

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

НАДЛЕЖАЩИЕ ПРАКТИКИ В ФАРМАЦИИ

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

для студентов – иностранных граждан

5 курса (Модуль 1, X семестр)

фармацевтических факультетов,

специальность «Фармация»

Запорожье
2017

УДК 615.014 (075.8)

Н 17

*Утверждено Центральным методическим советом
Запорожского государственного медицинского университета
и рекомендовано для использования в образовательном процессе
(протокол №2 от 30.11.2017 г.).*

Авторы:

Л. Г. Черковская, Н. А. Авраменко, О. В. Кривошей, Г. И. Ткаченко

Рецензенты:

Е. Г. Кныш, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического правоведения Запорожского государственного медицинского университета;

В. В. Гладышев, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой технологии лекарств Запорожского государственного медицинского университета.

Надлежащие практики в фармации : учеб.-метод. пособие для
Н17 студентов – иностранных граждан V курса (Модуль 1, X семестр) фармац. факультетов, специальность «Фармация» / Л. Г. Черковская, Н. А. Авраменко, О. В. Кривошей [и др.]. – Запорожье: ЗГМУ, 2017. – 75 с.

Предлагаемое учебно-методическое пособие составлено в помощь студентам - иностранным гражданам V курса фармацевтических факультетов, обучающихся по специальности «Фармация», в обобщении знаний и умений по дисциплине «Надлежащие практики в фармации».

Издание содержит базовый теоретический материал по каждой рассматриваемой теме, перечень вопросов для самоподготовки, содержание практической части и планы проведения занятий.

УДК 615.014 (075.8)

- © Черковская Л.Г., Авраменко Н.А., Кривошей О.В., Ткаченко Г.И. 2017
- © Запорожский государственный медицинский университет, 2017

Вступление

Цель и задачи дисциплины

Соответствие международным стандартам в фармацевтической отрасли – это требование современности. Правила надлежащих практик были разработаны специально для стандартизации научного поиска, клинических исследований биологически активных веществ, фармацевтического производства, дистрибуции, хранения лекарственных средств и используются лишь в этой отрасли. Они являются обязательными в большинстве стран мира и регламентируют все без исключения стороны деятельности предприятий, организаций, которые могут повлиять на качество лекарственных средств.

Поэтому в Украине является весьма актуальной проблема подготовки специалистов, которые готовы к работе в условиях фармацевтического производства, адаптированного к требованиям международных стандартов.

Цель дисциплины «Надлежащие практики в фармации»: ознакомить студентов с юридической и содержательной базой правил GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP и др., направленных на обеспечение качества и конкурентоспособности отечественных лекарственных средств; научить определять основные задания всех участников фармацевтического рынка при доклинических и клинических испытаниях, изготовлении, хранении и транспортировке фармацевтических материалов и лекарственных средств.

Изучение дисциплины предусматривает формирование у студентов понимания основных заданий надлежащих практик в широком аспекте: гарантия последовательного производства и контроль продуктов по стандартам качества, которые отвечают их использованию и требованиям регистрационного досье; надежность, безопасность и эффективность фармацевтической продукции на протяжении срока хранения с учетом ее назначения и использования; обеспечение соответствия фармацевтических предприятий основным требованиям, в которых максимально учтены факторы, влияющие на качество готового продукта (здания и помещения, персонал, организация и ведение технологического процесса, документация, процесса производства, контроль качества фармацевтического продукта и др.).

Тематический план практических занятий

№ п/п	Название темы	Кол-во часов
МОДУЛЬ 1. Смысловой модуль 1		
1	Надлежащие практики в фармации (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL). GLP – составная часть системы обеспечения качества лекарственных средств.	3
2	GMP. Производство и контроль качества лекарственных средств по стандартам качества. Основные положения и требования.	3
3	Обеспечение надлежащих условий хранения фармацевтической продукции по категориям хранения. GSP. Основные аспекты, обеспечивающие стабильность лекарственных средств.	3
4	Итоговый модульный контроль	3
ВСЕГО		12

Тематический план лекций

№ п/п	Тема лекции	Кол-во часов
1.	Международные стандарты, регламентирующие качество лекарственных средств. Концепция надлежащих практик в фармации (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL).	2
2.	GLP – составная часть системы обеспечения качества лекарственных средств.	2
3.	Надлежащая производственная практика - GMP. Основные правила достижения надежного качества лекарственных средств.	2
4.	Обеспечение надлежащих условий хранения фармацевтической продукции по категориям хранения. GSP.	2
ВСЕГО		8

Самостоятельная работа

№ п/п	Название темы	Кол-во часов
1.	Взаимосвязь всех видов надлежащих практик в системе обеспечения качества лекарственных средств. Основные документы, сопровождающие внедрение правил надлежащих практик в фармации. Аналитический лист. Выводы о качестве образца лекарственного средства.	3
2.	Надлежащая лабораторная практика. Основные направления и этапы доклинических испытаний лекарственных средств.	2
3.	Юридическая и содержательная база правил надлежащей производственной практики GMP. Производство и контроль качества лекарственных средств по стандартам качества. Управление качеством, требования к персоналу, оборудованию. Организация и ведение технологического процесса, документация, контроль процесса производства, контроль качества готового продукта.	2
4.	Обеспечение надлежащих условий хранения фармацевтической продукции по категориям хранения. GSP. Основные аспекты, обеспечивающие стабильность лекарственных средств. Стабильность как фактор качества лекарственных средств. Физические и химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств.	2
5.	Надлежащая практика для национальных лабораторий контроля качества лекарственных средств GPCL. Основные принципы организации стандарта GPCL.	1
ВСЕГО		10

МОДУЛЬ 1. Надлежащие практики в фармации

Смысловой модуль 1. Надлежащие практики в фармации (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP). Аналитическое обеспечение качества лекарственных средств в соответствии с требованиями международных стандартов.

ЗАНЯТИЕ № 1

Тема: Надлежащие практики в фармации (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL). GLP – составная часть системы обеспечения качества лекарственных средств.

Учебное время: 2 часа

Учебная цель: Изучить совокупность различных надлежащих практик GXP. Аналитическое обеспечение качества лекарственных средств в соответствии с требованиями международных стандартов. GLP как составная часть системы обеспечения качества лекарственных средств.

Студент должен знать:

1. Основные надлежащие практики: GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP.
2. Значение каждой надлежащей практики в обеспечении качества лекарственных средств.
3. Взаимосвязь всех видов надлежащих практик в системе обеспечения качества лекарственных средств.
4. GLP – составная часть системы обеспечения качества ЛС.
5. Сфера применения GLP.
6. GLP в Украине.
7. Аналитический листок.
8. Выводы относительно качества образца ЛС.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Обеспечение качества в сфере обращения лекарственных средств

В большинстве стран стандарты надлежащих практик - это требования, предъявляемые организациями здравоохранения на этапе разработки, исследований, производства и реализации лекарственных средств (ЛС). Руководства по надлежащим практикам устанавливают стандарты качества на различных этапах «жизни» ЛС.

В процессе разработки нового ЛС выполняют исследования на животных и человеке. Руководства по надлежащей лабораторной практике (GLP) и надлежащей клинической практике (GCP) устанавливают требования к проведению этих исследований. После этого фармацевтическая компания обращается за разрешением на производство и реализацию препарата, с получением которого для ЛС начинается следующий этап — производство и распределение (реализация). В этой области стандарты качества устанавливаются руководствами по надлежащей производственной практике (GMP) и надлежащей практике дистрибуции (GDP).

Недавно Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала еще один документ — Руководство по надлежащей практике хранения (GSP), содержащий требования к помещениям изготовителя и поставщика (дистрибьютора), где хранятся сырье и ЛС.

Также был разработан комплект стандартов по GSP для последнего этапа, а именно — реализации ЛС в аптечных учреждениях, который позволит фармацевтам в полной мере обеспечить качество услуг, оказываемых каждому больному.

Для обозначения различных «практик» уже ощущается неминатка сокращений. Так, аббревиатуру GPP употребляют для обозначения правил надлежащей закупки (Good Procurement Practice), правил надлежащей фармацевтической практики (Good Pharmaceutical Practice), правил публикационной практики (Good Publication Practice), что может вызвать путаницу. В целях сокращения совокупность различных «практик» обозначают аббревиатурой GXP, где X может заменять C, D, L, M, P и др.

Концепция GXP дает возможность глубже понять, осознать и выполнять обязательства, возложенные на всех практикующих фармацевтов.

Фармацевтическая продукция, как и всякая другая продукция, проходит различные этапы жизненного цикла (петли качества). Качество продукции планируется и формируется в производственной сфере и подвергается изменениям в потребительской сфере.

Рассматривая этапы жизненного цикла фармацевтической продукции, мы видим, что требования каждого этапа петли качества отражены в соответствующих руководствах по надлежащим практикам. Надлежащая лабораторная практика (GCP), надлежащая клиническая практика (GCP), надлежащая производственная практика (GMP), надлежащая практика хранения (GSP), надлежащая практика дистрибуции (GDP), надлежащая аптечная практика (GPP) — звенья одной цепи, поскольку каждая занимает свой сегмент жизненного цикла продукции. Например, продукция, изготовленная в соответствии с правилами GMP, может испортиться на протяжении дистрибуции, если не будут соблюдены соответствующие требования, стандарты GDP.

Сертификация ЛС — это гарантия их качества, которая в большинстве стран закреплена законодательно.

Следовательно, некачественные ЛС представляют опасность не только для здоровья людей, но также приносят материальный убыток для государства и потребителей.

Поэтому согласно современным представлениям необходимые потребительские свойства ЛС (качество, эффективность, безопасность) закладываются в ходе их разработки и испытаний, с соблюдением правил GLP и GCP и фиксируются актом их регистрации, осуществляемой в соответствии с определенными правилами. В процессе серийного производства эти свойства формируются посредством соблюдения правил GMP, а также государственного инспектирования и сохраняются в сети распределения благодаря следованию правилам GDP и GPP.

На каждом этапе создания, изготовления и распределения ЛС принимают специфические для этого этапа меры по недопущению ошибок и отклонений в работе, которые могут отрицательно повлиять на качество. Кроме этого, максимально учитывают факторы, оказывающие влияние на качество фармацевтической продукции, а именно: здания и помещения, персонал, оборудование, организация и ведение технологического процесса, документация, контроль процесса производства, контроль качества готового продукта и т. д.

Таким образом, можно говорить о цепочке обеспечения качества, охватывающей все стадии жизненного цикла ЛС, сутью которого являются последовательность и непрерывность.

Правила взаимосвязаны и в сфере применения. Так, правила GMP требуют, чтобы новые препараты, передаваемые в серийное производство,

были разработаны и испытаны в соответствии с правилами GLP и GCP. В свою очередь предусмотрено, что биохимические и другие лаборатории, участвующие в доклинических исследованиях препаратов, должны соответствовать требованиям GLP. Аналогичные требования все шире распространяются и на аналитические лаборатории, занятые контролем качества ЛС.

Отражая различные аспекты единой концепции обеспечения качества, эффективности и безопасности ЛС, правила GMP, GCP и GLP тесно связаны между собой внутренней логикой и подходами. Эти три свода правил основаны на комплексном учете и недопущении всех факторов, способных отрицательно повлиять на качество ЛС.

Кроме этого, следует отметить, что все научно-исследовательские работы должны быть выполнены с учетом требований GLP. Лишь в этом случае можно организовать серийное производство в соответствии с правилами GMP.

Вместе с тем между этими сводами правил имеются различия, прежде всего в отношении сферы применения.

Недавно появился новый термин GRP (Good Regulation Practice) – надлежащая регуляторная практика. GRP заключается в системе лицензирования, сертификации, аккредитации, аттестации, государственной регистрации на соответствующих этапах государственного регулирования ЛС. Все эти процессы базируются на инспектировании субъектов хозяйствования государственным регуляторным органом.

Другим связанным с инспектированием аспектом государственного регулирования и контроля является лабораторный контроль качества ЛС в сети государственных лабораторий. При этом как для инспектирования, так и для лабораторного контроля (эти звенья неразрывно связаны друг с другом) существуют собственные системы качества. Для инспекторов по GMP рекомендации по построению и функционированию системы качества изложены в руководстве Международной системы сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S); для национальных лабораторий — в руководстве ВОЗ «Надлежащая практика для национальных лабораторий по контролю качества лекарственных средств» (Good Practice for National Pharmaceutical Control Laboratories – GPCL). (WHO TRS 902, 2002). Однако его не следует путать с руководством GLP (Good Laboratory Practice in the testing of Chemicals, OECD, 1982).

Особенности ЛС как продукта потребления

Понимание принципов, заложенных в понятие «качество ЛС», философии СМР, вопросов разработки и внедрения продукции в производство необходимо для установления причин, которые сегодня могут помешать переходу на СМР или имплементировать идеологию СМР в систему контроля каждого субъекта фармацевтического рынка.

В середине 60-х годов XX ст. мировая индустрия лекарств начала перерождаться из отрасли химической промышленности в самостоятельную фармацевтическую. Этому способствовало несколько объективных факторов.

С увеличением объемов знаний в области фармации, фармакологии, химии и медицины стало очевидным, что ЛС следует считать не молекулу (субстанцию), а готовые дозированные формы (таблетки, капсулы, инъекционные препараты и т. п.) с заданными им строго определенными физико-химическими свойствами, определяющими динамику взаимодействия молекулы действующего вещества с клетками — мишенями.

С учетом этого под качеством ЛС следует понимать не только соответствие фармакопейным требованиям, то есть спецификациям, но и прежде всего — пригодность препаратов к применению в медицинской практике.

Особое значение приобрело обеспечение качества, основанное на комплексном профилактическом подходе в плане недопущения в процессе производства даже неосознанных или случайных факторов, потенциально способных изменить терапевтические или токсикологические свойства ЛС, что должен гарантировать соответствующий уровень разработки и испытания ЛС. Правила разработки и испытания сводятся к простой формуле: чтобы определить, можно ли применять препарат в клиниках, уполномоченный орган должен получить ответы на вопросы: где, когда, кем, как и почему проведено создание и испытание препарата. На основании этих данных принимают решение о возможности регистрации и применения ЛС.

Таким образом, изменилась научная база и подходы, переосмыслены многие ключевые для отрасли понятия и сформулированы требования к обращению ЛС — от создания, испытания, производства до применения, известные как GLP, GCP, GMP и т. д.

Существует мнение, что теорию Эйнштейна давно бы уже пересмотрели, если бы она затронула чьи-то экономические интересы. На фармацевтическом рынке представителей этих интересов условно можно

разделить на три основные силы: известные фармацевтические компании, которым досаждают многочисленные конкуренты; новые фирмы, желающие эффективно вложить капитал и занять свою нишу; и, наконец, страховые компании, которые хотят иметь четкие представления, насколько обосновано применение ЛС в медицинской практике и какова стоимость лечения пациентов.

Исходя из тезиса известных классиков, что практика двигает прогресс сильнее, чем сотня университетов, вероятно, благодаря этим трем силам в большинстве развитых государств официально признано, что фармацевтическая продукция как товар принципиально отличается от обычной продукции массового потребления.

Напомним важнейшие из этих отличий:

1. Потребитель не сам принимает решение о покупке ЛС (по крайней мере, в отношении наиболее важных в терапевтическом или профилактическом отношении рецептурных препаратов).

2. Ни врач, принимающий решение о покупке ЛС, ни сам потребитель не могут оценить качество в широком смысле слова, то есть потребительские свойства предлагаемых к реализации лекарств. Вместе с тем дефекты качества могут резко снизить терапевтическую (профилактическую) ценность препаратов и даже угрожать здоровью и самой жизни потребителя.

3. Врач, принимающий решение о покупке ЛС, не оплачивает его.

4. При повышении цен на лекарственном рынке спрос снижается незначительно.

5. Как известно, всестороннюю оценку терапевтической или профилактической ценности ЛС, то есть их эффективности и относительной безопасности (безвредности), проводят в отношении новых препаратов до начала их полномасштабного коммерческого производства (по межотраслевой терминологии — на головных образцах или прототипах). Приемлемость же серийной продукции проверяют по показателям качества, то есть по косвенным, техническим (товароведческим) характеристикам, изложенным в аналитической нормативной документации (АНД) или иных официальных стандартах. В отношении других потребительских товаров проверка приемлемости серийной продукции связана, хотя бы частично, с прямым определением потребительских свойств. Например, приобретая автомобиль, потребитель на месте проверяет его работу, и никому в голову не приходит пересчитывать, все ли гайки или другие детали поставил производитель (контроль по спецификации). Если автомобиль работает не

так, как хочется потребителю, следует адекватная реакция и никого не интересует, что его производство сертифицировано и имеет систему гарантии качества.

