанілову
  - E. Піридин
27. Хімік ампульного цеху фармацевтичного підприємства проводить аналіз виробленого 2,5% розчину кальцію хлориду для ін'єкцій. Згідно МКЯ досліджуваний розчин має бути безбарвним. Для виконання цього тесту слід порівняти досліджуваний розчин з:
- A. Кислотою хлористоводневою
  - B. Ацетоном
  - C. Хлороформом
  - D. Спиртом етиловим
  - E. Водою для ін'єкцій
28. Провізор-аналітик ВТК хіміко-фармацевтичного підприємства виконує УФ-спектрофотометричний аналіз виробленої субстанції метронідазолу. При цьому для ідентифікації даної речовини йому слід визначити:

- A. Величину питомого оптичного обертання
  - B. Інтенсивність флуоресценції
  - C. Відносний показник світлозаломлення
  - D. Положення максимуму світлопоглинання
  - E. Коефіцієнт розподілу
29. При розробці проекту МКЯ на лікарський засіб, який відноситься до групи фенолів, спеціалісту ВТК фармацевтичного підприємства слід провести реакцію, яка підтверджує наявність фенольного гідроксилу. Виберіть відповідний реактив для визначення:
- A. Натрію сульфід
  - B. Міді(II) сульфат
  - C. Заліза(III) хлорид
  - D. Кобальту нітрат
  - E. Калію йодид
30. Провізор-аналітик аптеки може підтвердити катіон натрію у випробовуваній субстанції за реакцією з розчином:
- A. Калію хлориду
  - B. Калію фероціаниду
  - C. Калію нітрату
  - D. Калію піроантимонату
  - E. Калію гідроксиду
31. Визначення температури плавлення у фармакопейному аналізі проводять різними методами залежно від фізичних властивостей лікарських речовин. Вкажіть метод, який використовують для визначення температури плавлення твердих речовин, які легко перетворюються в порошок:
- A. Капілярний метод
  - B. Відкритий капілярний метод
  - C. Температура краплепадіння
  - D. Визначення температурних меж перегонки
  - E. Визначення температури тверднення



32. Для визначення катіона феруму(III) провізору-аналітику слід провести реакцію з:
- A. Розчином натрію хлориду
  - B. Розчином калію фероціаніду
  - C. Розчином кальцію хлориду
  - D. Розчином кобальту нітрату
  - E. Розчином цинку сульфату
33. Температура плавлення є важливою фізичною константою лікарських засобів. Під час контролю якості ліків температура плавлення дозволяє провізору-аналітику визначити:
- A. Ідентичність та ступінь чистоти лікарської речовини
  - B. Втрату в масі при висушуванні субстанції лікарської речовини
  - C. Стійкість лікарської речовини до впливу зовнішніх чинників
  - D. Кількість летких речовин і води в препараті
  - E. Кількісний вміст лікарської речовини
34. Провізор-аналітик проводить ідентифікацію лікарської речовини за сульфат-іонами згідно вимог ДФУ. Який реактив знебарвлюється під час цього дослідження?
- A. Розчин заліза(III) хлориду
  - B. Розчин амоніаку
  - C. Розчин калію йодиду
  - D. Розчин калію хромату
  - E. Розчин йоду
35. Провізор-аналітик підтверджує наявність іона кальцію в молекулі кальцію лактату реакцією з амонію оксалатом. Утворений в результаті реакції осад не розчиняється у:
- A. Оцтовій кислоті розведеній
  - B. Мінеральних кислотах
  - C. Натрію гідроксиді
  - D. Формальдегіді
  - E. Калію хлориді

36. Для проведення ідентифікації лікарських засобів, до складу яких входить фосфат-іон, у експрес-аналізі використовується:

- A. Розчин срібла нітрату
- B. Розчин натрію гідроксиду
- C. Розчин кальцію хлориду
- D. Розчин ртуті(II) нітрату
- E. Розчин амоніаку

37. Провізор-аналітик проводить аналіз води очищеної. Для цього до 100 мл досліджуваного зразка він додає 10 мл кислоти сірчаної розведеної, 0,1 мл 0,02 М розчину калію перманганату та кип'ятить протягом 5 хвилин. Після цих випробувань розчин зберіг слабо-рожевий колір. Яку домішку визначав провізор-аналітик?

