

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМХІМІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК
до семінарських занять провізорів-інтернів
спеціальності «Загальна фармація»

Запоріжжя

2019

УДК 615.2/3.074(0758)

Ф24

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
(протокол № 2 від «28» листопада 2019 р.)
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

Укладачі:

Г. Г. Берест, О. К. Єренко, О. О. Малюгіна, І. Ф. Дуюн

Рецензенти:

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

Пряхін Олег Романович – кандидат хімічних наук, доцент кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету.

Фармацевтичний аналіз лікарських засобів : навчальний посібник до семінарських занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» / Ф24 Г. Г. Берест, О. К. Єренко, О. О. Малюгіна , І. Ф. Дуюн. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2019. – 166 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтичний аналіз лікарських засобів**» до семінарських занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів». Посібник розраховано на роботу провізора-інтерна під час підготовки до семінарських занять, у ньому наведені матеріали, які містять основні навчальні питання, тестові завдання та список рекомендованої літератури.

УДК 615.2/3.074(0758)

© Берест Г.Г., Єренко О.К., Малюгіна О.О., Дуюн І.Ф., 2019.
©Запорізький державний медичний університет, 2019.

ЗМІСТ

Передмова	4
Система стандартизації обігу лікарських засобів	5
Проблема фальсифікації лікарських засобів у світі	22
Організація державного контролю якості лікарських засобів	34
Вхідний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної реалізації	54
Новітні досягнення в лабораторних технологіях	66
Портативні лабораторії у фармацевтичному аналізі	85
Зберігання, транспортування та утилізація хімічної продукції	97
Загальні принципи контролю якості фармацевтичної продукції. Міжнародний досвід контролю якості фармацевтичної продукції на різних етапах реалізації	111
Валідація та кваліфікація обладнання в аналітичних лабораторіях	126
Броматологія: історія виникнення, компетенція, напрямки, зв'язок з фундаментальними науками	140
Рекомендована література	152

ПЕРЕДМОВА

Навчальний посібник «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів» складено відповідно до плану та програми підготовки провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми дисципліни для належної організації семінарських занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» під час очного періоду первинної спеціалізації (інтернатури).

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів» в інтернатурі є більш глибоке формування знань, вмінь і практичних навичок, необхідних для діяльності провізора в області аналізу лікарських засобів та їх технологічних форм, для контролю якості лікарських засобів сучасними методами аналізу з метою виявлення неякісної та фальсифікованої продукції.

У посібнику подана інформація щодо проблем стандартизації, якості та фальсифікації лікарських засобів, державного управління в сфері обігу лікарських засобів, забезпечення якості під час виробництва, обігу лікарських препаратів на фармацевтичних підприємствах та контролю їх якості під час оптової та роздрібної реалізації. Висвітлені питання міжнародного досвіду контролю якості фармацевтичної продукції на різних етапах реалізації, новітніх досягнень в лабораторних технологіях, фармацевтичної броматології.

До кожної теми визначена мета заняття, питання для контролю знань, стислий інформаційний матеріал, тестовий контроль, наведений перелік рекомендованої літератури (нормативно-законодавчі документи, основна та допоміжна література).

Тема 1. Система стандартизації обігу лікарських засобів

Мета: ознайомити провізорів-інтернів з системою стандартизації обігу лікарських засобів та її основними елементами на законодавчому рівні.

Питання для контролю знань:

1. Актуальність системи створення системи стандартизації обігу лікарських засобів
2. Основні аспекти системи стандартизації
3. Елементи системи стандартизації обігу лікарських засобів на законодавчому рівні

Інформаційний матеріал

Актуальність системи створення системи стандартизації обігу лікарських засобів

Обіг лікарських засобів – це вид діяльності, який формує цілісність сфер відтворення: безпосереднього виробництва, обміну, розподілу і споживання, тобто діяльність, пов'язана зі створенням, виробництвом (виготовленням), зберіганням, перевезенням, увезенням в Україну та вивезенням з України, реалізацією, застосуванням, утилізацією або знищенням ЛП.

Умовно кажучи, обіг лікарських засобів можна розділити на 3 етапи: створення і реєстрація лікарських препаратів, виробництво та ввезення, оптова та роздрібна реалізація.

Лікарські засоби є продукцією, від якої безпосередньо залежить здоров'я людини. На будь-якому етапі обігу якість і безпека лікарських засобів є пріоритетним напрямком національної політики забезпечення населення ефективними ліками у всіх розвинених країнах.

Не зважаючи на те, що вимоги до якості лікарського засобу зростають постійно, висока якість ліків не є самоціллю. Якість лікарського засобу

безпосередньо пов'язана з його безпекою і ефективністю препаратів і, відповідно, зі здоров'ям і безпекою кожного пацієнта і суспільства в цілому.

Якість лікарського засобу закладається в процесі науково-дослідних і проектно-конструкторських робіт, на етапах впровадження препарату у медичну практику і промислове виробництво. У подальшому лікарський засіб підлягає контролю на доброякісність через оцінку та гарантування якості.

Оскільки неможливо проконтролювати кожен одиницю лікарського засобу, особливого значення набувають забезпечення та контроль якості.

Система забезпечення якості включає в себе виконання вимог Належних практик, у тому числі й виробничий контроль, а також інші вимоги, не включені в них.

Контроль якості не обмежується лабораторними роботами, але включений до прийняття усіх рішень, які стосуються якості продукції. Поганий виробничий контроль може призвести до потрапляння до кінцевого споживача – пацієнта – ліків неналежної якості, токсичних, пірогенних, з завищеною або заниженою дозою діючої речовини або з речовинами, що не відповідають вказаним на упаковці. Усе це може негативно вплинути на здоров'я пацієнта, спричинити тяжкі наслідки, захворювання та навіть летальні випадки.

Контроль якості (Quality Control), Належне фармацевтичне виробництво (Good manufacturing practice) та забезпечення якості (Quality Assurance) є взаємопов'язаними частинами **управління якістю** та забезпечують належне виробництво і контроль якості на всіх етапах життєвого циклу лікарського засобу. Усі елементи забезпечення якості є рівновеликими складовими системи в цілому. Незначні помилки у будь-якому елементі спричиняють виникнення дефектів у якісних показниках фармацевтичної продукції, тому стандартизація у фармацевтичній галузі набуває особливого значення.

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

У ЄС та інших розвинених країнах на державному і міждержавному рівнях створені системи забезпечення та гарантування якості лікарських засобів, що ґрунтуються на останніх досягненнях фармацевтичної науки, а також на системі нормативних актів та стандартів, що регламентують усі ланки обігу лікарських засобів, а також є технічним бар'єром для неякісних та потенційно небезпечних лікарських засобів.

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

Стратегія інтеграції України з ЄС вимагає відповідної стандартизації фармацевтичної продукції через прийняття законів, нормативно-правових актів, технічних регламентів та інших, гармонізованих з директивами ЄС та міжнародними і європейськими стандартами, документів. Це є необхідною умовою для:

- Забезпечення якості лікарських засобів на користь споживача;
- Гарантування надходження на національний фармацевтичний ринок тільки якісних, ефективних і безпечних препаратів;

- Подолання технічних бар'єрів у сфері міжнародної торгівлі; вихід вітчизняних виробників на світові фармацевтичні ринки і збільшення експортного потенціалу;
- Розвитку технічного стану фармацевтичних науково-дослідних та експертних організацій, виробників, дистриб'юторів тощо;
- Вступу України до ЄС, а компетентних уповноважених органів МОЗ України – до відповідних міжнародних організацій зі стандартизації, інспектування, сертифікації тощо.

Комплекс законів, нормативно-правових актів, технічних регламентів та інших, гармонізованих з директивами ЄС та міжнародними і європейськими стандартами, документів, у поєднанні з Державною Фармакопеею України та стандартами ДСТУ ISO є фундаментом для розробки, дослідження, випробування та виробництва якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів, а також для подальшого розвитку системи стандартизації фармацевтичної галузі в Україні.

Основні аспекти системи стандартизації

Державна система стандартизації фармацевтичної продукції повинна відповідати основним принципам міждержавних, міжнародних, регіональних та національних систем зарубіжних країн, враховувати інтереси України як повноправного учасника, сприяти економічним перетворенням та забезпечувати проведення єдиної технічної політики у фармацевтичній галузі.

Стандартизація фармацевтичної продукції є невід'ємною складовою суспільного виробництва та створює ефективний механізм управління якістю та номенклатурою фармацевтичної продукції. Вона є нормативно-технічною основою виробництва фармацевтичної продукції, її сертифікації та каталогізації, а також об'єднує їх можливості у комплексний механізм управління якістю і номенклатурою фармацевтичної продукції. Встановлені

стандартами показники і методи контролю якості дають можливість об'єктивно оцінювати якість продукції.

Об'єктами стандартизації у галузі обертання лікарських засобів є, власне, ліки та діяльність, пов'язана з ними. Стандарт може стосуватися об'єкта в цілому або окремих його частин чи певних аспектів.

Об'єкти стандартизації:

- лікарські засоби (ЛЗ)
- організація контролю виробництва та контролю якості ЛЗ
- організація забезпечення ЛЗ на державному та регіональному рівнях
- виготовлення ліків аптечними закладами
- процеси в мережі товарообігу
- інформація для споживача
- забезпечення ліками лікувально-профілактичних закладів
- раціональне використання ЛЗ
- діяльність аптечних закладів.

Законодавством України встановлено, що суб'єктами стандартизації є:

- Міністерство охорони здоров'я України;
- Рада стандартизації;
- Технічні комітети стандартизації та/або базові організації;
- Інші суб'єкти, що займаються стандартизацією фармацевтичної продукції

Центральним органом державної виконавчої влади в галузі стандартизації фармацевтичної продукції виступає Міністерство охорони здоров'я України. На нього покладені зобов'язання та функції зі стандартизації фармацевтичної продукції та реєстрації прийнятих стандартів в Україні.

У межах своєї компетенції, керівництво у галузі створення, виробництва, контролю якості, реалізації лікарських засобів здійснюють також.

- Державний комітет України з медичної та мікробіологічної промисловості (Держкоммедбіопром);

- Державний науковий центр лікарських засобів;

- Бюро з реєстрації лікарських засобів МОЗ України;

Ці органи мають право:

- Розробляти, схвалювати, приймати нормативні документи відповідного рівня, встановлювати правила їх розроблення, позначення та застосування;

- Готувати і подавати до МОЗ України пропозиції щодо розроблення стандартів МОЗ України чи прийняття як національних стандартів або стандартів МОЗ України міжнародних, регіональних чи власних стандартів;

- Створювати і вести інформаційні фонди НД для забезпечення своєї діяльності та інформаційного обміну;

- Видавати і розповсюджувати власні НД.

Елементи системи стандартизації обігу лікарських засобів на законодавчому рівні

Система стандартизації обігу лікарських засобів в Україні гармонізована з директивами та постановами ЄС.

З 01.01.2006 р. в Україні діє Стандарт МОЗ України «Фармацевтична продукція. Система стандартизації», який встановлює мету, принципи та основи стандартизації фармацевтичної продукції, суб'єкти та об'єкти стандартизації, види нормативних документів у сфері стандартизації фармацевтичної продукції, правила позначення НД та організацію робіт зі стандартизації у цій сфері.

З 28.03.2013 р. є чинною Настанова «Лікарські засоби. Належна регуляторна практика», яка призначена для забезпечення належних, гармонізованих із законодавством ЄС, підходів до нормативно-правового регулювання у сфері обігу лікарських засобів та використання у прийнятті ефективних механізмів регулювання.

Правовою основою прийняття цих настанов є Конституція України, Основи законодавства про охорону здоров'я, Закон України «Про лікарські засоби», Закон України «Про ліцензування певних видів господарської діяльності», Закон України «Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності» та інші законодавчі акти України.

На думку ряду авторів, елементами сучасної системи регламентації обігу лікарських засобів, яка спрямована на забезпечення якості, ефективності та безпечності лікарських засобів є:

1. Ліцензування лікарських засобів, представлене *державною системою реєстрації лікарських засобів*, метою якої є експертиза матеріалів щодо розробки, виробництва, випробувань лікарського засобу, який пропонується для застосування з метою встановлення адекватності доведення задекларованих у матеріалах реєстраційного дос'є даних.

2. Ліцензування виробництва лікарських засобів на основі інспектування на відповідність керівництву з GMP.

3. Незалежний контроль якості, який здійснюється на підприємстві-виробнику і в офіційних контрольних лабораторіях.

4. Ліцензування дистрибуції лікарських засобів на основі інспектування на відповідність керівництву з GDP.

5. Фармакологічний нагляд за ЛЗ, що знаходяться на ринку.

6. Сертифікація субстанцій Європейською фармакопеею.

Існуючі в Україні елементи регламентації обігу лікарських засобів на законодавчому рівні найбільш зручно розділити за стадіями життєвого циклу лікарського засобу, на яких вони застосовуються, а саме на такі, які стосуються реєстрації та розробки лікарських засобів, виробництва, контролю якості, оптової та роздрібної реалізації, фармаконагляду та зберігання. Слід зауважити, що ряд нормативних актів стосується декількох пунктів цього переліку.

1. Реєстрація та розробка лікарських засобів

Основними нормативними актами, що регламентують державну систему реєстрації лікарських засобів, є:

- Настанови:
 - «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)»;
 - «Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка»;
 - «Лікарські засоби. Настанова з якості. Випробування стабільності»;
 - «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика»
 - «Лікарські засоби. Належна клінічна практика»
 - «Лікарські засоби. Домішки в нових лікарських речовинах та нових лікарських препаратах»;
 - «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування» та інші.
- Інструкція про порядок проведення спеціалізованої оцінки матеріалів на лікарські засоби у Фармакопейному комітеті Держкоммедбіопрому України, затверджена Наказом Державного комітету з медичної та мікробіологічної промисловості України від 23.12.1998 р. № 160;
- Наказ МОЗ України від 29.07.2003 р. № 358 «Про затвердження форми та опису реєстраційного посвідчення на лікарський засіб»
- Порядок державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів, затверджений Постановою Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376;
- Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів, затверджений Наказом МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944
- Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затверджений Наказом МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426

- Порядок проведення експертизи щодо автентичності реєстраційних матеріалів на лікарський засіб, який подається на державну реєстрацію з метою його закупівлі спеціалізованою організацією, затверджений Наказом МОЗ України від 03.11.2015 р. № 721;

- Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань, затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690

- Порядок розробки та затвердження прописів на традиційні лікарські засоби, затверджений Наказом МОЗ України від 17.12.2008 № 754;

- Порядок розгляду реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), та матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення на лікарські засоби, які зареєстровані компетентними органами Сполучених Штатів Америки, Швейцарії, Японії, Австралії, Канади, лікарських засобів, що за централізованою процедурою зареєстровані компетентним органом Європейського Союзу, затверджений Наказом МОЗ України від 17.11.2016 р. № 1245 та рядом інших документів.

2. Виробництво

Виробництво лікарських засобів – складний процес. В Україні регламентується такими основними документами:

- Державна Фармакопея України
- Настанови:
 - «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»
 - «Лікарські засоби. Настанова з якості. Виробництво готових лікарських засобів»;
 - «Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів»
 - «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки»

○ «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки» та інші.

- Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), затверджені Постановою КМУ від 30.11.2016 р. № 929;

- Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з культивування рослин, включених до таблиці І переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, затвердженого Кабінетом Міністрів України, розроблення, виробництва, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізації (відпуску), ввезення на територію України, вивезення з території України, використання, знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, включених до зазначеного переліку, затверджені постановою Кабінету Міністрів України від 6 квітня 2016 р. № 282;

- Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках, затверджені Наказом МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812;

- Інструкція про порядок придбання сировини, що містить наркотичні і психотропні речовини, прекурсорів, виробництва наркотичних і психотропних засобів, здійснення їх обліку, зберігання, перевезення, пересилання і збуту, затверджена Наказом Комітету Медичної і мікробіологічної промисловості України від 02.04.1999 р. № 41

- Порядок проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики, затверджений Наказом МОЗ України від 27.12.2012 р. № 1130

та рядом інших документів, що торкаються як окремих аспектів організації виробництва, так і допоміжних матеріалів, пакування тощо.

3. Контроль якості

- Постанова Кабінету Міністрів України від 03.02.2010 р. №260 «Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів»
- Постанова Кабінету Міністрів України від 17.03.2010 р. № 275 «Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів»
- Постанова КМУ від 10.09.2008 р. № 837 «Питання здійснення державного контролю якості лікарських засобів»;
- Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках, затверджені Наказом МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812;
- Правила зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах, затверджені Наказом МОЗ України від 16.12.2003 р. №584.
- Порядок встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України, затверджений Наказом МОЗ України від 22.11.2011 р. № 809;
- Порядок здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну, затверджений Постановою КМУ від 14.09.2005 р. № 902;
- Порядок здійснення контролю за відповідністю імунобіологічних препаратів, що застосовуються в медичній практиці, вимогам державних і міжнародних стандартів, затверджений Наказом МОЗ України від 01.10.2014 р. №698;
- Порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі, затверджений Наказом МОЗ України від 29.09.2014 р. № 677.

Також аспекти контролю якості регламентуються настановами «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки» та «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки».

4. Оптова та роздрібна реалізація

- Настанова «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції»
- Спільна Настанова МФФ/ВООЗ з НАП «Належна аптечна практика: Стандарти аптечних послуг»
- Закон України «Про захист прав споживачів» від 12.05.1991 р. № 1023-XII
- Закон України «Про рекламу» від 03.07.1996 р. № 270/96-ВР (зі змінами і доповненнями);
- Наказ МОЗ України від 17.05.2001 р. № 185 «Про затвердження критеріїв визначення категорій відпуску лікарських засобів»;
- Наказ МОЗ України від 14.05.2003 р. № 210 «Про затвердження критеріїв віднесення лікарських засобів, що містять малу кількість наркотичних засобів або психотропних речовин і прекурсорів, до категорії лікарських засобів, які відпускаються без рецептів»
- Наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. №360 «Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і вироби медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків»
- Наказ МОЗ України від 17.08.2007 р. № 490 «Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів»
- Наказ МОЗ України від 31.08.2007 р. № 511 «Про затвердження Великих та особливо великих розмірів отруйних та сильнодіючих лікарських засобів, які знаходяться у незаконному обігу»
- Перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів, затверджений Наказом МОЗ України від 02.04.2018 р. №599;

- Перелік лікарських засобів, заборонених до рекламування, які відпускаються без рецепта, затверджений Наказом МОЗ України від 06.11.2012 р. № 876;

- Перелік товарів, які мають право придбавати та продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи, затверджений Наказом МОЗ України від 06.07.2012 р. № 498

5. Фармаконагляд

- Настанова «Лікарські засоби. Належні практики Фармаконагляду»;

- Порядок здійснення фармаконагляду, затверджений Наказом МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 (у редакції Наказу МОЗ України від 26.09.2016 р. № 996)

6. Зберігання

Аспект зберігання лікарських засобів регламентує Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» та ряд інших нормативних актів. Умови, в яких зберігають лікарські засоби промислового виробництва (готові лікарські засоби) встановлюються за результатами випробування стабільності.

Також елементом регламентації обігу лікарських засобів можуть вважатися процедури підтримки актуальності (перегляд, оновлення) Державного формуляра лікарських засобів в рамках формулярної системи, а також нормативні акти, що регламентують порядок дотримання санітарного режиму, порядок пільгового та безоплатного відпуску лікарських засобів тощо.

Не слід лишати поза увагою такі нормативні акти, як:

Закон України «Про лікарські засоби»;

Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я»;

Закон України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори» від 15.02.1995 р. № 60/95- ВР – який не стосується безпосередньо будь якої стадії, але регламентує обіг частини лікарських

засобів, які відносяться до наркотичних, психотропних речовин або прекурсорів;

Порядок ведення Державного реєстру лікарських засобів України, затверджений Наказом МОЗ України від 08.05.2014 р. № 314 – який є, переважно, інформаційним ресурсом і саме як інформаційний ресурс задіяний у внутрішній регуляції обігу ЛЗ;

Правила проведення утилізації та знищення неякісних лікарських засобів, до складу яких входять наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори, затверджені спільним Наказом МОЗ України та Міністерства охорони навколишнього природного середовища та ядерної безпеки України від 19.03.1999 р. № 67/59 та Правила утилізації та знищення лікарських засобів, затверджений Наказом МОЗ України від 24.04.2015 р. № 242, які можуть бути застосовані на будь-якій стадії обігу від етапу розробки до знищення лікарських засобів в аптечних закладах та ЛПУ (аспект знищення лікарських засобів, які надійшли до кінцевого споживача – приватної особи – регламентується іншими нормативним актами).

Тестовий контроль

1. Діяльність, що полягає у встановленні положень для загального і багаторазового застосування та проявляється у процесах розроблення, прийняття, актуалізації, видання та застосування нормативних документів, визначається як...

- A. Кодифікація
- B. Фармакологія
- C. Стандартизація*
- D. Фармаконагляд
- E. Ліцензування

2. Об'єктами стандартизації у галузі обертання лікарських засобів є, власне, ліки та діяльність, пов'язана з ними. Який з наведених видів діяльності не є об'єктом стандартизації?

- A. Виготовлення супозиторіїв за індивідуальним прописом
- B. Застосування народних методів лікування за ініціативою пацієнта*
- C. Дистрибуція лікарських засобів
- D. Застосування лікарського засобу у ЛПЗ
- E. Інформація про ЛЗ для споживача

3. Стандартизація фармацевтичної продукції є невід'ємною складовою суспільного виробництва. Суб'єктами стандартизації в галузі обігу лікарських засобів є:

- A. Лікарські засоби, вироби медичного призначення
- B. Рада стандартизації, лікарські засоби
- C. Міністерство охорони здоров'я України, пацієнти
- D. Міністерство охорони здоров'я України, Рада стандартизації*
- E. Міністерство оборони України, Міністерство охорони здоров'я

України

4. На фармацевтичному підприємстві розробляється новий лікарський засіб. Яким нормативним актом регламентується проведення досліджень на гостру токсичність на тваринах?

- A. Настанова «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика»*
- B. Настанова «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних

лікарських засобів в умовах аптеки»

C. Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках, затверджені Наказом МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812

- D. Настанова «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції»
- E. Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання»

5. До базових стандартів системи стандартизації обігу лікарських засобів, що застосовуються на етапі фармаконагляду, відносять:

- A. Державна Фармакопея України
- B. «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції»

С. Спільна Настанова МФФ/ВООЗ з НАП «Належна аптечна практика: Стандарти аптечних послуг»

Д. Наказ МОЗ України від 17.05.2001 р. № 185 «Про затвердження критеріїв визначення категорій відпуску лікарських засобів»

Е. «Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду»*

6. Як відомо, обіг лікарських засобів умовно розділяють на три етапи. З яких етапів складається обіг лікарських засобів?

А. Виробництво, продаж, застосування

В. Створення і реєстрація, виробництво та ввезення, реалізація*

С. Реєстрація, оптова та роздрібна реалізація, застосування в установах

Д. Створення і реєстрація, оптова та роздрібна реалізація, застосування

Е. Створення і виробництво, реєстрація, ввезення

7. В Україні центральним органом виконавчої влади в галузі стандартизації фармацевтичної продукції є:

А. Кабінет Міністрів України

В. Президент України

С. Верховна Рада України

Д. Міністерство охорони здоров'я України*

Е. Фармакопейний комітет

8. Базовим нормативним актом системи стандартизації у сфері якості лікарських засобів є:

А. Державний формуляр лікарських засобів

В. Державна Фармакопея України*

С. Настанова «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції»

Д. Правила проведення утилізації та знищення неякісних лікарських засобів, до складу яких входять наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори, затверджені спільним Наказом МОЗ України та Міністерства

охорони навколишнього природного середовища та ядерної безпеки України
від 19.03.1999 р. № 67/59

Е. Спільна Настанова МФФ/ВООЗ з НАП «Належна аптечна практика: Стандарти аптечних послуг»

Ситуаційне завдання

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

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

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

Тема 2. Проблема фальсифікації лікарських засобів у світі

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

Питання для контролю знань:

1. Історія виникнення та визначення поняття фальсифікованих і субстандартних лікарських засобів
2. Причини розповсюдження фальсифікованих лікарських засобів
3. Фальсифікація лікарських засобів у світі

Інформаційний матеріал

Історія виникнення та визначення поняття фальсифікованих і субстандартних лікарських засобів

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

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

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

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

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

Що стосується саме фальсифікованих лікарських засобів, то на міжнародний рівень проблему вперше було винесено в 1982 році на Женевській нараді з питань світової торгівлі. З цього ж часу в Секретаріаті ВООЗ почала створюватися база даних, яка накопичувалась кілька років і дозволила зробити перші висновки стосовно груп і лікарських форм препаратів, які найчастіше зазнають фальсифікації, і класифікувати їх за типами відхилення якості (рис. 2.1.).

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

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

У відповідь на цю резолюцію з 1 по 3 квітня 1992 року в Женеві була проведена перша міжнародна нарада по фальсифікованим лікарським

засобам, сумісно організована ВООЗ і Міжнародною Федерацією Асоціацій Фармацевтичних виробників (IFPMA), учасники якої погодились з таким визначенням:

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

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

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

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

фальсифікованою медичною продукцією, активними речовинами, наповнювачами, компонентами, матеріалами та приладдям.