6. Приобретая ЛС, потребитель чаще всего не может защитить себя от потенциально опасного для здоровья и жизни товара, если таковой ему будет предложен. Он практически лишен возможности выбрать из имеющихся в реализации аналогичных товаров оптимальный для себя вариант по соотношению качество/цена. Во многих случаях он также не может и воздержаться от покупки, если не находит подходящий по этому показателю товар.

7. Как правило, к ЛС не применимы современные способы разрешения конфликтов, возникающих в результате выработки и реализации дефектной продукции, например гарантийное обслуживание. Выявив в процессе потребления в купленном ЛС дефект, потребитель не может «отремонтировать» его или (за редкими исключениями) поменять на другой, бездефектный. Также исключена возможность официальной реализации по «сниженным ценам» субстандартных ЛС, препаратов с истекшим или истекающим сроком годности.

8. Купив ЛС и убедившись, что он ему не подходит, пациент не может вернуть ни препарат, ни деньги, ни здоровье, то есть фармацевтический бизнес остается без проигрыша в любой ситуации.

9. Поскольку основной вид контроля качества ЛС — разрушающий, крайне редко используется сортировка на основе 100% проверки сомнительных

по качеству серий (партий) с удалением бракованных единиц продукции. По этой причине не только потребитель, но и производитель заинтересованы в том, чтобы исключить или хотя бы свести к минимуму вероятность изготовления некачественных ЛС.

10. В общегосударственном масштабе применение малоэффективных или излишне дорогих ЛС ведет к неоправданным расходам органов здравоохранения и отдельных потребителей, снижает результаты терапии или профилактических мер, подрывает доверие общества к производителям, к работникам аптечной сети и в целом к системе здравоохранения.

Таким образом, пациент вынужден доверять всем: разработчику, исследователю, производителю, врачу, квалифицированная помощь которого может вовремя скорректировать назначение и т.д.

Такая особенность ЛС как товара заставила установить требования к основным этапам их обращения, то есть разработке, испытанию, регистрации, производству и т.д.

Концепция и принципы надлежащей лабораторной практики GLP

Для рационального применения новых ЛС, достижения их максимального терапевтического действия и предупреждения побочных реакций необходимо на стадии испытаний получить всестороннюю характеристику потенциального препарата, данные обо всех его лечебных и возможных отрицательных свойствах.

В Украине и за рубежом перед клиническими испытаниями нового ЛС необходимо провести его доклинические исследования на культурах клеток и тканей и экспериментальных животных. Доклинические исследования новых ЛС проводят с целью создания эффективных и безопасных препаратов, а также определения механизмов их основного и возможного побочного действия.

Первый пункт Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA), содержащей рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей, гласит: «Биомедицинские исследования на людях должны проводиться в соответствии с общепринятыми научными принципами и основываться на адекватной постановке лабораторных экспериментов, использовании животных и изучении научной литературы».

Таким образом, обязательным требованием, принятым практически во всех странах мира, является проведение перед клиническими испытаниями нового ЛС доклинического исследования *in vitro* и на животных — на моделях *in vivo* с соблюдением принципов GLP.

Концепция GLP зародилась в США в 1970-е годы, когда сотрудники FDA (Администрации по пищевым и лекарственным продуктам Департамента здравоохранения США), не удовлетворенные качеством выполнения и обработки результатов экспериментальных исследований, начали разработку ее основных принципов.

Для того чтобы доклинические исследования были выполнены на необходимом научном уровне, а их результаты могли быть использованы для решения поставленных задач, их следует проводить в соответствии с определенными требованиями. В разных странах эти требования разрабатывают национальные МЗ либо соответствующие регуляторные органы и структуры, аналогичные ГФЦ МЗ Украины. В связи с расширением международного рынка ЛС стал актуальным вопрос об унификации требований, предъявляемых как к клиническим испытаниям, так и экспериментальным доклиническим исследованиям фармацевтической продукции.

В настоящее время международное признание получают экспериментальные исследования, выполненные с соблюдением принципов GLP. Эта система регламентирует принципы и подходы к изучению ЛС на этапе доклинических исследований и позволяет разработать препараты, которые не только проявляют необходимую специфическую активность, но и безвредность для организма человека.

Впервые Правила GLP были сформулированы в США в 1976 г. и вступили с 1979 г. Наиболее широкое международное признание получили правила GLP Организации экономического сотрудничества и развития (Organization for Economic CO-operation and Development - OECD). Она объединяет 29 индустриальных стран Северной Америки, Западной Европы и бассейна Тихого океана. Правила GLP/OECD были изданы в 1981 г.

Правила надлежащей лабораторной практики (GLP), разработанные включают 2 раздела, 27 пунктов и 19 подпунктов, в которых изложены основные требования GLP к доклиническому исследованию потенциальных ЛС.

Существуют национальные требования в США, Франции, Великобритании, Швейцарии и других странах. Юридический статус требований GLP различен и государствах ЕС. В США FDA непосредственно отвечает за проверку соблюдения правил GLP и оценку представленных результатов доклинических исследований. Во многих европейских странах проверку соблюдения правила GLP осуществляют организации, не отвечающие за разрешение ЛС к применению.

Содержание основных пунктов правил GLP/OECD

Раздел I

1. Сфера применения.

2. Определения терминов.

Раздел II. Требования надлежащей лабораторной практики.

1. Организация работы исследовательской лаборатории и персонал.

2. Программа контроля качества.

3. Помещения.

4. Аппаратура, материалы и реактивы.

5. Тест-системы.

6. Исследуемые и стандартные вещества.

7. Стандартные рабочие инструкции.

8. Выполнение исследований.

9. Отчет о результатах исследования.

10. Накопление и хранение документации и материалов.

Многие страны — члены OECD уже приняли законодательство по контролю химических веществ. Согласно этому законодательству

производитель должен проводить лабораторные исследования и представлять результаты этих исследований правительственному органу для оценки потенциальной опасности химических веществ для здоровья человека и окружающей среды.

Во избежание применения различных схем реализации, которые могут затруднить международную торговлю химическими веществами, страны — члены ОЕСД пришли к осознанию уникальной возможности международной гармонизации методов тестирования и GLP.

В течение 1979-1980 гг. международная группа экспертов, созданная в рамках Специальной программы по контролю химических веществ, разработала документ по «Принципам надлежащей лабораторной практики (GLP)», использующий общепринятые управленческие и научные методы и опыт, доступные из различных национальных и международных источников. В 1981 г. принципы GLP получили международное признание, когда развитые индустриальные страны приняли решение о взаимном признании данных экспериментальных исследований химических веществ, выполненных на основе принципов GLP.

В СССР в 1991 г. был разработан проект отечественных правил GLP (РД 64-126-91), в дальнейшем в связи с распадом бывшего СССР работа в этом направлении была приостановлена. В Украине в 1998 г. было разработано «Вступление к правилам GLP».

Надлежащая лабораторная практика (GLP) оминатывает организационные мероприятия и регламентирует условия, при которых экспериментальные исследования планируются, выполняются, корректируются, регистрируются, представляются в виде отчета и сохраняются в архиве.

Правила GLP применяют при проведении доклинических исследований безвредности потенциальных фармакологических, агрохимических, косметических средств, пищевых добавок, а также медицинской аппаратуры, которая имеет непосредственный контакт с тканями организма.

Внедрение правил позволяет на основе общепринятых стандартных процедур получать высококачественные, обоснованные, гарантированные данные, которые взаимно признают другие страны, что предотвращает дублирование исследований, а также облегчает обмен информацией, способствует защите здоровья человека и окружающей среды.

Если отдельные государства могут с доверием положиться на результаты тестирования, полученные в других странах, то можно избежать дублирования исследований, что способствует экономии средств и времени для тестирования. Применение этих принципов помогает устранить

технические барьеры и содействует дальнейшему улучшению охраны здоровья человека и окружающей среды.

Украина с ее достаточно развитой фармацевтической промышленностью и большим научным потенциалом, в том числе в области фармакологии, имеет цель — выход на международный рынок ЛС. Но при отсутствии законодательно утвержденных правил GLP эта цель остается невыполнимой. Внедрение их в Украине требует проведения большой подготовительной работы.

Сфера применения

Объектом применения правил GLP являются доклинические исследования, связанные с определением безвредности ЛС, проведенные на животных, а также в опытах *in vitro*.

Правила GLP следует применять при тестировании химических веществ с целью получения данных об их свойствах и безопасности в отношении здоровья человека или окружающей среды.

Правила GLP распространяются на работу фармакологических, токсикологических и других лабораторий биологического профиля, их цель — обеспечение приемлемости научных исследований на этапе доклинического исследования новых ЛС. Под приемлемостью в данном случае подразумевают, с одной стороны, надежность и доказательность, с другой — соблюдение принципов гуманного обращения с лабораторными животными. В ряде стран аналогичные правила распространяются на изучение токсичности химических соединений, используемых в производстве потребительских (нелекарственных) товаров и продукции промышленного назначения (например, красителей, клеев, отделочных материалов, продуктов агрохимии и др.) и их потенциальной опасности для окружающей среды.

GLP в Украине

Несмотря на прилагаемые усилия со стороны субъектов фармацевтического рынка и государственных структур, в настоящее время в Украине последовательная система международных стандартов (GLP/GCP/GMP/GSP/CGDP/GPP), гарантирующих качество, безопасность и эффективность ЛС, не введена. Ее отсутствие является фактором, сдерживающим экспорт отечественной фармацевтической продукции и снижающим ее конкурентоспособность на внутреннем рынке.

Вопрос о надлежащем обеспечении качества ЛС особо актуален при осуществлении процедуры регистрации. Важно не только соблюдение стандартов при производстве (правил GMP придерживаются зарубежные и

активно внедряют отечественные предприятия), но и при доклинических исследованиях и клинических испытаниях.

Стандарты проведения доклинических исследований в Украине пока не вполне соответствуют международным нормам. Это отличия в условиях содержания подопытных животных, отсутствие СОП надлежащего качества, оформление документации, отсутствие независимых проверок проведения исследований и контроля стабильности изучаемого ЛС в ходе исследований.

Ключевые направления по внедрению GLP в Украине:

1. Перевод монографии «Принципы надлежащей лабораторной практики» и контроль за их соблюдением.

2. Разработка СОП и других нормативов.

3. Организация национального органа постоянного контроля GLP.

4. Организация национальной программы мониторинга соответствия правилам GLP.

5. Организация службы инспекторов, проводящих на месте экспертизу условий проведения испытаний с целью оценки их соответствия GLP.

6. Решение вопроса строительства питомника и кормоцеха по производству гранулированных кормов, соответствующих европейским стандартам. Реконструкция существующих вивариев в соответствии с правилами GLP.

7. Организация обучения персонала всех уровней на фирмах, работающих по правилам GLP.

8. Организация в Украине центров по безопасности ЛС по требованиям GLP в полном объеме.

Государственный контроль качества ЛС

Понятие «государственный контроль качества и безопасности ЛС» известно во всех странах с развитой государственной организационной структурой защиты гражданина. Главная идея контроля качества и безопасности ЛС основывается на факте, что ЛС — средства, которые в значительной степени влияют на здоровье и жизнь большого количества людей. При этом пациенты лишены объективной возможности самостоятельно убедиться в эффективности, качестве и безопасности ЛП. Потребитель получает от государства гарантию, что его здоровью не будет нанесен ущерб продукцией, которая находится под контролем.

Впервые законодательно роль государства в контроле за качеством ЛС была обозначена в 1807 г. Сенатом России: «Торговля аптекарей есть отлична от прочих родов торговли по важности вещей, оную составляющих; она ... должна состоять... под ближайшим надзором правительства».

Основой государственного контроля за качеством и безопасностью ЛС в развитых европейских странах являются системы лицензирования и регистрации, основанные на соблюдении требований надлежащих практик (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP и др.).

В Украине создана и развивается система гарантирования и удостоверения качества ЛС — это инфраструктура государственных органов и учреждений, осуществляющих исполнительную государственную власть, государственный надзор и научно-экспертные функции при разработке, регистрации, лицензировании, внедрение в производство и серийное производство ЛС.

Государственный контроль качества ЛС — совокупность организационных и правовых мер, направленных на соблюдение субъектами хозяйственной деятельности независимо от форм собственности и подчиненности требований законодательства по обеспечению качества ЛС.

Государственный контроль качества ЛС осуществляется органами исполнительной государственной власти в пределах полномочий, определенных законодательством Украины.

Органы государственного контроля

Специальным органом государственного контроля качества ЛС является **Государственная служба Украины по лекарственным средствам и контролю за наркотиками (Гослекслужба) МЗ Украины**, которой непосредственно подчинены областные государственные службы по лекарственным средствам.

Основные вопросы, которые необходимо разработать

1. Надлежащие практики в фармации, концепция GXP.
2. Сертификация ЛС.
3. Отличие ЛС от обычной продукции потребления населением.
4. Концепция надлежащей лабораторной практики GLP и ее принципы.
5. Сфера применения GLP.
6. GLP в Украине.

План и организационная структура занятия

1. Организационные вопросы – 10 мин.
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. Тестовый контроль знаний - 45 мин.
 - 2.2. Самостоятельная работа – 25 мин.
3. Проверка протоколов и конечный контроль знаний – 10 мин.

Практическая работа

Каждый студент реферировать в тетрадь для протоколов краткие характеристики надлежащих практик в фармации (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP).

ЗАНЯТИЕ № 2

Тема: GMP. Производство и контроль качества лекарственных средств по стандартам качества. Основные положения и требования.

Учебное время: 2 часа

Учебная цель. Изучить основные положения и требования Правил GMP. Освоить принципы производства и контроля качества лекарственных средств в соответствии со стандартами качества.

Студент должен знать:

1. Основные положения и требования GMP к системе управления качеством, контролю качества, персоналу, помещениям и оборудованию, документации, производству продукции и проведению анализов по контрактам, рекламациям, порядку отзыва продукции и организации самоинспекций.

2. Элементы системы обеспечения и контроля качества ЛС согласно GMP.

3. Основные требования, предъявляемые Правилами GMP к системе обеспечения и контроля качества.

4. Валидацию фармацевтического производства согласно GMP.

5. Порядок проведения самоинспекции на предприятиях.

Студент должен уметь:

1. Давать характеристику системы обеспечения качества согласно Правил GMP.

2. Составлять схему управления качеством на предприятиях фармацевтического производства согласно GMP.

3. Осуществлять контроль качества лекарственных средств при помощи химических и физико-химических методов анализа.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

В мировой практике одним из важнейших документов, определяющим требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных, являются **"Правила производства лекарственных средств" - "Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)"**.

Они направлены на обеспечение высокого уровня качества и безопасности лекарственных средств и гарантирование того, что лекарственное средство изготовлено в соответствии со своей формулой (составом), не содержит посторонних включений, маркировано надлежащим образом, упаковано и сохраняет свои свойства в течение всего срока годности.

Правила GMP устанавливают требования к системе управления качеством, контролю качества, персоналу, помещениям и оборудованию, документации, производству продукции и проведению анализов по контрактам, рекламациям, порядку отзыва продукции и организации самоинспекций.

1. УПРАВЛЕНИЕ КАЧЕСТВОМ

Принципы

Производитель лекарственных средств должен организовать их производство так, чтобы лекарственные средства гарантированно соответствовали своему назначению и предъявляемым к ним требованиям и не создавали риска для потребителей из-за нарушения условий безопасности, качества или эффективности. Ответственность за выполнение этих требований несут руководители и все работники предприятия-производителя, а также поставщики и дистрибьюторы.

Для достижения этой цели на предприятии на основе Правил GMP должна быть создана система обеспечения качества, включающая в себя организацию контроля качества.

Следует документально оформить в полном объеме требования к системе обеспечения качества и организовать контроль эффективности ее функционирования. Все звенья этой системы следует укомплектовать квалифицированным персоналом, обеспечить необходимыми помещениями, оборудованием и пр. Ответственность за функционирование системы возлагается, в первую очередь, на руководителей и Уполномоченных лиц.

Основные принципы обеспечения качества, Правил GMP и контроля качества взаимосвязаны и имеют первостепенное значение в организации производства лекарственных средств.