- A. Нітрати
- B. Речовини, що окислюються
- C. Діоксид вуглецю
- D. Важкі метали
- E. Сульфати

38. Провізор-аналітик ВТК фармацевтичного підприємства проводить контроль якості виробленої лікарської форми методом тонкошарової хроматографії, використовуючи при цьому пластинки із закріпленим шаром силікагелю. Який механізм розділу компонентів лежить в основі даного методу?

- A. Іонообмінний
- B. Комплексоутворювальний
- C. Окислення-відновлення
- D. Окислювальний
- E. Осадочний

39. В контрольно-аналітичній лабораторії Держлікслужби України для проведення ідентифікації лікарської субстанції методом ІЧ-спектроскопії обов'язково повинен бути:

- A. Сертифікат якості на дану лікарську субстанцію
- B. Зразок субстанції лікарського препарату подібної хімічної структури

- C. Фармакопейний стандартний зразок даної лікарської субстанції
  - D. Зразки всіх лікарських форм, що містять досліджувану речовину, у кількості не менше 100 г
  - E. Письмовий дозвіл фірми-виробника досліджуваної субстанції на проведення випробувань
40. Вкажіть індикатор, який застосовують при аргенометричному визначенні лікарських засобів за методом Фольгарда:
- A. Натрію еозинат
  - B. Заліза(III) амонію сульфат
  - C. Фенолфталеїн
  - D. Калію хромат
  - E. Метилоранж
41. Провізор-аналітик досліджує субстанцію йоду. Який титрований розчин ДФУ рекомендує для кількісного визначення цієї речовини?
- A. Натрію гідроксиду
  - B. Калію бромату
  - C. Натрію тіосульфату
  - D. Кислоти хлористоводневої
  - E. Натрію едетату
42. В якості основного реактиву при випробуванні на граничний вміст домішки алюмінію у вироблених лікарських засобах хімік-аналітик ЦЗЛ фармацевтичного підприємства використовує розчин:
- A. Бензальдегіду
  - B. Гідроксихіноліну
  - C. Піридину
  - D. Резорцину
  - E. Формальдегіду
43. Можливим методом експресного кількісного визначення натрію броміду в рідких лікарських формах в умовах аптеки є:
- A. Йодатометрія
  - B. Рефрактометрія

- C. Нітритометрія
- D. Броматометрія
- E. Перманганатометрія

44. Для визначення домішки калію у лікарській речовині провізор-аналітик використовує реакцію з:

- A. Натрію тетраборатом
- B. Натрію нітратом
- C. Натрію сульфатом
- D. Натрію тетрафенілборатом
- E. Натрію саліцилатом

45. Ґрунтуючись на наявності в структурі лікарської речовини альдегідної групи, яка проявляє відновні властивості, провізор-аналітик доводить її наявність за реакцією з:

- A. Розчином *n*-диметиламінобензальдегіду
- B. Розчином натрію гідроксиду
- C. Розчином феруму(II) сульфату
- D. Розчином калію йодиду
- E. Аміачним розчином аргентуму нітрату

46. Провізор-аналітик досліджує лікарську форму, що містить магнію сульфат. За допомогою якого реактиву він може підтвердити наявність катіона магнію в досліджуваній лікарській формі?