Конвенція MEDICRIME також забезпечує основу для національного і міжнародного співробітництва між різними секторами державного управління, координації на національному рівні, захисту жертв і свідків злочинів, пов'язаних з фальсифікацією медичної продукції.

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

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

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

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

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

Причини розповсюдження фальсифікованих лікарських засобів

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

Основні причини поширення фальсифікованих лікарських засобів:

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

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

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

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

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

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

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

Фальсифікація лікарських засобів у світі

Проблема фальсифікованих препаратів існує в багатьох країнах світу та становить загрозу глобального характеру для пацієнтів (за даними Міжнародної фармацевтичної асоціації (FIP)). Виявлено, що близько 100 тис. осіб помирають від підробних ліків щорічно, а їх фальсифікація приносить щороку прибуток у 200 млрд дол. США. В третині країн світу відмічають необхідність в ефективних органах регулювання обігу ліків. При цьому неможливо встановити повні дані масштабів та обсягів ринку підробних продуктів. Тому у 2013 р. ВООЗ запустила систему глобального

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

FIP виділяє 7 основних груп препаратів, що найчастіше фальсифікуються:

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

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

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

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

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

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

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

і торгівля фальсифікованими препаратами карається штрафами в розмірі від 4300 Євро (Литва) до 1 млн Євро (Іспанія) та зовсім не обмеженими за сумою у Великій Британії.

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

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

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

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

Щодо ефективних джерел виявлення фальсифікованої та контрафактної продукції, то крім систем контролю якості лікарських засобів, такими, на думку експертів ВООЗ, є системи фармаконагляду. Адже поняття «фармаконагляд» включає у себе виявлення, оцінку, розуміння та

запобігання виникненню не тільки побічних реакцій, а й будь-яких інших проблем, пов'язаних з лікарськими засобами, включно з випадками відсутності терапевтичної ефективності та скаргами на погану якість ліків. Отримана інформація про серію випадків відсутності терапевтичної ефективності може слугувати підставою для проведення контролю якості підозрюваного лікарського засобу, повідомлення про них до бази даних ВООЗ та прийняття регуляторних рішень на рівні країни.

Тестовий контроль

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

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

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

- A. фальсифіковані лікарські засоби
- B. контрафактні лікарські засоби
- C. підроблені лікарські засоби
- D. лікарські засоби сумнівної якості
- E. неякісні лікарські засоби*

3. Лікарські засоби, що зберігаються, транспортуються та реалізуються з порушенням чинних норм і правил, втратили товарний

вигляд, не відповідають вимогам АНД/МКЯ за візуальними показниками, стосовно яких наявна інформація про невідповідність вимогам законодавства інших серій цього препарату та встановлення факту заборони на території інших країн.

- A. фальсифіковані лікарські засоби
- B. контрафактні лікарські засоби
- C. підроблені лікарські засоби
- D. лікарські засоби сумнівної якості*
- E. неякісні лікарські засоби

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

- A. придбання через інтернет-сайти*
- B. придбання в аптеках
- C. нелегальне перевезення через кордон
- D. придбання у особистого лікаря
- E. придбання у супермаркетах

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

- A. підроблені лікарські засоби
- B. фальсифіковані лікарські засоби*
- C. контрафактні лікарські засоби
- D. лікарські засоби сумнівної якості
- E. неякісні лікарські засоби

Тема 3. Організація державного контролю якості лікарських засобів

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

Питання для контролю знань:

1. Характеристика державної структури забезпечення якості лікарських засобів в Україні
2. Державний контроль якості лікарських засобів вітчизняного виробництва
3. Державний контроль за якістю лікарських засобів під час їх транспортування
4. Державний контроль якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну
5. Алгоритм здійснення державного контролю якості ЛЗ, що ввозяться в Україну

Інформаційний матеріал

Характеристика державної структури забезпечення якості лікарських засобів в Україні

Державний контроль якості лікарських засобів

I етап - державна реєстрація

II етап - контроль в ході застосування лікарського засобу:

- 1) контроль якості лікарських засобів під час їх ввезення на територію України;
- 2) контроль виробництва лікарських засобів;

3) контроль якості лікарських засобів в ході їх продажу кінцевим споживачам.

Державна реєстрація - визнає той чи інший лікарський засіб таким, що відповідає встановленим вимогам якості, і допускає його широке використання громадянами.

Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ) - центральний виконавчий орган системи охорони здоров'я. МОЗ приймає заявки на реєстрацію лікарського засобу і затверджує рішення про реєстрацію наказами.

Державний експертний центр МОЗ України (ДЕЦ) - виконує експертизу реєстраційних матеріалів (досьє) на лікарський засіб під час процедури реєстрації, виконує нагляд за безпекою лікарських засобів (фармаконагляд).

Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба) - реалізує державну політику щодо контролю якості лікарських засобів і медичних виробів, проводить роботи щодо підтвердження (сертифікації) виробників лікарських засобів вимогам GMP

Роль та функції державного органу у сфері контролю якості лікарських засобів. Центральним органом виконавчої влади, який реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів (ЛЗ), є Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба України).

Основними завданнями Держлікслужби є: реалізація державної політики у сфері контролю якості та безпеки ЛЗ і медичних виробів, а також внесення МОЗ пропозицій щодо формування державної політики у цій сфері; здійснення державного регулювання і контролю у сферах обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та протидії їх незаконному обігу; технічне регулювання у вищезазначених сферах; ліцензування

господарської діяльності з виробництва ЛЗ, імпорту ЛЗ, оптової та роздрібної торгівлі ЛЗ, обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

Основними функціями Держлікслужби у сфері забезпечення якості ЛЗ є:

- розробка: пропозицій щодо вдосконалення законодавства у сфері ЛЗ; проектів державних цільових програм у сфері ЛЗ та участь у забезпеченні виконання таких програм;
- галузева атестація лабораторій з контролю якості ЛЗ; атестація провізорів і фармацевтів;
- видача суб'єктом господарювання (СГ) ліцензій на виробництво ЛЗ, імпорт ЛЗ, оптову та роздрібну торгівлю ЛЗ; ведення ліцензійного реєстру видів господарської діяльності з виробництва ЛЗ, імпорту ЛЗ, оптової та роздрібної торгівлі ЛЗ;
- відбір зразків ЛЗ для перевірки їх якості;
- державний контроль за дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості та безпеки ЛЗ на всіх етапах життєвого циклу, у тому числі правил здійснення належних практик (GMP, GDP, GSP, GPP);
- контроль за дотриманням СГ ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва ЛЗ, імпорту ЛЗ, оптової та роздрібної торгівлі ЛЗ;
- державний контроль за ввезенням на митну територію України ЛЗ;
- складання протоколів та розгляд справ про адміністративні правопорушення у сфері якості ЛЗ;
- надання приписів про усунення порушень у сфері якості ЛЗ;
- вилучення з обігу та заборона (зупинення) виробництва, імпорту, експорту, реалізації та застосування ЛЗ, що не відповідають встановленим вимогам.

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

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

Держлікслужбу очолює Голова, який призначається на посаду та звільняється з посади КМУ за поданням Прем'єр-міністра України, внесеним на підставі пропозицій Міністра охорони здоров'я.

Для погодженого вирішення питань, що належать до компетенції Держлікслужби, обговорення основних напрямів її діяльності у Держлікслужбі утворена колегія; для розгляду наукових рекомендацій та проведення фахових консультацій з основних питань діяльності у Держлікслужбі утворюються постійні або тимчасові консультативні, дорадчі та інші допоміжні органи. Так, на даний час при Держлікслужбі функціонують громадська рада та робочі групи з питань: ліцензування імпорту ЛЗ; контролю якості ЛЗ; GMP; оптової та роздрібної торгівлі ЛЗ; медичних виробів.

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

До сфери управління Держлікслужби входять такі державні підприємства та організації: Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції; Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів; Український фармацевтичний інститут якості; Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції.

На сьогоднішній день в Держлікслужбі впроваджено систему управління якістю відповідно до вимог ISO 9001 та рекомендацій PIC/S, зокрема вимог документу PI 002-3 «Рекомендації PIC/S щодо вимог до системи управління якістю фармацевтичних інспекторатів» (PI 002-3 «Recommendation on Quality Systems Requirements for Pharmaceutical Inspectorates»), BOO3 TRS 902, Додаток 8

«Вимоги до систем якості національних GMP інспекторатів» (WHO TRS 902, Annex 8 «Quality Systems Requirements for National Good Manufacturing Practice Inspectorates»). Крім того, з 1 січня 2011 року Україна, в особі Держлікслужби, стала членом PIC/S, що є важливим кроком до інтеграції вітчизняної фармації у світову фармацевтичну спільноту. Цим кроком Україна взяла на себе зобов'язання виконувати міжнародні вимоги щодо забезпечення безпеки, якості та ефективності ЛЗ на всіх етапах життєвого циклу.

Державний контроль якості лікарських засобів вітчизняного виробництва

Контроль за якістю лікарських засобів вітчизняного виробництва здійснюється так:

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

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

2.2. державний контроль, який здійснюється фахівцями територіальних інспекцій.

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

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

Державний контроль під час виробництва:

- ліцензія
- досьє виробничої дільниці
- виробнича рецептура
- додержання вимог чинної Державної Фармакопеї України та/або інших нормативно-технічних документів, які встановлюють вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і термінів зберігання та методів контролю якості лікарського засобу
- підтвердження GMP Держлікслужбою

Контроль якості в ході виробництва (частина GMP) – частина належної виробничої практики, яка пов'язана з відбором проб, специфікаціями і проведенням випробувань, а також із процедурами організації, документування і видачі дозволу на випуск, які гарантують, що дійсно проведені всі необхідні й відповідні випробування і що матеріали не будуть дозволені для використання, а продукція не буде допущена до реалізації (постачання) доти, доки її якість не буде визнана задовільною.

Також проводиться лабораторний контроль на окремих етапах технологічного процесу та готової продукції за всіма показниками МКЯ.

Державний контроль за якістю лікарських засобів під час їх транспортування

Перевезення лікарських засобів потребує наявності спеціально обладнаного транспорту. Тому важливим є усвідомлення керівниками фармацевтичних підприємств того, що одночасно з удосконаленням

виробничого процесу повинна здійснюватись реорганізація діяльності складських служб.

Результати аналізу транспортування лікарських засобів територіальними державними інспекціями з контролю якості лікарських засобів виявили стійку тенденцію збільшення укладання договорів, у яких вказано умови зберігання лікарських засобів під час їх транспортування.

Для більш ефективного функціонування системи забезпечення якості лікарських засобів під час їх транспортування доцільним є проведення перевірок умов транспортування лікарських засобів не рідше 1 разу на рік. При цьому необхідно звернути увагу на наявність умов доставки у договорах із постачальниками препаратів. Тобто, якщо здійснюється контроль і нагляд з боку територіальних державних інспекцій, поліпшується організація забезпечення якості лікарських засобів у цілому.

Нині ефективність системи транспортування лікарських засобів забезпечується тільки сучасними технічними базами.

Не можна досягнути високої якості лікарських засобів, удосконалюючи лише умови їх виробництва.

Державний контроль за якістю лікарських засобів під час транспортування здійснюється при проведенні планових інспекційних перевірок суб'єктів господарювання з дотримання ними законодавства України щодо якості лікарських засобів або позапланових перевірок за окремими розпорядженнями чи дорученнями Держлікслужби України. У регіонах його проводять посадові особи Держлікслужби України.

Саме під час перевірки порушуються питання забезпечення якості лікарських засобів у процесі їх виробництва, зберігання, транспортування, реалізації та медичного застосування.

Лікарські засоби слід транспортувати з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей, в умовах, які захищають їх від різноманітних факторів зовнішнього середовища, що забезпечують збереження їх вихідної якості,

схоронності та цілісності. При транспортуванні лікарських засобів необхідно забезпечити відповідні умови для збереження їх якості, які вказані в розділі на конкретні види лікарських засобів та в інструкції про застосування або в листку-вкладиші.

На фармацевтичному ринку, як відомо, лікарські засоби транспортуються на кожному етапі їх обігу: при ввезенні, виробництві, оптовій та роздрібній торгівлі, зберіганні та медичному застосуванні.

Державний контроль якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну

Державний контроль якості ЛЗ, що ввозяться в Україну, здійснюється з метою попередження та недопущення появи в обігу фальсифікованих, неякісних та незареєстрованих ЛЗ. Державний контроль якості ЛЗ, що ввозяться в Україну, здійснюється центральним органом виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки ЛЗ (Держлікслужба) та її територіальними органами.

З 1 березня 2013 року згідно з Законом України від 04.07.2012 р. № 5038-VI «Про внесення змін до деяких законів України щодо ліцензування імпорту ЛЗ та визначення терміну «активний фармацевтичний інгредієнт»» господарська діяльність з імпорту ЛЗ в Україні підлягає ліцензуванню. Відповідно до вимог Закону України «Про лікарські засоби» (ст. 17, 20) на територію України можуть ввозитися ЛЗ, зареєстровані в Україні, за наявності:

- ліцензії на імпорт ЛЗ (крім АФІ), що видається імпортеру (виробнику або особі, що представляє виробника ЛЗ на території України), у порядку, встановленому законодавством;
- сертифіката якості серії ЛЗ, виданого виробником або імпортером.

Законом обмежується термін придатності ЛЗ, що ввозяться на територію України, який має становити не менше половини терміну, визначеного виробником, за умови, якщо виробник визначив термін менше

одного року, або не менш як шість місяців, за умови, якщо виробник визначив термін більше одного року.

Усі ЛЗ, що ввозяться на митну територію України з метою їх подальшої реалізації (торгівлі) або використання у виробництві готових ЛЗ, підлягають державному контролю якості. Порядок здійснення державного контролю якості ЛЗ, що ввозяться на митну територію України, встановлюється Кабінетом Міністрів України. Ці вимоги не поширюються на ЛЗ, які підлягають закупівлі за результатами закупівельної процедури, проведеної спеціалізованою організацією, яка здійснює закупівлі, на виконання угоди щодо закупівлі між МОЗ України, та відповідною спеціалізованою організацією, яка здійснює закупівлі.

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» незареєстровані ЛЗ можуть ввозитись на митну територію України для:

- переміщення транзитом через територію України або поміщення у митний режим митного складу з подальшим реекспортом у порядку, визначеному Митним кодексом України;
- проведення доклінічних досліджень фармацевтичної розробки і клінічних випробувань;
- реєстрації ЛЗ в Україні (зразки препаратів у лікарських формах);
- експонування на виставках, ярмарках, конференціях тощо без права реалізації;
- медичного забезпечення (без права реалізації) підрозділів збройних сил інших держав, які відповідно до закону допущені на територію України;
- лікування рідкісних (орфанних) захворювань за рішенням центрального органу виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я;
- індивідуального використання громадянами.

Порядок ввезення ЛЗ у зазначених випадках (крім ввезення для переміщення транзитом через територію України або для поміщення в митний режим митного складу) визначається МОЗ України.

У випадках стихійного лиха, катастроф, епідемічного захворювання тощо за окремим рішенням центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я (Держлікслужба), дозволяється ввезення незареєстрованих в Україні ЛЗ зарубіжних країн за наявності документів, що підтверджують їх реєстрацію і використання в цих країнах.

Також, за окремим рішенням центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я, дозволяється ввезення незареєстрованих в Україні ЛЗ іноземних держав з метою медичного забезпечення військовослужбовців та осіб рядового і начальницького складу, які виконують завдання під час проведення антитерористичної операції, під час дії надзвичайного стану, особливого періоду, за наявності документів, що підтверджують реєстрацію і використання ЛЗ у таких державах.

Постановою КМУ від 05.08.2015 року № 609 визначено Держлікслужбу України органом ліцензування господарської діяльності з імпорту ЛЗ.

Ліцензія на імпорт видається разом з додатком, в якому зазначається перелік ЛЗ, дозволених до імпорту, а також особливі умови провадження діяльності.

Ліцензійними умовами провадження господарської діяльності з імпорту ЛЗ, затвердженими наказом МОЗ України від 30.11.2016 р. № 929, передбачені положення в розділі «Вимоги щодо провадження господарської діяльності з імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)» п. 185-265.

Процедура випуску серії Уповноваженою особою (УО) імпортера наступна: УО зобов'язана перевірити всі супровідні документи на серію ЛЗ,

отримані від виробника, включаючи сертифікат якості на серію, і, при наявності позитивного висновку про якість ввезеного в Україну ЛЗ, виданого територіальним органом Держлікслужби України, надати дозвіл на випуск (реалізацію) готового ЛЗ чи дозвіл на використання у виробництві продукції «in bulk».

Механізм державного контролю якості ЛЗ (крім медичних імунобіологічних препаратів), що ввозяться в Україну, визначений Порядком здійснення державного контролю якості ЛЗ, що ввозяться в Україну, який затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 14 вересня 2005 року № 902, зі змінами (Порядок контролю - 902). В основу Порядку контролю - 902 закладена європейська концепція регулювання обігу ЛЗ, яка, в свою чергу, базується на принципі наявних стандартів належних фармацевтичних практик. Шляхи та об'єми проведення державного контролю якості ЛЗ, ввезених в Україну, визначаються наявністю сертифікатів GMP у підприємства – виробника ЛЗ, що виданий або визнаний Держлікслужбою України, та членства у PIC/Суповноваженого органу у сфері контролю якості ЛЗ держав, в яких розташовані підприємства з виробництва ЛЗ.

Алгоритм здійснення державного контролю якості ЛЗ, що ввозяться в Україну

Алгоритм здійснення державного контролю якості ЛЗ, що ввозяться в Україну (відповідно до Порядку контролю - 902), наступний:

- Державний орган митного контролю України подає Держлікслужбі інформацію про ввезені на територію України ЛЗ;
- Суб'єкт господарювання (СГ) з метою подальшої реалізації (торгівлі) ЛЗ, що ввозяться на територію України, або використання їх у виробництві, протягом п'яти робочих днів після закінчення митного оформлення вантажу з ЛЗ подає органіві державного контролю за місцем

провадження господарської діяльності заяву про видачу висновку про якість ввезених ЛЗ (далі - висновок) за встановленою формою.

До заяви додаються такі документи:

- перелік ввезених ЛЗ, складений за встановленою формою;
- копія сертифіката якості серії ЛЗ, виданого виробником, та його переклад, засвідчені підписом керівника або УО суб'єкта господарювання, що скріплений його печаткою, за її наявності;
- копія митної декларації з відміткою митниці, засвідчена підписом керівника або УО суб'єкта господарювання, що скріплена його печаткою, за її наявності;
- копія рахунка-фактури (інвойсу);
- копії реєстраційних посвідчень на ввезені ЛЗ;
- копія виданого Держлікслужбою документа, що підтверджує відповідність умов виробництва ЛЗ вимогам до виробництва ЛЗ в Україні, крім активних фармацевтичних інгредієнтів.

Зазначені документи подаються територіальному органу державного контролю в паперовому або електронному вигляді. Подані документи не повертаються.

На час здійснення державного контролю суб'єкт господарювання зобов'язаний розмістити вантаж з ЛЗ окремо від іншої продукції у спеціально відведений зоні (приміщенні) на аптечному складі за місцем провадження господарської діяльності, зробити на такому вантажі напис «Карантин» і створити належні умови для його зберігання.

СГ, який подав заяву про видачу висновку про якість ввезеного в Україну ЛЗ, забезпечує доступ представників територіального органу державного контролю за місцем провадження господарської діяльності з урахуванням встановленого режиму роботи аптечного складу для проведення огляду вантажу та відбору зразків ЛЗ для лабораторного аналізу у кількості,

необхідній для проведення аналізу за визначеними Держлікслужбою показниками.

Державний контроль здійснюється шляхом проведення органами державного контролю:

- експертизи поданих суб'єктом господарювання документів;
- перевірки вантажу за місцем його розташування на відповідність митній декларації щодо кількості ЛЗ кожної серії;
- здійснення візуального контролю упаковок ЛЗ кожної серії;
- лабораторного аналізу у визначених Порядком контролю-902 випадках на відповідність показників якості ЛЗ вимогам специфікації якості МКЯ ЛЗ або загальним вимогам до ЛЗ, встановленим ДФУ, в лабораторіях, атестованих в установленому МОЗ порядку;
- обігу інших серій ЛЗ, стосовно яких здійснюється контроль, зокрема за ознаками фальсифікації; перевірки фактів наявності розпоряджень, приписів щодо заборони ЛЗ.

Візуальний контроль включає перевірку зовнішнього вигляду групової тари ЛЗ, зовнішнього (вторинного) та внутрішнього (первинного) пакування на цілісність, наявність пошкоджень, відповідність маркування графічному зображенню упаковок, наявність затвердженої інструкції для медичного застосування. У разі потреби перевірка проводиться з розкриттям будь-яких двох індивідуальних упаковок стосовно розмірів, форми, кольору та їх вмісту. Візуальний контроль здійснюється в строк, що не перевищує 3-х робочих днів.

Державний контроль здійснюється у строк, що не перевищує 8-ми робочих днів після подання СГ заяви про видачу висновку (у разі, коли немає підстав для проведення лабораторного аналізу).

Лабораторному аналізу підлягають серії ЛЗ, що вперше ввозяться в Україну. Лабораторний аналіз проводиться також у разі встановлення:

- невідповідності ЛЗ вимогам МКЯ ЛЗ за результатами візуального контролю;
- невідповідності упаковки ввезеного ЛЗ графічному зображенню упаковки, яке надане Держлікслужбі власником реєстраційного посвідчення;
- пошкодження упаковки, якщо таке пошкодження може негативно вплинути на відповідність якості серії ЛЗ вимогам МКЯ ЛЗ. Зазначене не стосується деформації індивідуальної упаковки обмеженої кількості одиниць товару, що могла виникнути під час транспортування (такі упаковки відбраковуються під час приймання товару на склад і підлягають поверненню або знищенню згідно із законодавством та угодою між постачальником і суб'єктом господарювання);
- порушення умов зберігання ЛЗ, визначених його виробником (заявлених в МКЯ ЛЗ та зазначених на їх упаковці), під час транспортування або зберігання, що могло негативно вплинути на якість ЛЗ;
- невідповідності ЛЗ вимогам МКЯ ЛЗ за результатами візуального контролю;
- виявлення під час візуального контролю ознак фальсифікації ЛЗ;
- заборони обігу інших серій ЛЗ, які було вилучено з обігу в установленому порядку;
- встановлення невідповідності переліку показників або вимогам до них у сертифікаті якості серії виробника тим, що зазначені в специфікації якості МКЯ/АНД ЛЗ до реєстраційного посвідчення;
- отримання офіційної інформації про якість ЛЗ від компетентних регуляторних органів інших держав.

Лабораторний аналіз ЛЗ не проводиться в разі, коли підприємства з їх виробництва розташовані в державах, уповноважений орган у сфері контролю якості ЛЗ яких є членом PIC/S. Такі ЛЗ підлягають візуальному контролю. Якщо під час здійснення візуального контролю виявлено підстави для проведення лабораторного аналізу, ЛЗ підлягають направленню на

лабораторний аналіз за визначеними Держлікслужбою показниками специфікації якості МКЯ ЛЗ або відповідно до загальних вимог, встановлених ДФУ.

У разі повторного ввезення серії ЛЗ одним суб'єктом господарювання здійснюється її візуальний контроль, якщо не буде виявлено підстав для проведення лабораторного аналізу.

Відбір зразків ЛЗ для проведення їх лабораторного аналізу здійснюється органом державного контролю протягом 3-х робочих днів з дня реєстрації відповідного направлення. Вартість відібраних зразків ЛЗ для здійснення контролю їх якості включається до виробничих витрат СГ, у яких такі зразки відібрано.

Лабораторний аналіз відібраних зразків ЛЗ проводиться протягом 14-ти робочих днів з дати оформлення актів за результатами відбору зразків ЛЗ або в строк, передбачений відповідними МКЯ ЛЗ. Витрати, пов'язані з відбором, доставкою та проведенням лабораторного аналізу зразків ЛЗ, фінансуються згідно із законодавством.

Територіальний орган державного контролю якості ЛЗ за результатами проведеного державного контролю складає і видає протягом наступного дня після його завершення висновок за встановленою формою. Висновок оформлюється у двох примірниках, один з яких видається СГ, а другий зберігається в органі державного контролю.

При ввезенні серії ЛЗ однією партією та її зберіганні на одному митно-ліцензійному складі, висновки на одну і ту саму серію ЛЗ, ввезену різними СГ, видаються за результатами лабораторного аналізу зразків, відібраних в одного з них, у разі подання власником реєстраційного посвідчення або його офіційним представником до органу державного контролю письмового звернення і документів, що підтверджують цей факт.

У разі видачі позитивного висновку обіг ввезеного ЛЗ може здійснюватися на всій території України без обмежень. У разі видачі

негативного висновку СГ вчиняє дії, передбачені зовнішньоекономічними контрактами та/або нормативно-правовими актами України (повернення постачальнику, утилізація, знищення ЛЗ тощо).

Результати державного контролю і рішення органів державного контролю можуть бути оскаржені в установленому законом порядку.