Обеспечение качества

Обеспечение качества является комплексной задачей, решение которой требует реализации всех мер, направленных на достижение заданных требований к качеству лекарственных средств. Обеспечение качества основывается на выполнении требований Правил GMP и других нормативных документов.

Система обеспечения качества (система качества) при производстве лекарственных средств должна гарантировать следующее:

I. Лекарственные средства разработаны с учетом требований настоящего стандарта и требований к работе лабораторий.

II. На все производственные и контрольные операции разработана документация в соответствии с настоящим стандартом.

III. Ответственность и обязанности всех работников четко определены.

IV. Предусмотрены меры, обеспечивающие производство, поставку и использование исходных и упаковочных материалов, соответствующих заданным требованиям.

V. Контроль промежуточной продукции и технологического процесса (внутрипроизводственный контроль), аттестация (валидация) процессов и оборудования проводятся в необходимом объеме.

VI. Производство и контроль готовой продукции соответствуют утвержденным инструкциям (методикам).

VII. Реализация лекарственных средств до выдачи Уполномоченным лицом разрешения на выпуск исключена. Уполномоченное лицо должно подтвердить, что каждая серия продукции произведена и проверена в соответствии с установленными требованиями.

VIII. Существующая система мер обеспечивает уровень качества лекарственных средств при их хранении, отгрузке и последующем обращении в течение всего срока годности.

IX. Порядок проведения самоинспекции и/или аудита качества позволяет регулярно оценивать эффективность системы обеспечения качества.

Требования к производству и контролю качества лекарственных средств

I. Все производственные процессы должны быть четко регламентированы и периодически пересматриваться с учетом накопленного опыта. Следует контролировать стабильность производства лекарственных средств с заданным качеством в соответствии со спецификациями на них.

II. Следует проводить аттестацию (валидацию) критических стадий процессов производства, в том числе при внесении существенных изменений в технологический процесс.

III. Следует обеспечить все необходимые условия для выполнения требований настоящего стандарта, в т.ч. включая наличие:

- a) обученного и аттестованного персонала;
- b) необходимых помещений и площадей;
- c) соответствующего оборудования и системы обслуживания;
- d) материалов, средств упаковки и маркировки, удовлетворяющих заданным требованиям;
- e) утвержденных инструкций и методик;
- f) требуемых условий хранения и транспортирования.

IV. Инструкции и методики должны быть конкретными, изложены ясно и однозначно в письменной форме.

V. Персонал должен быть обучен правильному выполнению инструкций.

VI. В процессе производства следует составлять протоколы (заполняемые в рукописной форме и/или с использованием технических средств), документально подтверждающие фактическое проведение предусмотренных инструкциями технологических стадий и получение продукции требуемого качества в количестве, соответствующем установленным нормам. Все отклонения необходимо расследовать и протоколировать в полном объеме.

VII. Протоколы на серию, в т.ч. документацию по реализации продукции, должны давать возможность проследить изготовление каждой серии продукции и должны храниться в полном объеме в доступной форме.

VIII. Порядок реализации (оптовой продажи) продукции должен сводить к минимуму любой риск для ее качества.

IX. Следует организовать систему отзыва любой серии продукции из продажи или поставки.

X. Рекламации на качество продукции следует тщательно рассматривать, а причины ухудшения качества расследовать с принятием соответствующих мер по их предотвращению.

Контроль качества

Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение испытаний (анализов) и оформление соответствующей документации. Инструкции по организации, документированию и выдаче разрешения на выпуск продукции должны включать в себя проведение всех необходимых испытаний и запрещать использование исходного сырья и материалов и реализацию готовой продукции до подтверждения соответствия качества установленным требованиям.

Основные требования к контролю качества:

I. Наличие необходимых помещений и оборудования, обученного персонала, утвержденных методик по отбору проб, проверке и проведению испытаний исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, контролю окружающей среды в случае необходимости.

II. Проведение отбора проб исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции аттестованным персоналом в соответствии с методиками, утвержденными отделом контроля качества.

III. Проведение испытаний аттестованными (валидированными) методами.

IV. Составление протоколов (заполняемых рукописным способом и/или с применением технических средств), подтверждающих фактическое проведение всех необходимых отборов проб, проверок и испытаний, а также регистрацию любых отклонений и расследований в полном объеме.

V. Подтверждение того, что готовая продукция содержит активные ингредиенты по качественному и количественному составу, соответствующие регистрационному досье, имеет требуемую чистоту, правильно упакована и маркирована.

VI. Оформление протоколов проверки исходного сырья и материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, их анализ и сравнение со спецификациями. Оценка продукции включает в себя изучение всей необходимой производственной документации и анализ отклонений от установленных требований.

VII. Получение разрешения на продажу или поставку любой серии продукции только после подтверждения Уполномоченным лицом ее соответствия регистрационному досье.

VIII. Сохранение достаточного количества образцов исходных материалов и продукции для возможной проверки в случае необходимости. Образцы продукции следует хранить в своей окончательной упаковке, за исключением крупных упаковок.

2. ПЕРСОНАЛ

Организация и функционирование производства и системы обеспечения качества лекарственных средств зависят от персонала. Предприятие должно быть укомплектовано персоналом необходимой численности и квалификации. Должностные обязанности каждого сотрудника должны быть оформлены документально и усвоены каждым сотрудником. Все сотрудники также должны знать требования Правил GMP, относящиеся к сфере их деятельности, и проходить начальное и повторное обучение в необходимом объеме, в т.ч. по правилам личной гигиены.

Персонал, работающий в производстве лекарственных средств, должен обладать необходимой квалификацией и практическим опытом. Должностные обязанности отдельного сотрудника не должны быть слишком объемными и способствующими его чрезмерной загруженности, отрицательно влияющей на качество продукции.

На предприятии должна быть четкая организационная структура. Служебные обязанности руководящих работников должны быть изложены в должностных инструкциях. Руководители должны обладать достаточными полномочиями для выполнения своих функций. Их полномочия могут быть переданы официально назначенным заместителям, имеющим достаточную квалификацию. Следует исключить дублирование ответственности сотрудников, связанной с выполнением требований Правил GMP.

3. ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

Место расположения, проект, строительство, монтаж, оснащение и обслуживание помещений и оборудования должны соответствовать характеру выполняемых работ. Планировка помещений и конструкция оборудования должны минимизировать риск ошибок, предусматривать проведение эффективной уборки и обслуживания с целью предотвращения перекрестного загрязнения, появления пыли или грязи и, в общем случае, устранения любого фактора, ухудшающего качество продукции.

Риск загрязнения материалов и продукции, создаваемый окружающей средой производственных помещений (зданий), должен быть минимальным

при условии соблюдения всех мер защиты. При эксплуатации помещений следует выполнять меры предосторожности, при этом проведение технического обслуживания и ремонта не должно оказывать вредного влияния на качество продукции. Уборка и дезинфекция помещений должны выполняться в соответствии с письменными инструкциями. Освещение, температурный режим, влажность и вентиляция должны соответствовать назначению помещения и не оказывать прямого или косвенного отрицательного влияния на работу оборудования и лекарственные средства во время их изготовления и хранения. При проектировании и эксплуатации помещений следует предусмотреть максимальную защиту от проникания в них насекомых или животных. В помещения не допускаются лица, не имеющие права доступа в них. Производственные, складские помещения и помещения контроля качества не должны использоваться для сквозного прохода персонала, не работающего в них.

Зоны контроля качества

Как правило, лаборатории контроля качества должны быть отделены от производственных помещений. Это особенно важно для лабораторий контроля биологических, микробиологических препаратов или радиоизотопов, которые также должны быть отделены друг от друга. Проект контрольных лабораторий должен соответствовать требованиям к выполняемым в них операциям. Площадь лабораторий должна быть достаточной для исключения перепутывания и перекрестного загрязнения, а также для хранения образцов и протоколов. Для размещения чувствительных приборов, нуждающихся в защите от электромагнитных полей, вибрации, повышенной влажности или других внешних факторов, могут быть предусмотрены отдельные помещения. Особые требования предъявляются к лабораториям, в которых проводятся работы с образцами специфических веществ, например биологическими или радиоактивными материалами.

4. ДОКУМЕНТАЦИЯ

Правильно составленная документация является важной частью системы обеспечения качества. Четкое оформление документации позволяет предотвратить ошибки, возможные при устном общении, и проследить все этапы производства конкретной серии продукции. Спецификации, промышленные регламенты, инструкции, методики и протоколы серии продукции должны быть оформлены надлежащим образом и не должны содержать ошибок.

Виды документов:

спецификация (specification): документ, содержащий требования к материалам и продуктам, используемым или получаемым при производстве, являющийся основой для оценки качества лекарственных средств;

промышленный регламент, технологическая инструкция и инструкция по упаковке (manufacturing formulae, processing and packaging instructions): документы, определяющие все используемые исходные материалы и операции по производству и упаковке продукции;

инструкция, методика, процедура (procedure): документ, содержащий указания по выполнению отдельных видов операций (например, по очистке, переодеванию, контролю окружающей среды, отбору проб, проведению испытаний, эксплуатации оборудования);

протокол на серию (record): документ, отражающий ход производства каждой серии продукции, в т.ч. разрешение на ее реализацию, и все факторы, влияющие на качество готовой продукции.

5. ПРОИЗВОДСТВО

Для получения продукции требуемого качества технологические операции следует выполнять согласно промышленному регламенту и соответствующим инструкциям, требованиям правил GMP, нормативных документов и регистрационного досье.

6. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Принципы

Контроль качества связан с отбором проб, проведением испытаний и проверок на соответствие требованиям спецификаций, инструкций и других документов, с организацией работы, документированием и процедурами выдачи разрешений на реализацию. Цель контроля качества - не допустить к использованию или реализации материалы или продукцию, не удовлетворяющие требованиям качества. Служба контроля качества выполняет исследования, проверки и участвует в принятии любых решений, касающихся качества продукции. основополагающим принципом обеспечения контроля качества является независимость отдела контроля качества (раздел 1).

Общие положения

На каждом предприятии, выпускающем лекарственные средства, должен быть отдел контроля качества, независимый от других подразделений. Руководитель этого отдела должен иметь необходимый опыт и квалификацию. К отделу контроля качества относятся одна или несколько

контрольных лабораторий. Для выполнения своих функций отдел должен быть обеспечен всеми необходимыми ресурсами.

На отдел возлагаются также обязанности по разработке, аттестации (валидации), внедрению всех инструкций (методик) по контролю качества; хранению контрольных образцов материалов и продукции; контролю правильности маркировки упаковок с материалами и продукцией; обеспечению контроля стабильности продукции; участию в расследовании рекламаций, связанных с качеством продукции, и т.п. Все эти функции должны выполняться в соответствии с утвержденными инструкциями с оформлением протоколов (при необходимости).

При оценке качества готовой продукции следует рассматривать все сопутствующие факторы, в т.ч. условия производства, результаты внутрипроизводственного контроля, анализ производственной документации (в т.ч. документации на упаковку), соответствие спецификациям на готовую продукцию и состояние окончательной упаковки готовой продукции.

Сотрудники отдела контроля качества должны иметь доступ в производственные зоны для отбора проб и проведения анализа.

Организация работы контрольных лабораторий

Помещения и оборудование контрольных лабораторий должны соответствовать общим и специальным требованиям, предъявляемым к зонам контроля качества.

Персонал, помещения и оборудование лабораторий должны соответствовать виду и объему производства.

Документация

К документации по контролю качества относятся:

- спецификации;
- методики отбора проб;
- методики и протоколы проведения испытаний (в т.ч. аналитические операционные листы и/или лабораторные журналы);
- аналитические отчеты и/или паспорта;
- результаты контроля окружающей среды в производственных помещениях;
- протоколы аттестации (валидации) аналитических методов;
- методики и протоколы калибровки (поверки) приборов и обслуживания аппаратуры.

Эта информация всегда должна быть готова к представлению в отдел контроля качества. Документация по контролю качества, относящаяся к протоколам серий продукции, должна храниться в течение одного года после истечения срока годности серии. Для некоторых данных (например,

результатов аналитических испытаний, выходов готовой продукции, параметров окружающей среды и т.п.) целесообразно хранить протоколы в виде, позволяющем оценивать тенденции изменения параметров. В дополнение к протоколам серий продукции следует хранить в доступном виде и другую первичную информацию (например, лабораторные журналы и/или протоколы).

Отбор проб

Отбор проб должен проводиться в соответствии с утвержденными инструкциями, включающими в себя:

- методику отбора проб;
- перечень используемого оборудования;
- количество отбираемых проб;
- инструкции по разделению отобранной пробы на части (при необходимости);
- тип и характеристики тары для отбора проб;
- нанесение маркировки на тару с отобранными пробами;
- специальные меры предосторожности, особенно относительно стерильных и опасных веществ;
- условия хранения;
- инструкции по очистке и хранению оборудования для отбора проб.

Отобранные контрольные образцы должны представлять репрезентативную выборку серии материалов или продукции. Возможен отбор проб, характеризующих критические стадии технологического процесса (например, его начало или окончание).

На маркировке тары с отобранными пробами должны быть указаны ее содержимое, даты отбора проб и упаковки, из которых эти пробы были отобраны.

Отобранные пробы каждой серии готовой продукции должны храниться в течение одного года после истечения срока ее годности. Готовая продукция должна, как правило, храниться в своей окончательной упаковке и в рекомендованных условиях. Контрольные образцы исходного сырья (кроме растворителей, газов и воды) должны храниться не менее двух лет после выдачи разрешения на реализацию продукции, если это допускается их стабильностью. При меньшем периоде стабильности, указанном в соответствующей спецификации, время хранения может быть сокращено. Количество контрольных образцов исходного сырья, материалов и продукции должно быть достаточным для проведения их полного повторного контроля.

Проведение испытаний

Аналитические методики должны быть аттестованы (валидированы). Все испытания, приведенные в нормативной документации, должны быть выполнены в соответствии с утвержденными методиками.

Полученные результаты испытаний должны оформляться документально с тщательной проверкой всех внесенных данных. Все расчеты должны тщательно проверяться.

Проводимые испытания следует оформлять документально с указанием:

- a) наименования материала или продукции и дозированной формы;
- b) номера серии и наименования производителя и/или поставщика;
- c) ссылки на соответствующие спецификации и методики испытаний;
- d) результатов испытаний, в т.ч. наблюдения, вычисления и ссылки на все паспорта анализов;
- e) даты проведения испытаний;
- f) фамилий и инициалов лиц, проводивших испытание;
- g) фамилий и инициалов лиц, подтверждавших проведение испытаний и результаты вычислений;
- h) однозначного заключения о выдаче разрешения или отклонении продукции (или другого решения о статусе продукции), даты и подписи ответственного лица.

Все операции по внутрипроизводственному контролю, в т.ч. операции, выполняемые лицами, непосредственно работающими в производственных зонах, должны проводиться в соответствии с методиками, утвержденными отделом контроля качества, а их результаты оформляться документально.

Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, мерной лабораторной посуды и титрованных растворов, стандартных образцов и питательных сред. Они должны готовиться в соответствии с письменными инструкциями.

Реактивы, предназначенные для длительного использования, должны иметь маркировку с указанием даты приготовления и с подписями исполнителей. На этикетке должен быть указан срок годности нестабильных реактивов, питательных сред и специфические условия их хранения. Для титрованных растворов следует указывать дату последнего установления титра и соответствующий поправочный коэффициент.

При необходимости на таре следует указывать дату получения каждого вещества, используемого для проведения испытаний (например, реактивов и стандартных образцов), с соответствующими инструкциями по их использованию и хранению. В некоторых случаях после получения или перед

использованием реактива может возникнуть необходимость проведения его испытания на подлинность и/или другого испытания.

Животных, используемых для контроля компонентов, материалов или продукции, следует, при необходимости, помещать в карантин перед работой с ними. Уход и контроль за животными должны быть организованы так, чтобы обеспечить их пригодность к использованию по назначению. Животные должны быть маркированы, истории работы с ними должны быть оформлены документально.

7. РАБОТА ПО КОНТРАКТАМ НА ПРОИЗВОДСТВО ПРОДУКЦИИ И ПРОВЕДЕНИЕ АНАЛИЗОВ

Во избежание разночтений, способных привести к ухудшению качества продукции или выполнения работ, следует тщательно составлять, согласовывать и контролировать выполнение контрактов на производство продукции и проведение анализов. Контракт между заказчиком и исполнителем должен быть составлен в письменной форме с указанием четко определенных обязанностей каждой из сторон. Контракт должен устанавливать порядок действий и ответственность Уполномоченного лица за выдачу разрешения на реализацию каждой серии продукции.