- A. Натрію сульфід
- B. Калію фероціанід
- C. Натрію тетрафенілборату
- D. Срібла нітрату
- E. Динатрію гідрофосфату

47. При проведенні ідентифікації лікарських засобів, до складу яких входить сульфат-іон, провізор-аналітик до розчину лікарської речовини повинен додати кислоту хлористоводневу. При цьому він буде спостерігати:

- A. Появу жовтого осаду
- B. Виділення газу бурого кольору

- C. Виділення газу з різким запахом
  - D. Появу білого осаду
  - E. Появу жовтого забарвлення розчину
48. Фармакопейною реакцією виявлення іонів калію є реакція з кислотою винною. Якого кольору утворюється осад в результаті цієї реакції?
- A. Білого
  - B. Чорного
  - C. Сірого
  - D. Блакитного
  - E. Зеленого
49. Метод рефрактометрії найчастіше використовується в аптеках для:
- A. Якісного визначення аніонів
  - B. Визначення домішок у лікарських речовинах
  - C. Якісного визначення катіонів
  - D. Кількісного визначення лікарських речовин
  - E. Визначення концентрації іонів водню
50. Кількісне визначення кислоти аскорбінової методом алкаліметрії можливе за рахунок кислотних властивостей цього лікарського засобу. Кислотні властивості кислоти аскорбінової зумовлені наявністю в її структурі:
- A. Фенольного гідроксилу
  - B. Єндіольного угруповання
  - C. Спиртового гідроксилу
  - D. Карбоксильної групи
  - E. Амідної групи

## ЕКЗАМЕНАЦІЙНІ ПИТАННЯ

1. Державна фармакопея України – головний стандарт фармацевтичної галузі.
2. Державна служба України з лікарських засобів: завдання, функції, повноваження та структура.
3. Фармацевтичний аналіз як складова системи контролю якості лікарських засобів.
4. Міжнародна фармакопея, Британська та американська Фармакопеї. Європейська фармакопея – приклад гармонізації державних стандартів Європи.
5. Державна служба України з лікарських засобів. Роль у запобіганні ввозу на територію України та розповсюдженні неякісної та фальсифікованої продукції.
6. Стандартизація лікарських засобів в Україні.
7. Сучасні методи фармацевтичного аналізу. Особливості фармацевтичного аналізу. Основні критерії фармацевтичного аналізу.
8. Загальні принципи ідентифікації лікарських речовин.
9. Випробування на граничний вміст домішок за вимогами Державної фармакопеї України.
10. Основні методи кількісного визначення лікарських речовин.
11. Хімічні методи фармацевтичного аналізу.
12. Фізичні та фізико-хімічні методи фармацевтичного аналізу.
13. Використання аналітичних методів для виявлення неякісної та фальсифікованої продукції.
14. Особливості використання фармацевтичного аналізу у контроль якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки.
15. Загальні вимоги до якості екстемпоральних лікарських засобів.
16. Різні види контролю якості лікарських засобів, виготовлених)в умовах аптеки.
17. Організація проведення вхідного контролю якості лікарських засобів в аптеках (роздрібна торгівля).

18. Загальні положення порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі.
19. Державний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі.
20. Роль та завдання уповноваженої особи по забезпеченню якості лікарських засобів.
21. Внутрішній порядок обігу лікарських засобів у фармацевтичних підприємствах.
22. Візуальний контроль зовнішнього вигляду лікарських препаратів. Показники якості зовнішнього вигляду окремих лікарських форм.
23. Організація проведення контролю якості лікарських засобів у суб'єктів господарювання, які мають ліцензії на провадження господарської діяльності з оптової торгівлі лікарськими засобами.
24. Дії уповноваженої особи при надходженні лікарських засобів від постачальника (виробника) до аптечного закладу.
25. Основні методи боротьби з розповсюдженням фальсифікованої та неякісної фармацевтичної продукції.
26. Галузеві стандарти якості лікарських засобів: GLP, GMP, GCP, GDP, GPP, GSP.
27. Стандарти операційні процедури як елемент функціонування систем якості.
28. Стандартизація лікарських засобів. Біологічні та хімічні стандарти зразки. Фізико-хімічні та біологічні методи, які використовуються в стандартизації.
29. Міжнародний досвід управління якістю у фармацевтичній галузі.
30. . Класифікація функціональних груп. Аналіз лікарських речовин за функціональними групами.
31. Валідація аналітичних методик та випробувань лікарських засобів.
32. Загальні фармакопейні методи аналізу лікарських засобів.
33. Вимоги Державної фармакопеї України до чистоти лікарських засобів. Еталонні розчини для випробувань на граничний вміст домішок.