Форми документів, які застосовуються при здійсненні державного контролю якості ЛЗ, що ввозяться в Україну, затверджені Наказом МОЗ України від 21.01.2013 р. № 39 «Про затвердження форм документів, що застосовуються при здійсненні державного контролю ЛЗ, що ввозяться в Україну», а саме:

- заява про видачу висновку про якість ввезених в Україну ЛЗ;
- перелік ввезених в Україну ЛЗ;
- висновок про якість ввезеного в Україну ЛЗ;
- звіт виробника ЛЗ щодо результатів вхідного контролю субстанцій та продукції «in bulk».

Порядком контролю-902 також встановлені особливості здійснення державного контролю для суб'єктів господарювання, які ввозять субстанції продукцію «inbulk».

СГ, які ввозять АФІ (субстанції) та продукцію «in bulk»:

- самостійно здійснюють відбір зразків ЛЗ для проведення лабораторного аналізу;
- самостійно здійснюють лабораторний контроль їх якості на відповідність вимогам специфікації якості МКЯ ЛЗ до реєстраційного посвідчення (або вимогам ДФУ- для АФІ) і несуть відповідальність за якість зазначених ЛЗ згідно із законодавством. Лабораторний аналіз проводиться в лабораторіях з контролю якості ЛЗ, атестованих в установленому МОЗ порядку;
- інформують щомісяця до 15-го числа орган державного контролю за місцем провадження господарської діяльності про дату ввезення ЛЗ, їх назву,

номер серії, кількість, виробників, наявність реєстрації та результати проведення лабораторного аналізу, отримані протягом календарного місяця, за встановленою формою.

СГ у разі виявлення за результатами лабораторного аналізу неякісних субстанцій та продукції «inbulk», не пізніше ніж протягом 3-х робочих днів інформують органи державного контролю за місцем провадження господарської діяльності про вжиті заходи.

Тестовий контроль

1. Згідно вимог чинного законодавства Заява щодо видачі висновку про якість ввезених в Україну ЛЗ після закінчення їх митного оформлення подається до територіального органу Держлікслужби України у термін протягом:

- А. трьох робочих днів
- В. п'яти робочих днів*
- С. десяти робочих днів
- Д. двох робочих днів
- Е. семи робочих днів

2. Згідно вимог чинного законодавства державний контроль якості ЛЗ при ввезенні в Україну здійснюється шляхом проведення органами державного контролю:

- А. перевірки вантажу на митному складі на відповідність митній декларації щодо кількості ЛЗ кожної серії
- В. перевірки вантажу на аптечному складі на відповідність митній декларації щодо кількості ЛЗ кожної серії*
- С. перевірки вантажу в аптеці на відповідність накладній щодо кількості ЛЗ кожної серії
- Д. перевірки вантажу в аптеці на відповідність сертифікатів якості ЛЗ кожної серії

Е. перевірки вантажу на митному складі на відповідність сертифікатів якості ЛЗ кожної серії

3. Державний контроль якості ЛЗ під час їх оптової та роздрібної торгівлі здійснюється:

А. незалежно від організаційно-правової форми суб'єктів господарювання*

В. виключно на суб'єктах господарювання комунальної форми власності

С. виключно на суб'єктах господарювання приватної форми власності.

Д. на суб'єктах господарювання приватної та комунальної форми власності

Е. Держлікслужбою України

4. Згідно вимог чинного законодавства висновок про якість ввезеного в Україну ЛЗ, виданий територіальним органом Держлікслужби підтверджує, що:

А. серія ЛЗ пройшла державний контроль*

В. серія ЛЗ пройшла вхідний контроль якості Уповноваженою особою

С. серія ЛЗ пройшла митний контроль

Д. серія ЛЗ пройшла внутрішній контроль

Е. серія ЛЗ пройшла лабораторний контроль

5. Згідно вимог чинного законодавства висновок щодо якості ЛЗ – це документ:

А. виданий уповноваженою лабораторією центрального органу Держлікслужби, який засвідчує відповідність серії ЛЗ вимогам АНД/МКЯ, установленим під час його реєстрації в Україні*

В. виданий територіальним органом ЦО виконавчої влади з контролю якості та безпеки ЛЗ, який підтверджує, що ввезена суб'єктом господарювання серія ЛЗ

С. пройшла державний контроль і відповідає встановленим вимогам

Д. пройшла вхідний контроль і відповідає встановленим вимогам

Е. пройшла хімічний контроль і відповідає встановленим вимогам

6. Перелік етапів при державному контролю під час виробництва ЛЗ:

А. ліцензія, досьє виробничої дільниці, виробнича рецептура, додержання вимог чинної Державної Фармакопеї України та/або інших нормативно-технічних документів, які встановлюють вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і термінів зберігання та методів контролю якості лікарського засобу, підтвердження GMP Держлікслужбою*

В. досьє виробничої дільниці, виробнича рецептура

С. ліцензія

Д. ліцензія, досьє виробничої дільниці, виробнича рецептура, підтвердження GMP Держлікслужбою

Е. додержання вимог чинної Державної Фармакопеї України та/або інших нормативно-технічних документів, які встановлюють вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і термінів зберігання та методів контролю якості лікарського засобу

7. Для функціонування системи забезпечення якості ЛЗ під час їх транспортування є проведення перевірок умов транспортування лікарських засобів не рідше...

А. 1 разу на рік*

В. 1 раз на місяць

С. 1 раз в квартал

Д. 2 рази на рік

Е. 1 раз на тиждень

Ситуаційні завдання

Завдання 1. Вкажіть, вірними (ВІРНО) чи невірними (НЕВІРНО) є дії у вказаних ситуаціях

Центральний орган виконавчої влади з контролю якості та безпеки ЛЗ одержав від уповноваженої лабораторії позитивний висновок щодо якості ЛЗ, обіг якого був тимчасово заборонений. Які подальші дії даного органу влади?	
Довести офіційним листом рішення про поновлення обігу ЛЗ до відома обласних державних адміністрацій, міськвиконкомів, управлінь охорони здоров'я, благодійних та громадських організацій.	НЕВІРНО
Прийняти протягом п'яти робочих днів рішення про поновлення обігу ЛЗ, довести офіційним листом рішення про поновлення обігу ЛЗ до відома власника реєстраційного посвідчення ЛЗ та його офіційного представника, довести електронною поштою рішення про поновлення обігу ЛЗ до відома своїх територіальних органів, МОЗ України та суб'єктів господарювання, оприлюднити у засобах масової інформації рішення про поновлення обігу ЛЗ.	ВІРНО

Завдання 2. Вкажіть, вірними (ВІРНО) чи невірними (НЕВІРНО) є дії у вказаних ситуаціях

До аптечного складу надійшло розпорядження центрального органу (ЦО) виконавчої влади з контролю якості та безпеки ЛЗ щодо встановлення заборони обігу та знищення серії ЛЗ. Які подальші дії відповідальних осіб аптечного складу?	
Вилучити у строк, визначений у розпорядженні, з обігу зазначену серію ЛЗ та знищити її встановленим порядком, надіслати територіальним органам ЦО виконавчої влади з контролю якості та безпеки ЛЗ повідомлення про заходи, вжиті для виконання розпорядження, копії документів, що підтверджують факт знищення зазначеної серії ЛЗ.	ВІРНО
Провести лабораторний аналіз якості ЛЗ.	НЕВІРНО
Перевірити зовнішню упаковку, зовнішній вигляд та вміст ЛЗ з метою вилучення з обігу підробленого або субстандартного ЛЗ. Перевірку зразка проводять за допомогою органів чуття (зору, дотику, слуху, нюху та смаку).	НЕВІРНО

Тема 4. Вхідний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної реалізації

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

Питання для контролю знань:

1. Визначення та загальні терміни щодо якості лікарських засобів
2. Організація проведення вхідного контролю якості лікарських засобів в аптеках (роздрібна реалізація)
3. Організація проведення контролю якості лікарських засобів у суб'єктів господарювання, які мають ліцензії на провадження господарської діяльності з оптової торгівлі лікарськими засобами
4. Державний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі

Інформаційний матеріал

Визначення та загальні терміни щодо якості лікарських засобів

Лікарські засоби - особливий продукт виробництва, призначенні для приймання хворими людьми з певними патологічними відхиленнями. Рівень якості лікарських засобів не може бути визначений споживачем. Цей обов'язок покладений на фахівців, що працюють у фармацевтичній галузі та органів державного контролю. Якість лікарських засобів відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» визначається як сукупність властивостей, які надають їм здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством. Вимоги до показників якості лікарського засобу, а також методи їх випробувань встановлені у Державній Фармакопеї України та методах контролю якості, затверджених під час державної реєстрації лікарських

засобів в Україні. Кінцеве споживання лікарського засоба здійснюється пацієнтами на стаціонарних або амбулаторних умовах. Тому головною метою забезпечення якості є задоволення потреб пацієнта до ефективності, безпеки, якості і інформації щодо лікарського засоба.

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

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

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

Державний контроль якості лікарських засобів під час їх оптової та роздрібної торгівлі здійснюється центральним органом виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, та його територіальними органами. Центральний орган виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, у процесі виконання покладених на нього завдань взаємодіє з уповноваженими лабораторіями, а також з іншими лабораторіями, які не

залежні від виробників, розробників та дистриб'юторів. Державний контроль якості лікарських засобів під час їх оптової та роздрібної торгівлі здійснюється центральним органом виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів.

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

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

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

Вхідний контроль якості лікарських засобів в аптеках здійснює особа, призначена наказом керівника суб'єкта, відповідальна за якість лікарських засобів, які надходять в аптеку (уповноважена особа). Уповноважена особа повинна мати вищу або середню фармацевтичну освіту. Її прізвище,

контактний телефон та форму зв'язку (телефон, факс, електронна пошта) слід повідомити територіальній інспекції. До компетенції уповноваженої особи належить підготовка та оформлення висновку щодо результатів вхідного контролю якості серій лікарських засобів з відміткою про передачу їх до реалізації.

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

- Закуповувати і одержувати лікарські засоби слід тільки в суб'єктів, які мають діючі ліцензії на провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів. Копії таких ліцензій додаються до угод про постачання і зберігаються у завідувача аптеки чи уповноваженої особи з усім комплектом документів.

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

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

- накладної з визначення найменування, дозування, лікарської форми, номера серії, терміну придатності, кількості, назви виробника;
- сертифікату якості ЛЗ, що видаються виробником. У разі імпортованих ЛЗ-імпортером (виробником або особою, що представляє виробника на території України);
- висновку про якість ввезених в Україну ЛЗ (для іноземних ЛЗ);
- висновку про відповідність МІБП вимогам державних і міжнародних стандартів (для імунобіологічних препаратів).

Суб'єкт господарювання протягом трьох років повинен зберігати та у разі потреби надавати територіальним органам виконавчої влади. Що

реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки ЛЗ для перевірок документи, що підтверджують закупівлю, зберігання, транспортування, торгівлю, знищення або утилізацію ЛЗ.

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

- При позитивному результаті вхідного контролю уповноважена особа передає одержані серії лікарських засобів в реалізацію.

- При негативному результаті уповноважена особа складає акт про виявлені дефекти, який є підставою для повернення партії постачальнику. Копія акта разом із копіями прибуткової (видаткової) накладної, сертифіката якості серії лікарського засобу, що видається виробником у десятиденний строк (якщо інше не передбачено) подається до територіального органу центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу.

- У разі виникнення сумніву щодо якості лікарських засобів при виконанні візуального контролю уповноважена особа відбирає зразки сумнівних лікарських засобів та направляє їх у територіальний орган центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних

речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, для проведення лабораторних досліджень якості лікарських засобів. На час проведення таких досліджень до остаточного вирішення питання про їх якість серії сумнівних лікарських засобів перебувають в спеціально відведеній, чітко визначеній, промаркованій карантинній зоні (приміщенні), окремо від іншої продукції, з позначенням «Карантин» із зазначенням причин вилучення з обігу та дати переміщення.

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

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

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

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

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

3) уповноважена особа перевіряє відповідність одержаних лікарських засобів супровідним документам щодо кількості, дозування, номерів серій,

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

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

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

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

центрального органу виконавчої влади подається до територіального органу центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу;

7) у разі виникнення сумніву щодо якості лікарських засобів при виконанні візуального контролю уповноважена особа відбирає зразки сумнівних лікарських засобів та направляє їх до територіального органу центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю. На час проведення таких досліджень до остаточного вирішення питання про їх якість серії сумнівних лікарських засобів перебувають в спеціально відведених, чітко визначених, промаркованій карантинній зоні (приміщенні), окремо від іншої продукції, з позначенням «Карантин» із зазначенням причин вилучення з обігу та дати переміщення.

Державний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі

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

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

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

лікарських засобів є Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держліксслужба України).

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

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

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

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

Лабораторне дослідження якості лікарських засобів здійснюється підпорядкованими або уповноваженими лабораторіями на підставі направлень центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів на

підставі звернень суб'єктів господарювання до центрального органу виконавчої влади, який реалізує державну політику у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів.

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

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

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

Тестовий контроль

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

- A. незалежний експерт з захисту прав споживача
- B. провізор-аналітик лабораторії Держлікслужби
- C. уповноважена особа аптеки*
- D. інспектор територіального органу Держлікслужби

- Е. представник органів місцевого самоврядування
- 2. Що регламентує стандарт GPP?
 - А. Належну лабораторну практики
 - В. Належну практику дистрибуції
 - С. Належну аптечну практику*
 - Д. Належну практику зберігання
 - Е. Належну клінічну практику
- 3. Суб'єкт господарювання повинен зберігати та у разі потреби надавати для перевірок документи, що підтверджують закупівлю, зберігання, торгівлю, знищення лікарських засобів:
 - А. Протягом трьох місяців
 - В. Протягом трьох років*
 - С. Протягом десяти років
 - Д. Протягом одного року
 - Е. Має право не зберігати документи
- 4. Назвіть заклад у фармацевтичній галузі, який застосовує у своїй діяльності стандарт GDP?
 - А. Аптеки
 - В. Оптові фірми*
 - С. Контрольно-аналітичні лабораторії
 - Д. Заклади громадського харчування
 - Е. Товариство захисту прав споживачів
- 5. Яка освіта повинна бути у уповноваженої особи аптечного закладу, що розташований у місті:
 - А. Вища медична освіта
 - В. Повна загальна середня освіта
 - С. Вища фармацевтична освіта*
 - Д. Вища або середня фармацевтична освіта
 - Е. Вища юридична освіта

Ситуаційні завдання

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

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

Приклад вирішення ситуаційного завдання

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

Відповідь: Відібрати зразки лікарських засобів, якість яких викликала сумнів, направити їх до територіального органу виконавчої влади з контролю якості для проведення лабораторних досліджень. Помістити лікарські засоби в карантинну зону.

Тема 5. Новітні досягнення в лабораторних технологіях

Мета: детально вивчити, проаналізувати та розібрати новітні досягнення в лабораторних технологіях. Дослідити діяльність уповноважених, стандартизованих лабораторій у фармацевтичному аналізі лікарських засобів.

Питання для контролю знань:

1. Фармацевтичні лабораторії з контролю якості
2. Належна практика для національних лабораторій з контролю ліків
3. Програма професійного тестування

Інформаційний матеріал

Фармацевтичні лабораторії з контролю якості

На сьогодні в Україні створена і знаходиться у процесі реформування система контролю якості ЛЗ – це інфраструктура державних органів та установ, що представляють виконавчу державну владу, реалізуючи державний нагляд і науково-експертні функції при розробці, реєстрації, ліцензуванні, постановці на виробництво, серійному виробництві та реалізації ліків. Останнім часом вживаються заходи з гармонізації нормативної бази у сфері контролю якості ЛЗ до вимог ЄС і ІСН. Однак на цьому шляху вітчизняним фармацевтичним лабораторіям, особливо державним, необхідно ще багато зробити, адже сучасні, більш жорсткі вимоги поширюються практично на всі аспекти функціонування лабораторій, включаючи процеси документообігу, забезпечення належної інфраструктури, підтримку відповідного рівня компетентності персоналу. Крім того, вимоги належної практики для фармацевтичних лабораторій з контролю якості (good practices for pharmaceutical quality control laboratories, GPCL) поширюються і на такі специфічні аспекти, як валідація аналітичних методик та кваліфікація лабораторного обладнання. Із дотриманням саме цих вимог у вітчизняних лабораторіях виникає більшість проблем.

За вимогами GPCL в лабораторіях повинні проводитись регулярні калібрування, верифікація і кваліфікація всього обладнання, інструментів та інших пристроїв, які використовуються для вимірювання фізичних властивостей речовин відповідно до попередньо затверджених планів. Обладнання лабораторій повинне пройти кваліфікацію встановлення, кваліфікацію функціонування та кваліфікацію придатності. Також необхідно встановити спеціальні процедури для кожного типу обладнання, інструментів та інших пристроїв, беручи до уваги інтенсивність їх використання, регулярність верифікації та калібрування відповідно до розроблених СОП.

Враховуючи ці та інші сучасні вимоги до діяльності лабораторій фармацевтичного профілю, можна сказати, що поява деяких нових положень регуляторних актів ставить перед керівництвом і персоналом вітчизняних лабораторій досить серйозні задачі. Ці задачі умовно можна розділити на дві групи: пов'язані з системою управління якістю лабораторії; пов'язані з деякими технічними аспектами (насамперед – з кваліфікацією обладнання, що застосовується для тестування зразків).

Якщо першу задачу можна розв'язати організаційно за допомогою додаткового навчання персоналу, то другу проблему вирішити більш складно, адже матеріальна база українських державних лабораторій далека до ідеалу.

На нашу думку, проблеми з належним обігом вимірювального обладнання заслуговують на окремий розгляд, для чого, перш за все, слід проаналізувати вимоги щодо кваліфікації лабораторного обладнання на загальному рівні.

Одним з головних елементів організації тестування фармацевтичної продукції та управління якістю цих робіт є система контролю вимірювань. У свою чергу, основним завданням такої системи є отримання достовірних результатів при проведенні аналітичних робіт. Безумовно, такі результати можуть бути одержані тільки при використанні лабораторного обладнання,

яке має необхідні технічні (експлуатаційні) властивості та метрологічні характеристики, правильно налагоджене і функціонує. Отже, основною метою кваліфікації лабораторного обладнання є одержання впевненості у правильності проведених вимірювань і достовірності їх результатів

У даний час у діяльності вітчизняних лабораторій ще не склалась усталена результативна практика проведення кваліфікації вимірювального обладнання, однак необхідність цього абсолютно зрозуміла, особливо з точки зору осіб, що несуть відповідальність за якість аналітичних результатів. На сьогодні концепція кваліфікації лабораторного обладнання – це питання, що активно й широко обговорюється як серед виробників, так і на рівні закладів з контролю якості фармацевтичної продукції.

Вказівки про необхідність проведення кваліфікації лабораторного обладнання відбиті у Технічних звітах BOOЗ (WHO Technical Report Series), де зазначається, що в лабораторіях кваліфікація вимагається для:

- ваг;
- хроматографічного обладнання (HPLC, HPTLC, GC, TLC);
- апаратури для визначення розчинності і розпадання твердих лікарських форм;
- титратора за Фішером;
- апаратури для визначення точки плавлення, точки замерзання;
- холодильників;
- інкубаторів;
- сушильних шаф;
- рН-метрів;
- поляриметрів;
- рефрактометрів;
- спектрофотометрів UV/Vis, спектрометрів IR, AA;
- таймерів;
- віскозиметрів;

- волюметричного обладнання тощо.

Для уніфікації термінології і підходів до здійснення кваліфікаційних робіт на міжнародному рівні останнім часом почало широко застосовуватись поняття AIQ (Analytical Instrument Qualification – кваліфікація аналітичного устаткування). AIQ означає документований процес, який дає впевненість у тому, що аналітичне обладнання є придатним для використання в передбачених цілях. AIQ включає певні роботи на етапах вибору, встановлення (інсталяції), налаштування й налагодження (юстування), калібрування тощо. На відміну від терміну «валідація» (що вживається відносно методик (процедур) та програмного забезпечення), термін «кваліфікація» вживається відносно інструментів, обладнання й устаткування.

Належна практика для національних лабораторій з контролю ліків (Good Practices for National Drug Control Laboratories, GPNL) – рекомендації щодо планування, управління, контролю й документування досліджень ліків, які забезпечують отримання надійних і достовірних результатів. Настанова GPNL BOOЗ може вважатися набором критеріїв роботи лабораторії, який забезпечує основу для правильної оцінки результатів і висновків про відповідність якості ЛП вимогам специфікацій. Основний принцип GPNL – гарантування того, що отримані аналітичні дані про наявні на ринку ЛП повинні бути точні, достовірні, доказові та обов'язково задокументовані у вигляді, зрозумілому для будь-якої перевірки. Велика кількість цих рекомендацій також прийнятна для випробування ЛП на ФП. Але лабораторії підприємств зазвичай проводять повторні випробування обмеженого асортименту ЛП, у той час як державні лабораторії теоретично мають справу з усіма ліками на ринку і, таким чином, використовують більш широкий набір методів. Досвід багатьох країн демонструє, що аналіз окремих серій препаратів – надто дорога і неефективна форма державного контролю, причому чим більша кількість ЛП знаходиться на ринку країни, тим вона

дорожча. Сьогодні головним інструментом забезпечення якості ліків вважається ретельне дотримання вимог GLP, GCP, GMP, GDP тощо та регулярне інспектування підприємств відповідними уповноваженими органами. За таких умов робота лабораторій значно скорочується (вони контролюють часто не більше 1% серій препаратів на ринку). Згідно з вимогами настанови GPNL уповноважена урядом установа, що регулює обіг ЛП, засновує та утримує лабораторії з контролю якості ЛП, які проводять необхідні випробування та кількісні визначення діючих речовин для підтвердження того, що активні інгредієнти, ексципієнти та фармацевтичні препарати відповідають специфікаціям якості. Правильна оцінка якості зразка ЛП залежить від: надання представницького зразка в лабораторію разом із точною вказівкою, чому необхідні випробування; точно спланованого та пунктуально виконаного аналізу; компетентної оцінки результатів аналізу для визначення відповідності зразка вимогам специфікації. Національна лабораторія з контролю ліків відповідно до вимог GPNL повинна: мати адміністративний і технічний персонал, який наділено повноваженнями та можливостями, необхідними для виконання їх обов'язків; мати план заходів для забезпечення того, що її керівництво та персонал вільні від будь-якого неправомірного внутрішнього і зовнішнього комерційного, фінансового та іншого тиску або конфлікту інтересів, які можуть несприятливо впливати на якість їх роботи; визначити організаційну структуру лабораторії, її місце в будь-якій установчій організації (міністерстві або уповноваженій установі, що регулює обіг ЛП); визначити відповідальність, повноваження та взаємовідносини для всього персоналу, який керує, виконує та перевіряє роботу, що впливає на якість проведення випробувань та/чи калібрувань, валідації та перевірок; забезпечити адекватний нагляд за штатом працівників, включаючи стажерів, особами, добре ознайомленими з методами та процедурами проведення випробувань та/чи калібрування, валідації та перевірки, а також за їх проведенням,

оцінюванням та результатами; мати технічну адміністрацію, яка повністю відповідає за технічну експлуатацію та постачання засобів, необхідних для забезпечення якості лабораторних операцій; здійснювати відповідні процедури з техніки безпеки. Лабораторія повинна мати приміщення відповідного розміру, належні умови роботи (світло, температура тощо). Кімнати або площі для зберігання досліджуваних зразків повинні бути відокремлені від кімнат, де знаходяться системи тестування. Для забезпечення зберігання зразків, архівних зразків, реактивів, лабораторного обладнання і стандартних речовин лабораторія повинна мати окремі приміщення центрального складу. Доступ до архіву має бути обмежений призначеними для цього особами. Застосування навіть найсучаснішого обладнання недостатньо для відповідності лабораторії вимогам належної практики, оскільки для цього необхідні кваліфікований персонал, організація роботи, стандартні операційні процедури і все те, без чого неможливо забезпечити належну якість аналізів ЛП. Стандартні операційні процедури мають охоплювати такі види діяльності: внутрішнє маркування, карантин і зберігання матеріалів; установка і налагодження інструменту і обладнання; монтаж обладнання і його валідація; матеріали для випробувань, опис методів і обладнання, які використовуються; закупівля й отримання матеріалів (зразків ЛП, реактивів, речовин для порівняння тощо); відбір зразків; експлуатація, прибирання приміщень, санітарні заходи, техніка безпеки; калібрування аналітичних приладів; контроль навколишнього середовища; вимоги до кваліфікації, навчання, гігієни персоналу; приготування й контролювання стандартних зразків тощо. Для гарантування безпеки пацієнта контрольні лабораторії повинні мати необхідні права і повноваження, визначені в загальному законодавстві країни щодо ЛП. Результати, які надаються лабораторією, можуть мати адміністративні та правові наслідки. Поняття «державний контроль якості та безпеки ЛП» відоме в усіх країнах із розвиненою державною організаційною структурою

захисту громадян. Головна ідея контролю якості та безпеки ЛПґ спирається на факт, що ЛПґ значною мірою впливають на стан здоров'я й життя великої кількості людей, які повинні бути впевнені в ефективності, якості та безпеці ліків. Споживачі отримують від держави гарантію, що їх здоров'ю не буде завдано шкоди продукцією, яка не контролюється.