8. РЕКЛАМАЦИИ И ОТЗЫВ ПРОДУКЦИИ

Все рекламации и информация, касающиеся продукции с предполагаемыми нарушениями качества, должны быть тщательно проанализированы в соответствии с инструкциями. На предприятии должна быть создана система быстрого и эффективного отзыва с рынка продукции с явными или предполагаемыми нарушениями качества в следующих случаях:

- a) продукция оказалась опасной при обычных условиях применения;
- b) продукция терапевтически неэффективна;
- c) по качественному и количественному составу продукция не соответствует составу, указанному в регистрационном досье;
- d) контроль готового лекарственного средства и/или ингредиентов, контроль промежуточных стадий производственного процесса не проводился или не выполнялись требования или обязательства, относящиеся к условиям выдачи разрешения на производство лекарственных средств;
- e) при других непредвиденных обстоятельствах.

9. САМОИНСПЕКЦИЯ

Самоинспекция должна проводиться с целью проверки выполнения предприятием требований правил GMP и принятия необходимых мер по устранению недостатков.

Самоинспекция должна проводиться независимо и тщательно специально назначенным лицом (лицами) из штата предприятия. Полезно проводить независимый аудит экспертами сторонних организаций.

Результаты проведения самоинспекций должны быть оформлены документально. Протоколы, составленные по результатам проведения самоинспекции, должны включать в себя всю полученную информацию и необходимые корректирующие действия (при необходимости). Действия, принимаемые по результатам самоинспекции, следует оформлять документально.

Основные вопросы, которые необходимо разработать:

1. Роль международных стандартов для фармацевтической промышленности Украины. Официальные руководства GMP.

2. Основные положения и требования GMP, которые касаются следующих разделов:

- управление качеством;
- персонал;
- помещения и оборудование;
- документация;
- производство;
- контроль качества;
- работа по контрактам на производство продукции и проведение анализов;
- рекламации и отзыв продукции;
- самоинспекция.

3. Концепция обеспечения качества в области лекарственных средств. Назначение системы обеспечения качества. GMP как составляющая часть обеспечения качества.

4. Контроль качества. Задачи контроля качества. Требования, предъявляемые к отделу контроля качества (ОКК).

5. Роль валидации методик, процессов, оборудования и деятельности в системе GMP.

6. Особенности внедрения стандартов GMP в Украине.

7. GMP и система лицензирования производства лекарственных средств.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 5 мин.
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. Тестовый контроль знаний – 40 мин.
 - 2.2. Устный опрос – 20 мин.
3. Выполнение практической работы – 20 мин.
4. Проверка оформления протоколов – 5 мин.

Практическая работа:

Каждый студент знакомится с основными положениями и требованиями Правил GMP и кратко реферировывает их в тетрадь для протоколов.

ЗАНЯТИЕ №3

Тема: Обеспечение надлежащих условий хранения фармацевтической продукции по категориям хранения. GSP. Основные аспекты, обеспечивающие стабильность лекарственных средств.

Учебное время: 2 часа

Учебная цель. Изучить надлежащие условия хранения фармацевтической продукции в зависимости от категорий хранения. Освоить основные аспекты, обеспечивающие стабильность лекарственных средств.

Студент должен знать:

- определение понятия «стабильность лекарственного средства».
- требования к условиям хранения различных групп ЛВ («Инструкция по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения», утвержденная приказом МЗ Украины №44 от 16 марта 1993г.)
- условия хранения и сроки годности лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках (Приложение к приказу №214 от 16 июля 1997г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых, в аптеках»).
- влияние химического состава упаковочного материала на стабильность ЛС.
- порядок определения стабильности и установления сроков годности лекарственных средств.

Студент должен уметь:

1. Охарактеризовать и привести конкретные примеры химических процессов, происходящих при хранении ЛС (гидролиз, ОВР, декарбоксилирование, фотохимическая деструкция, изомеризация);
2. Охарактеризовать порядок проведения испытаний стабильности и установления сроков годности лекарственных средств.

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

СТАБИЛЬНОСТЬ И СРОКИ ГОДНОСТИ

ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Стабильность как фактор качества лекарственных средств

Стабильность (устойчивость) ЛС и его качество тесно связаны между собой. Исследование стабильности ЛС в зависимости от различных факторов, установление сроков годности ЛС — одна из важнейших проблем, решением которой занимаются специалисты различных областей фармации, в том числе фармацевтической химии.

Критерием стабильности служит сохранение качества ЛС. Снижение количественного содержания фармакологически активного вещества в ЛС подтверждает его нестабильность.

Этот процесс характеризуется константой скорости разложения ЛВ. Уменьшение количественного содержания не должно сопровождаться образованием токсичных продуктов или изменением физико-химических свойств ЛВ. Как правило, уменьшение количества ЛВ на 10% не должно происходить в течение 3-4 лет в готовых лекарственных средствах и в течение 3 месяцев в ЛС,готавливаемых в условиях аптеки.

Под *сроком годности* лекарственных средств понимают период времени, в течение которого они должны полностью сохранять свою терапевтическую активность, безвредность и по уровню качественных и количественных характеристик соответствовать требованиям ГФ или ФС (ФСП), в соответствии с которыми были выпущены и хранились в условиях, предусмотренных указанными статьями.

По истечении срока годности ЛС не может быть использовано без переконтроля качества и соответствующего изменения установленного срока годности. Существует определенная взаимосвязь между понятием «срок годности», имеющим временной смысл, и понятием «стабильность», обуславливающим качество ЛС (его устойчивость).

Разложение ЛВ можно установить по внешнему виду. Однако образование продуктов разложения не всегда сопровождается заметным снижением фармакологической активности. Это объясняется тем, что внешние изменения могут быть вызваны разложением незначительного количества ЛВ с образованием нетоксичных или индифферентных продуктов разложения. Нормативная документация допускает определенное количество таких примесей в ЛВ. Иногда внешний вид ЛС изменений не претерпевает, а

при химическом исследовании обнаруживаются примеси продуктов разложения, отличающиеся токсичностью или иной направленностью фармакологического действия. Контроль наличия таких примесей строго регламентирован АНД.

Физические и химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств

Стабильность — одна из важнейших характеристик лекарственного средства. Предприятие фармацевтической промышленности должно гарантировать содержание терапевтической дозы ЛВ в ЛС в течение определенного срока. Это отражают в ФС или ФСП.

Вопросам стабильности ЛС начали уделять внимание уже в те годы, когда налаживалось их первое промышленное производство. Однако подход к этой проблеме был чисто эмпирический. Оценка качества осуществлялась по изменению вкуса, цвета, консистенции, образованию осадка и т.д. Лишь в последние десятилетия исследование стабильности поставлено на научную основу. Этому способствовали развитие фундаментальных исследований в области химии, биологии, физики, создание новых высокочувствительных методов физико-химического анализа, успехи фармацевтической науки.

Повышение стабильности может быть достигнуто на основе исследования механизма химических процессов, происходящих при хранении ЛС, и создания способов ингибирования этих процессов. Решение этих задач возможно лишь с помощью современных методов анализа ЛВ в присутствии продуктов их разложения. Результаты исследований должны учитываться при отработке технологии получения ЛВ и разработке НД.

Процессы, происходящие при хранении ЛС, могут привести к изменению их химического состава или физических свойств (образованию осадка, изменению окраски или агрегатного состояния). Эти процессы приводят к постепенной потере фармакологической активности или к образованию примесей, изменяющих направленность фармакологического действия.

Из физических факторов наибольшее влияние на стабильность лекарств оказывают температура, свет и влажность.

Особенно велика роль температурного режима на стабильность ЛС. Известно, что с повышением температуры резко возрастает скорость химических реакций. Даже если принять температурный коэффициент равным 2, то скорость реакции при нагревании реагирующих веществ от 20 до 100°C возрастет в 256 раз. Из этого вытекает необходимость

установления оптимальных температурных условий для хранения тех или иных ЛВ и ЛС.

Снижение температуры оказывает различное воздействие на ЛС. Так, ампулированные растворы, содержащие 0,1% адреналина гидрохлорида, 25-40% глюкозы, 25% магния сульфата, 10% кальция хлорида, 5% эфедрина гидрохлорида, сохраняют свои качества при понижении температуры даже до -43 °С. В то же время бактериальные и некоторые другие ЛС разлагаются при температуре ниже 0 °С, а растворы некоторых антибиотиков (канамицина сульфата, эритромицина и др.) разрушаются в течение нескольких дней при температуре от 6 до 20 °С.

Свет также по-разному влияет на ЛВ. Обычно воздействие света ускоряет разложение. Сухие кристаллические вещества более устойчивы к свету, чем растворы. Гигроскопичные вещества после растворения в кристаллизационной воде повышают светочувствительность. Воздействие света усиливается в присутствии катализаторов, которые активизируют химические процессы. Фотокаталитические процессы происходят в кристаллических веществах только в поверхностном слое. При хранении на свету некоторых ЛС, особенно относящихся к фенолам, аминам, сульфаниламидам, происходит изменение окраски, формы кристаллов. Другие на свету сохраняются лучше, чем в темноте. ЛС, содержащие соли железа(II), стабильны и повышают устойчивость к свету других ЛВ.

Влажность воздуха — один из факторов, активно снижающих стабильность ЛС. Пониженная влажность воздуха, повышенная температура уменьшают содержание кристаллизационной воды в ЛВ. Это приводит к росту концентрации ЛВ, а также к изменениям физических свойств (формы кристаллов, растворимости и т.д.). Повышенная влажность воздуха влияет на физические свойства гигроскопичных ЛВ. В результате могут измениться внешний вид, окраска, концентрация ЛВ. Вследствие этих процессов образуются продукты разложения и снижается фармакологическая активность.

Химические процессы, происходящие при хранении ЛС, сложны и многообразны. Они тесно связаны с влиянием физических факторов (температуры, света, влажности). Знание механизма и скорости протекания этих процессов дает возможность устранять или замедлять ход химических реакций, а следовательно, повышать стабильность ЛВ. Гидролиз, реакции окисления-восстановления, декарбоксилирования, фотохимическая

деструкция, изомеризация — таков далеко не полный перечень химических процессов, которые могут происходить при хранении ЛС.

Гидролиз — химический процесс, наиболее часто происходящий при хранении ЛВ, производных сложных эфиров, амидов, лактонов, лактамов, имидов, уретанов, уреидов и других классов химических соединений. Некоторые ЛВ гидролизуются даже в кристаллическом виде, особенно при повышенной температуре и влажности воздуха. Значительно активизируется процесс гидролиза в присутствии следов солей металлов (меди, цинка, железа и др.).

Наиболее существенное влияние на скорость гидролиза ЛВ в растворах оказывают растворители и рН среды. Обычно растворителем служит вода. Для приготовления растворов ЛВ, практически нерастворимых в воде, используют растительные масла. Растворителями могут также быть пропиленгликоль, диметилсульфоксид, полиэтиленоксид-400, этилолеат, бензилбензоат. Константа скорости гидролиза при использовании этих растворителей, например пропиленгликоля в сочетании с водой, заметно снижается.

Ингибируют процесс гидролиза, действуя растворами хлористоводородной кислоты, буферными растворами или растворами щелочей. Выбор стабилизатора зависит от химических свойств ЛВ. Константа скорости гидролиза зависит от рН раствора. Можно установить интервал значений рН среды, при котором константа скорости реакции имеет минимальную величину. Константа скорости гидролиза зависит также от ионной силы раствора, диэлектрической постоянной. Поэтому в качестве стабилизатора используют хлорид натрия и другие соли.

Выбор оптимальных интервалов значений рН среды и других параметров, влияющих на константу скорости реакции, имеет очень большое значение для увеличения срока годности многих растворов ЛВ, особенно применяемых для инъекций. В ЛС роль катализаторов могут выполнять как ионы водорода, так и гидроксид-ионы, т.е. рН среды оказывает не только стабилизирующее, но и каталитическое воздействие. Для каждого ЛС оптимальные условия хранения устанавливаются экспериментально, в соответствии с требованиями ОСТ.

На процесс гидролиза ЛВ ингибирующее воздействие оказывает добавление поверхностно-активных веществ (ПАВ). Особенно эффективны анионактивное ПАВ — лаурилсульфат натрия, катионактивное ПАВ — цетилтриметиламмоний бромид. Они в 10-20 раз повышают гидролитическую устойчивость ряда сложных эфиров.

Окисление — процесс, являющийся одной из причин разложения ЛВ. Некоторые из них (производные фенолов) окисляются, находясь в кристаллическом состоянии. Процесс окисления заметно активизируется при растворении. Особенно легко окисляются ЛВ, проявляющие активные восстановительные свойства (альдегиды, гидразиды, производные фенотиазина и др.). Признаки окисления — изменение окраски ЛВ или его раствора, появление опалесценции.

Основным фактором, вызывающим окисление, является кислород, содержащийся в воздухе. Процесс окисления заметно активизируется при повышенной температуре и влажности, ультрафиолетовом облучении. Процесс окисления катализируют различные примеси. Особенно велика роль даже небольших количеств примесей тяжелых металлов, в частности железа(III), меди(II), свинца, никеля и др. Очень часто процессу окисления предшествует процесс гидролиза (сульфацил-натрия) или, наоборот, гидролитическое расщепление следует за окислительным процессом (аскорбиновая кислота).

Система мер, направленных на предохранение ЛВ от окисления, сводится, прежде всего, к уменьшению влияния атмосферного кислорода или максимальному удалению примесей, катализирующих процесс окисления. Используя окислители, можно смоделировать процесс окисления. Если затем сравнить полученные продукты окисления стандартного образца и продукты разложения ЛВ, то можно сделать заключение о механизме процесса окисления. Это позволяет решать вопрос о путях стабилизации, так как станут известны факторы, влияющие на скорость реакции окисления.

При хранении ЛВ могут происходить *процессы изомеризации*. Реакции рацемизации (образования рацематов) являются причиной значительного снижения фармакологического действия ЛС, обладающих оптической активностью. Оптические изомеры отличаются друг от друга по фармакологической активности иногда в несколько раз. Например, левовращающий оптический изомер адреналина в 15-20 раз активнее правовращающего. Поэтому в медицинской практике применяют *l*-изомер. В растворе адреналина постепенно происходит процесс рацемизации — образование смеси обоих изомеров. Этот процесс сопровождается заметным снижением активности ЛВ.

Влияние условий получения и степени чистоты на стабильность лекарственных средств

Физические факторы и химические процессы могут оказывать влияние на стабильность ЛС, начиная с момента их получения и до приема больным.

Стабильность ЛС во многом зависит от соблюдения условий технологического процесса. При этом важная роль принадлежит степени чистоты исходных продуктов синтеза, растворителей, техническому состоянию аппаратуры, соблюдению требований регламента производства по очистке промежуточных продуктов синтеза, а также качеству исходных веществ, используемых для получения ЛФ. Эти факторы могут вызвать побочные химические реакции, привести к образованию веществ, нарушающих нужную степень чистоты и стабильность конечного продукта.

При получении ЛВ стабильность зависит не только от их химических, но и от физических свойств. Например, в зависимости от условий кристаллизации могут изменяться размер кристаллов, степень их роста, оформление граней и т.д. Физические свойства кристаллов, в свою очередь, оказывают влияние на гигроскопичность, химическую активность, а следовательно, и на стабильность ЛВ. Форма кристаллов зависит от природы, степени чистоты растворителя, температурных условий и продолжительности процесса кристаллизации, наличия сопутствующих веществ. Эти факторы (особенно природа растворителя) влияют, например, на процесс образования полиморфных форм ЛВ.

На физические и химические свойства ЛВ оказывает существенное влияние воздействие механических сил. Изучением этих свойств при таких процессах, как измельчение, прессование, ультразвуковая обработка, криолиз и др., занимается механохимия. Механические воздействия могут вызвать нарушение структуры ЛВ, разрыв химических связей и соответственно изменение реакционной способности. Особенно значительно меняются физико-химические свойства кристаллических веществ. В них появляются точечные дефекты, уменьшаются размеры кристаллов, разупорядочивается структура, вплоть до полной аморфизации, образуются полиморфные модификации или происходят их взаимные превращения (барбитураты, стрептоцид, левомецетин пальмитат). При механическом измельчении часто может происходить гидролитическое расщепление (кислота ацетилсалициловая, *n*-аминосалициловая и др.).