34. Титриметричні методи кількісного аналізу лікарських засобів.
35. Належні практики (GLP, GCP, GMP, GDP, GPP, GSP) у фармації.
36. Види хроматографічного аналізу, використання їх в стандартизації і контролі якості лікарських засобів.
37. Аналіз води очищеної, високоочищеної та води для ін'єкцій згідно вимог Державної фармакопеї України.
38. Стандартизація і контроль якості лікарських форм для новонароджених і дітей першого року життя.
39. Категорії стандартів фармацевтичної галузі. Стандарти сучасної державної фармацевтичної галузі та їх відповідність європейським нормам.
40. Державна Фармакопея України, її структура, зміст. Загальні фармакопейні методи дослідження лікарських засобів.
41. Концепція належних практик (GXP) у системі стандартизації та забезпечення якості лікарських засобів.
42. GMP – важлива складова забезпечення якості ліків: основні положення та вимоги.
43. Проблема фальсифікації лікарських засобів. Фальсифіковані лікарські засоби: визначення, класифікації.
44. Фармацевтичний аналіз. Особливості фармацевтичного аналізу. Форми контролю якості ліків у фармацевтичному аналізі.
45. Критерії фармацевтичного аналізу. Можливі похибки фармацевтичного аналізу.
46. Хімічні, фізичні, фізико-хімічні та біологічні методи аналізу: загальна характеристика, класифікація.
47. Контроль і стандартизація лікарських засобів хімічними методами. Хімічні методи ідентифікації лікарських засобів.
48. Контроль і стандартизація лікарських засобів хімічними методами. Хімічні методи випробування лікарських засобів на чистоту.
49. Контроль і стандартизація лікарських засобів хімічними методами. Хімічні методи кількісного визначення лікарських засобів.
50. Контроль і стандартизація лікарських засобів фізичними та фізико-хімічними методами.



51. Документальне оформлення приймання товарів у аптечному закладі при надходженні від постачальника.
52. Система забезпечення якості лікарських засобів в стратегії ВООЗ.
53. Сучасна система контролю якості лікарських засобів в Україні.
54. Основні елементи належної лабораторної практики (GLP) та належної виробничої практики (GMP).
55. Принципи організації роботи контрольно-аналітичних лабораторій Державної служби України з лікарських засобів.
56. Визначення згідно вимог Державної фармакопеї України летких речовин і води. Значення цих параметрів для оцінки якості лікарських засобів.
57. Визначення згідно вимог Державної фармакопеї України розчинності, температури плавлення. Значення цих параметрів для оцінки якості лікарських засобів.
58. Визначення згідно вимог Державної фармакопеї України прозорості, ступеня каламутності. Значення цих параметрів для оцінки якості лікарських засобів.
59. Контроль якості та забезпечення якості ліків.
60. Застосування методів осадження в кількісному визначенні лікарських засобів.
61. Застосування комплексонометрії у кількісному визначенні лікарських засобів.
62. Застосування кислотно-основного титрування в неводному середовищі у кількісному визначенні лікарських засобів.
63. Застосування методів окиснення-відновлення у кількісному визначенні лікарських засобів.
64. Застосування оптичних методів аналізу в якісному та кількісному визначенні лікарських засобів.
65. Вимоги до контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються в аптечних закладах про запас (серіями) та до яких ставляться вимоги щодо їх стерилізації.
66. Санітарно-протиепідемічний режим в аптеках.