Лабораторія фармакопейного аналізу створена і працює в сфері державного контролю якості лікарських засобів з березня 1992 р, наказ № 50 Міністерства охорони здоров'я України від 19 березня 1992 р.

Лабораторія фармакопейного аналізу:

- Група управління якістю;
- Група реєстрації;
- Група хімічних і фізико-хімічних методів аналізу;
- Група біологічних методів аналізу;
- Група віварію.

Лабораторія працює відповідно до вимог ДСТУ ISO / IES 17025: 2006 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій» (за винятком вимог до компетентності калібрувальних лабораторій), рекомендаціями PIC / S PH 2/95 «Рекомендації щодо системи якості для офіційних лабораторій по контролю ліків» і вимогами, які викладені в рекомендаціях ВООЗ «Належна практика для національних лабораторій з контролю лікарських засобів» (WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories, WHO TRS № 957, 2010).

Лабораторія забезпечена засобами вимірювальної техніки і допоміжним обладнанням, необхідними для проведення вимірювань (випробувань), які визначені областю атестації лабораторії в державній метрологічній системі. Засоби вимірювальної техніки та допоміжне обладнання відповідають вимогам експлуатаційної документації та нормативної документації на методи вимірювань (випробувань).

Лабораторія проводить весь комплекс наукових досліджень, пов'язаних з валідацією методів контролю бактеріальних ендотоксинів в готових лікарських препаратах і фармацевтичних субстанціях. Встановлена процедура валідації дозволяє експериментально виявляти чинники (фізико-хімічної або біохімічної природи), які заважають коректному визначенню бактеріальних ендотоксинів, усувати ці фактори і верифікувати розроблений метод ЛАЛ-тесту. В результаті цих робіт розроблена і стандартизована методика, яка дозволяє в умовах фармацевтичного підприємства просто і надійно контролювати продукцію за показником «Бактеріальні ендотоксини». Стадії і обсяг наукових досліджень можуть також включати заміну випробування на пірогени на кроликах випробуванням на бактеріальні ендотоксини, валідацію технологічного процесу, в т. ч. біологічну оцінку процесів депірогенізації (сухожарові стерилізація) з використанням термостабільних ендотоксинів.

Метрологічний нагляд за діяльністю Лабораторії згідно з чинним законодавством здійснює територіальний орган Держспоживстандарту України (ДП «Харківстандартметрологія»).

Лабораторія атестована в Державній службі України з лікарських засобів (в даний час $\frac{3}{4}$ Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками) на право проведення контролю якості та безпеки лікарських засобів відповідно до галузі атестації. Свідоцтво про атестацію: реєстраційний № 253, діє до 26.06.2018 р.

Основні функції Лабораторії фармакопейного аналізу

1. За дорученням Держлікслужби України здійснює державний контроль якості лікарських засобів, що знаходяться на ринку України, та надає висновки про відповідність якості лікарських засобів вимогам відповідних монографій фармакопеї або діючих методів контролю якості (МКК).

2. Проводить в установленому порядку передреєстраційні дослідження і контроль якості лікарських засобів, які реєструються (перереєстровуються) в Україні.

3. За дорученням Держлікслужби України бере участь в контролі зразків при інспектуванні або ліцензуванні виробництва лікарських засобів.

4. В межах своїх повноважень і за замовленням підприємств і організацій бере участь в роботах по розробці і стандартизації вимог до якості вітчизняних та зарубіжних лікарських засобів, які реалізуються або застосовуються в Україні, в тому числі проводить роботи з удосконалення методів вимірювань (випробувань) та науково-дослідні роботи з питань стандартизації контролю якості лікарських засобів (збір, аналіз і систематизація інформації щодо методів контролю якості, розробка нових і вдосконалення існуючих методик аналізу лікарських засобів і розробка аналітичних нормативних документів).

5. Надає висновки щодо проектів аналітичних документів на реактиви та інші засоби, що використовуються при аналізі і виробництві лікарських засобів.

6. Контролює та надає висновки про якість фармацевтичних субстанцій та допоміжних речовин, що використовуються для виготовлення лікарських засобів в Україні.

7. Проводить на договірних засадах роботи по підвищенню кваліфікації фахівців аналітичних лабораторій лікарських засобів, і навчання з освоєння методів контролю якості.

Перелік рекомендованих лабораторій, уповноважених Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, на проведення робіт з контролю якості лікарських засобів:

1. ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції», м. Київ та філій в м. Дніпро та м. Львів;

2. Лабораторія фармакопейного аналізу ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»;

3. Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості лікарських засобів ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва Національної академії медичних наук України»;

4. ТЗОВ «ТЕХНОЛАБ»;

5. Державна лабораторія з контролю якості лікарських засобів ДУ «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України»;

6. Лабораторія з контролю якості медичних імунобіологічних препаратів ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

7. Лабораторія фармацевтичного аналізу ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»;

8. Відділ фармакопейного контролю якості ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»;

9. Державна науково-дослідна лабораторія з контролю якості лікарських засобів Національного фармацевтичного університету;

10. Лабораторія з контролю якості біологічних препаратів Інституту мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного Національної академії наук України.

Також існують атестовані Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками лабораторії кількість яких нараховує близько 89 в різних куточках України

ДП «Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції»

Центральна лабораторія була створена в 1998 р. як офіційна лабораторія для здійснення аналізу якості лікарських засобів на ринку України. Крім безпосереднього проведення лабораторних випробувань

отримане доручення здійснювати консультативну і методологічну діяльність для всіх обласних лабораторій. Завдяки першим СОПам (стандартним операційним процедурам) з методів аналізу і із загальних організаційних процедур діяльності, які були написані в Центральній лабораторії та які стали зразком для всіх інших територіальних контрольно-аналітичних лабораторій, були створені основи системи забезпечення якості робіт для гарантування достовірності отриманих результатів. Саме спеціалісти Центральної лабораторії на початку 2000-х років проводили першу атестацію цих лабораторій на відповідність вимогам Належної практики для лабораторій відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Центральна лабораторія першою із контрольно-аналітичних лабораторій України була атестована Державною службою з лікарських засобів і виробів медичного призначення на право проведення аналізу якості ліків згідно Порядку проведення галузевої атестації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 14.01.2004 № 10, який розроблений з урахуванням ДСТУ ISO/IEC 17025-2001 "Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій", рекомендацій Конвенції фармацевтичних інспекцій (PIC/S) PN 2/95 "Рекомендації по системі якості для офіціальних лабораторій по контролю ліків", рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) "Належна практика для національних лабораторій з контролю лікарських засобів" (WHO TRS N 902, 2002).

Сфера діяльності Центральної лабораторії поширюється на здійснення аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції (крім радіо-фармацевтичних препаратів і препаратів, які містять I і II класу небезпеки) за основними фізико-хімічними та мікробіологічними показниками у відповідності з вимогами провідних фармакопей світу (EP, BP, USP), Державної Фармакопеї України (ДФУ) та нормативної документації виробників, а саме:

- за розпорядженням державних регуляторних органів України – державний контроль;
- за направленням ДП «Державного експертного центру МОЗ України» - (апробація методик);
- за направленням інших державних органів (СБУ, прокуратура та ін.) – аналіз за зверненням замовника.

За час своєї діяльності Центральна лабораторія проходила періодичні атестації/акредитації різними національними органами:

- Міністерство охорони здоров'я України (2000 р., 2005 р.);
- Державна служба лікарських засобів і виробів медичного призначення (2004 р., 2007 р.);
- ДП «Укрметртестстандарт» (2010 р., 2013 р.);
- Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів МОЗ України (2010 р.);
- Державна служба України з лікарських засобів (2013 р.).

На виконання доручення Міністра охорони здоров'я України стосовно створення в Україні сучасної лабораторії по контролю за якістю лікарських засобів, яка була б атестована та сертифікована відповідно до Міжнародних вимог, Центральна лабораторія звернулась до ВООЗ з заявкою на участь в програмі прекваліфікації лабораторій, та успішно пройшла інспекторську перевірку 15-16 грудня 2009 р. і була визнана як такою, що відповідає вимогам Належної практики для національних фармацевтичних контрольних лабораторій та була включена в перелік прекваліфікованих лабораторій по контролю якості ліків. Через 3 роки Лабораторія пройшла повторну інспекцію ВООЗ і підтвердила статус прекваліфікованої лабораторії.

Крім того, в 2010 р. Центральна лабораторія звернулась до Європейського директорату з контролю якості медичної продукції та охорони здоров'я (далі – EDQM) з питанням щодо можливості проведення атестації і входження до Загальноєвропейської мережі офіційних медичних

контрольних лабораторій (OMCL). Через рік активної підготовки лабораторія успішно пройшла взаємний об'єднаний аудит (MJA) на відповідність вимогам ISO/IEC 17025 та спеціальних керівництв: Guidelines OMCL і була прийнята в Загальноєвропейську мережу офіційних контрольних лабораторій на правах асоційованого члена. Після приєднання України до Конвенції про розробку Європейської фармакопеї з березня 2013 р. Центральна лабораторія автоматично стала повноправним членом мережі OMCL.

Програма професійного тестування

Програма професійного тестування (ППТ) – це процедура зовнішнього незалежного оцінювання технічної компетентності випробувальних лабораторій шляхом порівняння результатів, отриманих у міжлабораторних випробуваннях тестових зразків.

Вимогою міжнародного стандарту ISO 17025 «Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій» є участь лабораторії в міжлабораторних порівняльних випробуваннях.

Цього ж вимагають і документи, що регламентують діяльність самих органів з акредитації, наприклад, – ISO 17011. В Керівництві ВООЗ з Належної практики лабораторій контролю якості фармацевтичної продукції також зазначено (розділ «Система управління якістю»), що в «Керівництві лабораторії з контролю якості має бути прописана процедура участі в Програмах професійного тестування ». Такі вказівки містять і національні вимоги до атестації лабораторій.

Часто метою участі лабораторії в ППТ є самоконтроль роботи лабораторії, виявлення систематичних помилок, отримання об'єктивних даних про якість проведених аналізів, удосконалення на основі отриманої інформації окремих процедур. І, нарешті, навчання співробітників, визначення напрямків, за якими буде підвищувати свою кваліфікацію персонал лабораторії. Всю цю інформацію лабораторія може отримати, беручи участь у відповідних програмах тестування.

У світовій фармацевтичній галузі найбільш відомими є Програми (схеми) професійного тестування Європейського директорату з якості (PTS EDQM), Міжнародної федерації фармацевтів (PTP FIP-LMCS), а також ВООЗ (EQAAS).

З якими проблемами стикаються наші лабораторії, беручи участь в цих зарубіжних програмах? Це проблеми збереження тестових зразків при транспортуванні і часто тривалому процесі митного оформлення, мовний бар'єр – всю інформацію треба правильно зрозуміти, інтерпретувати, викласти. Вартість доставки зразків іноді порівнянна з вартістю участі в самій програмі, яка також не маленька. Зарубіжні партнери не завжди в курсі того, як оснащені наші лабораторії, часто в програму включаються методи з використанням дорогих приладів, яких немає в національних лабораторіях такого рівня.

Альтернативою в такій ситуації можуть стати національні ППТ.С 2001 року в фармацевтичній галузі України діє Програма професійного тестування лабораторій контролю якості лікарських засобів, до речі, єдина на території країн ближнього зарубіжжя. ДП «Фармакопейний центр» бере участь в розробці цієї програми, починаючи з 3-го раунду, а з 2007 року він акредитований як офіційний координатор програм міжлабораторних порівняльних випробувань в системі Держстандарту. У 2015 році Система управління якістю на надання послуг з розробки та впровадження Програми професійного тестування лабораторій фармацевтичної галузі сертифікована на відповідність вимогам ДСТУ ISO 9001: 2009 Сертифікат ISO від 11.03.2015 р № UA2.003.08911-15.

Концепція ППТ

Для того щоб програма тестування відповідала своєму призначенню і відображала стан справ в лабораторіях фармацевтичної галузі, була розроблена концепція ППТ, яка враховує методичні та організаційні особливості роботи лабораторій контролю якості лікарських засобів в

Україні. В рамках даної концепції визначені критерії вибору методів тестування, тестових зразків (ТЗ), підходи до атестації цих зразків і критерії оцінювання результатів учасників.

Основним критерієм вибору методу тестування є надання можливості лабораторіям взяти участь в ППТ, незалежно від рівня і області акредитації. Тобто, ми намагаємося вибирати для тестування і ті методи, які широко представлені в області акредитації лабораторій, і ті, які вимагають більш складного устаткування, і тому не так широко використовуються.

Критерії вибір тестових зразків

Найбільш важливим моментом є інформативність ТЗ. Якщо, припустимо, ми даємо зразок на визначення домішок, бажано, щоб у ньому містилися ці домішки на рівні, регламентованому в методиці або вище, інакше як ми зможемо їх оцінити? ТЗ повинен відповідати вимогам до невизначеності приписного значення, для нього важливі також стабільність, однорідність, доступність, безпеку, можливість транспортування.

Оцінювання результатів тестування

Оцінювання результатів (задовільні / незадовільні) в ППТ відбувається виходячи з реальних завдань лабораторії з контролю якості ЛЗ – оцінити відповідність тестового зразка вимогам, що регламентуються. Так, наприклад, результати тестування для методик кількісного визначення оцінюються наступним чином:

- Відхилення результатів учасників від приписного значення має бути незначним у порівнянні з допусками вмісту аналізованої величини.

В основі оцінювання результатів тестування за якісними показниками лежить наступний принцип:

- Висновки учасника про якість ЛЗ повинні відповідати висновків, отриманим при атестації ТО.

Крім того, оцінюється дотримання вимог ДФУ і принципів прийнятої аналітичної практики при отриманні учасниками результатів тестування.

При такому підході ППТ може поєднувати відразу кілька функцій. З одного боку – це зовнішній контроль якості результатів вимірювань, тобто, надання учасникам об'єктивної оцінки якості отриманих ними результатів для подальшого удосконалення якості випробувань, а також гарантія надання суспільству достовірних даних про якість лікарських засобів. З іншого боку, з огляду на те, що в рамках Програми чимала (статистично представницька) кількість лабораторій виконують аналіз одним методом, за чітко визначеною процедурою, дане тестування можна розглядати, як великий міжлабораторний експеримент. Таким чином, ППТ надає можливість перевірити професійну придатність всієї національної системи контролю якості ЛЗ в цілому, виявити проблеми у виконанні методик аналізу та ввести відповідні зміни в ДФУ.

Впровадження ППТ в Україні

З 2001 року в Україні проведено 13 раундів ППТ, в кожному з яких брало участь близько 60 лабораторій. Проведено тестування за 19 фармакопейними методами аналізу. В раундах тестування брали участь лабораторії фармацевтичних підприємств і незалежні, приватні лабораторії України, а також країн СНД і Євросоюзу (Грузія, Молдова, Казахстан, Росія, Голландія, Португалія). Учасниками тестування були також територіальні лабораторії Держлікслужби України і національні лабораторії країн СНД (Білорусь, Казахстан, Таджикистан, Узбекистан, Вірменія, Киргизстан).

За роки існування української національної ППТ лабораторій накопичений великий досвід щодо організації і проведення Програми, контролю за отриманням достовірних результатів, їх обробки та аналізу.

Тестовий контроль:

1. Основним критерієм вибору методу тестування:

А. можливість перевірити професійну придатність всієї національної системи контролю якості ЛЗ в цілому, виявити проблеми у виконанні методик аналізу та ввести відповідні зміни в ДФУ

В. надання можливості лабораторіям взяти участь в ПТТ, незалежно від рівня і області акредитації*

С. надання можливості лабораторіям взяти участь в ПТТ, залежно від рівня і області акредитації

Д. висновки учасника про якість ЛЗ повинні відповідати висновків, отриманим при атестації ТО

Е. відхилення результатів учасників від приписного значення має бути незначним у порівнянні з допусками вмісту аналізованої величини

2. На які основні задачі умовно можна розділити лабораторні технології:

А. задачі пов'язані з системою управління якістю лабораторії та задачі пов'язані з деякими технічними аспектами*

В. задачу організації за допомогою додаткового навчання персоналу

С. задачу відхилення результатів учасників від приписного значення має бути незначним у порівнянні з допусками вмісту аналізованої величини

Д. задача контролю за отриманням достовірних результатів, їх обробки та аналізу

Е. задача проблеми у виконанні методик аналізу

3. Результати тестування для методик кількісного визначення оцінюються наступним чином:

А. відхилення результатів учасників від приписного значення має бути незначним у порівнянні з допусками вмісту аналізованої величини*

В. висновки учасника про якість ЛЗ повинні відповідати висновків, отриманим при атестації ТО

С. відхилення результатів учасників від приписного значення має бути мінімальним

Д. висновки учасника про якість ЛЗ повинні відповідати протоколам, отриманим ВООЗ

Е. відхилення результатів від приписного значення має дорівнювати вмісту аналізованої величини

4. Процедура зовнішнього незалежного оцінювання технічної компетентності випробувальних лабораторій, яка вирішується шляхом порівняння результатів, отриманих у міжлабораторних випробуваннях тестових зразків – це:

- А. програма професійного тестування*
- В. ТО
- С. ЛАЛ – тест
- Д. лабораторні технології
- Е. біосенсор

5. Одним з головних елементів організації тестування фармацевтичної продукції та управління якістю цих робіт є:

- А. система контролю
- В. система контролю вимірювань*
- С. система контролю відпуску
- Д. система контролю визначень
- Е. система контролю обігу

Ситуаційні завдання

Завдання 1.

Як називається аналітичний пристрій, створений на основі окремих видів організмів, комплексів організмів, клітин або виділених з них ферментних систем, а також специфічних біологічних речовин, що використовується для детектування речовин. Має аналітично селективну границю поділу фаз, до якої прилягає датчик, функція якого полягає в передачі взаємодії між поверхнею і визначуваної речовини прямо або через хімічні медіатори?

Біосенсор	ВІРНО
Віскозиметр	НЕВІРНО

Завдання 2.

Монтажна кваліфікація(IQ):	
включає оцінку відповідності установок та монтажу виробничого та дослідницького обладнання. На цій стадії також виробляється ідентифікація обладнання: оцінка документації, марки, видалення, опис, модель, місце і вимоги до інженерних мереж і комунікацій.	ВІРНО
проводиться для підтвердження правильного функціонування лабораторного обладнання, всіх компонентів системи. Після завершення кваліфікованих працівників цього етапу, обладнання та інженерні системи заповнюють відповідну документацію, яка називається протоколом функціонування OQ.	НЕВІРНО

Тема 6. Портативні лабораторії у фармацевтичному аналізі

Мета: детально вивчити, проаналізувати та розібрати портативні лабораторії у фармацевтичному аналізі. Дослідити діяльність портативних лабораторій у фармацевтичному аналізі лікарських засобів.

Питання для контролю знань:

1. Сучасні лабораторні технології
2. Методи випробування сучасних портативних фармацевтичних лабораторій
3. Портативне лабораторне обладнання

Інформаційний матеріал

Сучасні лабораторні технології

Сучасні лабораторні технології виконуються в усіх сферах діяльності людини, й у першу чергу – в медицині, харчуванні та екології, фармації. Існує безліч методів лабораторних досліджень. Навіть для визначення однієї з властивостей об'єкта дослідження можливе використання понад 10 різних методик. У такій великій кількості складно зорієнтуватися навіть фахівцю.

Поряд із цим із кожним роком з'являються нові методи лабораторних досліджень, які удосконалюють існуючі, дозволяють отримати точніші результати. Відносно нові технології досліджень – використання апаратних комплексних аналізаторів, які дозволяють із високою точністю за короткий час визначити декілька параметрів.

За рівнем якості всі лабораторні дослідження поділяються на групи: дефінітивні методики, референтні методики I рівня, референтні методики II рівня, рутинні методики.

Дефінітивні методики, які не мають джерел помилок, є особливо точними та значно дорожчими. Референтні методики I рівня, правильність і ймовірність яких оцінюється за дефінітивним дослідженням із можливою аналітичною помилкою в межах 5 %. Референтні методики II рівня, які

здійснені за рахунок ретельного виконання всіх етапів дослідження з можливою аналітичною помилкою в межах 1 %. Рутинні методики лабораторних досліджень передбачають перелік відомих відхилень, точно встановлених величин і ряд можливих відхилень із невідомими нез'ясованими варіантами величин. Таким чином, методики визначення контролю якості лабораторних досліджень характеризуються за надійністю визначення лабораторної інформації. Відділи які входять до сучасних лабораторій фармацевтичного аналізу налічують: відділ хімічних методів, відділ фізико-хімічних методів, відділ мікробіологічних методів та активності антибіотиків, сектор забезпечення якості, організаційний відділ.

Лікарські форми, що можуть аналізуватись в Лабораторіях фармацевтичного аналізу:

вушні ЛЗ; гранули; капсули; ЛЗ для вагінального застосування; ЛЗ для зрошення; ЛЗ для інгаляції; ЛЗ для парентерального застосування; ЛЗ для ректального застосування; ЛЗ, що знаходяться під тиском; м'які ЛЗ для зовнішнього застосування; назальні ЛЗ; екстракти; оромукозні ЛЗ; очні ЛЗ; піни медичні; пластири трансдермальні; порошки для зовнішнього застосування; порошки для орального застосування; рідкі ЛЗ для зовнішнього застосування; рідкі ЛЗ для орального застосування; таблетки; ефірні олії; лікарські рослинні засоби; лікарська рослинна сировина; лікарські рослинні чаї; рослинні жирні олії; субстанції; біологічні ЛЗ.

Розвитком СПА стала їх мініатюризація. У 1989 г Андреасом Манцем та співробітниками була запропонована концепція створення нових приладів – *«мікроаналітичних систем»* (МАС, англomовна аббревіатура μ -TAS – *micro-Total Analysis System*). Сутність концепції зводилася до інтегрування усіх стадій аналітичного циклу на мікрочіпі з розгалуженою системою каналів, в яких повинні здійснюватися попередня підготовка проби, розділення та подальше детектування.

Створення аналітичних мініприладів зумовлено необхідністю отримання результатів на місці відбору проб в реальному масштабі часу для наступного їх використання у разі прийняття оперативних рішень. Крім того, такі прилади мають переваги за рахунок меншої ваги, габаритів, витрати електроенергії та реактивів у порівнянні з їх традиційними аналогами.

Масове впровадження *мікро-та нанотехнологій* в аналітичне приладобудування здійснюється завдяки масштабним державним та приватним капіталовкладенням (в основному фармакологічних та медичних концернів, військових відомств і так далі). Оскільки складовою аналітичних приладів є електронні компоненти, елементи механіки, оптики, програмно-математичне забезпечення і тому подібне, то мініатюризація аналітичних приладів є відображенням загальної тенденції розвитку електронних та інформаційних технологій.

Разом зі зменшенням розмірів аналітичних приладів та пристроїв слід відмітити появу нових методів, до яких відносяться: *мікрорідинна екстракція* (МРЕ), *твердофазна мікроекстракція* (ТФМЕ), мікроваріант високоефективної рідинної хроматографії (мікро-ВЕРХ), мембранні методи.

Із розвитком аналітичних приладів ускладнюються алгоритми обробки результатів вимірювань, висуваються підвищені вимоги до програмно-математичного забезпечення, виникає необхідність оперативного прийняття рішень. У деяких приладах оцінка результатів аналізу здійснюється на підставі експертних оцінок, здійснюється класифікація результатів і т.д. Все це виявляє нову тенденцію розвитку приладобудування – *інтелектуалізацію*.

До появи концепцій СПА та МАС мініатюризація ряду аналітичних приладів йшла шляхом створення сенсорних систем. Широке розповсюдження такий підхід отримав в області електрохімічних методів аналізу, де було створено перші хімічні сенсори.

На теперішній час з'явилися англomовні терміни, що відображають процес розповсюдження мініатюаризації обладнання та приладів в інші

області науки. Можна говорити про формування нової концепції здійснення на підкладці, площа якої складає декілька квадратних сантиметрів, повного циклу операцій, пов'язаних з реалізацією, наприклад, багатостадійного хімічного та біологічного аналізів або органічного/неорганічного синтезу. Пристрої, що дозволяють здійснити подібні операції, отримали назву *мікрофлюїдні системи (МФС, англomовна аббревіатура MFS – Micro Fluidic Systems)* та *лабораторія на чипі (LOC – Lab-on-a-Chip)*. Розробка інтегрованих мікрочіпових платформ з мікроекстракторами, мікрореакторами, мікронасосами, мікрозмішувачами, мікроклапанами, мікротеплообмінниками, мікродатчиками, а нaсьогодення і з нанорозмірними функціональними елементами, відкриває перспективи для таких галузей, як *комбінаторна* та *синтетична хімія*, *геноміка*, *високопродуктивний скринінг (High Throughput Screening Systems)*, що використовується при створенні нових лікарських препаратів та багато інших.