Для некоторых групп ЛВ, в частности природных биологически активных веществ (гормоны, витамины, гликозиды, антибиотики), оказалось

невозможным повысить стабильность. Поэтому в процессе производства в ЛС вносят избыток этих ЛВ до 110-120 %. При хранении в течение определенного срока происходит снижение фармакологической активности, обусловленное уменьшением концентрации ЛВ до 80-90 %. Эта технологическая операция носит название избыток для производственных целей. Она привела к необходимости допускать в ФС (ФСП) пределы содержания таких ЛВ в лекарственных формах от 90 до 110 % и даже от 80 до 120 % для некоторых антибиотиков и гормонов.

Условия хранения и сроки годности лекарственных средств

Требования к условиям хранения различных групп ЛВ находятся в зависимости от их физико-химических свойств и воздействия различных факторов внешней среды. Они регламентируются «Инструкцией по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения», утвержденной приказом МЗ Украины №44 от 16 марта 1993г. В Инструкции приведены требования к устройству и эксплуатации помещений для хранения ЛС и изделий медицинского назначения, а также общие требования к организации их хранения. Требования распространяются на все аптеки и аптечные учреждения вне зависимости от ведомственной подчиненности. В зависимости от физических и физико-химических свойств, а также воздействия факторов внешней среды все ЛС делят на: требующие защиты от воздействия света, влаги, улетучивания и высыхания, повышенной и пониженной температуры, воздействия газов; пахучие, красящие и дезинфицирующие средства. По каждой из групп приведен перечень ЛС, требующих соответствующих условий хранения.

Хранение ГЛС должно отвечать требованиям ФС (ФСП) и общим требованиям данной инструкции. Таблетки, драже и другие ГЛС хранят в сухом, прохладном, защищенном от света месте, в заводской упаковке. Каждый вид ГЛС хранят изолированно от других. Плазмозаменяющие растворы хранят при температуре от 0 до 40°C, экстракты — при 12-15°C, мази, содержащие летучие вещества, — не выше 10°C, аэрозоли — при 3-20°C вдали от огня и отопительных приборов.

Защиты от воздействия света требуют нитраты, нитриты, кислородсодержащие производные галогенов, нитро- и нитрозосоединения, фенолы, амиды и аминсоединения, производные фенотиазина, кортикостероиды, витамины, антибиотики, эфирные и жирные масла, а

также галеновые и органопрепараты. Под воздействием света эти ЛВ окисляются с образованием различных веществ, отличающихся по фармакологической активности, полностью теряющих ее или даже имеющих токсическое действие на организм. В зависимости от чувствительности к окислителям данную группу ЛВ следует хранить в стеклянной таре оранжевого стекла либо в металлической таре, либо в упаковке из алюминиевой фольги или полимерных материалов, окрашенных в темный цвет. Обычно для хранения используют темные помещения, светонепроницаемые ящики и шкафы, которые изнутри окрашивают черной краской. Особо чувствительные к свету вещества (серебра нитрат, неостигмин) хранят в стеклянной таре, оклеенной черной светонепроницаемой бумагой. Некоторые ЛС, например препараты железа (II), наоборот, требуют хранения в стеклянной таре светлого стекла на ярком свету.

Защиты от воздействия влаги требуют гигроскопичные и гидролизующиеся, легко окисляющиеся ЛВ, например соли азотной, азотистой, фосфорной и галогеноводородной кислот, калия ацетат, ряд алкалоидов, гликозидов, ферментов, антибиотиков, сухие органопрепараты. Следует предохранять от воздействия влаги также лекарственные вещества, очень легко растворимые в воде, и те, влагосодержание которых регламентировано определенными пределами ГФ (ФС, ФСП). Защита от воздействия атмосферных паров воды достигается при хранении в сухом прохладном месте, в плотно укупоренной таре из влагонепроницаемых материалов (стекла, металла, алюминиевой фольги, плотной пластмассы). ЛВ с выраженными гигроскопичными свойствами (кальция хлорид, калия хлорид, гипс жженный и др.) следует хранить в стеклянной таре, укупоренной герметично и с залитой парафином пробкой. Гипс хранят в хорошо закрытой таре.

Ряд ЛС может улетучиваться при хранении (йод, йодоформ, камфора, бромкамфора, ментол, тимол, хлоралгидрат, метилсалицилат). Их следует хранить в прохладном месте в герметически укупоренной и непроницаемой для улетучивающихся веществ таре. К этой же группе относятся этиловый спирт, спиртовые растворы различных ЛВ, растворы летучих веществ (аммиака, формальдегида, хлороводорода, эфирных масел); лекарственные вещества, в которых регламентирован НД нижний предел содержания влаги, и ЛВ, разлагающиеся с образованием летучих веществ (йодоформ, натрия гидрокарбонат, пероксид водорода, хлорамин Б). Кристаллогидраты могут в

зависимости от влажности воздуха терять или притягивать влагу, но в том и в другом случае это может вызвать нарушение доброкачественности ЛВ. Поэтому кристаллогидраты следует хранить в герметично укупоренной таре, в прохладном месте и в помещении с относительной влажностью воздуха 50-55%.

Некоторые ЛС необходимо защищать от воздействия повышенной температуры. К их числу относятся все легкоплавкие и улетучивающиеся при хранении ЛВ, мази, жиры, масла, а также ЛС, содержащие витамины, гликозиды, гормоны, антибиотики, бактериальные, иммунобиологические, органопрепараты. Указанные группы ЛВ следует хранить при комнатной (18-20 °С) или даже более низкой температуре (от 12-15 до 3-5 °С), которая указывается на этикетке или в инструкции по применению ЛС.

Ряд ЛС при хранении необходимо защищать от воздействия пониженной температуры, так как при этом меняются их физико-химические свойства (раствор формальдегида 40 %, растворы инсулина, ледяная уксусная кислота, жирные масла и др.).

Формалин и ледяную уксусную кислоту следует хранить при температуре не ниже +9 С, жирные масла — в пределах +4-12 °С. Недопустимо замерзание инсулина.

Газы, содержащиеся в окружающей среде, также могут оказывать воздействие на ЛС в процессе их хранения. Следует предохранять от воздействия кислорода воздуха особенно такие ЛВ, которые содержат в молекуле непредельные связи, производные фенола и полифенолов, тиолы и ЛВ, содержащие тиоэфирную или тиокетонную серу, а также морфин и его производные, ферменты, органопрепараты. От воздействия содержащегося в воздухе углекислого газа следует предохранять производные солей щелочных металлов и слабых органических кислот (натриевые соли сульфаниламидов и производных барбитуровой кислоты), производные пурина (аминофиллин), неорганические препараты магния, цинка, свинца и др. Эти лекарственные вещества хранят в сухом помещении в наполненной доверху таре, изготовленной из материалов, непроницаемых для газов. Тара должна быть герметически укупорена, пробка залита парафином. Аналогичной укупорки требуют ЛВ, окисляющиеся кислородом воздуха, требующие защиты от других газов.

Лекарственные вещества, обладающие сильным запахом, необходимо хранить изолированно в непроницаемой для проникновения запаха, герметически закрытой таре, как правило, в темном и прохладном месте, отдельно по наименованиям.

К числу красящих ЛС относят оставляющие окрашенный, не смываемый обычной санитарно-гигиенической обработкой след на таре, укупорочных средствах, оборудовании и других предметах (индигокармин, метиленовый синий, бриллиантовый зеленый, рибофлавин, калия перманганат, фурацилин). Хранить их следует в специальном шкафу, в плотно укупоренной таре в сухом помещении. Для работы с ними выделяют отдельный инвентарь (весы, ступку). Дезинфицирующие средства (хлорамин Б, хлорная известь) хранят в герметично укупоренной таре, в защищенном от света, прохладном изолированном помещении, вдали от места получения воды очищенной и воды для инъекций.

ЛРС должно храниться в сухом, вентилируемом помещении в хорошо закрытой таре, отвечающей требованиям ФС (ФСП). ЛРС, содержащее ядовитые и сильнодействующие вещества, хранят отдельно, под замком. Имеет свои особенности хранение ЛРС, содержащее жирные масла, гигроскопичное сырье, сочные плоды, ЛРС, содержащее сердечные гликозиды. Все виды ЛРС подвергают периодическому контролю в соответствии с требованиями ГФ (ФС, ФСП).

Все большее значение придается соблюдению режима хранения ЛС больными в домашних условиях, в особенности термолабильных и светочувствительных ЛС. При отпуске лекарств больному необходимо указывать, какой следует соблюдать режим при хранении ЛС в домашних условиях.

Лекарственные средства, обладающие огнеопасными и взрывоопасными свойствами, хранят в соответствии с утвержденной приказом МЗ Украины №44 (от 16 марта 1993 г.) «Инструкцией о порядке хранения и обращения в аптечных учреждениях лекарственных средств и изделий медицинского назначения, обладающих огнеопасными и взрывоопасными свойствами».

Лекарственные вещества, способные к самовозгоранию или к возгоранию под действием внешнего источника зажигания, относятся к огнеопасным, а способные к взрыву — к взрывоопасным. Взрывоопасные подразделяются на взрывчатые вещества (нитроглицерин) и взрывоопасные (серебра нитрат, калия перманганат). Огнеопасные классифицируют на легковоспламеняющиеся (этанол и его растворы, настойки, экстракты спиртовые и эфирные, эфир медицинский, скипидар, кислота молочная, хлорэтил, коллодий, клеол, жидкость Новикова, органические масла, рентгеновские пленки) и легкогорючие (сера, глицерин, растительные масла, перевязочный материал, лекарственное растительное сырье).

Условия хранения легковоспламеняющихся жидкостей обуславливаются их текучестью, легкой испаряемостью и воспламеняемостью. Пары этих жидкостей взрывоопасны, поэтому их следует хранить в изолированных прохладных помещениях, защищая от света, особенно от прямых солнечных лучей.

Огнеопасные и взрывоопасные вещества хранят в специально оборудованных в соответствии с требованиями строительных норм и правил (СНиП) помещениях, оборудованных специальными несгораемыми стеллажами и шкафами, расположенными на некотором расстоянии от стен. Помещения должны быть оборудованы автоматическими средствами пожаротушения и пожароохранной сигнализацией.

С учетом физико-химических свойств ЛВ этой группы при хранении нужно учитывать их совместимость. Раздельно следует хранить следующие из них: легковоспламеняющиеся и взрывоопасные; легковоспламеняющиеся и минеральные кислоты (особенно азотную и хлористоводородную); сжатые или сжиженные газы и легкогорючие вещества (серу, растительные масла, перевязочные материалы); неорганические соли, образующие с органическими соединениями взрывоопасные смеси и вещества, самовозгорающиеся на воздухе, и твердые легковоспламеняющиеся вещества (рентгеновские пленки). Особые требования предъявляются к применяемым в медицине газам, обладающим взрывоопасными или огнеопасными свойствами. Баллоны с ними, в частности с кислородом, должны храниться в отдельных, совершенно изолированных помещениях, в которых ничего больше хранить нельзя.

В Инструкции подробно изложены требования к помещениям для хранения и условиям хранения каждого из указанных огнеопасных и взрывоопасных веществ, установленные нормы в отношении допустимых количеств, условиям обращения, таре, используемой для хранения и т.д. Каждый поступающий на работу сотрудник должен быть ознакомлен с Инструкцией, строго ее соблюдать, уметь оказать первую помощь пострадавшему при несчастном случае.

Физические факторы внешней среды (температура, влажность) необходимо учитывать при транспортировке ЛС, особенно по железной дороге и морским (речным) транспортом. В зависимости от времени года при перевозке, например, железнодорожным транспортом транспортируемые ЛС подвергаются воздействию максимально высоких или, наоборот, низких температур.

В паровых трюмах, где ЛС транспортируются по несколько месяцев в условиях тропического климата, температура может достигать 65 °С. Еще большее колебание температуры происходит при многодневном хранении транспортируемых ЛС в портах, расположенных в различных климатических зонах.

Хранение ЛФ, изготавливаемых в аптеках

Стабильность лекарственных веществ (субстанций) значительно выше, чем ЛФ. Наименее стабильны ЛФ, приготовленные в условиях аптеки. Поэтому сроки их хранения менее продолжительны, чем у ГЛС. Они зависят от состава ЛФ и сроков годности каждого из ингредиентов, их физической и химической совместимости, условий приготовления и стерилизации, характера упаковки флакона или бутылки, условий хранения, в том числе температурного режима. Сроки годности, условия хранения и режим стерилизации ЛС, которые готовят в аптеках, приведены в приложении к приказу №214 от 16 июля 1997 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых, в аптеках». Эти сведения приведены для изготавливаемых в аптеках стерильных растворов во флаконах, герметично закупоренных резиновыми пробками под обкатку (в т.ч. капель глазных, офтальмологических растворов и концентратов для их изготовления), ЛС для новорожденных детей, мазей, порошков, микстур и растворов для внутреннего применения, концентратов и полуфабрикатов для изготовления ЛФ для внутреннего и наружного применения, гомеопатических ЛС.

Растворы для инъекций и другие стерильные растворы, герметично закупоренные резиновыми пробками под обкатку, имеют срок годности (при 25°С) 30 дней. Исключение составляют, например, раствор кальция глюконата 10% и раствор натрия *n*-аминосалицилата 3 %, раствор фурагина растворимого 0,1%, срок годности которых 7 дней, раствор норсульфазола-натрия 10% - 5 дней, раствор новокаина 2,5 и 10 % и дикаина 1 и 2% - 90 дней, раствор дибазола 0,5 и 1 % и кислоты никотиновой 1 % - 60 дней. Растворы для инъекций, закупоренные «под обвязку», имеют срок годности не более 2 суток.

Растворы для внутреннего употребления новорожденным детям, подвергнутые стерилизации, герметически закупоренные во флаконах пробками «под обкатку», также имеют, как правило, срок годности 30 дней. Исключение составляют раствор глюкозы 5% и раствор кислоты аскорбиновой 1%, которые можно хранить только 5 дней, раствор кальция

глюконата 1,3 и 5% — 7 дней, раствор аминофиллина 0,05 или 0,5% - 15 дней.

Растворы и масла для наружного применения новорожденным детям, герметично укупоренные во флаконах резиновыми пробками «под обкатку», имеют срок годности 30 дней, за исключением растворов калия перманганата, которые можно хранить не более 2 дней, и перекиси водорода - не более 15 дней. Большинство из них предварительно стерилизуют, а растворы калия перманганата 5%, колларгола 2%, перекиси водорода 3% готовят в асептических условиях. Большинство растворов для инъекций, растворов и масел для новорожденных следует хранить в защищенном от света месте.

Сроки годности глазных капель и офтальмологических растворов, герметично укупоренных во флаконах резиновыми пробками «под обкатку», составляют от 7 до 30 дней, причем они зависят от температурного режима при хранении. Растворы, содержащие лекарственные вещества, чувствительные к воздействию света, хранят в защищенном от света месте. Растворы цитраля 0,01%, фетанола 3%, рибофлавина 0,01-0,02%, кислоты аскорбиновой 0,2%, а также глазные капли, укупоренные «под обвязку», имеют срок годности не более 2 суток.

Концентраты для изготовления глазных капель после стерилизации могут храниться от 5 (содержащие рибофлавин, кислоту аскорбиновую) до 30 дней, за исключением цитраля 0,02%, который готовят в асептических условиях и хранят не более 2 суток при 3-5 °С.

Сроки годности лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках, но не вошедших в указанное приложение к приказу №214, составляют для водных растворов, содержащих бензилпенициллин и глюкозу, — 1 сутки, для глазных капель — 2, инъекционных растворов — 2, настоек, отваров, слизей — 2, эмульсий и суспензий — 3, остальных лекарственных форм — 10 суток. Гранулы гомеопатические хранят 2 года, промежуточные гомеопатические разведения — 6 месяцев в сухом, защищенном от света месте.

Влияние химического состава упаковочного материала на стабильность ЛС

Стабильность ЛС во многом зависит от химического состава и свойств упаковочного материала. От момента получения до приема больным эти вещества находятся в контакте и, следовательно, могут вступать в различного рода взаимодействия. При исследовании возможности использования того или иного упаковочного материала необходимо предварительное проведение физических, химических и биологических

испытаний. Особенно высокие требования предъявляются к упаковочным материалам, предназначенным для хранения инъекционных растворов. Важное значение имеет не только стабильность упаковочного материала, но и его способность предохранить ЛС от воздействия температуры, света, влажности окружающей среды. Поэтому после изучения стабильности упаковочного материала исследуют стабильность образцов ЛВ или ЛФ, помещенных в ту же упаковку. Изучают также процессы, которые могут происходить с ЛВ под влиянием веществ, содержащихся в упаковочном материале. На основе этого устанавливают сроки годности ЛС в соответствующей упаковке.