## КОДИ ПРАВИЛЬНИХ ВІДПОВІДЕЙ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

1. C;	11. E;	21. E;	31. A;	41. C;
2. A;	12. A;	22. A;	32. B;	42. B;
3. A;	13. A;	23. B;	33. A;	43. B;
4. A;	14. C;	24. A;	34. E;	44. D;
5. B;	15. D;	25. B;	35. A;	45. E;
6. B;	16. C;	26. A;	36. A;	46. E;
7. A;	17. A;	27. E;	37. B;	47. C;
8. A;	18. B;	28. D;	38. A;	48. A;
9. A;	19. D;	29. C;	39. C;	49. D;
10. C;	20. C;	30. D;	40. B;	50. B.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – Х. : ТОВ «PIPEG», 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – Х., 2004. – Доп. 1. – 520 с.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». – Х., 2008. – Доп. 2. – 620 с.
4. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – Х., 2009. – Доп. 3. – 280 с.
5. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – Х., 2011. – Доп. 4. – 540 с.
6. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
7. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
8. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
9. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.01.96 № 123/96-ВР.
10. Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» від 24.02.1994 № 4004-ХІІ.
11. Закон України «Про охорону праці» від 14.10.1992 № 2694-ХІІ.
12. Левашова И.Г., Мурашко А.Н., Подпружников Ю.В. Надлежащие практики в фармации: Учебник. – К.: МОРИОН, 2006.

13. Международная фармакопея: В 4-х т.– 3-е изд.– Женева: ВОЗ, 1995.
14. Наказ МОЗ України від 15.05.2006 р. № 275 “Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів”.
15. Наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках».
16. Наказ МОЗ України від 31.10.2011 р. № 723 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами».
17. Наказ МОЗ України від 29.09.14 р. № 677 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі».
18. Наказ МОЗ України від 11.10.2013 № 875 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)». Інтернет ресурс - [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20131011\\_0875.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131011_0875.html).
19. Наказ МОЗ України від 14.01.04 р. № 10 «Про затвердження Порядку проведення галузевої атестації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів».
20. Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015».
21. Настанова «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014».
22. Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання. СТ-Н МОЗУ42-5.1:2011».
23. Настанова «Лікарські засоби. Належна регуляторна практика. СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013».
24. Настанова «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення. СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005».

25. Настанова «Лікарські засоби. Якість води для застосування у фармації. СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013».
26. Нормативно-правове регулювання діяльності біотехнологічних і фармацевтичних підприємств: підручник [для вищ. навч. закл.] / М.В. Стасевич, А.М. Кричковська, Б.П. Громовик, Д.Б. Баранович, О.М. Корнієнко, В.П. Новіков; за ред.. Б.П. Громовика. – Львів : «Тріада плюс», 2011. – 288 с.
27. Петренко В.В., Стрілець Л.М., Васюк С.О. та ін. Кількісний аналіз. Титриметричні методи аналізу: Навчальний посібник. – Запоріжжя: Видавництво ЗДМУ, 2006.
28. Постанова КМУ від 03.02.2010 № 260 «Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів».
29. Сметаніна К.І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів. Навчальний посібник. – Вінниця: Нова книга, 2010. – 376 с.
30. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія. – Вінниця: “Нова книга”, - 2003.
31. Фармацевтичний аналіз : навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / [П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, І. С. Гриценко та ін.]. – Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2013. – 552 с.
32. Фармацевтична хімія / За заг. ред. П.О. Безуглого.– Вінниця, НОВА КНИГА, 2008.- 560 с.
33. Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/773558;jsessionid=5DC9DA4CB7F99725AF642181E0C7F00D>
34. Електронний ресурс. – Режим доступу: [http://www.sphu.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1255&Itemid=110&lang=uk](http://www.sphu.org/index.php?option=com_content&view=article&id=1255&Itemid=110&lang=uk)
35. Електронний ресурс. – Режим доступу: <http://www.pharmencyclopedia.com.ua>