Перелік методів випробування, з використанням яких можуть проводитись дослідження у сучасних портативних фармацевтичних лабораторіях

Визначення прозорості і ступеня каламутності рідин, визначення ступеня забарвлення рідин, потенціометричне визначення рН, відносна густина, показник заломлення (індекс рефракції), оптичне обертання, в'язкість, метод капілярної віскозиметрії, метод ротаційної віскозиметрії, температура плавлення – капілярний метод, відкритий капілярний метод, інструментальний метод, потенціометричне титрування, атомно-емісійна спекторметрія, атомно-абсорбційна спекторметрія, абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях, тонкошарова хроматографія, газова хроматографія, рідинна хроматографія, ексклюзивна хроматографія, втрата в масі при висушуванні, питома електропровідність, молекулярно-масовий розподіл декстринів, титрування у неводних розчинниках, реакції

ідентифікації на іони і функціональні групи, ідентифікація жирних олій методом тонкошарової хроматографії, визначення запаху, випробування на граничний вміст домішок, сторонні олії у жирних оліях методом тонкошарової хроматографії, сторонні олії у жирних оліях методом газової хроматографії, ідентифікація залишкових розчинників і контроль їх кількостей і це тільки невелика частина методів випробування,

Основні завдання Лабораторій фармацевтичного аналізу, лабораторій портативного фармацевтичного аналізу (ДП «Державний експертний центр МОЗ України» єздійснення в порядку, передбаченому чинним законодавством України:

- лабораторних випробувань лікарських засобів, поданих на реєстрацію, з метою підтвердження відтворюваності методів контролю якості, запропонованих заявником, за направленням Центру (здійснення контролю якості зразків лікарських засобів та оцінки відтворюваності методів контролю якості лікарських засобів, наведених у реєстраційних матеріалах);

- контролю якості зразків лікарських засобів, направлених Центром для проведення клінічних випробувань, які реєструватимуться в Україні;

- порівняльних досліджень антимікробної активності зразків лікарських засобів за направленням Центру;

- контролю якості зразків лікарських засобів, за направленням Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками або інших державних установ та організацій та проведення міжлабораторного (в тому числі арбітражного) та державного контролю якості зразків лікарських засобів за направленням уповноважених органів;

- контролю якості або порівняльних досліджень антимікробної активності зразків готових лікарських засобів (в тому числі продукції inbulk), субстанцій (діючих та допоміжних речовин) та проміжної продукції, що використовуються для виробництва лікарських засобів, та апробації методів

контролю якості лікарських засобів (далі – ЛЗ) за замовленням юридичних та фізичних осіб.

Портативне лабораторне обладнання

Територіальні органи Держлікслужби мають намір придбати та запровадити портативні міні-лабораторії, портативні спектрофотометри з можливістю виконання експрес-аналізів ліків безпосередньо в аптеці.

Зокрема, Американська компанія Stratio розробила мобільний спектрометр LinkSquare. Розробники позиціонують гаджет як пристрій для визначення складу різноманітних матеріалів, виявлення неякісних продуктів харчування або підроблених лікарських засобів. LinkSquare – це інфрачервоний спектрометр, який підключається до мобільного телефону та порівнює результати аналізу зразка із записами, що є в базі. Представники компанії продемонстрували здатність приладу відрізнити справжню таблетку віагри від підробленої. Також, за словами спеціалістів Stratio, вони працюють і над аналізом інших препаратів.

У майбутньому компанія планує випустити комплект засобів для розробників сторонніх програм, що працюють зі спектрометром, а найближчим часом Stratio запустить у продаж першу партію LinkSquare.

У багатьох країнах Європи, відповідно у працівників органів контролю є пересувні міні-експрес-лабораторії, які розміщені в автомобілях, і можуть за день відвідати декілька аптек та провести експрес-дослідження одразу на місці без розкриття упаковок лікарських засобів.

В Україні створений проект SpectralLibrary у якого є портативне лабораторне обладнання й за допомогою якого можа здійснити стандартизацію: ІЧ-спектрометри, рентген-флуориметри, Раман-спектрометри, ІЧ-спектрометри з перетворенням Фур'є, мікроскоп з ІЧ-спектрометром, а також портативний газовий хроматограф. Враховуючи особливості умов роботи портативної лабораторії, потрібно здійснити мінімальну пробопідготовку сировини (приготування водних та водно-

спиртових витяжок). Визначено, що портативні методи аналізу є можливі для здійснення первинної ідентифікації сировини та встановлення її тотожності, що є особливо важливим при контролі якості подрібнених на порошок зразків.

Для прикладу використання портативного обладнання можна зазначити, що зараз під час дослідження все більш активно використовують новий пристрій, призначений для швидкої ідентифікації сировини – це портативний раманівський спектрофотометр TruScan (рис. 1) – альтернатива ІЧ-спектрофотометру. Він дозволяє порівняти зразок із стандартом, при цьому результат може бути отриманий за секунди безпосередньо на місці вимірювання крізь упаковку, що зменшує витрати часу на відбір зразків та значно пришвидшує процедури контролю та ідентифікації. Інформація для порівняння: для аналізу одного зразку за допомогою ІЧ-спектрофотометра необхідно приблизно 5-6 хвилин (час на зважування зразка, розтирання його, формування пелети та власне порівняння зі стандартом).

Для оптимізації часу при вхідному контролі сировини доцільно використання портативного раманівського спектрофотометра замість ІЧ-спектрофотометра. Також бажано ввести маркування зразків для відбору за допомогою QR-кодів. Це дозволить виключити людський фактор помилки і, як наслідок, зменшити навантаженість персоналу, а отже, підвищити продуктивність праці

Аналіз *on-site* здійснюється майже або точно в режимі реального часу; це дозволяє без зволікань розпочати дії по знешкодженню джерел та/або наслідків аварій, не очікуючи проведення аналізу в лабораторії. Роль стаціонарної лабораторії повинна зменшуватись, а значення аналізу *on-site* – зростати. «Польові» аналітичні методи стають життєво важливими. Наприклад, в американському Агентстві з охорони навколишнього середовища є документи, що описують подібні методи – EPA-542-R-97-011

та інші. Отримав розповсюдження слоган: «Перенесення інформації замість перенесення проб (From Sample Transfer to Information Transfer).

Суттєво, що успіхи аналітичної хімії, аналітичного приладобудування та суміжних галузей забезпечують можливості такого аналізу, а в ряді випадків роблять його вельми ефективним. Для аналізу *on-site* можна використовувати засоби декількох груп, поміж якими немає жорсткої межі.

Створюються *рухомі лабораторії*, які розміщуються на потягах, кораблях або в автомобілях. У таких лабораторіях використовуються аналітичні прилади та методики аналізу практично такі ж самі, як і в стаціонарних лабораторіях. У ряді випадків прилади конструюють більш стійкими до вібрації, пилу, переводять на живлення від акумуляторів та батарей. Подібні лабораторії на автомобілях випускають декілька фірм. У Санкт-Петербурзі створено лабораторію на катері, в Москві – на автомобілі, а також спроектовано у варіанті літаку для аналізу аерозолей. У США мобільні лабораторії здає в оренду фірма «On-site Instruments, Inc.».

Більш масовий позалабораторний аналіз забезпечується *портативними приладами та мініаналізаторами*. В цих приладах зазвичай методика «защита» в конструкції та не змінюється, іноді не потрібний відбір проби. Існують мініфотометри та мінірефлектометри, переносні прилади для РФА, портативні газові та рідинні хроматографи, прилади, що призначені для багатокомпонентного аналізу. Мініаналізатори дуже прості у використанні, робота з ними не вимагає високої кваліфікації, ці прилади часто не потребують градування та додаткової методики.

Простими та перспективними є група «найпростіших» портативних засобів контролю – так звані *польові «експрес-аналізатори»* – засоби, за допомогою яких можливе швидке та просте виявлення та/або первинне визначення аналіту у воді та водних розчинах. Типовим прикладом таких відносно простих портативних засобів можуть служити *переносні лабораторії*, що дозволяють експресно (за декілька хвилин) виявити більше

ніж 10 забруднюючих речовин (NO_3^- , NO_2^- , S^{2-} , активне вугілля, Cr(VI) , Fe(II) , Fe(III) , Cu(II) , Ni(II) та ін.) та напівкількісно їх визначити за кольоровими шкалами – еталонами. До допоміжної комплектації входить переносний фотометр КФК-5М або польовий колориметр МКМФ-02Е, і при цьому можливе кількісне визначення до 26 показників. В основному ці засоби орієнтовані на контроль показників забруднення природного походження (pH , жорсткість, K^+ , Fe , Mn , NH_4^+ , NO_3^- , CO_3^{2-} , HCO_3^- , SO_4^{2-} , Cl^- , F^- та ін.), хоча перевищення деяких цих показників є ознакою техногенного забруднення. Крім того, результати вимірювань та їх точність зазвичай складають 50 – 100 %.

Для контролю *води та рідких середовищ* розроблено *автоматизовані системи* на основі вимірювальних приладів *проточно-інжекційного типу*, наприклад, WATERLAB 2000 M/S (фірма «SERES», Франція). Ці засоби в основному призначені для проведення експрес-аналізу *on-line* з метою виявлення чинника і місця перевищення норм ГДК як по природних компонентах (наприклад, залізо розчинене, соли жорсткості та ін.), так і по забрудненнях антропогенного характеру (передусім, штучно синтезовані органічні речовини, водорозчинні форми токсичних важких металів і т. д.).

Найбільш складною при створенні СПА є інтегрування в систему пристроїв для відбору і підготовки проби. На сьогодні існують два підходи до вирішення цієї проблеми. Перший з них базується на використанні *гнучких роботизованих систем*, які механічно копіюють дії оператора-аналітика. Основним недоліком роботизованих систем пробопідготовки є ускладнення конструкції приладів, що призводить до збільшення вартості апаратури. Інший підхід заснований на методах з використанням проточних систем, зокрема: проточно-інжекційного аналізу та його аналогів, хроматографії та електрокінетичних методів. Слід відмітити поєднання проточних систем із плинною у часі мас-спектрометрією (*time-of-flight mass spectrometry*) та спектрометрією іонної рухливості.

На особливу увагу заслуговують *сенсори* на основі графітових електродів, модифікованих мікрокількостями сполук ртуті, що виключає використання металевої ртуті та попадання її іонів в аналізований розчин. За своїми аналітичними характеристиками такі сенсори практично не відрізняються від загальновідомих, покритих заздалегідь ртуттю або працюючих в режимі *in situ* (в місці знаходження). Сенсори на основі товстоплівкових графітових разових електродів можна застосовувати як в лабораторних, так і в польових умовах в комплекті з портативними приладами. Ці сенсори дозволяють проводити аналіз високомінералізованих вод без відділення матриці з межею виявлення по важких металах 0,5 мкг/л, а в окремих випадках до 0,1 мкг/л. Для аналізу використовують малий об'єм проби, реєстрації сигналу не заважає кисень, розчинений в пробі. Істотними достоїнствами сенсорів є електрохімічна регенерація поверхні електроду, а також низька вартість. Розроблені сенсори та устаткування універсальні, їх можна використовувати для екологічного контролю, в біології, медицині, для аналізу харчових продуктів, в гідрохімії та для контролю технологічних процесів.

Розроблено портативні прилади, що базуються на *електрохімічному аналізі*. Вольтамперометричний аналізатор «Екотест-ВА» (Еконікс», м. Москва) – це сучасний портативний багатофункціональний прилад для проведення кількісного та якісного аналізу, а також різних електрохімічних досліджень та є економічною альтернативою таким методам аналізу як ААС та ІСР. Він призначений для виміру мікрокількостей важких металів, токсичних органічних та неорганічних речовин на рівні значень ГДК і нижче в питних, природних, стічних, морських водах, харчових продуктах і продовольчій сировині, кормах, напоях, ґрунтах, в повітрі робочої зони, лікарських препаратах та в інших об'єктах аналізу методами полярографії і вольтамперометрії. Це ціла вольтамперометрична електродна система в єдиному корпусі. Усі електроди (робочий, допоміжний та електрод

порівняння) розташовані в одній площині на торці датчика («3 в 1»). Для контролю кислотності водного середовища розроблено портативний мікропроцесорний рН-метр HI-991002 з датчиком «4 в 1» («HANNA», Німеччина). Кондуктометр SG7 з датчиком InLab737IP67 («METTLER TOLEDO», Швейцарія) призначений для аналізу технологічних розчинів, очищених вод в лабораторії та на виробництві. Кондуктометр дозволяє проводити вимірювання за стандартами GLP та USP.

Тестовий контроль:

1. Референтні методики II рівня, які здійснені за рахунок ретельного виконання всіх етапів дослідження мають аналітичною помилкою в межах:

- A. 1 %*
- B. 5 %
- C. 10 %
- D. 15 %
- E. 1-5 %

2. Замість якого приладу для оптимізації часу при вхідному контролі сировини доцільно використання портативного раманівського спектрофотометра?

- A. ІЧ-спектрофотометр*
- B. УФ-спектрофотометр
- C. ЯМР-спектрофотометр
- D. ВЕРХ
- E. ГРХ

3. Аналіз, який здійснюється майже або точно в режимі реального часу – це:

- A. Аналіз on-site*
- B. Експрес-аналіз
- C. Аналіз off-side
- D. Тест-аналіз
- E. Люміаналіз

4. Які методи дослідження повинні використовуватися в портативних лабораторіях фармацевтичного аналізу?

- A. Стандартизовані*
- B. Уніфіковані
- C. Рутинні
- D. Дефінітивні
- E. Реферетивні

5. Під час проведення аналізу використовуючи референтні методики I рівня у критеріях яких дозволяється аналітична помилка в межах:

- A. до 5%*
- B. від 5-10%
- C. від 10-15%
- D. від 15-20%
- E. від 20-25%

Тема 7. Зберігання, транспортування та утилізація хімічної продукції

Мета: отримати системні знання про зберігання, транспортування та утилізацію хімічної продукції; вивчити нормативну базу системи забезпечення зберігання, транспортування та утилізації хімічної продукції в фармацевтичній галузі.

Питання для контролю знань:

1. Правила зберігання хімічної продукції у лікувально-профілактичних закладах
2. Утилізація та знищення лікарських засобів
3. Транспортування лікарських засобів

Інформаційний матеріал

Правила зберігання хімічної продукції у лікувально-профілактичних закладах

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», «Про затвердження Положення про Державну службу України з лікарських засобів та контролю за наркотиками» (постанова КМУ від 12 серпня 2015 року № 647), закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності» від 02.03.2015 № 222-VIII розроблені Правила зберігання лікарських засобів. Ці правила регулюється наказом МОЗ України № 610 від 03.04.2018 «Про внесення змін до Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах». Вимоги цих Правил поширюються на всі лікувально-профілактичні заклади (далі - ЛПЗ) незалежно від їх форм власності та підпорядкування. ЛПЗ закуповують і одержують лікарські засоби тільки у суб'єктів господарювання, які мають ліцензію на право провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), а

також придбавають наркотичні засоби, психотропні речовини та прекурсори у суб'єктів господарювання, які мають ліцензію на право провадження господарської діяльності з культивування рослин, переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, затвердженого Кабінетом Міністрів України, розроблення, виробництва, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізації (відпуску), ввезення на територію України, вивезення з території України, використання, знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, включених до зазначеного переліку. Документи, що підтверджують факт купівлі, супровідні документи, що підтверджують якість лікарського засобу, додаються до договору про постачання (для постачальників-резидентів) і зберігаються у ЛПЗ протягом п'яти років. Забороняється медичне використання (застосування) неякісних, фальсифікованих лікарських засобів; лікарських засобів, обіг яких заборонено в Україні; лікарських засобів, незареєстрованих в Україні; лікарських засобів без сертифіката якості серії лікарського засобу; лікарських засобів без висновку про якість ввезених лікарських засобів (для лікарських засобів іноземного виробництва); медичних імунобіологічних препаратів (далі - МІБП) без висновку про відповідність МІБП вимогам державних і міжнародних стандартів; лікарських засобів, термін придатності яких минув; без інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Експлуатація обладнання та приміщень ЛПЗ, призначених для зберігання лікарських засобів, має забезпечувати збереження їх якості протягом усього терміну придатності. У приміщеннях для зберігання лікарських засобів слід підтримувати температуру і вологість повітря, які відповідають вимогам інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Для спостереження за цими параметрами приміщення, де зберігаються лікарські засоби, мають бути забезпечені термометрами і гігрометрами. Холодильне обладнання для зберігання лікарських засобів має

бути оснащено термометрами. Отримані дані щоденно заносять до журналу або картки обліку температури та відносної вологості. Записи про температуру і відносну вологість регулярно перевіряє уповноважена особа. Необхідно забезпечити справність усіх засобів вимірювальної техніки і проводити їх регулярну метрологічну повірку. Приміщення для зберігання мають бути обладнані витяжною вентиляцією, якщо це неможливо - кватирками, фрамугами. Приміщення для зберігання слід забезпечити необхідною кількістю стелажів, шаф, холодильників, піддонів, підтоварників з дотриманням необхідних умов освітлення тощо. Забороняється зберігати лікарські засоби на підлозі. Приміщення ЛПЗ, де зберігаються лікарські засоби, прибирають вологим способом не рідше одного разу на день із використанням дозволених до застосування миючих та дезінфекційних засобів. Лікарські засоби слід зберігати окремо за фармакологічними групами залежно від способу їх введення, з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей, відповідно до вимог інструкції про застосування лікарських засобів. Наркотичні засоби, психотропні речовини та прекурсори зберігають в ЛПЗ відповідно до вимог нормативно-правових актів, які регулюють їх обіг в Україні. Лікарські засоби слід розташовувати на стелажах, у шафах або холодильниках, а за потреби - на піддонах, підтоварниках; отруйні лікарські засоби зберігають у металевій шафі під замком. Лікарські засоби, які закупаються за бюджетні кошти, зберігати на окремій полиці/шафі, з відповідним маркуванням. Лікарські засоби одного найменування та дози під час зберігання розташовують з урахуванням залишкового терміну придатності таким чином, щоб забезпечити першочергове використання лікарських засобів з меншим терміном придатності. У процесі зберігання необхідно постійно проводити суцільний візуальний контроль стану тари, зовнішнього вигляду лікарських засобів та контроль за дотриманням умов зберігання лікарських засобів. У разі пошкодження тари негайно усувають дефекти. Перекладання, переливання в іншу тару, розфасування або

розважування лікарських засобів, заміна їх етикеток в ЛПЗ забороняється. У разі зміни зовнішнього вигляду лікарських засобів та/або виникнення сумніву щодо якості лікарських засобів, уповноважена особа відбирає зразки сумнівних лікарських засобів та направляє їх до територіального органу Держлікслужби за місцем розташування ЛПЗ для проведення лабораторних досліджень якості лікарських засобів разом із супровідними документами. На час проведення таких досліджень, до остаточного вирішення питання про їх якість, серії сумнівних лікарських засобів перебувають у спеціально відведених, чітко визначених, промаркованій карантинній зоні (приміщенні), окремо від іншої продукції, з позначенням «Карантин» із зазначенням причин вилучення з обігу та дати переміщення, підпису уповноваженої особи. До медичного застосування такі лікарські засоби можуть бути повернені тільки після отримання позитивного висновку щодо їх якості від Держлікслужби чи її територіального органу, крім лікарських засобів, термін придатності яких минув. Уповноважена особа, отримавши позитивний висновок щодо якості, повертає лікарські засоби до використання після проведення повторного візуального контролю. Проведення повторної оцінки якості оформлюється письмово. У разі отримання негативного висновку від Держлікслужби чи її територіального органу лікарський засіб знищується згідно з Правилами утилізації, затвердженим наказом МОЗ України № 242 від 24.04.2015.

Вхідний контроль якості лікарських засобів у ЛПЗ здійснює уповноважена особа, призначена наказом керівника ЛПЗ.

Зберігання, транспортування, приймання та облік МІБП здійснюється відповідно до «Порядку забезпечення належних умов зберігання, транспортування, приймання та облік вакцин, анатоксинів та алергенів туберкульозного в Україні», затвердженого наказом МОЗ України від 16.09.2011 № 595. У разі позитивного результату вхідного контролю уповноважена особа дає письмовий висновок щодо можливості використання

(застосування) серій(і) лікарських засобів та передає одержані лікарські засоби для застосування до відділень ЛПЗ або на зберігання. У разі негативного результату вхідного контролю уповноважена особа складає акт про виявлені дефекти, який є підставою для повернення лікарських засобів постачальнику. Копія акта разом із копіями накладної, сертифіката якості серії лікарського засобу, який видає виробник (для імпортованих лікарських засобів - імпортер (виробник або особа, що представляє виробника лікарських засобів на території України), висновку про якість ввезеного в Україну лікарського засобу (для лікарських засобів іноземного виробництва), висновку про відповідність МІБП вимогам державних і міжнародних стандартів (для МІБП) у десятиденний строк (якщо інше не передбачено рішенням Держлікслужби) подається до територіального органу Держлікслужби.

Згідно інтеграції України в європейський простір необхідно звернути уваги до європейських стандартів якості. Критерії якості лікарських засобів встановлені Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) і включає такі обов'язкові елементи, як безпека, ефективність, відповідність вимогам якості. Європейські стандарти якості передбачають виробництво лікарських засобів у відповідності GMP та інших настанов, які регулюють якість та стандартизацію.

До нормативних документів, що регламентують систему забезпечення якості лікарського засобу в Україні відносять настанови з належних практик (GxP), що гармонізовані з відповідними документами ЄС, ВООЗ. Метою GxP є забезпечення якості продукту та відповідності його призначення.

Зберігання лікарських засобів та виробів медичного призначення регулює належна практика зберігання. (GSP)

Належна практика зберігання СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 - ця настанова установлює правила зберігання лікарських засобів при їх виробництві, оптової реалізації (дистрибуції), роздрібній реалізації. Цю

настанову застосовують разом з настановою належної виробничої практики СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 (GMP), належної практики дистрибуції СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 (GDP) та належної аптечної практики (GPP).

Згідно з вимогами Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі ЛЗ зберігання ЛЗ має здійснюватися відповідно до правил належної практики зберігання (GSP). Настанова о належних правилах зберігання доповнює документи шляхом опису спеціальних заходів, які вважаються необхідними для зберігання та транспортування лікарських засобів. Ці правила використовують виробники лікарських засобів, імпортери, оптові постачальники, аптечні заклади, а також використовують для проведення аудита, інспектування і сертифікації організацій, для ліцензування виробництва лікарських засобів. Всі вони обов'язково повинні дотримуватися чинного законодавства.

До основних вимог належної практики зберігання відносяться:

- вимоги до персонала;
- вимоги до приміщення (дезинфекція та уборка, вимоги зберігання, моніторинг вимог зберігання, маркировка лікарських засобів);
- відправка та транспортування;
- повернення товару.

Утилізація та знищення лікарських засобів

Утилізація та знищення лікарських засобів регулюється наказом МОЗ України № 242 від 24.04.2015 р. «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів». Ці Правила визначають загальні вимоги поводження з лікарськими засобами, що не підлягають подальшому використанню, з метою недопущення їх подальшого обігу і попередження негативного впливу на здоров'я людини та навколишнє природне середовище. Ці Правила є обов'язковими для усіх суб'єктів господарювання,

які здійснюють діяльність, пов'язану з обігом лікарських засобів, утилізацією та знешкодженням відходів.

Порядок поводження з лікарськими засобами, що не підлягають подальшому використанню.

Наявність в обігу лікарських засобів, що не підлягають подальшому використанню, встановлюється органами державного контролю та/або посадовими (уповноваженими) особами суб'єктів господарювання у сфері обігу лікарських засобів. Такі лікарські засоби вилучаються з обігу, а факт їх наявності фіксується актом. Забороняється подовження терміну придатності лікарських засобів з будь-яких підстав. Лікарські засоби, обіг яких заборонено розпорядженнями про встановлення заборони обігу лікарських засобів (далі – Розпорядження), виданими органами державного контролю, вилучаються з обігу шляхом, зазначеним у Розпорядженнях. Неякісні лікарські засоби не можуть бути перероблені з метою приведення їх у відповідність до вимог МКЯ (за винятком перемаркування та перепакування). Здійснення операцій із перемаркування та перепакування не стосується лікарських засобів, термін придатності яких минув. Лікарські засоби, що не підлягають подальшому використанню, набувають статусу «відходів» та передаються для утилізації або знешкодження до суб'єктів господарювання, які мають відповідні ліцензії на провадження господарської діяльності у сфері поводження з небезпечними відходами безпосередньо або через постачальників, якщо таке передбачено відповідними договірними умовами. Суб'єкти господарювання, які мають лікарські засоби, що не підлягають подальшому використанню, подають органам державного контролю за місцем провадження діяльності інформацію про передачу таких лікарських засобів на утилізацію або знешкодження. Суб'єкти господарювання, яким були передані для утилізації або знешкодження лікарські засоби, що не підлягають подальшому використанню, щокварталу надсилають до державного органу, який видав ліцензію на провадження

господарської діяльності у сфері поводження з небезпечними відходами, інформацію в паперовому та електронному вигляді про обсяги лікарських засобів, отримані ними для утилізації або знешкодження, та операції, здійснені із зазначеними відходами. У випадку, коли лікарські засоби, що не підлягають подальшому використанню, були отримані шляхом благодійної або гуманітарної допомоги, поводження з ними здійснюється відповідно до «Порядку вивезення за межі України або знищення неякісних та непридатних до споживання товарів (предметів) гуманітарної допомоги», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 28 квітня 2000 року № 728.