Упаковочным материалом для ЛС обычно служат металлы, стекло, полимеры, резина, из которых изготавливают различного рода емкости или упаковки. Каждое из этих веществ характеризуется целым рядом свойств.

Из металлов для изготовления туб используют чаще всего алюминий или луженую жель. В тубах обычно хранят мази, кремы, пасты. Очень важно иметь четкое представление о возможных химических реакциях между ЛВ и металлом упаковки.

Стекло как упаковочный материал индифферентно по отношению ко многим ЛВ. В герметичной упаковке стекло предохраняет ЛС от воздействия содержащейся в окружающей атмосфере влаги, кислорода и т.д. Важное значение для предотвращения влияния ультрафиолетового излучения имеет цвет стекла. Бесцветное стекло прозрачно для лучей, имеющих длину волны более 300 нм, а оранжевое — задерживает излучение с длиной волны до 470 нм. Поэтому оранжевое стекло в несколько раз лучше предохраняет ЛС от фотохимического разложения.

При хранении растворов в стеклянных ампулах происходит выщелачивание, которое может привести к изменению рН среды. Кроме того, может происходить процесс вымывания из стекла мельчайших нерастворимых частиц (блесток). Их образование зависит от сорта стекла и от правильности его подготовки для упаковки. Чаще всего блестки образуются (независимо от срока хранения) в растворах, содержащих фосфаты, цитраты, тартраты, и в растворах, имеющих щелочную реакцию. Щелочные растворы разрывают связи Si-O-Si в поверхностном слое стекла, образуя группы Si-O-Na и увеличивая рН среды.

Изменение рН среды внутри стеклянной упаковки может привести к потере фармакологической активности ЛВ. Особенно важно учитывать эти свойства стекла при хранении малых доз высокоактивных ЛВ, легко

инактивирующихся в щелочной среде (витамины, антибиотики, гликозиды). Кроме того, в щелочной среде может происходить процесс выделения осадков органических оснований из их солей, а также значительно ускоряться процесс окисления производных фенолов. Щелочность стекла может также способствовать развитию микрофлоры.

Предотвратить или свести к минимуму процесс выщелачивания можно специальной обработкой (покрытием внутренних стенок тонким слоем силиконов), использованием особых сортов стекла, а также добавлением в раствор ЛВ допустимых количеств минеральных кислот, нейтрализующих образующуюся примесь щелочи.

С каждым годом расширяется использование полимеров в качестве упаковочного материала для ЛС. Например, применяют такие полимеры, как полиэтилен, полипропилен, поливинилхлорид и др. Следует иметь в виду, что полимеры могут содержать в своем составе исходные и промежуточные продукты синтеза, катализаторы, вспомогательные вещества (стабилизаторы, наполнители, красители, пластификаторы и т.д.), а также продукты окислительной деструкции, образовавшиеся в процессе производства или хранения полимеров. Природа и качество полимеров влияют на стабильность ЛС.

Требования к полимерам, применяемым в качестве упаковочных материалов для ЛВ, изложены в соответствующих ГОСТах. Полимерные материалы, используемые для упаковки, должны быть непроницаемы для содержащихся во внешней среде кислорода, углекислого газа, паров воды, а также для микроорганизмов. Переход их внутрь полимерной упаковки приводит, например, к очень быстрой инактивации антибиотиков (пенициллина, стрептомицина и др.).

Возможны явления адсорбции ЛВ полимером. Может происходить процесс разрушения полимера под воздействием ЛВ. Это приводит не только к нарушению стабильности ЛВ и его инактивации, но и к образованию токсичных примесей. Поэтому, прежде чем использовать полимер в фармацевтической практике, необходимо определить степень вымываемости из него тех или иных веществ. *Нужно также установить, как эти вещества влияют на стабильность ЛВ, не оказывают ли они сами или продукты их взаимодействия с ЛС токсического или побочного фармакологического действия.*

Резина используется для упаковки ЛС обычно в виде пробок. Известно, что резины содержат в своем составе различные соединения, которые могут привести к значительному изменению стабильности ЛВ. Эти соединения

могут не только нарушать доброкачественность ЛС при вымывании, но и вступать с ними в химические реакции или выполнять роль катализаторов процессов разрушения ЛВ (гидролиза, окисления, восстановления и др.).

Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных средств

Порядок проведения испытаний

Процессы, происходящие при получении, хранении и транспортировке ЛС, влияние при этом различных факторов требуют проведения необходимых исследований для установления условий хранения и сроков годности. Порядок испытаний стабильности ЛС, проводимых в целях установления сроков их годности и оптимальных условий хранения, регламентируется отраслевым стандартом (ОСТ) «Лекарственные средства. Испытания стабильности и установление сроков годности».

Этот стандарт распространяется на все предприятия и организации, которые разрабатывают и производят лекарственные вещества (субстанции) и ГЛС промышленного изготовления, независимо от их ведомственной подчиненности и форм собственности.

Исследование стабильности осуществляют, изучая механизм физических или химических процессов, происходящих при длительном хранении ЛС. Оценивают стабильность, определяя в ЛС количество основного компонента и продуктов его разложения. Процессы разложения ЛВ происходят очень медленно при обычных условиях хранения. Это весьма положительный момент с точки зрения стабильности. Однако он создает трудности в исследованиях, так как даже в течение длительного времени образуются очень малые количества продуктов разложения.

Результаты исследования стабильности используются для установления условий хранения, периодов переконтроля ЛВ и сроков годности ГЛС, для разработки на них НД (ФС, ФСП), выбора аналитических методов, позволяющих надежно определить ЛВ и продукты его деструкции, а также для выбора упаковочно-укупорочных материалов.

Первоначальный срок годности ЛС и, соответственно, условия хранения, устанавливаются организацией - разработчиком на основе результатов изучения стабильности. Как правило, вначале определяется не срок годности, а период переконтроля (за исключением нестойких биологических субстанций). Для ГЛС не рекомендуется устанавливать срок годности более 5 лет.

Процесс изучения стабильности строится в зависимости от особенностей исследуемых ЛВ, ЛФ и упаковочно-укупорочной системы. Испытывают ЛФ, изготовленные из различных серий субстанции. Если упаковка представляет собой непроницаемый для внешних воздействий барьер (ампулы), влияние влажности не изучается. Для растворов должно быть предусмотрено изучение влияния отрицательных температур на стабильность.

Обязательно учитывается зависимость условий хранения от среднеклиматической температуры (СКТ) и относительной влажности в регионе предполагаемого рынка сбыта. При этом руководствуются данными о климатических зонах мира (табл.).

Климатические зоны мира

Климат	Примеры регионов	СКТ, С	Относительная влажность, %
I — умеренный	Северная Европа, Канада	21	45
II — субтропический	Средиземноморье	25	60
III — сухой тропический	Зона пустынь	30	35
IV — влажный тропический	Зона тропических лесов	30	70

Если предполагается выход производимых ЛС на мировой рынок, то следует исходить из условий IV зоны.

В основу проведения аналитических операций при исследовании стабильности должны быть положены методы, изложенные в ОФС Государственной фармакопеи. Вначале экспериментальные образцы ЛС контролируются по всем показателям соответствующей ФС (ФСП) или ее проекта. В дальнейшем контролируются только те показатели, которые могут изменяться в процессе хранения. Для определения продуктов деструкции и изучения дополнительных физико-химических или биологических характеристик образцов можно использовать специальные методы анализа.

Классические химические методы, как правило, не позволяют обнаружить и определить малые количества продуктов разложения. Важную информацию о наличии в молекулах исследуемых органических ЛВ тех или иных функциональных групп, подтверждающих образование продуктов разложения, может дать ИК-спектроскопия. Высокой специфичностью и

чувствительностью отличаются методы ЯМР-, ЭПР- и масс-спектроскопия. Особенно широко для исследования стабильности ЛВ применяют различные виды хроматографии, сочетая их с другими физико-химическими методами. Газожидкостная хроматография (ГЖХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) оказались весьма перспективными для оценки стабильности многих ЛВ. Важно, что применение этих методов требует очень малых количеств анализируемых веществ.

Проводимый организацией - разработчиком анализ образцов, заложенных на долгосрочное хранение, проводится каждые 3 месяца в течение первого года, каждые 6 месяцев в течение второго года и затем ежегодно. При проведении ускоренных испытаний анализ осуществляется через 1, 2 и 3 месяца после закладки и, в случае необходимости, через 6 месяцев.

Установленные сроки годности и сроки переконтроля ЛС могут быть пересмотрены по мере накопления экспериментальных данных. Полученные данные об их изменениях, а также о рекомендуемых условиях хранения оформляются как изменения к ФС (ФСП).

Работники аптечной сети должны осуществлять постоянный контроль за условиями и сроками хранения ЛС, выявлять ЛС с признаками нестабильности, а также знакомить потребителей с требованиями к хранению ЛС в домашних условиях.

Цели и виды испытаний стабильности

Основная цель изучения стабильности — получение информации об изменениях качества ЛС с течением времени в зависимости от влияния факторов окружающей среды (температуры, влажности, освещения). Для достижения этой цели используют три вида испытаний: стресс-тесты, ускоренные испытания, долгосрочные испытания.

Стресс-тесты — применяют, как правило, при испытаниях образцов одной серии новых ЛВ (субстанций). Их основное назначение — получение исходных данных, которые затем используются для планирования и проведения испытаний стабильности другими методами. С помощью стресс-тестов определяют характер и течение реакции деструкции, выявляют их важнейшие продукты, подбирают оптимальные аналитические методики для определения исходного ЛВ и продуктов его распада в присутствии друг друга. Обычные условия стресс-тестов: температура 50, 60 или 70 °С, т.е. минимум на 10 °С выше, чем в ускоренных испытаниях, влажность не ниже 75 %. Однако следует учитывать, что характер происходящих при этом

химических процессов не всегда может совпадать с ходом реакций при более мягких условиях. Для светочувствительных ЛВ могут быть предусмотрены испытания фотостабильности.

Ускоренные испытания стабильности используют в процессе разработки новых ЛС с целью ускорения сравнительного изучения различных вариантов экспериментальных прописей, технологических приемов, упаковочно-укупорочной системы. Ускоренные испытания проводят при более высокой, не менее чем на 15°C, по сравнению с долгосрочными испытаниями, температуре и при влажности более высокой по сравнению с ожидаемыми условиями хранения. В предрегистрационный период подготовки НД ускоренные испытания проводят для того, чтобы подтвердить результаты исследований в реальном времени. Это позволяет установить более длительный первоначальный срок годности, чем тот, который вытекает из имеющихся результатов долгосрочного хранения. В пострегистрационный период ускоренные испытания проводят для предварительного подтверждения возможности изменений утвержденных условий производства (прописи, технологии, перенос площадки и др.). Однако в дальнейшем эти результаты могут быть подтверждены данными испытаний в реальном времени.

Следует учесть, что возможности ускоренных испытаний термолабильных ЛВ и некоторых ЛФ (эмульсии, мази) весьма ограничены. Для них основным методом изучения стабильности являются долгосрочные испытания. Вместе с тем положительные результаты ускоренных испытаний дают возможность сделать заключение о том, что эти ЛС проявят устойчивость при краткосрочных отклонениях условий хранения от нормальных.

Долгосрочные испытания (испытания в реальном времени). Результаты этих испытаний являются важнейшим основанием для установления и подтверждения оптимальных сроков годности ЛС как при их регистрации, так и в пострегистрационный период. Они проводятся в условиях, максимально приближенных к предполагаемым условиям хранения ЛС в процессе реализации.

Условия изучения стабильности новых и серийно производимых ЛВ

Для регистрации новых ЛВ и содержащих их ГЛС должны быть проведены, как минимум, следующие долгосрочные и ускоренные испытания (табл.).

Условия и продолжительность испытаний

Испытания	Условия		Минимальная продолжительность
	Температура, °С	Влажность, %	
Долгосрочные	25±2 °С	60±5 %	12 мес.
Ускоренные	40±2 °С	75±5 %	6 мес.

Если при проведении ускоренных испытаний обнаруживаются значительные изменения, то проводят дополнительные испытания в промежуточных условиях, например, температура 30±2 °С и относительная влажность 60±5 %. Значительные изменения — показатель, который характеризует результаты ускоренных испытаний стабильности. В отношении субстанций термин «значительные изменения» означает выход за пределы стандарта (ФС, ФСП), а для ГЛС — снижение количественного содержания, а также несоответствие стандарту по любому показателю. Дополнительные испытания в промежуточных условиях проводят минимум 12 месяцев. На регистрацию могут быть представлены результаты первых 6 месяцев испытаний, но с условием, что производитель будет их продолжать до получения данных в полном объеме.

Если значительные изменения обнаружены в ходе испытания в промежуточных условиях, то необходимо рассмотреть вопрос об установлении для данного ЛВ (ГЛС) режима хранения при пониженной температуре. Соответственно необходимо пересмотреть всю программу испытаний. В нее нужно включить долгосрочные испытания в режиме, приближенном к новым условиям хранения, а ускоренные испытания провести при повышенной влажности и температуре на 15-20 °С выше избранной для хранения.

Образцы для долгосрочных и ускоренных испытаний отбирают минимум от 3-х серий ЛВ, изготовленных в условиях полномасштабного или опытно-наработочного производства, полностью идентичного серийному. Качество ЛС, образцы которого закладываются на экспериментальное хранение, должно соответствовать качеству ЛС, на котором проводились клинические испытания, а также не отличаться от качества будущей серийной продукции.

Изложенные положения относительно новых ЛВ применимы и к воспроизведенным препаратам (дженерикам). Однако в зависимости от наличия и характера информации о стабильности субстанции, сложности

ГЛС объем необходимых испытаний для регистрации данных может быть сокращен.

Программа исследований новых ЛС и дженериков, ориентированная на мировой рынок, должна включать долгосрочные испытания продолжительностью не менее 12 месяцев при температуре и влажности, соответствующих IV климатической зоне, а также ускоренные испытания продолжительностью не менее 6 месяцев при температуре на 15 С выше температуры долгосрочных испытаний при соответствующей влажности. Кроме того, проводятся стресс-тесты при температуре на 10-20 °С выше температуры ускоренных испытаний. Соответственно корректируется маркировка продукции в части рекомендуемых условий хранения.

Постоянное наблюдение за стабильностью ЛС должно продолжаться в ходе их серийного производства. Это необходимо для подтверждения или уточнения сроков годности (переконтроля) и условий хранения, включенных в стандарты качества. С этой целью ежегодно отбираются и закладываются на долгосрочное хранение образцы одной серии. Для субстанций и ГЛС, отличающихся высокой стабильностью, образцы могут отбираться из одной серии раз в два года. Если в течение длительного времени такая продукция была бездефектной и в ее пропись и технологию изменения не вносились, то периодичность контроля может быть снижена до одной серии в 3-4 года.

Дополнительные испытания стабильности должны проводиться в случаях внесения изменений: в пропись ГЛС, в технологический процесс, в упаковочно-укупорочную систему.

Маркировка и хранение

После изучения стабильности ЛС в рекомендованных условиях хранения на этикетке помещают одно из нижеприведенных указаний:

- «Хранить при температуре 15-25 °С»;
- «Хранить при температуре 2-8 °С (замораживание не допускается)»;
- «Хранить при температуре от -5 до 0 °С (в морозильной камере)»;
- «Хранить при температуре ниже -18 °С (глубокая заморозка)».

Если есть необходимость, то должны быть предусмотрены и другие указания: «Защищать от света», «Хранить в сухом месте» и др.

В ГФ X были выделены две группы ЛВ, которые обозначены списком А (ядовитые вещества) и списком Б (сильнодействующие вещества). Это определило особые условия их хранения («под замком» и «с предосторожностью»).

Приказом министра здравоохранения РФ №326 от 10 ноября 1997 г. введены в действие новые списки А и Б. При этом указано, что они не имеют альтернативного названия «ядовитые и сильнодействующие вещества». Такой термин получили теперь и имеют правовой характер вещества, включенные в списки №1 и №2 официального документа, изданного в 1998 г. Постоянным комитетом по контролю наркотических веществ.