Транспортування лікарських засобів

Основоположними законодавчими актами, що регулюють питання транспортування лікарських засобів є Постанова КМ України від 30.11.2016 № 929 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)», настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.12014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» (GDP).

Згідно з Ліцензійними умовами провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), затвердженими постановою КМУ від 30.11.2016 р. № 929, ліцензіат, який провадить діяльність з оптової торгівлі лікарськими засобами, має забезпечувати в тому числі додержання визначених виробником загальних та специфічних умов зберігання ліків на всіх етапах оптової торгівлі, у тому числі під час транспортування. Під час транспортування ліків ліцензіат забезпечує умови зберігання препаратів відповідно до вимог, установлених виробником, а також захист лікарських засобів від ушкодження, фальсифікації та крадіжки, уникнення їх пошкодження

(розливання, розсипання, розбиття). Транспортний засіб для перевезення лікарських засобів має забезпечувати дотримання визначених виробником умов зберігання лікарських засобів і надавати можливість проведення систематичного вологого прибирання з використанням дезінфекційних засобів.

Перевезення ліків, що вимагають особливих температурних умов зберігання, здійснюється тільки спеціально обладнаним транспортом, оснащеним рефрижераторними установками, які обладнуються пристроями для постійного моніторингу температури, або термоконтейнерами.

При будь-якому виді транспорту лікарський засіб захищається від впливу, які можуть погіршити його якість. Необхідно ретельно стежити за експлуатацією та технічним станом транспортних засобів. Обладнання, яке використовують для перевірки температури в транспортних засобах або контейнерах проходить перевірку і техобслуговування не рідше 1 разу на рік.

При транспортуванні лікарських засобів повинна бути проведена картографія температури при репрезентативних умовах, з урахуванням сезонних кліматичних коливань. Контейнери повинні гарантувати захист від зовнішніх впливів і забруднень.

При транспортуванні термолабільних лікарських засобів використовують термоконтейнери, що пройшли відповідну кваліфікацію.

Ліцензіат, який провадить діяльність з оптової торгівлі лікарськими засобами, має забезпечувати у тому числі й дотримання вимог Належної практики дистрибуції та Належної практики зберігання, гармонізованих із законодавством ЄС. Отже, під час здійснення транспортування лікарських засобів слід дотримуватися вимог Настанови «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції. СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014». Згідно з цією настановою система управління якістю ліцензіата має поширюватися на організаційну структуру, процедури, процеси та ресурси, а також усі види діяльності, необхідні для гарантування того, що збережені якість і цілісність поставленої

продукції, та що вона залишалася в межах легального ланцюга постачання під час зберігання та/або транспортування. Під час транспортування лікарських засобів мають бути дотримані умови, які забезпечують збереження їх належної якості, схоронності та цілісності, не допускають попадання на них пилу, атмосферних опадів і впливу сторонніх запахів.

Лікарські засоби під час транспортування захищають від пошкодження упаковки, розливання, забруднення, контамінації іншими ліками або речовинами. Не допускається транспортування лікарських засобів разом з іншими видами вантажу, крім супутніх товарів. Крім того, мають бути письмові методики стосовно експлуатації та технічного обслуговування всіх транспортних засобів і обладнання, що використовуються в процесі дистрибуції, включаючи очищення, заходи безпеки, порядок термінових дій під час поломки транспортного засобу.

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

Під час планування транспортування слід застосовувати підхід, заснований на оцінюванні ризиків.

Не допускається транспортування лікарських засобів транспортом загального користування, яким здійснюється перевезення пасажирів, та у поштових або багажних відправленнях.

Вимоги щодо транспортування лікарських засобів також визначені одним з розділів настанови з належної практики дистрибуції. Так захист ліків від ушкодження, фальсифікації та крадіжки, а також гарантування температурних умов у відповідних межах під час транспортування є обов'язком підприємства з оптової торгівлі, що їх постачає. Незалежно від виду транспорту, має бути можливість довести, що лікарські засоби не знаходилися в умовах, які б могли поставити під загрозу їх якість та цілісність. Якщо транспортування здійснює третя сторона, має бути

контракт, що відповідає вимогам, забезпечуючим якість продукції. Підприємство з оптової торгівлі має інформувати перевізників щодо відповідних умов транспортування, придатних для даного вантажу. виробники ліків здійснюють реалізацію продукції власного виробництва на підставі ліцензії на виробництво лікарських засобів за умови дотримання вимог належної практики дистрибуції, належної практики зберігання, гармонізованих із законодавством ЄС. Таким чином суб'єкти господарювання, що здійснюють діяльність з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі ліками, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) мають забезпечити дотримання відповідних Ліцензійних умов на всіх ділянках ланцюжка виробник-споживач.

Згідно Постанови КМ України від 30.11.2016 № 929 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)» лікарські засоби, що ввозяться на територію України, повинні супроводжуватися сертифікатом якості серії лікарського засобу, виданим виробником. Імпорт неякісних лікарських засобів не дозволяється. Термін придатності лікарських засобів, що ввозяться на територію України, повинен становити не менше половини терміну, визначеного виробником, у разі, коли виробник визначив термін менше одного року, або не менш як шість місяців у разі, коли виробник визначив термін більше одного року.

Суб'єкт господарювання зобов'язаний зберігати сертифікати якості виробника (копії на паперових чи скановані копії на електронних носіях) на серії лікарських засобів, реалізованих суб'єктом господарювання, протягом одного року після закінчення терміну придатності серії лікарського засобу або щонайменше п'ять років (залежно від того, який термін довше). Суб'єкт господарювання забезпечує:

1. Відповідність матеріально-технічної бази, кваліфікації персоналу, а також умов щодо здійснення контролю якості лікарських засобів, що будуть ввозитися на територію України, вимогам нормативних документів щодо імпорту, контролю якості або виробництва лікарських засобів.

2. Дотримання вимог законодавства щодо якості лікарських засобів під час їх ввезення на територію України, контролю якості та оптової торгівлі ними.

3. Наявність уповноваженої особи (уповноважених осіб), яка є відповідальною за видачу дозволу на випуск (реалізацію) серії лікарського засобу.

4. Наявність складських зон, приміщень для прийняття, складування та зберігання, зокрема карантинного зберігання, відбору проб для контролю якості, відпуску лікарських засобів.

Під час провадження діяльності з імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) ліцензіат зобов'язаний ввозити лікарські засоби таким чином, щоб забезпечити їх відповідність призначенню, вимогам реєстраційного досьє та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів.

Для цього повинна бути створена, повністю документована і правильно функціонувати ефективна фармацевтична система якості, яка вимагає участі керівного персоналу та працівників різних підрозділів.

Тестовий контроль:

1. Вкажіть, який вид належної практики пов'язаний як зі зберіганням лікарських засобів, так і з контролем якості лікарських засобів:

- A. GDP
- B. GCP
- C. GMP
- D. GSP*

Е. GLP

2. Згідно наказу МОЗ України № 610 від 03.04.2018 «Про внесення змін до Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах» документи, що підтверджують факт купівлі зберігаються у ЛПЗ протягом:

- А. 5 років*
- В. 3 років
- С. 1 року
- Д. років
- Е. Не зберігаються

3. Що відбувається з лікарськими засобами, які не підлягають подальшому використанню, згідно наказу МОЗ України № 242 від 24.04.2015 р. «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів?»:

- А. Набувають статусу «відходів» та передаються для утилізації або знешкодження*
- В. Повертаються постачальнику
- С. Лікарські засоби реалізуються
- Д. Зберігаються з позначкою « карантин»
- Е. Передає лікарський засіб в територіальний орган Держлікслужби України

4. Як часто проходить техобслуговування обладнання для перевірки температури в контейнерах?

- А. Не рідше 1 разу в квартал
- В. Не рідше 1 разу на рік*
- С. Не рідше 1 разу в місяць
- Д. Не рідше 1 разу у 5 років
- Е. Не рідше 1 разу у 3 роки

5. Настанова «Лікарські засоби.Належна практика дистрибуції» не розповсюджується на:

А. Підприємства, які займаються оптовою торгівлею лікарських засобів

В. Підприємства, які займаються закупівлею та зберіганням лікарських засобів

С. Підприємства, які здійснюють роздрібну торгівлю лікарських засобів*

Д. Установи та підприємства, які здійснюють доклінічні дослідження

Е. Підприємства, які займаються експортом лікарських засобів

Ситуаційне завдання:

В процесі зберігання відбулися зміни зовнішнього віду аерозоля для інгаляцій Сальбутамол, дозований 100 мкг/дозу по 200 доз у балонах №1, виробник ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалз Польща/Франція. Вкажіть дії уповноваженої особи.

Приклад вирішення ситуаційного завдання

Уповноважена особа відбирає зразки сумнівних лікарських засобів та направляє їх до територіального органу Держлікслужби за місцем розташування ЛПЗ для проведення лабораторних досліджень якості лікарських засобів разом із супровідними документами. На час проведення таких досліджень, до остаточного вирішення питання про їх якість, серії сумнівних лікарських засобів перебувають у спеціально відведених, чітко визначених, промаркованій карантинній зоні (приміщенні), окремо від іншої продукції, з позначенням «Карантин» із зазначенням причин вилучення з обігу та дати переміщення, підпису уповноваженої особи. До медичного застосування такі лікарські засоби можуть бути повернені тільки після отримання позитивного висновку щодо їх якості від Держлікслужби чи її територіального органу. Уповноважена особа, отримавши позитивний висновок щодо якості, повертає лікарські засоби до використання після проведення повторного візуального контролю. У разі отримання негативного висновку від Держлікслужби чи її територіального органу лікарський засіб знищується згідно наказу МОЗ України від 24.04.2015 № 242 «Про затвердження правил утилізації та знищення лікарських засобів».

Тема 8. Загальні принципи контролю якості фармацевтичної продукції. Міжнародний досвід контролю якості фармацевтичної продукції на різних етапах реалізації

Питання для контролю знань:

1. Система ефективного контролю якості фармацевтичної продукції
2. Міжнародні стандарти управління якістю лікарських засобів
3. Характеристика загальноєвропейської системи забезпечення якості та контролю за безпекою використання ЛЗ
4. Функції нормативних документів, які регламентують правила GMP

Інформаційний матеріал

Система ефективного контролю якості фармацевтичної продукції

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

Контроль за якістю лікарських засобів вітчизняного виробництва здійснюється так:

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

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

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

2.2. державний контроль, який здійснюється фахівцями територіальних інспекцій.

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

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

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

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

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

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

За останні роки у фармацевтичному секторі України здійснюються процеси щодо динамічного впровадження системи забезпечення якості ЛЗ на всіх етапах їх обігу. Державна політика щодо розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі спрямована на створення ефективної системи забезпечення якості ЛЗ, яка ґрунтується на міжнародних принципах,

інноваційних підходах, належному нормативно-правовому забезпеченні та раціональному застосуванні регуляторних функцій.

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

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

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

У більшості країн світу вимоги належних практик застосовують як регуляторні вимоги, які є обов'язковими для суб'єктів фармацевтичного сектора на етапах розроблення, дослідження, виробництва, зберігання,

реалізації ЛЗ. Однак, належні практики мають бути застосовані не тільки до суб'єктів, але і до уповноважених органів, які здійснюють експертні, наглядові та контрольні функції за діяльністю, пов'язаною з обігом ЛЗ на всіх етапах життєвого циклу. У другій редакції керівництва ВООЗ «Видача дозволів на маркетинг лікарських засобів з акцентом на багатоджерельні (генеричні) продукти» опубліковано принципи та правила належної регуляторної практики, яких повинні дотримуватися національні регуляторні органи у сфері регулювання обігу лікарських засобів. На підставі рекомендацій ВООЗ в Україні було розроблено і затверджено наказом МОЗ України Настанову «Належна регуляторна практика», де відображені місія, погляди, функції уповноважених органів та експертних організацій. У Настанові визначено, що під час здійснення державного регулювання обігу ЛЗ мають бути реалізовані такі регуляторні функції:

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

Характеристика загальноєвропейської системи забезпечення якості та контролю за безпекою використання ЛЗ

Сучасна система забезпечення якості, контролю за безпекою використання ЛЗ та фармацевтичного нагляду в усіх країнах ЄС здійснюється на 2-ох рівнях - загальноєвропейському та національному, які

інтегровано та узгоджено співпрацюють на усіх етапах. Одним з ключових механізмів, що забезпечує функціонування цієї інтегрованої системи контролю якості лікарських засобів, є Європейська фармакопея, яка була розроблена на другому етапі європейської інтеграції в 1964 р. і являла собою перший крок у створенні єдиного європейського законодавчого простору у сфері ЛЗ.

На сьогодні основним органом, що відповідає за створення та постійну доробку Європейської фармакопеї, є Європейський директорат з якості лікарських засобів (European Directorate for the Quality of Medicines EDQM). Він набув свого теперішнього статусу в 1996 році і включає Технічний секретаріат Комісії Європейської фармакопеї, який на протязі тривалого часу носив назву безпосередньо Європейської фармакопеї і був заснований у 1964 р. силами Конвенції з розробки Європейської фармакопеї, та інші, нещодавно сформовані служби підтримки, які належать до Комісії Європейської фармакопеї: Служба оцінки придатності фармакопейних статей і Європейська мережа офіційних контрольних лабораторій (ЄМОКЛ) лікарських і ветеринарних засобів (організовані в 1995 р.).

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

- підготовка, опублікування прийнятих текстів фармакопейних статей (версій для друку, CD і Інтернету) і розповсюдження Європейської фармакопеї та інших споріднених публікацій;
- експериментальна перевірка інформації, наданої у фармакопейних статтях, у лабораторних умовах, аналітичні дослідження та сумісні дослідження зі встановлення хімічних, біологічних еталонів і еталонних препаратів Європейської фармакопеї;
- виготовлення, регулювання обороту і розсилання еталонних речовин Європейської фармакопеї;

- організація регулярних конгресів щодо нових наукових і технічних питань, пов'язаних з Європейською фармакопеею.

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

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

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

розробка й прийняття значної кількості директив і постанов, спрямованих на узгодження національних законодавств про ЛЗ країн ЄС.

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

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

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

фармацевтичних підприємств стосовно усіх побічних ефектів ЛЗ, які зареєстровано на території ЄС.

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

Основним органом, який відповідає за забезпечення якості та здійснення відповідного контролю за використанням ЛЗ в Італійській Республіці, є Італійська агенція з лікарських засобів (Agenzia Italiana del Farmaco AIFA), яка гарантує, по-перше, проходження належного процесу реєстрації ЛЗ відповідно до процедури, передбаченої європейськими нормативами. Згідно з європейським законодавством ця процедура може відбуватися на двох рівнях - національному та загальноєвропейському. При централізованій процедурі рішення про видачу дозволу на маркетинг приймає Європейська комісія на основі висновку, наданого ЕМЕА. Рішення Європейської комісії є обов'язковим для усіх країн-членів ЄС. Централізована процедура є обов'язковою для ЛЗ, отриманих за допомогою біотехнологічних методів, а також для ЛЗ, які містять нові активні субстанції, або які використовують для лікування СНІДу, онкологічних захворювань, рідких захворювань і деяких інших видів нозології. Децентралізовану процедуру засновано на визнанні національним регуляторним органом однієї з країн-членів ЄС дозволів, виданих відповідними органами інших країн-членів ЄС.

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

AIFA забезпечує еквівалентність італійської системи фармацевтичного інспектування відповідним системам інших країн ЄС і гарантує виконання розпорядження IX-ї законодавчої директиви № 219 від 24.04.2006 р. стосовно

інспектування діяльності суб'єктів фармацевтичної діяльності, їх реєстрації і наявності відповідних документів для здійснення цієї діяльності. Для гарантування якості та безпеки використання ЛЗ AIFA здійснює інспекторські перевірки за такими напрямками:

- дотримання умов GCP при експериментальних та клінічних дослідженнях ЛЗ;
- нагляд та контроль виробників фармацевтичної продукції відносно забезпечення якості виробництва сировини та ЛЗ і відповідності виробництв нормам GMP;
- дотримання усіх норм національного та європейського законодавства, які регулюють дистрибуцію, експорт та імпорт, роздрібну реалізацію ЛЗ, а також відповідне функціонування усіх систем фармацевтичного забезпечення населення у випадку надзвичайних ситуацій.

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

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

Наукова оцінка періодичних рапортів про безпеку ЛЗ є інтегральною частиною моніторингу фармацевтичної безпеки ЛЗ. У цих рапортах акумульовано відносну інформацію про загальну безпеку ЛЗ з моменту його появи на світовому ринку, а також критичну наукову оцінку та постійне оновлення даних за параметром корисність/ризик при застосуванні ЛЗ.

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

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

Серед світових систем дистрибуції ЛЗ італійська система вважається однією з найнадійніших завдяки використанню оптичних етикеток, що дає можливість здійснення моніторингу шляху ЛЗ від виробника до роздрібної

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

Функції нормативних документів, які регламентують правила GMP

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

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

- 1) лікарські засоби розроблені й досліджені з урахуванням вимог належної виробничої практики;
- 2) операції з виготовлення і контролю якості ясно специфіковані й відповідають належній виробничій практиці;
- 3) чітко визначені відповідальність і обов'язки керівництва;
- 4) здійснені заходи щодо виробництва, постачання і використання належної вихідної сировини і пакувальних матеріалів;
- 5) проведений весь необхідний контроль проміжної продукції, будь-який інший виробничий контроль і валідація ;

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

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

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

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

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

Тестовий контроль

1. Концепція розвитку фармацевтичного сектору України передбачає
 - A. створення системи тотального контролю якості ЛЗ
 - B. перехід від тотального контролю якості до створення системи вибіркового контролю якості ЛЗ на окремих етапах життєвого циклу
 - C. створення системи забезпечення якості ЛЗ, що має охоплювати всі етапи їх життєвого циклу*
 - D. перехід від термінового контролю до тотального контролю якості ЛЗ на окремих етапах життєвого циклу
 - E. створення системи вхідного контролю якості ЛЗ

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

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

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

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

4. Забезпечення якості ЛЗ на етапах фармацевтичної розробки та державної реєстрації регламентується

- A. настановами з якості ЛЗ*
- B. протоколами провізора (фармацевта)
- C. ліцензійними умовами провадження фармацевтичної діяльності
- D. наказами МОЗ України
- E. належними практиками

5. Забезпечення якості ЛЗ на етапі промислового виробництва регламентується міжнародним стандартом

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

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

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

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

С. місцевий контроль, який здійснюється фахівцями територіальних інспекцій

Д. лабораторний контроль на окремих етапах технологічного процесу

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

7.Клінічні випробування здійснюють на основі правил:

А. GCP*

В. GXP

С. GDP

Д. GSP

Е. GLP

8.Яка з належних практик є частиною забезпечення якості, яка гарантує, що продукцію постійно виробляють і контролюють за стандартами якості, які відповідають її призначенню, а також відповідно до вимог реєстраційного досьє або специфікації на цю продукцію:

А. належна виробнича практика*

В. належна лабораторна практика

С. належна клінічна практика

Д. належна практика зберігання

Е. належна практика дистриб'юції

Ситуаційні завдання

Завдання 1. Визначте вірну дію у запропоновані ситуації

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

Завдання 2. Визначте вірну дію у запропоновані ситуації

До аптечного складу надійшло розпорядження центрального органу (ЦО) виконавчої влади з контролю якості та безпеки ЛЗ щодо встановлення заборони обігу та знищення серії ЛЗ. Які подальші дії відповідальних осіб аптечного складу?	
Вилучити у строк, визначений у розпорядженні, з обігу зазначену серію ЛЗ та знищити її встановленим порядком, надіслати територіальним органам ЦО виконавчої влади з контролю якості та безпеки ЛЗ повідомлення про заходи, вжиті для виконання розпорядження, копії документів, що підтверджують факт знищення зазначеної серії ЛЗ.	ВІРНО
Провести лабораторний аналіз якості ЛЗ.	НЕВІРНО
Перевірити зовнішню упаковку, зовнішній вигляд та вміст ЛЗ з метою вилучення з обігу підробленого або субстандартного ЛЗ. Перевірку зразка проводять за допомогою органів чуття (зору, дотику, слуху, нюху та смаку).	НЕВІРНО

Тема 9. Валідація та кваліфікація обладнання в аналітичних лабораторіях

Мета: ознайомити провізорів-інтернів з процедурами валідації та кваліфікації обладнання аналітичної лабораторії. Закріпити знання про структуру валідаційного майстер-плану, протоколу валідації та звіту з валідації. Закріпити знання про порядок проведення валідації та кваліфікації обладнання.

Питання для контролю знань:

1. Поняття та види валідації
2. Система якості в аналітичних лабораторіях
3. Валідація та кваліфікація обладнання в аналітичних лабораторіях
4. Документація, що супроводжує процес валідації та кваліфікації обладнання для аналітичних лабораторій

Інформаційний матеріал

Поняття та види валідації

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

Керівний принцип GMP - «якість закладається у процесі виготовлення продукції». Валідація та кваліфікація є важливою частиною системи гарантування та контролю якості на фармацевтичному виробництві, адже саме завдяки ним забезпечується контроль як за станом технологічних систем, обладнання та процесів, так і за порядком проведення досліджень.

Проведення процедури валідації (кваліфікації) обладнання не впливає безпосередньо на якість продукту (аналізу), але результати проведення валідації (кваліфікації) можуть підвищити ступінь гарантії якості або вказати на необхідність покращення умов.

У відповідності до вимог GMP, валідації підлягають:

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

Розрізняють такі види валідації, як перспективна, супутня, ретроспективна та повторна (рис 9.1.)

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

Процес валідації на фармацевтичному підприємстві складається з таких етапів, як кваліфікація обладнання, валідація технологічного процесу, валідація аналітичних методик, валідація методик очистки, кваліфікація та валідація роботи систем та ревалідації (рис. 9.3).

Від терміну «валідація» настанова з належної виробничої практики відсилає нас до терміну «кваліфікація».

Кваліфікація (*qualification*) – дії, які засвідчують, що конкретне обладнання працює правильно і дійсно дає очікувані результати.

Кваліфікація є першим етапом проведення валідаційних робіт та забезпечує гарантію того, що виробничий процес дійсно призводить до очікуваних результатів. Кваліфікація стосується приміщень, обладнання, інженерних систем забезпечення виробництва та ін.

Кваліфікація враховує усі етапи від розробки технічного завдання до кінця використання обладнання або системи.

Кваліфікації підлягають:

- Приміщення: виробничі (особливо «чисті»), контролю якості, зберігання;
- Основне обладнання: технологічне, контрольно-аналітичне, комп'ютеризовані системи;

- Системи забезпечення виробництва: підготовки повітря, підготовки та розподілу води для фармацевтичних цілей, отримання та подачі пари, стиснутого повітря, стиснутих газів та ін.

Система якості в аналітичних лабораторіях

Лабораторну якість можна визначити як сукупність характеристик точність, надійність та своєчасність результатів. Для забезпечення цього усі лабораторні процедури повинні виконуватися найкращим чином.

Лабораторія є складною системою, яка включає безліч технологічних операцій та робота якої забезпечується великою кількістю людей. Помилка на будь-якому етапі проведення дослідження може призвести до невірної результату. У системі управління якістю усі аспекти лабораторної діяльності розглядаються з точки зору забезпечення якості.

Стандарти ISO розділяють лабораторні процеси та процедури на три групи: преаналітичні («до аналізу»), аналітичні («під час аналізу») та постаналітичні («після аналізу»). До преаналітичних процесів та процедур відносять: вибір методу аналізу, забір проби, транспортування проби. Підготування та передача звіту, а також інтерпретація результатів відносяться до постаналітичних процесів та процедур.

Весь набір операцій у ході дослідження називають ***технологічним ланцюгом***. Концепція технологічного ланцюга є ключовою як в моделі якості, так і в системі управління якістю та повинна враховуватися при розробці якісної діяльності.

Аналіз у лабораторіях розробки, контролю та забезпечення якості фармацевтичних продуктів регламентується великою кількістю нормативних актів. Одними з основних документів, що регламентують вимоги до аналізу лікарських засобів та системи контролю якості в аналітичних лабораторіях, є Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» (СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016) та Настанова «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», а також керівництва BOOЗ (WHO Good Practices for

Pharmaceutical Quality Control Laboratories (GPfPQCL) (WHO TRS 957 2010), EDQM: Guidelines specific to the OMCL Network to complement the ISO/IEC 17025 standard, ISO/IEC 17025 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий», Фармакопеї (ДФУ 2.0 та ЄФ) та ін.

Правильність та надійність протягом усього технологічного ланцюга залежать від керування усіма елементами системи якості.

Обладнання є важливим елементом системи гарантування якості в аналітичних лабораторіях. Підбір підходящого обладнання, забезпечення його монтажу та функціонування, а також розроблена система з його обслуговування є складовими частинами програми управління обладнанням, яка, у свою чергу, є складовим елементом системи управління якістю.

Місце обладнання аналітичної лабораторії у системі управління якістю

Стандарти GxP вимагають, щоб аналітичне обладнання та методи, що використовуються при створенні, вимірюванні та оцінці аналітичних даних, були придатні використанню. У створенні надійних та високоякісних аналітичних даних беруть участь такі компоненти, як кваліфікація аналітичного обладнання (доводить придатність приладу для використання за призначенням), валідація аналітичних методів («аналітична процедура робить те, що повинна робити»), тестування придатності системи («система працює так, як очікувалось») та перевірка у рамках контролю якості (підтвердження точності аналізу зразків). Основою високої якості даних є кваліфікація обладнання. Вона надає задокументовані свідоцтва того, що обладнання підходить для його запланованого використання та що забезпеченні його обслуговування та калібрування на належному рівні. Якщо обладнання не пройшло відповідної кваліфікації, можна втратити багато часу підчас валідації аналітичного методу до того, як буде встановлено, що обладнання не відповідає визначеним специфікаціям.

Настанова GMP вказує, що «приміщення і обладнання контрольних лабораторій мають відповідати загальним і специфічним вимогам до зон контролю якості».

Обладнання, інструменти та інше приладдя повинно бути спроектовані, вироблені, адаптовані, розташовані, відкалібровані, кваліфіковані, верифіковані (перевірені) та збережені у відповідності до вимог операцій, які повинні виконуватись. Технічна підтримка та обслуговування повинні бути повністю забезпечені.

Розділ 3 настанови «Належна виробнича практика» встановлює деякі загальні вимоги до обладнання з контролю якості, а саме:

- 1) Відповідність типу, розміщення та обслуговування обладнання його призначенню;
- 2) Власне обладнання та роботи з ремонту (обслуговування) обладнання не повинні становити небезпеку для продукції;
- 3) Обладнання має бути встановлене таким чином, щоби не допустити ризику помилок та контамінації.
- 4) Відповідність діапазону та точності вимірювання обладнання призначенню;
- 5) Засоби вимірювань, ваги, контрольні прилади та пристрої, що записують, через певні проміжки часу слід калібрувати і перевіряти відповідними методами;
- 6) Несправне обладнання повинно бути вилучене з виробничих зон та зон контролю якості або чітко промарковане як таке.

Лабораторія повинна мати устаткування усіх видів для відбирання зразків, вимірювання та випробування та (або) калібрування. У випадках, коли лабораторія потребує використання устаткування, що перебуває поза її постійним контролем, вона повинна пересвідчитись, що ці вимоги виконані.

Устаткування та ПО, що використовується, повинно бути здатне досягти необхідної точності та відповідати технічним вимогам, поставленим

до випробування та калібрування. До введення в експлуатацію устаткування повинно бути відкалібровано або перевірено на предмет встановлення його відповідності чинним ТУ та стандартам.

З устаткування повинен працювати уповноважений персонал. Актуалізовані інструкції повинні бути легкодоступні.

Якщо устаткування, яке перевантажили або з ним неправильно поводитись, показало підозрілі результати, виявилось з дефектами або його параметри виходили за встановлені границі, його треба вивести з експлуатації.

Коли це можна практично здійснити, все устаткування, що перебуває під контролем лабораторії і потребує калібрування, повинно бути помарковано, заковано або яким-небудь іншим чином ідентифіковано.

Випробовувальне та калібрувальне устаткування, зокрема апаратні засоби і програмне забезпечення треба охороняти від регулювання, яке може зробити недійсними результати випробовування та (або) калібрування.

Як видно, до обладнань лабораторій з контролю якості на фармацевтичному підприємстві висуваються такі самі вимоги, як і до обладнання, що безпосередньо задіяне у процесі виробництва ЛЗ.

У системі управління якістю система управління обладнанням займає одне з головних місць. Зокрема, високоякісне обладнання, яке відповідає всім вимогам Належних практик, сприяє підвищенню якості аналізів та продукції, що випускається.

Валідація та кваліфікація обладнання в аналітичних лабораторіях

Для нового обладнання та/або методик з його використанням важливо провести процес валідації.

Настанова GMP регламентує, що «має бути документально оформлена загальна політика виробника щодо намірів і підходу до валідації, включаючи валідацію технологічних процесів, процедур очищення, аналітичних методів,

методик контрольних випробувань в процесі виробництва, комп'ютеризованих систем».

Валідація обладнання – складний процес, що торкається багатьох аспектів діяльності лабораторії. Валідація обладнання представляє собою встановлений процес перевірки метрологічних характеристик аналітичного методу на відповідність своєму призначенню, що проводиться в лабораторних умовах. Метою усіх валідаційних випробувань є отримання достовірних результатів вимірювань.

Валідація обладнання включає його кваліфікацію.

Кваліфікації обладнання передуює (і іноді вважається першим етапом кваліфікації) **специфікація вимог користувача**. На цьому етапі визначаються основні елементи якості і зводяться до прийнятного рівня ризику щодо належної практики виробництва.

Зазвичай під етапами кваліфікації обладнання розуміють:

1. DQ - кваліфікація проекту - це документоване підтвердження того, що запропонований проект технічних засобів, обладнання або систем є придатним до застосування за призначенням. На цьому етапі відбувається вибір обладнання та оцінка відповідності його вимогам GMP.

Кваліфікація проекту складається з таких елементів:

- Функціональна специфікація (Специфікація вимог замовника).
- Проектна специфікація
- Заводські приймальні випробування та/або випробування на місці встановлення об'єкту.

Після виготовлення обладнання на заводі-виробнику у відповідному підрозділі поводяться **заводські приймальні випробування** (FAT) за методикою, що попередньо розроблена та узгоджена з замовником. Ці випробування можуть бути доповнені **випробуваннями на місці встановлення об'єкту** (SAT). Для оптимізації процесу зазвичай поєднують SAT, IQ, OQ.

2. IQ - кваліфікація монтажу, інсталяційна кваліфікація - це документоване підтвердження того, що обладнання або системи, змонтовані чи модифіковані, відповідають затвердженому проекту, рекомендаціям виробника і/або вимогам користувача.

Кваліфікація монтажу проводиться для обладнання, приміщень, систем забезпечення та інших систем.

3. OQ – кваліфікація функціонування - це документоване підтвердження того, що обладнання або системи, змонтовані чи модифіковані, працюють за призначенням у межах очікуваних робочих діапазонів.

Кваліфікація функціонування повинна включати такі обов'язкові елементи, як випробування, розроблені на підставі знань про процеси, системи і обладнання та випробування, що включають умову чи ряд умов, що охоплюють верхню та нижню межі робочих параметрів, які іноді відносять до умов «найгіршого випадку».

«Найгірший випадок» - умова або ряд умов, у числі яких верхня і нижня межі робочих параметрів процесу, а також обставини у рамках стандартних робочих методик, які зумовлюють найбільшу ймовірність збою в процесі чи дефекту продукції порівняно з оптимальними умовами. Такі умови не обов'язково призводять до збою в процесі чи до дефекту продукції.

Залежно від складності обладнання, кваліфікація функціонування може здійснюватись одночасно з кваліфікацією монтажу.

Зазвичай підчас кваліфікації функціонування проводять функціональне тестування, експлуатаційне тестування та тестування функцій безпеки.

Успішне завершення кваліфікації функціонування має сприяти остаточному оформленню стандартних методик щодо проведення робіт та очищення, навчання операторів, а також вимог до профілактичного технічного обслуговування.

4. PQ – кваліфікація експлуатації (експлуатаційних властивостей)

- це документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи й обладнання при використанні разом можуть функціонувати ефективно та з відтворюваними результатами на підставі затвердженого методу ведення процесу і специфікації на продукцію.

В деяких випадках є виправданим проведення PQ у поєднанні з OQ або валідацією процесу.

Кваліфікація експлуатації має обов'язково включати наступні елементи:

1) випробування з використанням застосовуваних матеріалів, замінників або моделюючого препарату з аналогічними властивостями за нормальних робочих умов з виготовленням серій розмірами, що належать до умов «найгіршого випадку». Слід обґрунтувати частоту відбору проб, що здійснюють для підтвердження контрольованості процесу;

2) випробування, що включають весь діапазон робочих параметрів планованого процесу, за винятком випадків, коли існує отриманий на етапах розробки документоване підтвердження діапазонів робочих параметрів.

Зазвичай під час експлуатаційної кваліфікації проводять тестування для конкретного використання, регламентно-профілактичні роботи та поточне експлуатаційне тестування.

Як відомо, обладнання, приміщення та системи необхідно оцінювати не лише у момент введення в експлуатацію та при оновленні/заміні суттєвих частин, але й у процесі життєвого циклу. Якщо повторна кваліфікація (**рекваліфікація**) є необхідною, це слід обґрунтувати та дотримуватись її з певною періодичністю.

Обсяг, пріоритетність та глибина проведення кваліфікаційних робіт залежать від ступеню впливу конкретного обладнання/системи на якість продукції, а також від досвіду та інтенсивності використання приладу у лабораторії. Наприклад, зазвичай експлуатаційне тестування для комплексної спектрометричної системи повинно проводитись кожні 6-12 місяців.

Крім того, працездатність обладнання повинна перевірятися щоденно або у дні його використання.

Документація, що супроводжує процес валідації та кваліфікації обладнання для аналітичних лабораторій

Належна документація становить невід'ємну частину системи забезпечення якості та є ключовим елементом роботи відповідно до вимог GMP. Документи мають бути ретельно розроблені, підготовані, переглянуті та розповсюджені.

Усю діяльність з валідації належить планувати, супроводжувати документально та складати звіт про проведену роботу. Ключові елементи програми валідації визначаються у валідаційному майстер-плані або відповідних документах. Валідаційний мастер-план - це узагальнюючий документ, лаконічний, точний та чіткий. Для великих проектів можуть бути складені декілька окремих валідаційних мастер-планів.

Валідаційний мастер-план – це документ, що описує філософію, стратегію та методологію заходів з проведення валідації. Він визначає концепцію підприємства по відношенню до валідації, визначає відповідальність персоналу та перелік об'єктів, що підлягають валідації, періодичність проведення та вимоги до документального оформлення.

Валідаційний майстер-план складається на основі вимог чинного законодавства та всебічного аналізу ризиків, метою якого є захист споживачів від використання неякісної продукції. При складанні майстер-плану обов'язково враховують специфіку підприємства.

Перед проведенням валідації складається *валідаційний протокол*. За заходами, що проведені відповідно до протоколу, керівник валідаційної групи складає *звіт з валідації*.

Протокол валідації – це документ, у якому описується предмет кваліфікації / валідації, методика виконання валідаційних досліджень (посилання на методику), наводяться критерії прийнятності, перелічуються

засоби вимірювальної техніки, які належить використовувати, наводиться склад валідаційної групи (для кожного об'єкта), а також наводиться форма представлення результатів валідаційних випробувань, висновків та заключень за результатами проведення кваліфікації / валідації.

Звіт з валідації – це документ, у якому описуються результати безпосередньо проведених валідаційних випробувань та розрахунків, формулюються висновки та рекомендації. У звіті з валідації надається оцінка відхиленням та невідповідностям, якщо такі встановлені, а також формулюються рекомендації з їх усунення.

До звіту з валідації включають:

1. Об'єкт валідації та його ідентифікація, дата (період) та місце проведення;
2. Мета та вид валідації;
3. Ідентифікація валідаторів (ПІБ, посада, підпис, дата)
4. Вихідна інформація
5. Відомості про калібровку / перевірку:
 - засобів вимірювання (прилади, датчики, ваги та ін.), що встановлені в обладнанні, інженерних системах, приміщеннях та ін.
 - засобів вимірювання, що використовуються при проведенні валідації / кваліфікації;
6. Документи
 - валідаційні протоколи всіх стадій кваліфікації (DQ, IQ, OQ, PQ) та валідації процесів або посилання на них з вказівкою на місце зберігання;
 - протоколи (звіти та ін.) з даними та результатами випробувань, відбору проб та ін.
7. Аналіз отриманих результатів, у т. ч. з
 - перевірки критичних умов та параметрів;
 - виявлених відхилень, що вимагають корегування;
 - умовам охорони праці та техніки безпеки.

8. Висновок за результатами валідації.

9. Терміни проведення повторної планової валідації.

Тестовий контроль:

1. Валідація фармацевтичного виробництва складається з ряду етапів.

Який етап безпосередньо передує валідації технологічного процесу?

- A. Кваліфікація обладнання*
- B. Валідація аналітичних методик
- C. Валідація методик очищення
- D. Валідація роботи системи
- E. Ревалідація

2. Стандарти ISO розділяють лабораторні процедури та процеси на три групи. Який з наведених процесів (процедур) відноситься до постаналітичних процесів?

- A. Розчинення
- B. Транспортування проби
- C. Забір проби
- D. Інтерпретація результатів*
- E. Ідентифікація

3. Валідація обладнання є складним процесом, що включає у себе кваліфікацію обладнання. На якому етапі кваліфікації обладнання здійснюються тестування та регламентно-профілактичні роботи?

- A. Кваліфікація експлуатації*
- B. Кваліфікація функціонування
- C. Кваліфікація монтажу
- D. Кваліфікація проекту
- E. Приймальні випробування

4. Виділяють чотири етапи кваліфікації обладнання. На якому етапі здійснюється верифікація матеріалів, використаних у конструкціях?

- A. Кваліфікація проекту;

- В. Кваліфікація монтажу*
- С. Кваліфікація функціонування
- Д. Кваліфікація експлуатації
- Е. Специфікація вимог споживача

5. До звіту з валідації включають розділ «Вихідна інформація». Який з наведених документів не відноситься до вихідної інформації?

- А. Проектна документація
- В. Специфікації
- С. Сертифікати
- Д. Регламенти
- Е. Висновок про результати валідації*

6. Який вид валідації слід здійснити у випадку, якщо була здійснена реконструкція фармацевтичного виробництва?

- А. Ретроспективна валідація
- В. Повторна валідація
- С. Супутня валідація
- Д. Валідація очищення
- Е. Перспективна валідація*

7. Важливими компонентами для отримання аналітичних даних високої якості є кваліфікація аналітичного обладнання, валідація аналітичних методів, тестування придатності системи та перевірка у рамках контролю якості. Яка з наведених процедур (процесів) підтверджує, що прилад може бути використаний за призначенням?

- А. Кваліфікація аналітичного обладнання*
- В. Валідація аналітичної методики
- С. Перевірка у рамках контролю якості
- Д. Інтерпретація результатів
- Е. Тестування придатності системи

8. З якою періодичністю слід перевіряти працездатність обладнання в аналітичній лабораторії?

- A. Щоденно або у дні використання*
- B. Щотижнево
- C. Один раз на місяць
- D. Один раз на квартал
- E. Один раз на рік

Ситуаційне завдання

На фармацевтичному підприємстві здійснюється валідація виробництва. Вкажіть вірну послідовність етапів валідації.

Етап валідації	№ з/п
Ревалідація	
Валідація технологічного процесу	
Валідація методик очищення	
Кваліфікація обладнання	
Кваліфікація і валідація роботи системи	
Валідація аналітичних методик	

Приклад вирішення ситуаційного завдання

На фармацевтичному підприємстві здійснюється валідація виробництва. Вкажіть вірну послідовність етапів валідації.

Етап валідації	№ з/п
Ревалідація	6
Валідація технологічного процесу	2
Валідація методик очищення	4
Кваліфікація обладнання	1
Кваліфікація і валідація роботи системи	5
Валідація аналітичних методик	3

Тема 10. Броматологія: історія виникнення, компетенція, напрямки, зв'язок з фундаментальними науками

Мета: узагальнити та закріпити знання щодо броматології як науки, об'єктів та завдань фармацевтичної броматології, державної нормативної бази з харчування.

Питання для контролю знань:

1. Визначення, історія, об'єкти та завдання фармацевтичної броматології
2. Національні стандарти та державна нормативна база з харчування

Інформаційний матеріал

Визначення, історія, об'єкти та завдання фармацевтичної броматології

Броматологія (грец. *broma* - їжа + *logos* - слово) - науково-практичний напрямок у сфері харчування, до компетенції якого належить вивчення продовольчої сировини, харчових продуктів та допоміжних матеріалів, що використовуються для отримання продовольчих товарів; включаючи вивчення взаємозв'язку лікарських речовин з харчовими продуктами.

Броматологія - наука про продукти харчування, що вивчає хімічний склад харчових продуктів, їх зміни під впливом різних факторів (хімічних, фізичних, біохімічних); займається контролем якості харчових продуктів, включаючи сировину, напівпродукти і супутні матеріали; а також вивчає взаємозв'язки структури і властивостей харчових речовин з лікарськими засобами, що особливо важливо для провізора.

Броматологія виникла на початку 60-х рр. XX ст. внаслідок зміни харчової системи у розвинених країнах. Харчові системи за масштабом поділяють на локальні, коли продукція виробляється на селі або у фермерському господарстві, регіональні - охоплюють виробництво та споживання продуктів багатьма містами, областями і навіть країнами та

глобальні, які постійно поширюються й поступово поглинають дрібні харчові системи.

Значення броматології у сучасних умовах глобалізації харчування постійно підвищується, адже вона вирішує одне з найбільш соціальних питань сучасності - забезпечення населення планети якісними та безпечними харчовими продуктами.

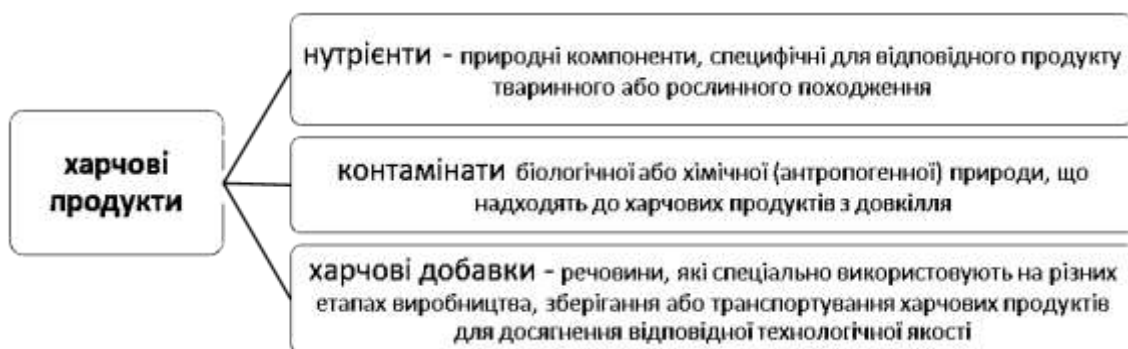
Броматологія базується на досягненнях фундаментальних наук про харчування та близько взаємодіє в галузі біотехнології, нутриціології, харчової та фармацевтичної хімії, фармакокінетики ліків та ін. Знання основ броматології необхідне спеціалістам з їжі та харчування, фахівцям з технології їх виробництва, гігієни харчування, лікарям, дієтологам, клінічним провізорам, товаровзнавцям, юристам тощо.

Об'єкти броматології – продовольча сировина і харчові продукти.

Харчові продукти - об'єкти тваринного або рослинного походження, які використовуються в їжу в натуральному або переробленому вигляді як джерело енергії, харчових та смако-ароматичних речовин.

Якість харчових продуктів - сукупність властивостей, що відображають здатність продукту забезпечувати потреби організму людини в харчових речовинах, органолептичні характеристики продукту, безпеку його для здоров'я споживача, надійність відносно стабільності складу та збереження споживчих властивостей.

Харчові продукти поділяються на групи за складом хімічних компонентів



Харчові продукти також поділяються на групи за призначенням до використання:

- *продукти масового споживання традиційної технології*, призначені для регулярного використання в харчуванні населення;
- *продукти масового споживання зі зміненим хімічним складом* (продукти із заданими властивостями), включаючи вітамінізовані, з низьким вмістом жиру (вміст жиру знижено на 33 % порівняно з традиційними), низькокалорійні (калорійність менше 40 ккал/100 г) та інші;
- *лікувальні (дієтичні) продукти* - харчові продукти зі зміненим хімічним складом та фізичними властивостями, спеціально створені для використання в лікувальному, а також у профілактичному харчуванні (для окремого контингенту або професійних груп населення) та рекомендовані для цієї мети органами охорони здоров'я, зокрема продукти з підвищеним вмістом білків та інших харчових речовин, харчових волокон, продукти з вибірково зменшеним вмістом харчових речовин, у тому числі сахарози, білка, холестерину, натрію та ін.;
- *продукти дитячого харчування* - спеціально створені для харчування здорових і хворих дітей до 3-річного віку;
- *харчові продукти спеціального призначення* для окремих груп населення (спецконтингент, контингент працюючих в екстремальних умовах тощо).

Завдання броматології:

- 1) розробка загальної концепції перетворень аліментарних та не аліментарних речовин, яка базується на знанні структури та властивостей хімічних компонентів у складі харчових продуктів;
- 2) вивчення збалансованості та співвідношення у харчових продуктах незамінних нутрієнтів на основі прийнятих міжнародних стандартів раціонального харчування;

3) вивчення хімічних перетворень продовольчої сировини, що відбуваються під впливом різних факторів під час її переробки і зберігання;

4) вивчення й аналіз хімічного складу компонентів харчових продуктів, харчових добавок і технологічних харчових систем (продовольча сировина → напівпродукти → готова продукція);

5) вивчення механізмів утворення стійких хімічних сполук і комплексів у харчових продуктах, вплив на ці перетворення головних технологічних факторів і розробка способів керування цими процесами;

6) вивчення впливу первинної переробки, технологічної обробки, процесів виробництва, методів консервування, умов зберігання, транспортування, інших факторів та змін, які відбуваються у готових продуктах;

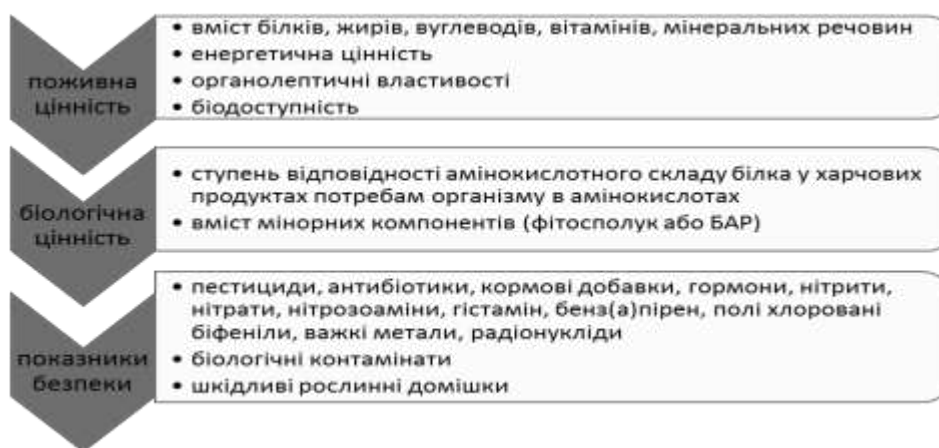
7) установлення взаємозв'язку структури ксенобіотиків (сторонніх компонентів їжі) з їх дією на нутрієнти харчових продуктів;

8) розробка і впровадження методів аналізу нутрієнтів, харчових добавок, технологічних харчових систем, допоміжних та БАР;

9) розробка рекомендацій щодо екологічної безпеки продуктів харчування.

10) вивчення взаємодії компонентів харчових продуктів з лікарськими препаратами, що є пріоритетним напрямком для фармацевтичної науки.

Якість харчових продуктів визначається за показниками поживної та біологічної цінності з показниками безпеки.



Огляд національних стандартів та державної нормативної бази з харчування

Вживання в їжу неякісних або фальсифікованих продуктів призводить до їх негативного та небезпечного впливу на здоров'я людини. Тому актуальність проблеми безпеки продуктів харчування з кожним роком зростає. Забезпечення безпеки продовольчої сировини та продуктів харчування є одним з основних факторів, що визначають здоров'я людей та збереження генофонду.

Закон України від 23.12.1997 № 771/97-ВР «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» регулює відносини між органами виконавчої влади, операторами ринку харчових продуктів та споживачами харчових продуктів і визначає порядок забезпечення безпечності та окремих показників якості харчових продуктів, що виробляються, перебувають в обігу, ввозяться (пересилаються) на митну територію України та/або вивозяться (пересилаються) з неї.

Вимоги до харчових продуктів

1. Харчові продукти, які знаходяться в обігу на території України, повинні відповідати вимогам законодавства про безпечність та окремі показники якості харчових продуктів.

У випадку надходження доказів щодо шкідливості харчового продукту, незважаючи на його відповідність законодавству про безпечність та окремі показники якості харчових продуктів, виробництво та обіг такого харчового продукту має бути зупинено та заборонено.

2. Сертифікація харчових продуктів необов'язкова. Зазначене не стосується процедури видачі міжнародного сертифіката.

3. Під час виробництва харчових продуктів оператор ринку може користуватися технічними умовами, державна реєстрація яких є необов'язковою.

4. Під час виробництва харчових продуктів в Україні забороняється:

1) використання харчових добавок, які не зареєстровані в Україні відповідно до вимог Закону України від 23.12.1997 № 771/97-ВР «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів»;

2) використання ароматизаторів, не зареєстрованих відповідно до вимог цього Закону;

3) використання допоміжних матеріалів для переробки та матеріалів, що контактують з харчовими продуктами, якщо вони не зареєстровані відповідно до вимог цього Закону.

Державне регулювання у сфері безпечності харчових продуктів здійснюється з метою захисту життя, здоров'я та інтересів споживачів.