Список А и список Б сохранились теперь как имеющие сугубо профессиональные цели в области определения порядка хранения, выписывания, контроля и применения входящих в эти списки лекарственных веществ. В утвержденные МЗ РФ списки А и Б включены в основном лекарственные средства, производимые в России, и некоторые имеющие широкое применение ЛС, производимые за рубежом. Однако близкие по химической структуре и действию к ЛС списков А и Б зарубежные препараты нужно хранить и отпускать аналогичным образом.

Методы ускоренного определения стабильности лекарственных средств

Рекомендуемые ОСТом для определения стабильности ЛС долгосрочные испытания проводятся в реальном времени. Они заключаются в том, что ЛС в течение периода, отводимого на его реализацию (обычно от 2 до 5 лет), хранят при комнатной температуре. Через определенные промежутки времени оценивают качество хранящегося ЛС по ФС (ФСП). На основании результатов анализа делают заключение об оптимальном сроке хранения. Такой метод позволяет получить наиболее объективное заключение, но на проведение испытаний уходит несколько лет.

Используемые ускоренные испытания и стресс-тесты исследования стабильности ЛС основаны на определении их качества путем испытаний в более жестких условиях.

Методы ускоренного хранения (ускоренного старения) позволяют за 15-115 дней при 40-70 °С установить сроки хранения, которые, как правило, совпадают с результатами, полученными при хранении ЛВ при комнатной температуре в течение 3-5 лет. Исследования ведут в климатических шкафах или комнатах, которые имеют устройства, позволяющие автоматически регулировать заданные условия хранения: температуру, влажность, свет. Оценку стабильности осуществляют, исследуя физические и химические изменения ЛВ.

Таким образом, методы ускоренного старения основаны на изучении кинетики реакций разложения лекарственных веществ. Используя факторы,

ускоряющие химические реакции (температуру, свет, влагу, рН среды, кислород), можно в течение короткого промежутка времени количественно установить те изменения, которые происходят с ЛС при длительном хранении. Из перечисленных факторов чаще всего используют температуру. На основе полученных результатов устанавливают оптимальные параметры хранения ЛС: температурный режим, влажность, освещенность, рН среды, характер упаковки и т.д.

Цель исследования стабильности ЛС методами ускоренного хранения может быть различной. Если исследуется лекарственное вещество (субстанция), то устанавливают влияние температуры, света и других факторов на процесс разложения (скорость химических реакций). Для лекарственных форм также устанавливают влияние вспомогательных веществ, стабилизаторов и других компонентов на стабильность.

Выполнение исследований методом ускоренного старения осуществляют, запаивая образцы в стеклянные трубки или ампулы в количестве, необходимом для однократного испытания. При изучении влияния на стабильность ЛВ атмосферного кислорода выполняют сравнительные испытания при одинаковой температуре, но помещая одну порцию испытуемого ЛВ в открытый сосуд, а другую — в запаиваемую ампулу, из которой вытеснен воздух.

В течение всего эксперимента необходимо строгое соблюдение температурного режима. Для этого используют ультратермостаты, позволяющие поддерживать температуру на заданном уровне с точностью $\pm(0,2-1)^\circ\text{C}$. При повышении температуры, как правило, ускоряются протекающие в ЛВ физико-химические процессы. Зависимость скорости реакции от температуры лежит в основе ускоренных методов старения и определяется либо правилом Вант-Гоффа либо уравнением Аррениуса.

I. Наиболее простая методика определения сроков годности лекарственных веществ и лекарственных форм изотермическим методом основана на использовании правила Вант-Гоффа: при повышении температуры на каждые 10°C скорость химической реакции возрастает в 2-4 раза. Это правило справедливо только для реакций, протекающих в сравнительно небольшом температурном интервале. Так как для установления сроков хранения обычно используют температурный интервал 10°C и ведут исследования при температуре от 40 до 70°C , то правило Вант-Гоффа оказывается вполне приемлемым. На основании этого правила была разработана «Временная инструкция по проведению работ для определения

сроков годности лекарственных средств на основе метода ускоренного старения при повышенной температуре». Она определяет единый порядок экспериментального хранения ЛС при повышенной температуре с целью установления сроков их годности. Инструкция распространяется только на индивидуальные ЛВ (субстанции) и их ЛФ. Она не может быть использована для установления сроков годности растительного сырья, полипептидов, белковых, эндокринных и других ЛС биологического происхождения с неустановленной химической структурой или не имеющих определенного состава. Работу по установлению сроков годности в соответствии с инструкцией выполняют организации - разработчики или предприятия - изготовители.

В соответствии с требованиями этой инструкции испытуемое ЛС в заводской упаковке подвергают воздействию температур, превышающих среднюю температуру его хранения. При этом сокращается промежуток времени, в течение которого происходят физические и химические процессы, приводящие к разрушению ЛВ в обычных условиях хранения до допустимых пределов (10 %). При удачном подборе температурного интервала изменяются практически те же контролируемые показатели качества ЛВ, что и в условиях обычного хранения, но в значительно меньшем интервале времени. Это искусственное моделирование дает возможность в более короткие промежутки времени установить сроки хранения ЛС при 20-25 °С. Кроме того, метод позволяет решать и другую задачу — найти температуру хранения, обеспечивающую заданный срок годности (для ЛВ, имеющих ограниченный срок годности при комнатной температуре).

Как правило, предельные температуры экспериментального хранения составляют 60°С для индивидуальных ЛВ, таблеток, капсул, присыпок (при высокой термической устойчивости этих ЛС она может быть и выше), 60°С - для инъекционных растворов, 40°С — для мазей, линиментов, шприц-тюбиков, 30 °С — для суппозиторий и аэрозолей. При проведении испытаний влияние света на испытуемые образцы должно быть исключено.

Срок годности (C) при температуре хранения (T_{xp}) связан с экспериментальным сроком годности (C_3) при температуре экспериментального хранения (T_3) зависимостью $C = K \cdot C_3$,

где K - коэффициент соответствия:

$$K = A \frac{T_3 - T_{xp}}{10} .$$

Исходя из правила Вант-Гоффа, температурный коэффициент скорости химической реакции (A) при увеличении температуры на 10°C принят равным $A = 2$.

Отсюда легко рассчитать значения K при различных значениях разности $T_{\text{э}}-T_{\text{хр}}$:

$T_{\text{э}}-T_{\text{хр}} \dots$	10	20	30	40	50	60	70
$K \dots \dots \dots$	2	4	8	16	32	64	128

Условия и порядок проведения экспериментов по установлению сроков годности заключаются в следующем:

1. Эксперименты выполняются в термостатах при такой возможно более высокой температуре в интервале $50-100^{\circ}\text{C}$, которая должна обеспечивать получение результатов по установлению сроков годности в самые короткие промежутки времени. Однако при этой температуре не должны происходить необратимые изменения агрегатного состояния ЛС или разрушения упаковки.

2. Определение срока годности должно проводиться не менее чем на трех сериях ЛС.

3. Температура экспериментального хранения ($T_{\text{э}}$) должна превышать среднюю температуру хранения ($T_{\text{хр}}$) не менее чем на 10°C .

4. Оценка качества испытуемых образцов должна проводиться по показателям НД (ФС, ФСП).

5. Показатели качества определяют через промежутки времени, эквивалентные 6 мес. хранения при обычных условиях (для данного ЛС).

Периодичность контроля при $A = 2$:

$T_{\text{э}}-T_{\text{хр}}, ^{\circ}\text{C} \dots \dots \dots$	10	20	30	40	50	60
	70					

Периодичность контроля, сут.	92	46	23	11	6	2,9	1,4
-----------------------------------	----	----	----	----	---	-----	-----

6. Количество ЛС, предназначенное для экспериментального хранения при каждой из выбранных температур, должно быть достаточным для выполнения шести параллельных испытаний.

7. Началом экспериментального хранения считается момент помещения ЛС в термостат, а окончанием — либо завершение эксперимента, либо тот его период, когда ЛС перестает соответствовать требованиям НД (ФС, ФСП).

8. Предельные сроки экспериментального хранения при различных температурах соответствуют трех- или пятилетнему сроку обычного хранения при следующих результатах экспериментального хранения (сут.):

$T_{\text{э}}-T_{\text{хр}}, ^{\circ}\text{C} \dots \dots \dots$	10	20	30	40	50	60	70
--	----	----	----	----	----	----	----

Срок годности 3 года.....	548	274	137	68	34	17	8,6
Срок годности 5 лет.....	913	456	228	114	57	29	14,3

9. Для вычисления срока годности экспериментальный срок хранения умножают на коэффициент соответствия (K). Из рассчитанных значений (при различных $T_э$ - T_{xp}) вычисляют среднеарифметическое. При их расхождении более чем на 180 суток срок годности, найденный при более высокой температуре, отбрасывают.

10. Если сроки годности, установленные на разных сериях ЛС, отличаются не более чем на 60 суток, усреднение проводят обычным путем или за срок годности принимают минимальное из полученных значений.

11. Пользуясь результатами эксперимента, можно рассчитать также температуру хранения, которая позволяет обеспечивать заданный срок годности. Для этого используют одну из формул:

$$T_{xp} = 20 + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{C_{20}}{C} \quad \text{или} \quad T_{xp} = T_э + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{C_э}{C}$$

$$T_{max} = 20 + \frac{10}{\lg A} \cdot \lg \left(\frac{C_{20}}{3 \cdot 365} \right),$$

где C_{20} — срок годности при 20 °С, сут.; $(3 \cdot 365)$ — трехлетний срок годности, сут.

Результаты расчета T_{max} при $A = 2$ соответствуют следующим данным:

C_{20} , сут...	180	270	365	548	730	1095	1460	1865	2190	2920	4380
T_{max} , °С...	-6	0	4	10	14	20	24	27	30	34	40

II. Методы ускоренного старения, основанные на использовании уравнения Аррениуса, в зависимости от способа термостатирования делятся на изотермические и неизотермические. Суть изотермического метода, как и при использовании правила Вант-Гоффа, сводится к экспериментальному определению констант скорости химической реакции для нескольких фиксированных температур. Выбор последних осуществляют с таким расчетом, чтобы скорость протекающей реакции была приемлемой для выполнения эксперимента. С учетом порядка реакции рассчитывают время, в течение которого концентрация активного вещества уменьшается на 10 %, при условии, что продукты разложения не токсичнее исходного соединения. Этот период времени принимают за срок годности данного ЛС. Для выполнения испытаний изотермическим методом необходимо предварительно доказать идентичность процесса разложения при различных температурах.

Зависимость скорости реакции от температуры определяется уравнением Аррениуса:

$$\lg K = \lg A - \frac{E}{2,303 \cdot RT},$$

где K - константа скорости при некоторой температуре; E - энергия активации, кДж/моль; R - молярная газовая постоянная, равная 8,314 Дж/(мольК); A - эмпирическая константа; T - абсолютная температура.

Многочисленными экспериментами было установлено, что уравнение Аррениуса с достаточной точностью описывает зависимость скорости реакции от температуры в широком температурном интервале для реакций различных порядков.

Определение срока годности лекарственного средства с помощью уравнения Аррениуса осуществляют, выполняя следующие операции:

1. Определение константы скорости разложения ЛС и порядка реакции, которые устанавливают экспериментально по трем-четырем значениям температуры (обычно в интервале от 40 до 70 °С). Для этого из смеси ЛВ (с известной начальной концентрацией) и продуктов его разложения через определенные промежутки времени отбирают пробы. В каждой из них устанавливают концентрацию испытуемого ЛВ и подставляют это значение в уравнения для констант скоростей реакций различных порядков. На основании сделанных вычислений устанавливают, в каком из уравнений полученная величина будет иметь постоянное значение. Постоянство значений констант скорости указывает на пригодность того или иного уравнения и соответственно на порядок реакции. Затем производят вычисление среднего значения констант скоростей при всех температурах опыта.

2. Построение графика зависимости в аррениусовых координатах $-\lg K - f(1/T)$. Используя полученные значения K при различных температурах, строят график зависимости между логарифмом константы скорости реакции ($-\lg K$) и обратным значением абсолютной температуры ($1/T$). Прямолинейная зависимость графика позволяет путем экстраполяции определить значения $\lg K$ для 20°С (или другой заданной температуры) с последующим вычислением значения константы скорости K .

Константу скорости реакции разложения ЛВ можно рассчитать не только по графику, но и по выведенной из уравнения Аррениуса формуле:

$$\lg \frac{K_{T_2}}{K_{T_1}} = \frac{E}{2,303 \cdot R} \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2} \right),$$

где K_{T_1} и K_{T_2} — константы скорости реакции при температурах T_2 и T_1 .

Определив константу скорости реакции при более высокой температуре T_2 , можно рассчитать константу скорости для комнатной (или другой заданной) температуры T_1 . При расчетах исходят из предположения, что энергия активации E для данной реакции не зависит от температуры (или меняется незначительно).

3. Расчет энергии активации E процесса разложения исследуемого ЛВ и вычисление эмпирической константы A уравнения Аррениуса.

По двум константам скорости реакции K_1 и K_2 (при условии, что $K_1 > K_2$), соответственно установленным при двух различных температурах T_1 и T_2 ($T_1 > T_2$), вычисляют энергию активации E :

$$E = \frac{\lg(K_1 / K_2) \cdot 2,303 \cdot R}{1/T_2 - 1/T_1}$$

Кроме того, энергию активации можно определить графическим способом по линейной зависимости $-\lg K$ от $1/T$, используя уравнение:

$$E = 2,303 \cdot R(\operatorname{tg} \alpha) \xi,$$

где α - угол наклона прямой к оси абсцисс; ξ — отношение масштаба по оси абсцисс к масштабу на оси ординат. Константу A вычисляют с помощью видоизмененного уравнения Аррениуса:

$$\lg A = \lg K + E / (2,303 \cdot RT).$$

Вычисление времени разложения ЛВ (при заданной температуре) по соответствующему кинетическому уравнению и полученной величине K . По найденному значению K рассчитывают время t , в течение которого происходит разложение ЛВ при 20 °С (или другой заданной температуре). Если процесс представляет собой реакцию второго порядка и реагирующие вещества взяты в эквивалентных количествах, то время хранения рассчитывают по уравнению:

$$t = \frac{2.303}{K} \lg \frac{c_0}{c_t}$$

Если процесс представляет собой химическую реакцию первого порядка, то расчет ведут по уравнению:

$$t = \frac{c_1}{Kc_0(c_0 - c_t)},$$

где C_0 — концентрация реагирующего вещества; C_t — концентрация этого вещества, прореагировавшего к моменту времени t .

Пути повышения стабильности лекарственных средств

Методы стабилизации можно разделить на три группы: физические, химические и антимикробные. Они нередко дополняют друг друга.

Физические методы стабилизации

Эти методы основаны на изолировании ЛВ от влияния на их стабильность внешних факторов. Методы используют для замедления химических процессов, происходящих при разложении ЛВ (гидролиза, окисления-восстановления, изомеризации и др.), а также для предотвращения микробного загрязнения ЛС. Так, замедление реакции гидролиза ЛВ можно достигнуть максимальным снижением влажности. Это позволяет нередко увеличивать срок годности в десятки раз.

Существуют различные способы максимального обезвоживания ЛС. Наиболее широко используют ампулирование или герметизацию во флаконах предварительно обезвоженных и простерилизованных ЛВ или ЛФ. Их растворяют непосредственно перед применением. Довольно часто используют неводные растворители (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и др.) для приготовления стабилизированных ЛФ.

Можно повышать стабильность ЛВ, совершенствуя технологический режим процесса получения, повышая степень чистоты исходных и промежуточных продуктов. Существуют и другие пути повышения стабильности ЛФ в условиях промышленного производства. Это приготовление и ампулирование ЛС в токе инертных газов, получение жидких ЛФ в виде лиофилизированных порошков, приготовление сухих суспензий и эмульсий, применение новых способов стерилизации, подбор основ, растворителей, эмульгаторов, консервантов, антиоксидантов и других вспомогательных веществ, обеспечивающих высокую стабильность, использование одноразовых герметических упаковок. Повышает до 2 лет сроки хранения использование различных ЛВ в составе глазных пленок. Растворы в шприц-тюбиках или тюбиках-капельницах имеют срок хранения 1-3 года.

На ЛВ, содержащиеся в таблетках, оказывают влияние не только внешние факторы (температура, влага, ультрафиолетовое облучение и т.д.), но и наполнители, вспомогательные вещества, гранулирующие жидкости, тип грануляции, технология изготовления таблеток. Вспомогательные вещества могут вступать с ЛВ в различные физические и химические взаимодействия, выступать в роли катализатора и т.д. Из физических процессов наиболее часто в таблетках может происходить явление адсорбции ЛВ такими наполнителями, как крахмал, производные метилцеллюлозы и др. Для физической стабилизации таблеток используется применение различного рода покрытий, защищающих ЛВ от воздействия внешних факторов, а также от микробной загрязненности.

Важной характеристикой, определяющей защитные свойства упаковочных материалов, является светопроницаемость. Особенно большое значение имеет проницаемость упаковки для УФ-лучей, которые интенсифицируют процессы деструкции самих ЛВ и могут вызывать деструктивные изменения в полимерных материалах. Они воздействуют на карбонильные и ароматические циклы, входящие в структуру полимеров, и приводят к образованию продуктов распада карбонильного, гидроксильного и пероксидного типа, способных вызвать усиление поглощения УФ-лучей.

Методы химической стабилизации

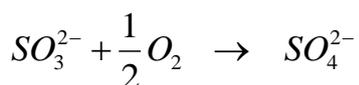
Эти методы основаны на введении в лекарственную форму веществ, предотвращающих или замедляющих химические процессы (гидролиз, окисление, каталитическое влияние примесей), приводящие к разложению ЛВ. Стабильность ЛС химическим путем можно повышать после предварительного исследования кинетики процессов, происходящих в них под влиянием различных факторов. Если известен механизм химической реакции, то можно предусмотреть кинетику разложения ЛВ в зависимости от влияния растворителя, рН среды, температуры, влажности, света. Исходя из этого, можно рассчитывать или устанавливать опытным путем оптимальные условия, в которых ЛС будет наиболее стабильным.

Обычно для химической стабилизации используют антиоксиданты, комплексообразователи и другие стабилизаторы, которые добавляют в ЛФ.

Антиоксиданты, являясь сильными восстановителями, обладают более высокой реакционной активностью по отношению к кислороду, чем ЛВ. Точнее говоря, значения окислительно-восстановительных потенциалов у антиоксидантов выше, чем у большинства ЛВ. Окисляясь сами,

антиоксиданты предохраняют ЛВ от окисления. В качестве антиоксидантов используют натрия гидросульфит, аскорбиновую кислоту, тиомочевину и др.

Восстановительные свойства многих антиоксидантов обусловлены присутствием или образованием сульфит-ионов. Механизм защитного действия сульфитов сводится к разложению гидропероксидных соединений, образующихся в процессе окисления органических ЛВ. Действие сульфитов при стабилизации связано с их способностью окисляться значительно быстрее, чем стабилизируемое ЛВ. При этом из ЛФ (водный раствор) удаляется кислород. Прямая реакция между сульфит-ионом и кислородом



протекает с низкой скоростью, так как молекулы находятся в разных мультиплетных состояниях. Чистые растворы сульфита натрия не окисляются кислородом, но присутствие незначительных количеств ионов меди (10-13 ммоль/л) значительно ускоряет реакцию. Аналогичное влияние оказывает даже небольшая примесь других ионов металлов.

Для удаления примесей ионов металлов используют различные химические вещества, например комплексообразователи, которые связывают примеси ионов металлов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции. В качестве комплексообразователей наиболее часто применяют производные этилендиаминтетрауксусной кислоты, дигидроксиэтилглицин, инозитфосфорную, лимонную и винную кислоты. С их помощью стабилизируют растворы производных кислоты салициловой, фенотиазина, кислоты изоникотиновой, адреналина, глюкозы, некоторых антибиотиков, витаминов, рентгеноконтрастных и других ЛВ.

Пролонгировать сроки годности ЛС можно добавлением к ним малых количеств стабилизаторов. Подбор необходимого стабилизатора осуществляют эмпирически, поскольку механизм процессов, происходящих под действием стабилизаторов, не всегда исследован. При этом учитывают, что процессы разложения ЛВ зависят как от их химической структуры, так и от влияния различных внешних факторов. Стабилизаторами могут быть неорганические вещества: кальция хлорид, монокалийфосфат (калия фосфат однозамещенный); органические вещества: ацетат натрия, этанол, глицерол, поливиниловый спирт, этиленгликоль, лактоза, глюкоза, мочевины, тиомочевина, метионин, цистеин, лимонная кислота, аскорбиновая кислота. Весьма эффективными стабилизаторами являются органические соединения, в т.ч. лекарственные вещества гетероциклической структуры:

поливинилпирролидон, изониазид, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, кофеин, аденозинтрифосфорная кислота.

В решении проблемы химической стабилизации лекарственных средств важное место принадлежит соединениям включения. Они образуются вследствие внедрения молекул одного вещества («гостя») в полости, имеющиеся в кристаллической решетке другого вещества («хозяина»). В зависимости от формы полости соединения включения могут иметь тоннельные, клеточные и слоистые структуры. Соединения включения с клеточным строением полостей называют клатратами. Процесс включения возможен только при соответствии размеров полостей «хозяина» и молекул «гостей». Поэтому для выполнения функций «хозяина» наиболее пригодны мочевины, тиомочевина, циклодекстрины, холевые кислоты, оксифлавоны, целлюлоза и другие вещества, внутренний диаметр молекул у которых 5-10 нм (пикометров) и более. Одно из основных направлений применения соединений включения в фармацевтической практике — возможность получения стабильных композиций ЛВ и пролонгирование сроков их годности.

Важная роль в пролонгировании сроков годности лекарств принадлежит антимикробной стабильности. Ряд ЛВ и особенно ЛФ служат хорошей средой для развития микроорганизмов, среди которых могут быть не только сапрофиты, но и патогенные микроорганизмы. Микробному загрязнению способствуют вспомогательные вещества (крахмал, сахара и др.). В общей номенклатуре ЛС около 82 % выпускаются для неинъекционного введения, в том числе 65 % из них для приема внутрь. Они не стерилизуются, не имеют фармакопейных требований по стерильности и готовятся в условиях, не гарантирующих микробиологическую чистоту. Микроорганизмы, в том числе и патогенные, могут быть внесены в ЛС с сырьем, технологической водой, во время фасовки, упаковки, перевозки, при хранении, применении и т.д.

Проблема микробной загрязненности возникла после того, как в целом ряде стран в результате перорального приема ЛС появились случаи лекарственной инфекции у больных, в том числе сальмонеллезом. Были также обнаружены в ЛВ ряд энтеробактерий, стафилококков, спорных палочек, дрожжевых и плесневых грибов, причем число микроорганизмов в 1 г (1 мл) достигало нескольких десятков миллионов. Поэтому ВОЗ и Международная федерация фармацевтов (МФФ) установили нормы, ограничивающие микробную загрязненность нестерильных готовых ЛС.

Разработаны схемы и методы определения микробной загрязненности ЛС. Эти нормы и методы включены в фармакопеи большинства стран мира. Периодически в них вносятся изменения.

Развитие микрофлоры можно приостановить с помощью консервантов - веществ, оказывающих бактериостатическое и бактерицидное действие. В качестве консервантов используют неорганические соединения (борную кислоту, соли тяжелых металлов, пероксид водорода), органические соединения (фенолы, этиловый спирт, бензойную кислоту и др.). Пользуясь консервантами, всегда следует иметь в виду, что некоторые из них являются токсическими веществами или обладают аллергическим, канцерогенным, мутагенным действием. Поэтому следует строго контролировать концентрацию консервантов в лекарственных средствах.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 5 мин.
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. Тестовый контроль знаний – 40 мин.
 - 2.2. Устный опрос – 20 мин.
3. Выполнение практической работы – 20 мин.
4. Проверка оформления протоколов – 5 мин.

Практическая работа

Каждый студент реферировать в тетрадь для протоколов

- Условия хранения и сроки годности лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках (Приложение к приказу №214 от 16 июля 1997 г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых, в аптеках»);
- Условия хранения различных групп ЛВ («Инструкция по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения», утвержденная приказом МЗ Украины №44 от 16 марта 1993 г.).

Основные вопросы, которые необходимо разработать

1. Знать определение понятия «стабильность лекарственного средства».
2. Уметь охарактеризовать физические и химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств. На примерах показать влияние физических факторов (влажность воздуха, понижение температуры, свет) на стабильность ЛС. Охарактеризовать и привести конкретные примеры химических процессов, происходящих при хранении ЛС (гидролиз, реакции окисления-восстановления, декарбоксилирования, фотохимическая деструкция, изомеризация).

3. Охарактеризовать влияние условий получения и степени чистоты на стабильность лекарственных средств.

4. Знать требования к условиям хранения различных групп ЛВ («Инструкция по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения», утвержденная приказом МЗ Украины №44 от 16 марта 1993г.)

5. Условия хранения и сроки годности лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках (Приложение к приказу №214 от 16 июля 1997г. «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых, в аптеках»).

6. Влияние химического состава упаковочного материала на стабильность ЛС.

7. Испытания стабильности и установление сроков годности лекарственных средств:

- порядок проведения испытаний;
- виды испытаний: стресс-тесты, ускоренные испытания, долгосрочные испытания;
- условия изучения стабильности новых и серийно производимых ЛВ;
- методы ускоренного определения стабильности лекарственных средств.

8. Маркировка и хранение ЛС.

9. Пути повышения стабильности лекарственных средств.

ЗАНЯТИЕ № 4

Тема: Итоговый модульный контроль

Учебное время: 2 часа

Учебная цель. Контроль знаний по дисциплине «Надлежащие практики в фармации».

Студент должен знать:

1. Сущность основных надлежащих практик: GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL.
2. Краткую характеристику каждой практики.
3. Значение каждой надлежащей практики в обеспечении качества лекарственных средств.
4. Взаимосвязь всех видов надлежащих практик в системе обеспечения качества ЛС.

План и организационная структура занятия:

1. Организационные вопросы – 5 мин.
2. Контроль и коррекция исходного уровня знаний:
 - 2.1. Тестовый контроль знаний – 40 мин.
 - 2.2. Устный опрос – 40 мин.
3. Подведение итогов занятия – 5 мин.

Вопросы для подготовки к итоговому модульному контролю:

1. Сущность основных надлежащих практик: GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL.
2. Концепция и принципы надлежащей практики дистрибуции (GDP). Сфера применения.
3. Концепция надлежащей аптечной практики (GPP). Сфера применения.
4. Концепция надлежащей лабораторной практики GLP и ее принципы.
5. Сфера применения GLP.
6. Основные положения и требования GMP к системе управления качеством, контролю качества, персоналу, помещениям и оборудованию, документации, производству продукции и проведению анализов по контрактам, рекламациям, к порядку отзыва продукции и организации самоинспекций.
7. Элементы системы обеспечения и контроля качества лекарственных средств в соответствии с GMP.

8. Основные требования Правил GMP к системе обеспечения и контроля качества.

9. Валідация фармацевтического производства согласно GMP.

10. Определение понятия «стабильность лекарственного средства».

11. Требования к условиям хранения различных групп лекарственных средств.

12. Условия хранения и сроки годности лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках.

13. Концепция надлежащей практики для национальных лабораторий контроля качества лекарственных средств - GPCL и ее принципы. Сфера применения GPCL.

14. Правила GPCL, касающиеся планирования, проведения документального оформления и правильной оценки результатов, полученных во время лабораторных испытаний лекарственных средств.

15. Взаимосвязь всех видов надлежащих практик в системе обеспечения качества ЛС.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА
Нормативно-законодательные документы

1. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр>
2. Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі: Наказ МОЗ України від 29 вересня 2014 року № 677. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>
3. Про затвердження Порядку проведення галузевої атестації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 14.01.2004 № 10. – Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0130-04>
4. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690. - Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>
5. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики : Наказ МОЗ України від 27.12.2012 № 1130. –
Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>
6. Про затвердження Порядку проведення сертифікації підприємств, які здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) лікарських засобів: Наказ МОЗ України від 23.08.2005 № 421. – Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1013-05>
7. Настанова 42-4.0-2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: офіц. вид. / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова [та ін.]. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2016. – 357 с.
8. Настанова 42-4.1:2011. Лікарські засоби. Досье виробничої дільниці : офіц. вид. - Київ, МОЗ України, 2016. - 16 с. - Режим доступу : <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/1381232>
9. Настанова 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). - Вид. офіц. – Київ : МОЗ України, 2011. – 35 с. - Режим доступу : <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42422011.pdf>
10. Настанова 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості. - Вид. офіц. – Київ: МОЗ України, 2011. – 30 с. - Режим доступу : <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42432011.pdf>
11. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підгрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ICH M3(R2)). - Вид. офіц. – К. : МОЗ України, 2014. – 54 с. - Режим доступу : http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20140919_0661_dod.pdf

12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). - Вид. офіц. – Київ : МОЗ України, 2011. - 33 с. - Режим доступу : <http://www.koleso-to.narod.ru/quolity/farmrazrab.pdf>

13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Лікарські засоби. Валідація процесів : офіц. вид. - Київ, МОЗ України, 2016. - 31 с. - Режим доступу : <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/1381232>

14. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Лікарські засоби. Валідація процесів : офіц. вид. - Київ, МОЗ України, 2016. - 31 с. – Режим доступу : http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20160729_0802dod.pdf

15. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції : офіц. вид. - Київ, МОЗ України, 2014. - 41 с. - Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20140822_0593_dod1.pdf

16. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. Лікарські засоби. Належна практика зберігання : офіц. вид. - Київ, МОЗ України, 2011. - 26 с. - Режим доступу : <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/1381232>

17. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : офіц. вид. - Київ, МОЗ України, 2014. – 62 с. Режим доступу : http://moz.gov.ua/docfiles/dod396_2014.pdf

Основная

18. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів : навч. посіб. / К. І. Сметаніна. - Вінниця : Нова книга, 2010. – 376 с.

19. Належні практики у фармації: практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / Н.І. Гудзь, С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, К.І. Сметаніна; за ред. Т. Г. Калинюка.- Вінниця: Нова книга, 2013.- 368 с.

20. Левашова И. Г. Надлежащие практики в фармации: учебник / И. Г. Левашова, А. Н. Мурашко, Ю. В. Подпругников. – К. : Морион, 2006. – 256 с.

Дополнительная

21. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор / ред.-сост. В. А. Усенко, А. Л. Спасокукоцкий. - К.: МОРИОН. - 1998. - 384 с.

22. Ершов А. К. Управление качеством : учеб. пособие / А. К. Ершов. – М.: Университетская книга; Логос, 2015. – 284 с.

23. International Conference on Harmonization (1999). Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological. Biological Products (Q6A).

24. Quality assurance of pharmaceuticals : a compendium of guidelines and related materials. - Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection. – 2nd ed.- Geneva: WHO, 2006. – 416 p. - Access mode: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s14136e/s14136e.pdf>

25. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. Step 5. - Access mode: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002872.pdf

СОДЕРЖАНИЕ

Вступление.....	3
Тематический план практических занятий.....	4
Тематический план лекций.....	5
Самостоятельная работа.....	6
Занятие № 1. Надлежащие практики в фармации (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL). GLP – составная часть системы обеспечения качества лекарственных средств.....	7
Занятие № 2. Производство GMP. Производство и контроль качества лекарственных средств по стандартам качества. Основные положения и требования.....	20
Занятие №3. Обеспечение надлежащих условий хранения фармацевтической продукции по категориям хранения. GSP. Основные аспекты, обеспечивающие стабильность лекарственных средств.....	34
Занятие № 4. Итоговый модульный контроль.....	69
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА.....	71

Навчальне видання
(російською мовою)

Черковська Л.Г., Авраменко М.О., Кривошей О.В., Ткаченко Г.І.

НАДЛЕЖАЩИЕ ПРАКТИКИ В ФАРМАЦИИ

*для студентов – иностранных граждан
5 курса (Модуль 1, X семестр)
фармацевтических факультетов,
специальность «Фармация»*

Редактор І. Г. Шишко, Т.І. Чуб
Технічний редактор М.І. Синюгін

Підписано до друку 06.12.2017 р.
Папір офсетний. Друк - ризограф.
Умов. друк. арк. 2,9
Наклад 100 прим. Зам. № 7547.
Оригінал-макет виконаний в ЦВЗ ЗДМУ
69035, г. Запоріжжя, пр-т Маяковського 26,
тел. (061) 239-33-01

Видавництво ЗДМУ
69035, Запоріжжя, пр. Маяковського, 26