Держава здійснює регулювання безпечності та окремих показників якості харчових продуктів шляхом:

- встановлення санітарних заходів;
- встановлення вимог до окремих показників якості харчових продуктів;
- державної реєстрації визначених Законом України (ЗУ від 23.12.1997 № 771/97-ВР «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів») об'єктів санітарних заходів;
- видачі, припинення, анулювання та поновлення експлуатаційного дозволу;
- інформування та підвищення обізнаності операторів ринку і споживачів щодо безпечності та окремих показників якості харчових продуктів;
- встановлення вимог щодо стану здоров'я персоналу потужностей;
- участі у роботі відповідних міжнародних організацій;
- здійснення державного контролю;

➤ притягнення операторів ринку, їх посадових осіб до відповідальності у разі порушення законодавства про безпечність та окремі показники якості харчових продуктів.

Державній реєстрації підлягають:

- 1) новітні харчові продукти;
- 2) харчові добавки;
- 3) ароматизатори, за виключенням окремої групи ароматизаторів, визначених центральним органом виконавчої влади, що формує та забезпечує реалізацію державної політики у сфері охорони здоров'я;
- 4) ензими;
- 5) допоміжні матеріали для переробки, та матеріали, що контактують з харчовими продуктами, які вперше вводяться в обіг та/або вперше використовуються на території України;
- 6) вода питна, яку планується віднести до категорії "вода природна мінеральна".

Об'єктами санітарних заходів згідно із законодавством України є не лише традиційні й нові харчові продукти, але й харчові продукти для спеціального дієтичного споживання, функціональні харчові продукти, а також харчові добавки, ароматизатори, дієтичні добавки та допоміжні матеріали для переробки, допоміжні засоби та матеріали для виробництва та обігу. З метою запобігання можливому негативному впливу означених продуктів і матеріалів на здоров'я людини здійснюється *Державна санітарно-гігієнічна експертиза*.

У результаті досліджень встановлюються критерії безпеки (показники та гранично допустимі рівні концентрації або вмісту шкідливих речовин) продукції.

Експертиза харчових продуктів, продовольчої сировини і супутніх товарів, а також нормативна документація на них є одним з основних

розділів роботи практичних, наукових та інших установ санітарно-епідеміологічної служби.

Експертиза проводиться в трьох основних випадках:

1) на стадії розробки нормативної документації на продукцію, коли вона планується до випуску як зовсім нова, або якщо технологія її виробництва змінена. Проведення експертизи на даному етапі передбачає вивчення матеріалів щодо їх критеріїв безпеки, яким має відповідати продукція, технології виробництва, умов зберігання та використання, особливостей маркування та ін.;

2) експертиза продукції, виготовленої за відповідною технологією, де визначені показники якості та безпеки продукції, які гарантує виробник. У цьому випадку може проводитися експертиза продукції, на яку не встановлені показники якості та безпеки в результаті того, що це дослідне виробництво, дослідний зразок, нетрадиційна нова сировина, зміна властивостей і т. д.;

3) експертиза продукції, яка йде на імпорт. У цьому випадку показники якості та безпеки на продукцію декларуються виробником, що несе відповідальність за їх вміст, а в ході здійснення експертизи встановлюються критерії безпеки відповідно до вимог законодавства України.

Офіційним документом, що видається за результатами аналізу, є **Висновок державної санітарно-гігієнічної експертизи** - документ встановленої форми, який містить опис властивостей продукції, оцінку відповідних показників цих властивостей, повноту представлених матеріалів і проведених досліджень, висновок (позитивний або негативний) щодо якості продукції, встановлених під час експертизи.

Висновок є підставою для державної реєстрації продукції (внесення її до Державного реєстру), видачі сертифіката якості, оформлення інших документів, передбачених законодавством, а також для ввезення та використання її за призначенням на території України.

Показники якості встановлює або перевіряє лабораторія, що акредитована відповідно до законодавства України або міжнародних процедур акредитації. При вирішенні спірних питань за результатами лабораторних досліджень як третя сторона залучається референт (арбітражна) лабораторія, яка уповноважена відповідно Головним державним санітарним лікарем України або Головним державним ветеринарним інспектором України. Науковими дослідженнями продовольчої сировини, харчових і допоміжних продуктів займаються науково-дослідні та навчальні установи МОЗ України.

Через географічні, національні та культурні особливості окремих країн виникають протиріччя державної нормативної бази з харчування, які усуваються прийняттям багатосторонніх або двосторонніх угод, національних стандартів та Кодексу Аліментаріуса (*Codex Alimentarius*).

Кодекс Аліментаріус – збірник міжнародно схвалених і поданих в однаковому вигляді стандартів на харчові продукти, розроблених під керівництвом FAO/WHO, спрямованих на захист здоров'я споживачів і гарантування чесної практики в торгівлі ними. Збірник готується та видається Комісією Кодексу Аліментаріус.

Комісія Кодексу Аліментаріус (*Codex Alimentarius Commission*) була створена в 1963 р. Продовольчою та Сільськогосподарською Організацією ООН (FAO) і Всесвітньою Організацією Охорони здоров'я (WHO) як їхній допоміжний орган для впровадження спільної FAO/WHO програми стандартів на продукти харчування. Це спеціалізована комісія з розробки стандартів на продовольчу сировину, також містить перелік дозволених для застосування дієтичних добавок, збірник стандартних технологій і умов виробництва харчових продуктів.

Проблемами, пов'язаними з харчовими продуктами, займається спеціалізована міжнародна організація - **Об'єднаний комітет експертів ФАО/ВООЗ - JECFA** (англ. FAO - Food and Agricultural Organization -

спеціалізована установа ВООЗ з питань продовольчої сировини і сільського господарства).

Тестовий контроль

1. Під час виробництва харчових продуктів в Україні забороняється використання

- A. Консервантів
- B. Харчових добавок, які не зареєстровані в Україні*
- C. Речовин, що корегують смак продуктів
- D. Речовин, що корегують консистенцію продуктів
- E. Будь-яких харчових добавок

2. Продукти призначені для регулярного використання в харчуванні населення

- A. Продукти спеціального призначення
- B. Продукти традиційної технології*
- C. Лікувальні (дієтичні) продукти
- D. Продукти зі зміненим хімічним складом
- E. Продукти дитячого харчування

3. Продукти спеціально створені для харчування здорових і хворих дітей до 3-річного віку

- A. Продукти спеціального призначення
- B. Продукти традиційної технології
- C. Лікувальні (дієтичні) продукти
- D. Продукти дитячого харчування*
- E. Продукти зі зміненим хімічним складом

4. Науково-практичний напрямок у сфері харчування, до компетенції якого належить вивчення продовольчої сировини, харчових продуктів та допоміжних матеріалів, що використовуються для отримання продовольчих товарів; включаючи вивчення взаємозв'язку лікарських речовин з харчовими продуктами

A. Медична біологія

B. Нутриціологія

C. Броматологія*

D. Біотехнологія

E. Косметологія

5. Збірник міжнародно схвалених і поданих в однаковому вигляді стандартів на харчові продукти, розроблених під керівництвом FAO/WHO, спрямованих на захист здоров'я споживачів і гарантування чесної практики в торгівлі ними

A. Комплекс належних фармацевтичних практик

B. Кодекс Аліментаріус*

C. Стандарти фармацевтичного управління

D. Технологічний регламент

E. Належна виробнича практика

6. Продукти із заданими властивостями, включаючи вітамінізовані, з низьким вмістом жиру (вміст жиру знижено на 33 % порівняно з традиційними), низькокалорійні (калорійність менше 40 ккал/100 г) та інші

A. Продукти традиційної технології

B. Продукти спеціального призначення

C. Лікувальні (дієтичні) продукти

D. Продукти зі зміненим хімічним складом*

E. Продукти дитячого харчування

Ситуаційне завдання

З метою класифікації харчових добавок у країнах Євросоюзу розроблена система нумерації. Кожна харчова добавка має свій унікальний номер, що починається із букви "Е". Система нумерації прийнята для міжнародної класифікації Комісією Кодексу Аліментаріус.

Заповніть таблицю по класифікації харчових добавок за зразком

Номер	Вид	Дія
E100- E199	барвники	надають продуктам харчування колір, відновлюють колір продукту, втрачений при обробці
E200- E299	консерванти	продовжують реальний термін зберігання харчових продуктів, і головним чином за рахунок пригнічення росту мікроорганізмів
E300- E399	антиоксиданти (антиокисники)	пригнічують процеси окислення, збільшуючи термін зберігання харчових продуктів
E400- E499	стабілізатори, загущувачі і емульгатори	зберігають консистенцію продуктів харчування, підвищують їх в'язкість. Роблять продукт більш стійким в широкому розумінні (в першу чергу фізично) або надають харчовим продуктам вид та форму, більш зручну для вживання
E500- E599	регулятори кислотності (pH) та речовини проти злежування, комкування	регулюють кислотність, сипучість, однорідність продуктів харчування для покращення органолептичних показників та загального вигляду продуктів
E600- E699	підсилювачі смаку та аромату (ароматизатори)	допомагають створити в готовому продукті максимально стійкий та приємний для споживача смак та аромат
E700 - E799	антибіотики	пригнічують ріст живих клітин (в першу чергу мікроорганізмів). На відміну від групи консервантів, мають більш вузьку, проте часто і більш ефективну, специфіку дії
E900- E999	добавки, що не підпадають під інші класифікації (як правило - вузькоспрямованої дії)	воски, глазуруючі агенти, гази-наповнювачі для упаковки, підсолоджувачі, піноутворювачі, піногасники та ін. Допомагають досягнути однорідної консистенції продуктів
E1100 - E1999	групи харчових добавок, ферменти, модифіковані крохмалі, розчинники та ін.	класифікованих відносно недавно

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи:

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod1_ns.pdf
2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod2_s.pdf
3. Господарський кодекс України [Електронний ресурс]: Кодекс України; Закон, Кодекс від 16.01.2003 № 436-IV. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/436-15>
4. Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів [Електронний ресурс]: Постанова Кабінету Міністрів України від 03.02.2010 р. №260. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/260-2010-%D0%BF>
5. Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій [Електронний ресурс] : ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 (ISO/IEC 17025:2005, IDT). – [Чинний від 2007-07-01] – К. : Держспоживстандарт України, 2007. – 26 с. – (Національний стандарт України). – Режим доступу : http://www.certatom.kiev.ua/images/files/16.06.15_17025.pdf
6. Кодекс України про адміністративні правопорушення (статті 1 - 212-21) [Електронний ресурс]: Кодекс України; Закон, Кодекс від 07.12.1984 № 8073-X. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/80731-10>
7. Лікарські засоби. Валідація процесів [Електронний ресурс] : Настанова 42-3.5:2016. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20160729_0802dod.pdf
8. Лікарські засоби. Домішки в нових лікарських речовинах та нових лікарських препаратах [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.9:2014. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0903282-14#n9>

9. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. – Режим доступу: http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf
10. Лікарські засоби. Належна клінічна практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Режим доступу: <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42702008.pdf>
11. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/new_doc/nlp.doc
12. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014. – Режим доступу: <http://bsc-gmp.com/uploads/files/news/60/gdp-anastanova42-5.0-2014.pdf>
13. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1-2011. - Режим доступу: <http://gmpua.com/World/UA/nastanova42512011.pdf>
14. Лікарські засоби. Належна регуляторна практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013. – Режим доступу: <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42112013.pdf>
15. Лікарські засоби. Належні практики фармаконагляду [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.5:2015. – Режим доступу: http://moz.gov.ua/uploads/0/3067-dn_20170630_733_dod.pdf.
16. Лікарські засоби. Настанова з якості. Виробництво готових лікарських засобів [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2004. – Режим доступу: <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42342004.pdf>
17. Лікарські засоби. Настанова з якості. Фармацевтична розробка [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004. – Режим доступу: <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42312004/nastanova42-3.1-2004.pdf>

18. Лікарські засоби. Настанови з якості: Випробування стабільності: Настанова 42-3.3:2004 [Текст] / ДП "Держ. наук. центр. лікар. Засобів» ; Розроб.: М.О. Ляпунов , В.П. Георгієвський (відп. ред.) та ін. - Офіц. вид. - К. : МОЗ України, [МОПІОН], 2004. - 59 с.

19. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. - 42 с.

20. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування [Електронний ресурс] : Настанова 42-3.15: 2014. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod521_2014.pdf

21. Лікарські засоби. Фармацевтична якість препаратів для інгаляції та назальних препаратів [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.8:2013. – Режим доступу: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKEwjY57qvhPLfAhWCiqYKHcfhDmoQFjABegQICRAC&url=http%3A%2F%2Fzakon.rada.gov.ua%2Frada%2Ffile%2Ftext%2F23%2Ff309869n4768.pdf&usg=AOvVaw1e_p6iDWz6YxuqLTZ67U9r

22. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2005. – Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення/М. Ляпунов, В. Георгієвський, Т. Бухтіарова та ін. –Київ, МОЗ України, 2005

23. Основи законодавства України про охорону здоров'я [Електронний ресурс]: Закон України від 19.11.1992 р. № 2801-ХІІ. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>

24. Питання здійснення державного контролю якості лікарських засобів [Електронний ресурс]: Постанова КМУ від 10.09.2008 р. № 837. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/837-2008-%D0%BF>.

25. Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо харчових продуктів [Електронний ресурс]: Закон України від 22.07.2014 № 1602-VII. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1602-18>

26. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 та визнання такими, що втратили чинність, деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України з питань реєстрації лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 04.01.2013 р № 3. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0425-13#n2>

27. Про державне регулювання імпорту сільськогосподарської продукції [Електронний ресурс]: Закон України 17.07.1997 № 468/97-ВР. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/468/97-%D0%B2%D1%80>.

28. Про державну систему біобезпеки при створенні, випробуванні, транспортуванні та використанні генетично модифікованих організмів [Електронний ресурс]: Закон України від 31.05.2007 № 1103-V. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1103-16>

29. Про забезпечення населення якісними та доступними лікарськими засобами [Електронний ресурс]: Рішення РНБО України від 25.05.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/n0004525-12>

30. Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення [Електронний ресурс]: Закон України від 24.02.1994 № 4004-XII. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/4004-12>

31. Про Загальнодержавну програму адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу [Електронний ресурс] : Закон України від 18.03.2004 р. № 1629-IV. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1629-15>

32. Про засади державної регуляторної політики у сфері господарської діяльності [Електронний ресурс]: Закон України від 11.09.2003 р. № 1160-IV. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1160-15>

33. Про затвердження Великих та особливо великих розмірів отруйних та сильнодіючих лікарських засобів, які знаходяться у незаконному обігу

[Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 31.08.2007 р. № 511. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1070-07>

34. Про затвердження Вимог до кваліфікації експертів з питань реєстрації лікарських засобів, Порядку їх атестації та Положення про Комісію з атестації експертів з питань реєстрації лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 12.05.2010 р. № 393. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0576-10>.

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

36. Про затвердження Інструкції про порядок придбання сировини, що містить наркотичні і психотропні речовини, прекурсорів, виробництва наркотичних і психотропних засобів, здійснення їх обліку, зберігання, перевезення, пересилання і збуту [Електронний ресурс]: Наказ Комітету Медичної і мікробіологічної промисловості України від 02.04.1999 р. № 41. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0344-99>.

37. Про затвердження Інструкції про порядок проведення спеціалізованої оцінки матеріалів на лікарські засоби у Фармакопейному комітеті Держкоммедбіопрому України [Електронний ресурс]: Наказ Державного комітету з медичної та мікробіологічної промисловості України від 23.12.1998 р. № 160. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0007-99>.

38. Про затвердження критеріїв визначення категорій відпуску лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 17.05.2001 р. № 185. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0464-01>.

39. Про затвердження критеріїв віднесення лікарських засобів, що містять малу кількість наркотичних засобів або психотропних речовин і прекурсорів, до категорії лікарських засобів, які відпускаються без рецептів

[Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 14.05.2003 р. № 210. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1012-03>.

40. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)[Електронний ресурс]: Постанова КМУ від 30.11.2016 р. № 929. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>.

41. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з культивування рослин, включених до таблиці І переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, затвердженого Кабінетом Міністрів України, розроблення, виробництва, виготовлення, зберігання, перевезення, придбання, реалізації (відпуску), ввезення на територію України, вивезення з території України, використання, знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, включених до зазначеного переліку [Електронний ресурс]: Постанова Кабінету Міністрів України від 6 квітня 2016 р. № 282. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/282-2016-%D0%BF>.

42. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з переробки донорської крові та її компонентів, виготовлення з них препаратів, крім діяльності банків пуповинної крові, інших тканин і клітин людини [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 04.02.2011 р. № 65. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0230-11>.

43. Про затвердження нормативів мінімального забезпечення населення державними та комунальними закладами охорони здоров'я, що здійснюють реалізацію лікарських засобів [Електронний ресурс] : Постанова Кабінету міністрів України від 19.01.1998 р. № 40. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/40-98-%D0%BF>

44. Про затвердження опису сигнального покажчика аптечного закладу та його структурного підрозділу [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 10.07.2017 р. № 777 – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0922-17>

45. Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 17.08.2007 р. № 490. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1007-07>

46. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 02.04.2018 р. №599. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0494-18>.

47. Про затвердження Переліку лікарських засобів, заборонених до рекламування, які відпускаються без рецепта [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 06.11.2012 р. № 876. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1948-12>.

48. Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів [Електронний ресурс]: Постанова КМУ від 06.05.2000 р. № 770. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/770-2000-%D0%BF>

49. Про затвердження Переліку товарів, які мають право придбавати та продавати аптечні заклади та їх структурні підрозділи [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 06.07.2012 р. № 498. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1231-12>.

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

51. Про затвердження порядків проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що виробляються згідно із затвердженими прописами, і розробки та затвердження прописів на традиційні лікарські засоби

[Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 17.12.2008 № 754. - Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0046-09>.

52. Про затвердження Порядку ввезення на територію України незареєстрованих лікарських засобів, стандартних зразків, реагентів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 26.04.2011 р. № 237. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0965-11>

53. Про затвердження Порядку ведення Державного реєстру лікарських засобів України [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 08.05.2014 р. № 314. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0799-14>.

54. Про затвердження Порядку ведення та використання міжвідомчої бази даних зареєстрованих в Україні лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 19.12.2011 р. № 925/1661. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0270-12>

55. Про затвердження Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 22.11.2011 р. № 809. – Режим доступу: (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0126-12>).

56. Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів [Електронний ресурс]: Постанова Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/376-2005-%D0%BF>.

57. Про затвердження Порядку допуску до медичної і фармацевтичної діяльності в Україні громадян, які пройшли медичну чи фармацевтичну підготовку в навчальних закладах іноземних країн [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 19.08.94 р. № 118-С. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0218-94>

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

Постанова КМУ від 14.09.2005 р. № 902. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/902-2005-%D0%BF>.

59. Про затвердження Порядку здійснення контролю за відповідністю імунобіологічних препаратів, що застосовуються в медичній практиці, вимогам державних і міжнародних стандартів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 01.10.2014 р. №698. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1356-14>.

60. Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 (у редакції Наказу МОЗ України від 26.09.2016 р. № 996). – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07>.

61. Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 29.09.2014 р. № 677. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>);

62. Про затвердження Порядку одержання, обліку, зберігання та утримання тест-штамів мікроорганізмів для проведення контролю якості лікарських засобів за мікробіологічними показниками [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 14.01.2004 р. № 5. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0473-04>

63. Про затвердження Порядку проведення галузевої атестації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 14.01.2004 р. № 10. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0130-04>

64. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. № 944. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10>

65. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>

66. Про затвердження Порядку проведення експертизи щодо автентичності реєстраційних матеріалів на лікарський засіб, який подається на державну реєстрацію з метою його закупівлі спеціалізованою організацією [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 03.11.2015 р. № 721. - Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1453-15>);

67. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.09.2009 № 690. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>

68. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 27.12.2012 р. № 1130. - Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>

69. Про затвердження Порядку розгляду реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), та матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення на лікарські засоби, які зареєстровані компетентними органами Сполучених Штатів Америки, Швейцарії, Японії, Австралії, Канади, лікарських засобів, що за централізованою процедурою зареєстровані компетентним органом Європейського Союзу [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 17.11.2016 р. № 1245. - Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1619-16>.

70. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. №360. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>.

71. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

72. Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 16.12.2003 р. №584. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04>.

73. Про затвердження Правил проведення утилізації та знищення неякісних лікарських засобів, до складу яких входять наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України та Міністерства охорони навколишнього природного середовища та ядерної безпеки України від 19.03.1999 р. № 67/59. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0496-99>.

74. Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 24.04.2015 р. № 242. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0550-15>

75. Про затвердження форми та опису реєстраційного посвідчення на лікарський засіб [Електронний ресурс] Наказ МОЗ України від 29.07.2003 р. № 358. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0693-03>.

76. Про захист прав споживачів [Електронний ресурс]: Закон України від 12.05.1991 р. № 1023-XII. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1023-12>

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

78. Про ліцензування певних видів господарської діяльності [Електронний ресурс]: Закон України від 01.06.2000 р. № 1775-ІІІ. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1775-14>

79. Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори [Електронний ресурс]: Закон України від 15.02.1995 р. № 60/95- ВР. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/60/95-%D0%B2%D1%80/ed20181004>

80. Про наукову і науково-технічну діяльність [Електронний ресурс]: Закон України від 26.11.2015 р. № 848-VIII. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/848-19>

81. Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів [Електронний ресурс]: Закон України від 23.12.1997 № 771/97-ВР. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80>

82. Про рекламу [Електронний ресурс]: Закон України від 03.07.1996 р. № 270/96-ВР. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/270/96-%D0%B2%D1%80>.

83. Спільна Настанова МФФ/ВООЗ з НАП «Належна аптечна практика: Стандарти аптечних послуг» (https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/897_009)

84. Working document QAS/09.296 WHO Good practices for pharmaceutical quality control laboratories.— Geneva: World Health Organization, 2009. — 34 p.

Основна:

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
4. Належні практики у фармації : практикум для студ. вищ. мед. і фармац. навч. закл. IV рівнів акредитації. / Н. І. Гудзь [та ін.] ; за ред. Т. Г. Калинюка. - Вінниця : Нова книга, 2013. – 368 с.
5. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів. Навчальний посібник / К. І. Сметаніна. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 376 с.
6. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, І. С. Гриценко [та ін.] ; за заг. ред. В. А. Георгіянц. – Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013. – 552 с.
7. Фармацевтична хімія: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, І. С. Гриценко, І. В. Українець [та ін.]; за заг. ред. П. О. Безуглого. – Вид. 2-ге, випр., доопрац. – Вінниця: Нова книга, 2011. – 560 с.

Додаткова

1. Валідація фармакопейних методів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://lektsii.org/15-25368.html>
2. Громовик Б.П. Штрих-кодування як засіб захисту лікарських препаратів і виробів медичного призначення від фальсифікації / Б. П. Громовик, І. О. Мірошнікова // Провизор. – 2010.- № 10. - С.2-7.
3. Зволінська Н.М., Архіпова Н.М., Леонтєв Д.А. та ін. Створення

національної системи професійного тестування лабораторій контролю якості лікарських засобів: Атестація зразків для кількісного спектрофотометричного аналізу // Фармац. журн. — 2013. — № 6;

4. Історичні аспекти здійснення фармаконагляду [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/site/files/farmakonaglyad/ist_asp1.pdf

5. Лебедь С.О. Історичні аспекти та сучасний стан фальсифікації лікарських засобів в Україні та світі [Текст]: монографія; за наук. ред. Б. П. Громова / С. О. Лебедь. — Рівне: Волинські обереги, 2018. — 320 с.

6. Марченко В.Г., Сур С.В., Черних В.П. та ін. Сучасні вимоги до організації роботи лабораторій з аналізу якості лікарських засобів. — Х., 2012; Good Practices for National Drug Control Laboratories / WHO Technical Report Series, 2002. — № 902.

7. Найбільше фальсифікованих ліків у ЄС надходить із країн третього світу [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.vz.kiev.ua/najbilshe-falsyfikovanyh-likiv-u-yes-nadhodyt-iz-krayin-tretogo-svitu/>

8. Нормативне забезпечення фармацевтичних і біотехнологічних виробництв / Б. П. Громовик, М. В. Стасевич, Д. В. Баранович, А. М. Кричковська [та ін.]. - Львів: «Тріада Плюс». 2010. — 304 с.

9. Пашков В. М. Правове регулювання обігу лікарських засобів / В. М. Пашков. — К.: МОРІОН, 2004. — 160 с.

10. Фальсифікація лікарських засобів та перевірки аптек: головне з практики міжнародної фармацевтичної спільноти [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/430840>

11. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. Ради та автор передмови В. П. Черних. — К.: Морион, 2005. — 848 с.

12. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев, О. Х. Пімінов, М. М. Слободянюк [та ін.]. ; за ред. І. М. Перцева. - 2-е вид., перероб. та доп. - Вінниця : Нова книга, 2007. - 728 с.

13. Фармацевтическая броматология: учеб. пособ. для студ. высш. учеб. заведений / В. А. Георгиянц, П. А. Безуглый, А. И. Северина и др. ; под. общ. ред. проф. Георгиянц В. А. – Х. : НФаУ, 2014. – 376 с.

Інтернет-ресурси:

1. Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dls.gov.ua/>

2. Міністерство охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://moz.gov.ua/>

3. Харчові добавки [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://dobavki-info.org.ua/index-ua.html>

4. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua>