

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ, ФАРМАКОТЕРАПІЇ,
ФАРМАКОГНОЗІЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

ЯКІСТЬ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ТА СЕРТИФІКАЦІЯ ЛІКІВ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

ДЛЯ ЗАНЯТЬ МОЛОДШИХ СПЕЦІАЛІСТІВ
НА КУРСАХ УДОСКОНАЛЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ З ФАХУ «ФАРМАЦІЯ»

Запоріжжя

2021

УДК 615.2/.3.07(075.8)

Я 45

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

Укладач:

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

Рецензенти:

Наталя Олександрівна Ткаченко – доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри управління та економіки фармації Запорізького державного медичного університету.

Костянтин Петрович Шабельник – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

Я45 **Якість, стандартизація та сертифікація ліків :**
навчальний посібник для занять молодших спеціалістів на курсах удосконалення кваліфікації з фаху «Фармація» / уклад. Г.Г. Берест. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2021. – 104 с.

Навчальний посібник призначений для використання молодшими спеціалістами на курсах удосконалення кваліфікації з фаху «Фармація» під час підготовки до занять з дисципліни «Якість, стандартизація та сертифікація ліків».

УДК 615.2/.3.07(075.8)

©Запорізький державний медичний університет, 2021.

ЗМІСТ

Передмова	4
Державний контроль якості лікарських засобів	5
Належні фармацевтичні практики	17
Міжнародний досвід управління якістю у фармацевтичній галузі	26
Характеристика та класифікація лікарських засобів. Загальні принципи оцінки їх якості	36
Державна система забезпечення якості лікарських засобів	47
Контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі. Внутрішній порядок обігу лікарських засобів в аптечних закладах	57
Фізико-хімічні методи фармацевтичного аналізу	69
Контроль якості лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в умовах аптеки	81
Підготовка і контроль якості води очищеної та води для ін'єкцій	90
Особливості контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються про запас та які вимагають стерилізації	94
Рекомендована література	100

ПЕРЕДМОВА

Предметом вивчення дисципліни «Якість, стандартизація та сертифікація ліків» є діяльність, спрямована на підвищення якості лікарських засобів шляхом їх стандартизації, сертифікації, забезпечення та контролю якості лікарських засобів, що використовуються в Україні.

Основними завданнями вивчення дисципліни в системі післядипломної освіти під час навчання молодших спеціалістів на курсах удосконалення кваліфікації з фаху «Фармація» є поглиблення професійних знань, вмінь і практичних навиків, необхідних для діяльності фармацевта – молодшого спеціаліста у галузі організації забезпечення населення та лікувально-профілактичних закладів якісними лікарськими засобами.

У посібнику надана інформація щодо сучасного стану та перспектив розвитку фармацевтичної галузі, державного контролю якості лікарських засобів, контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі, контролю якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки, аналізу лікарських засобів та їх технологічних форм, контролю якості лікарських засобів сучасними методами аналізу з метою виявлення неякісної та фальсифікованої продукції, внутрішнього порядку обігу лікарських засобів в аптечних закладах; а також перелік діючих нормативних актів з питань забезпечення якості лікарських засобів.

Викладений матеріал призначений для використання молодшими спеціалістами на курсах удосконалення кваліфікації з фаху «Фармація», що сприятиме більш якісній підготовці до занять з дисципліни «Якість, стандартизація та сертифікація ліків».

Державний контроль якості лікарських засобів

Мета: систематизація та поглиблення знань щодо державного контролю якості лікарських засобів.

Основні навчальні питання:

1. Якість лікарських засобів.
2. Основні властивості, що формують якість лікарських засобів.
3. Етапи контроль якості лікарських засобів.
4. Державний контроль якості лікарських засобів під час їх оптової та роздрібної торгівлі.

Інформаційний матеріал

Відповідно до статті 1 Закону України «Про лікарські засоби», **якість лікарського засобу** – це сукупність властивостей, які надають лікарському засобу (ЛЗ) здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством. Вимоги до показників якості ЛЗ, а також методи їх випробувань встановлені у Державній Фармакопеї України та методах контролю якості, затверджених під час державної реєстрації ЛЗ в Україні.

Поняття якість лікарського засобу характеризують багато ознак, основні з яких наступні:

- Ефективність (терапевтична активність) – сума позитивних ефектів, що характеризують ступінь бажаної лікувальної дії на перебіг хвороби, що дозволяє пацієнту прожити краще та довше.
- Безпечність – характеристика ЛЗ, що базується на порівнянні користі від застосування ЛЗ та потенційної шкоди, яка може бути завдана пацієнту при застосуванні ним ЛЗ.
- Зручність застосування.
 - Частота приймання.
 - Різноманітність лікарських доз та форм (у т.ч. різноманітність шляхів введення та наявність форм з модифікованим вивільненням).

- Тривалість застосування ЛЗ.
 - Переваги перед препаратами-аналогами, у т.ч. новизна. Здатність ЛЗ задовольняти нові потреби або порівняно з відомими аналогами більш повно задовольняти потреби споживачів, наприклад, новий лікарський засіб має бути ефективніший, ніж відомий аналог; при однаковій ефективності з існуючим препаратом новий лікарський засіб повинен мати менш виражену побічну дію у зв'язку з меншою токсичністю і кращим сприйняттям; при комбінованій терапії новий лікарський засіб повинен підвищувати ефективність наявних препаратів, знижуючи або хоча б не збільшуючи токсичну дію;
 - Відповідність вимогам, зазначеним у документації:
- Тотожність та кількісний вміст інгредієнтів.
- Відсутність домішок.
- Стабільність хімічного складу та стійкість при зберіганні.
- Термін придатності.

В концепція якості лікарських засобів, проголошеній Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), визначається, що ЛЗ мають бути якісними, безпечними та ефективними, а також мати достовірну, доступну та достатню інформацію щодо них. В цьому контексті «якість» означає відповідність ЛЗ показникам специфікації якості, які установлюють норми та методи випробувань.

Контроль якості лікарських засобів

З метою забезпечення ефективності (належної якості) лікарського засобу держава здійснює контроль протягом всього циклу лікарського засобу, починаючи з моменту його створення, виведення на ринок та протягом періоду його присутності на ринку.

Контроль якості лікарського засобу починається вже в ході його створення, а саме в процесі проведення клінічних випробувань. На цьому етапі контроль забезпечується шляхом ліцензування (або визначення державою) установ (клінічних баз), які можуть здійснювати клінічні

дослідження, а також шляхом затвердження протоколу клінічних досліджень, контролю їх перебігу та затвердження результатів.

Однак, було б більш правильно першим етапом контролю якості лікарського засобу назвати його **державну реєстрацію**. В ході державної реєстрації лікарського засобу кожна держава, в особі її уповноважених органів, офіційно визнає той чи інший лікарський засіб таким, що відповідає встановленим вимогам якості, вирішуючи допустимість його широкого використання громадянами на її території.

Один з найважливіших принципів і механізмів системи фармакологічного контролю полягає в тому, що в Україні можуть вироблятися та імпортуватися, реалізовуватися і застосовуватися лише ліки, зареєстровані та дозволені державою для медичного використання за сукупністю їх фармакологічних, токсикологічних та інших якісних характеристик. Згадані вимоги забезпечуються низкою науково-експертних та регулюючих структур Міністерства охорони здоров'я України, які виконують контрольні-дозвільні функції.

Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (Державний фармакологічний центр МОЗ України – зміна найменування юридичної особи відбулася 15.10.2010) - уповноважена Міністерством охорони здоров'я України спеціалізована експертна установа у сфері доклінічного вивчення, клінічних випробувань та державної реєстрації лікарських засобів (в тому числі медичних імунобіологічних препаратів) в межах, що визначені Законами України “Про лікарські засоби” та “Про захист населення від інфекційних хвороб”, яка також є головною організацією у сфері здійснення фармаконагляду, стандартизації медичної допомоги та медичного, в тому числі фармацевтичного, обслуговування, включаючи розробку відповідних медико-технологічних документів та проектів нормативних актів, що заснована на державній власності та належить до сфери управління Міністерства охорони здоров'я України.

II етап - **контроль в ході застосування лікарського засобу**. На цьому етапі контрольні заходи спрямовуються у кількох напрямках:

- ✓ контроль якості лікарських засобів під час їх ввезення на територію України;
- ✓ контроль виробництва лікарських засобів;
- ✓ контроль якості лікарських засобів в ході їх продажу кінцевим споживачам.

Всі лікарські засоби (враховуючи субстанції та продукцію "in bulk") **при їх ввезенні на митну територію України**, підлягають обов'язковому державному контролю якості, згідно Постанови Кабінету Міністрів України від 14.09.2005 р. №902 "Про затвердження Порядку здійснення державного контролю за якістю лікарських засобів, що ввозяться в Україну", із змінами.

Даний Порядок визначає механізм державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну, та здійснюється з метою недопущення обігу фальсифікованих, неякісних та незареєстрованих лікарських засобів.

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.

Також обмежується термін придатності ЛЗ, що ввозяться на територію України. Він повинен 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.

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.

Виробництво лікарських засобів здійснюються суб'єктами господарювання на підставі ліцензії на відповідний вид діяльності за умови виконання кваліфікаційних, організаційних, інших спеціальних вимог, установлених Ліцензійними умовами.

Промислове виробництво лікарських засобів здійснюється за наявності затверджених ліцензіатом: досьє виробничої ділянки, виробничої рецептури із відповідними технологічними та іншими інструкціями, затвердженими виробником, з додержанням 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.

Промислове виробництво лікарських засобів здійснюється з додержанням вимог зазначених документів та чинної настанови з належної виробничої практики, гармонізованої із законодавством ЄС.

Контроль якості на етапі реалізації та застосування лікарських засобів. Відповідно до наказу МОЗ України від 29.09.2014 р. №677 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі», та наказу МОЗ України від 16.12.2003 р. №584 «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах», **уповноважена особа (УО)**, яка є у кожного суб'єкта господарювання, здійснює вхідний контроль лікарських засобів, що надходять до суб'єкта господарювання, який має ліцензію на провадження господарської діяльності з оптової торгівлі лікарськими засобами, до аптеки, її структурних підрозділів, а також у лікувально-профілактичні заклади.

УО є відповідальною за здійснення вхідного контролю якості ЛЗ та функціонування системи забезпечення якості ЛЗ.

Одержані ЛЗ повинні пройти візуальний контроль УО. До одержання від УО письмового висновку вхідного контролю якості торгівля отриманими ЛЗ забороняється.

Етапи проведення вхідного контролю на етапі приймання продукції:

- перевірка умов транспортування ЛЗ, особливої уваги контролю при цьому потребують ЛЗ, які потребують захисту від дії підвищеної чи низьких температур;
- загальний огляд місць товару;
- перевірка супровідних документів;
- перевірка наявності реєстрації ЛЗ в Україні;
- здійснення візуального контролю упаковок ЛЗ;
- перевірка відсутності серед одержаних ЛЗ заборонених відповідними розпорядженнями та приписами Держлікслужби та її територіальних органів;

- надання дозволу на реалізацію у вигляді оформлення письмового висновку вхідного контролю;
- формування реєстрів ЛЗ;
- передача ЛЗ, що пройшли вхідний контроль із позитивним результатом, у зони постійного зберігання (матеріальні);
- вміщення в карантин ЛЗ за результатами негативного вхідного контролю (неякісних, з підозрою фальсифікації, за результатами візуального контролю, заборонених відповідними розпорядженнями Держлікслужби, а також ті ЛЗ, на які відсутні необхідні документи);
- складання Акту дефектів ЛЗ за результатами негативного вхідного контролю;
- підготовка та направлення повідомлень про виявлені дефекти та заборонені ЛЗ до територіальної Держлікслужби;
- проведення робіт по організації повернення постачальнику, знищення чи утилізація ЛЗ при наявності відповідних окремих рішень Держлікслужби.

Проведення вхідного контролю та оприбуткування товару в аптечному закладі в часі не має перевищувати 24 години: «ЛЗ та товари, що надійшли до аптечного закладу, оприбутковуються після перевірки їх фактичної кількості та проведення вхідного контролю, але не пізніше наступного робочого дня з моменту отримання».

Державний контроль якості лікарських засобів під час їх оптової та роздрібної торгівлі здійснюється шляхом інспектування територіальними органами Держлікслужби України суб'єктів господарської діяльності всіх форм власності і підпорядкування, які займаються оптовою чи роздрібною торгівлею лікарських засобів, для перевірки додержання ними вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

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.

Лікарські засоби, що пройшли вхідний контроль уповноваженими особами і перебувають у процесі зберігання та торгівлі, підлягають вибіркового відбору інспектором, що проводить перевірку, для виконання лабораторного аналізу, який здійснюється:

- за планами інспектувань;
- за окремими завданнями Держлікслужби;
- на підставі звернень місцевих органів державної влади, органів самоврядування або правоохоронних органів щодо проведення перевірки;
- за скаргами споживачів про якість лікарських засобів.

Якщо відбір здійснюється за планом інспектування, то 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 якості препаратів.

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, згідно з відповідною нормативною документацією. Відбір зразків лікарських засобів для лабораторного контролю оформляють актом.

Лабораторний контроль якості лікарських засобів здійснюється підпорядкованими або уповноваженими лабораторіями .

Державний контроль якості лікарських засобів - це сукупність організаційних та правових заходів, спрямованих на додержання суб'єктами господарської діяльності незалежно від форм власності та підпорядкування вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

Державний контроль якості лікарських засобів здійснюється органами виконавчої влади в межах повноважень, визначених законодавством України.

Згідно Закону України «Про лікарські засоби», Верховна Рада України визначає державну політику і здійснює законодавче регулювання відносин у

сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів.

Державну політику у сфері обігу лікарських засобів провадить Президент України та Кабінет Міністрів України через систему центральних і місцевих органів виконавчої влади.

Головним органом у системі центральних органів виконавчої влади, який здійснює нормативно-правове і технічне регулювання у сфері створення, стандартизації, виробництва, контролю якості та реалізації ЛЗ, є Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ України), діяльність якого спрямовується і координується Кабінетом Міністрів України.

Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба) є центральним органом виконавчої влади, діяльність якого спрямовується і координується Кабінетом Міністрів України через Міністра охорони здоров'я, що 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.

Діяльність Держлікслужби здійснюється відповідно до Положення про Державну службу України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, затвердженого [постановою КМУ від 12 серпня 2015 р. № 647.](#)

Основними завданнями Держлікслужби є:

- реалізація державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, медичних виробів та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, а також внесення Міністрові охорони здоров'я пропозицій щодо формування державної політики у зазначених сферах;

- ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних

інгредієнтів), оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

- технічне регулювання у визначених сферах;
- здійснення державного регулювання і контролю у сферах обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та протидії їх незаконному обігу.

Держлікслужба, відповідно до покладених на неї завдань, виконує певні функції (у Положенні про держлікслужбу їх налічується близько 30 пунктів).

Основними функціями Держлікслужби у сфері контролю якості ЛЗ є:

- державний контроль за дотриманням вимог законодавства щодо забезпечення якості та безпеки ЛЗ на всіх етапах життєвого циклу, у тому числі дотримання правил належних практик (GMP, GDP, GSP, GPP);
- контроль за дотриманням суб'єктами господарювання ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва ЛЗ, імпорту ЛЗ (крім АФІ), оптової та роздрібної торгівлі ЛЗ;
- державний контроль за ввезенням ЛЗ на митну територію України;
- складання протоколів та розгляд справ про адміністративні правопорушення у сфері якості ЛЗ;
- надання приписів про усунення порушень у сфері якості ЛЗ;
- відбір зразків ЛЗ для перевірки їх якості;
- 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 областях України.

Тестові завдання:

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. Інспектор територіального органу Держлікслужби
- D. Уповноважена особа аптеки*
- E. Представник органів місцевого самоврядування

2. Статус лікарських засобів, ізольованих фізично або в інший спосіб до одержання від Держлікслужби України та її територіальних органів рішення про поновлення обігу таких засобів або вилучення їх з обігу

- A. Поновлення обігу лікарського засобу
- B. Карантин*
- C. Заборона обігу лікарського засобу
- D. Тимчасова заборона обігу лікарського засобу
- E. Серія лікарського засобу

3. Якість лікарського засобу –це...

A. сукупність властивостей, які відповідають вимогам, встановленим законодавством

B. показники, що покладені в основу нормативно-технічної документації

C. сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством*

D. відповідність серії лікарського засобу вимогам чинної в Україні нормативної документації

E. контроль підприємств-виробників

4. Найбільш широкими повноваженнями по відношенню до аптечної мережі в Україні володіє служба...

A. Санітарно-епідеміологічна

В. Пожежна

С. Податкова міліція

Д. Держлікслужба України *

Е. Прокуратура

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

А. Сертифікат якості виробника*

В. Специфікація

С. Технічні умови

Д. Настанова з якості лікарського засобу

Е. Сертифікат лікарського засобу

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

А. Міністерство освіти і науки України

В. Державна регуляторна служба України

С. Державна санітарно-епідеміологічна служба України

Д. Міністерство економічного розвитку і торгівлі України

Е. Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками*

Належні фармацевтичні практики

Мета: закріпити теоретичні знання про загальну характеристика комплексу Належних фармацевтичних практик, стан гармонізації європейських та міжнародних стандартів якості у фармацевтичному секторі України.

Основні навчальні питання:

1. Концепція належних фармацевтичних практик.
2. Коротка характеристика основних належних практик у фармації.
3. Належна аптечна (фармацевтична) практика.
4. Принципи та правила належної регуляторної практики.
5. Напрямок розвитку системи регулювання якості ЛЗ в Україні.

Інформаційний матеріал

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

Належна практика представляє собою сукупність стандартів, серед яких у фармацевтичній галузі найважливіше значення мають наступні:

- належна лабораторна практика (*Good Laboratory Practice – GLP*);
- належна клінічна практика (*Good Clinical Practice – GCP*);
- належна виробнича практика (*Good Manufacturing Practice – GMP*);
- належна практика дистрибуції (*Good Distribution Practice – GDP*);
- належна аптечна (фармацевтична) практика (*Good Pharmacy Practice – GPP*);
- належна практика зберігання (*Good Storage Practice – GSP*);
- належна практика вирощування рослинної сировини (*Good Agriculture Practice – GAP*);
- належна практика для національних лабораторій з контролю якості лікарських засобів (*Good Practice for National Pharmaceutical Control Laboratories – GPCL*).

Комплекс стандартів належних практик позначають аббревіатурою *GXP*, де літера *X* замінюється іншою відповідною літерою, наприклад, *L*, *M*, *D*, *P* і т.д.

Вимоги *GXP* охоплюють всі етапи життєвого циклу лікарського засобу. Дотримання вимог *GXP* на кожному з етапів гарантує, що споживач в кінцевому рахунку одержує якісний та ефективний препарат.

Розглянемо сутність зазначених вище «практик» з огляду їх застосування у фармації.

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

Метою *GLP* є забезпечення безпеки та ефективності ЛЗ на етапі їх доклінічного вивчення. В системі *GLP* має бути забезпечено належне зберігання та збереження плану дослідження, тест-систем, тест-зразків і референс-зразків, проб, первинних даних та заключного звіту щодо проведення дослідження безпечності ЛЗ.

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

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

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

Основні законодавчі вимоги до оптової торгівлі ЛЗ встановлені в Законі України «Про лікарські засоби» та Ліцензійних умовах провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами, згідно з вимогами яких оптова реалізація ЛЗ має здійснюватися з дотриманням вимог належної практики дистрибуції (GDP), що гармонізована з законодавством ЄС.

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

Основними цілями охорони здоров'я є загальнодоступність, ефективність і висока якість медичної допомоги, раціональне використання коштів і чуйність до потреб хворого. Для їх вирішення необхідний комплексний підхід, заснований на інтеграції системи охорони здоров'я та фармації. ВООЗ рекомендує країнам розробити і прийняти на державному рівні документ, що визначає пріоритетні цілі в сфері фармацевтичного забезпечення та основні шляхи їх досягнення: так звану національну лікарську політику (НЛП). Метою НЛП є підвищення рівноправного доступу населення до основних ЛЗ за обґрунтованими цінами реалізації, забезпечення гарантії якості, безпеки та ефективності всіх лікарських засобів, зменшення ризику для здоров'я, зниження надмірного споживання ЛЗ та стримування зростання витрат.

Фармацевтичне забезпечення є інтегрованою системою, що об'єднує реалізацію фармацевтичної допомоги, фармацевтичної послуги та забезпечення ЛЗ.

Фармацевтична допомога - комплекс організаційно-правових, соціально-економічних і медико-фармацевтичних заходів, спрямованих на збереження здоров'я і життя людини, профілактику і лікування. Складовими фармацевтичної допомоги є забезпечення ЛЗ, фармацевтична етика і деонтологія, фармацевтична діагностика, фармацевтична опіка і фармацевтична профілактика.

Фармацевтична послуга - це надана населенню фармацевтична допомога як результат професійної діяльності фармацевтичних працівників, що має вартісну оцінку.

Основні законодавчі вимоги до роздрібної торгівлі ЛЗ встановлені в Законі України «Про лікарські засоби» та Ліцензійних умовах провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами. В якості базового документу для розробки національного стандарту з належної аптечної практики (GPP) наказом МОЗ від 30.05.2013 р. № 455 було визначено спільний документ ВООЗ та FIP «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг».

Окремі елементи GPP вже імплементовані в Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами, Порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі, затверджений наказом МОЗ від 29.09.2014 р. № 677, Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках, затверджені наказом МОЗ від 17.10.2012 р. № 812.

GPP встановлює вимоги до кожного елемента фармацевтичного обслуговування, які повинні відповідати потребам пацієнта, бути чітко визначені та ефективно доведеними до відома всіх учасників лікувального процесу.

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

Згідно з вимогами Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами зберігання ЛЗ має здійснюватися відповідно до правил належної практики зберігання (GSP).

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

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

Отже, ключові стандарти комплексу належних практик, що застосовуються у фармацевтичній галузі, стають дієвим інструментом у системі стандартизації та забезпеченні якості лікарських засобів і загальноприйнятою міжнародною платформою для розбудови системи забезпечення якості лікарських засобів (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 здійснюють 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. Метою належної регуляторної практики (GRP) є створення системи, що дозволяє забезпечити ефективне регулювання обігу ЛЗ та гарантувати доступність на ринку якісних, ефективних і безпечних ЛЗ. 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 роздрібною 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.

Відповідно до Настанови з GRP суб'єктами державного регулювання обігу ЛЗ є центральні органи виконавчої влади (МОЗ, Держлікслужба) та уповноважені експертні установи (ДЕЦ), які здійснюють регуляторні функції у сфері обігу ЛЗ. Система GRP передбачає запровадження наступних регуляторних функцій: ліцензування виробництва, оптової та роздрібною торгівлі, імпорту; сертифікація виробництва ЛЗ; інспектування виробництва; проведення аудитів установ та організацій, які проводять доклінічні дослідження та клінічні випробування, та аудитів системи фармаконагляду; державну реєстрацію ЛЗ, в тому числі експертизу матеріалів на ці ЛЗ; державний контроль якості ЛЗ; контроль за просуванням (промоцією) ЛЗ на ринку; контроль за рекламою ЛЗ; фармаконагляд за безпекою ЛЗ.

Принципи фармацевтичної розробки. Законодавчі положення щодо створення ЛЗ встановлює Закон України «Про лікарські засоби». Рекомендації стосовно планування та проведення наукових досліджень зі створення ЛЗ містяться у наступних документах: Настанова МОЗ з якості «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка», що відповідає настановам ЕМА з фармацевтичної розробки (CPMP/QWP/155/96, CPMP/QWP/054/98); Настанова МОЗ «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)», що відповідає настанові ЕМА та ICH з фармацевтичної розробки (EMA/CHMP/167068/2004 – ICH).

Згідно з цими документами метою фармацевтичної розробки є створення якісного ЛЗ та процесу його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками.

Належна практика фармаконагляду. Принципи та вимоги щодо здійснення фармаконагляду за ЛЗ під час медичного застосування встановлюють наступні нормативно-правові акти та нормативні документи: Порядок здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування, затверджений наказом МОЗ від 27.12.2006 р. № 898; Протоколи провізора (фармацевта), затверджені наказом МОЗ від 11.10.2013 р. № 875; Настанова МОЗ «Лікарські засоби. Належна практика фармаконагляду (GVP)». Настанова з GVP застосовна для розробки системи фармаконагляду, що призначена для моніторингу безпеки та ефективності ЛЗ, дозволених до медичного застосування.

Настанови з GXP регулярно переглядаються та актуалізуються по мірі внесення змін і доповнень до відповідних документів європейських та міжнародних організацій.

Подальшим перспективним напрямком розвитку системи регулювання якості ЛЗ в Україні є постійна актуалізація діючих настанов, а також розроблення та прийняття нових настанов з тих аспектів забезпечення якості ЛЗ, що не охоплені чинними нормативними документами. Значний інтерес у цьому плані також викликають належна практика промоції (Good Promotional Practice), належна публікаційна практика (Good Publication Practice), належна інженерна практика (Good Engineering Practice – GEP), належна практика автоматизованого виробництва (Good Automated Manufacturing Practice – GAMP), належна практика фармацевтичної освіти (Good Pharmacy Education Practice – GPER). Ці стандарти успішно використовують в багатьох провідних країнах світу і тому їх впровадження у національному фармацевтичному секторі сприятиме побудові ефективної системи забезпечення якості ЛЗ в Україні.

Тестові завдання:

1. GMP – це...

A. Контроль підприємств-виробників

B. Система сертифікації якості

C. Належна виробнича практика*

D. Комісія ВООЗ

E. Належна клінічна практика

2. GCP – це...

A. Належна лабораторна практика

B. Належна практика для національних лабораторій з контролю ліків

C. Належна клінічна практика*

D. Належна практика дистрибуції

E. Належна аптечна практика

3. GDP – це...

A. Належна аптечна практика

B. Належна практика дистрибуції*

C. Належна лабораторна практика

D. Належна клінічна практика

E. Належна практика зберігання фармацевтичної продукції

4. GLP – це...

A. Належна клінічна практика

B. Належна практика для національних лабораторій з контролю ліків

C. Належна практика дистрибуції

D. Належна практика зберігання фармацевтичної продукції

E. Належна лабораторна практика*

5. GPP – це...

A. Належна аптечна практика*

B. Належна практика дистрибуції

C. Належна лабораторна практика

D. Належна клінічна практика

E. Належна практика для національних лабораторій з контролю ліків

Міжнародний досвід управління якістю у фармацевтичній галузі

Мета: закріпити теоретичні знання про управління якістю, стан гармонізації європейських та міжнародних стандартів якості у фармацевтичному секторі України.

Основні навчальні питання:

1. Якість продукції та фактори, від яких вона залежить.
2. Найвідоміші світові вчені у сфері якості.
2. Система управління якістю.
3. Управління якістю фармацевтичної продукції в Україні
4. Управління якістю у фармацевтичній галузі у країнах ЄС.

Інформаційний матеріал

Якість - це сукупність характеристик та властивостей об'єкта, які відносяться до його здатності задовольняти встановлені або передбачувані потреби чи вимоги покупця.

Таке визначення якості відноситься до товарів, послуг, процесів, виробництва товарів і надання послуг. Будь-яка продукція / послуга повинна відповідати певним вимогам споживачів.

Абсолютною характеристикою якості, що визначає споживацьку цінність продукції, є ступінь адекватності властивостей цієї продукції потребам, які вона повинна задовольнити.

Крім споживчих властивостей, якість включає й інші властивості товару, які забезпечують задоволення потреб проєктувальників, виробників, працівників сфери обігу, які мають відношення до товару.

Тобто, закладені в товарі властивості формують його якість. Ці властивості можуть виявлятися на всіх стадіях життєвого циклу товару.

Показник якості товару - це кількісна характеристика одного чи декількох властивостей товару, які становлять його якість. Показник якості

кількісно характеризує ступінь придатності товару задовольняти певні потреби.

Якість продукції залежить від ряду зовнішніх і внутрішніх факторів:

До зовнішніх факторів належать:

- Вимоги до якості (споживачі, прогрес, конкуренти);
- Постачальники капіталу, трудових ресурсів, матеріалів, енергії, послуг;
- Законодавство у сфері якості та робота державних органів.

Внутрішніми факторами забезпечення якості продукції служать:

- Сучасна матеріальна база (інфраструктура, обладнання, матеріали, фінанси);
- Застосування передових технологій;
- Ефективний менеджмент (раціональна організація робіт і вміле управління підприємством у цілому і якістю зокрема);
- Кваліфікований персонал, зацікавлений у хорошій роботі.

До сказаного можна додати, що кваліфікований і мотивований персонал і сучасна матеріальна база з передовою технологією визначають необхідну основу забезпечення якості продукції - *базу якості*. Причому, з усіх факторів, що впливають на якість, ключовим є людський фактор, а в ньому — зацікавленість працівників у хорошій роботі. Пояснюється це тим очевидним міркуванням, що незацікавлений працівник не буде добре працювати навіть на хорошому обладнанні, а зацікавлений шукатиме, знаходитиме і використовуватиме будь-які можливості для підвищення своєї кваліфікації і досягнення високої якості продукції.

Ефективний менеджмент з управлінням якістю доповнює базу якості, дозволяє реалізувати можливості, які створюються матеріальною базою і людським фактором. Бо не можна випускати продукцію, маючи тільки устаткування, матеріали і людей. Потрібно ще організувати роботу і налагодити управління.

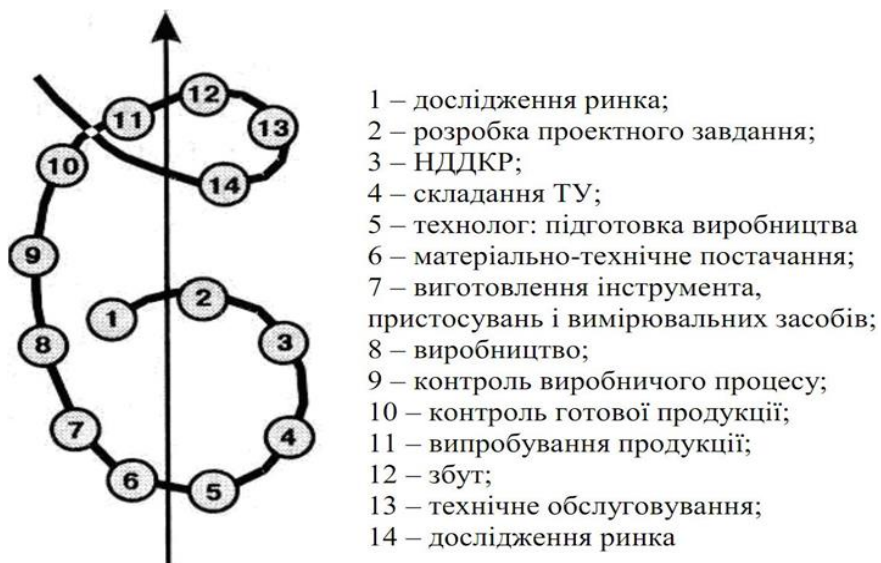
Таким чином, ***Принцип забезпечення якості продукції*** полягає в тому, щоб враховувати зовнішні фактори, які впливають на якість (постачальників,

вимоги до якості, закони і державні органи) і створювати внутрішні фактори (матеріальну базу з передовою технологією, ефективний менеджмент з управлінням якістю і вмотивований, кваліфікований персонал). При цьому першорядну увагу потрібно приділяти мотивації персоналу.

Найвідомішим світовим вченим у сфері якості є Е. Демінг, який розробив 14 ключових принципів управління якістю.

Дж. Джуран першим обґрунтував перехід від контролю якості до управління якістю, розробив знамениту «спіраль якості», яка стала прототипом багатьох моделей, що з'явилися пізніше.

Дж. Джуран є автором концепції постійного поліпшення якості, яка орієнтована на довгострокові результати за рахунок зосередженості на стратегічних рішеннях, в основу яких покладено трилогію Джурана, що визначила основні стадії безперервно здійснюваних робіт з управління якістю: планування якості – контроль якості – поліпшення якості.

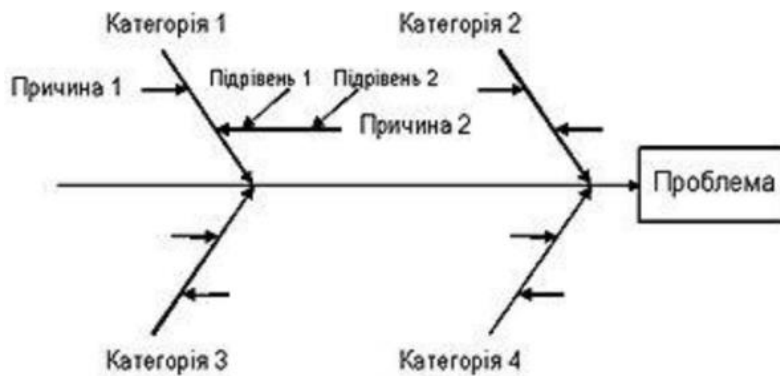


Ф. Кросбі є одним з визнаних у світі спеціалістів у сфері якості, який розробив 14 принципів (абсолютів), що визначають послідовність дій із забезпечення якості на підприємствах.

К. Ісікава є автором японського варіанту комплексного управління якістю, особливостями якого є: загальна участь працівників в управлінні якістю; введення регулярних внутрішніх перевірок функціонування системи

якості; безперервне навчання кадрів; широке впровадження статистичних методів контролю. Його оригінальний графічний метод аналізу причинно-наслідкових зв'язків одержав назву діаграми Ісікави («Риб'яча кістка»).

Діаграма Ісікави (Риб'яча кістка)



Також в цьому ряду треба відмітити цикл «Плануй — Виконуй — Перевірйай — Дій» (Цикл Шухарта-Демінга) – концепція постійного циклічного поліпшення якості процесів за рахунок зменшення варіацій та виключення причин, що порушують стабільність процесів при виконанні чотирьох етапів робіт: планування – виконання – перевірка – дії.

А. Файгенбаумом була сформульована концепція комплексного (тотального) управління якістю (TQC – Total Quality Control). Головним положенням цієї концепції є всеохоплюваність управління якістю, яка повинна стосуватися всіх стадій створення продукції та всіх рівнів управління підприємства.

Під впливом ідей В. Шухарта, Е. Демінга, Дж. Джурана, А. Фейгенбаума, К. Ісікави в розвинених країнах світу набула розвитку **концепція всеохоплюючого управління якістю (TQM – Total Quality Management).**

TQM передбачає загальне, цілеспрямоване та добре скоординоване застосування систем та методів управління якістю в усіх сферах діяльності – від досліджень до післяпродажного обслуговування за участі керівництва і

співробітників усіх рівнів та за умов раціонального використання технічних можливостей.

Метою цієї концепції є досягнення довгострокового успіху шляхом максимального задоволення запитів усіх груп, зацікавлених в успіху діяльності організації. До них належать споживачі, власники, працівники, постачальники, суспільство та інші сторони.

Завданнями TQM є постійне поліпшення якості шляхом регулярного аналізу результатів та коригування діяльності, прагнення до повної відсутності дефектів та зниження невиробничих витрат, забезпечення конкурентоспроможності та завоювання довіри всіх зацікавлених груп за рахунок використання передових технологій, гнучкості, своєчасних поставок, енергії колективу.

Необхідність створення систем якості

В умовах ринкової економіки успішна діяльність будь-якої компанії можлива лише в тому випадку, коли вироблені нею продукція/послуги:

- о відповідають чітко визначеним потребам, середовищу застосування і призначення;
- о мають необхідні споживчі властивості;
- о відповідають діючим (прийнятим, погодженим) нормативним документам;
- о відповідають чинному законодавству та іншим вимогам суспільства;
- о пропонуються покупцеві за конкурентноспроможними цінами;
- о обумовлюють одержання прибутку.

Як цього досягти? Міжнародні стандарти серії ISO 9000 дають на це питання однозначну відповідь - необхідно у компаніях створювати **системи менеджменту якістю** (Quality Management System), під якими розуміємо сукупність організаційної структури, методик, процесів і ресурсів, необхідних для здійснення загального управління якістю (ISO 9000:2000).

Показовим є той факт, що стандарти ISO серії 9000 прийняті в якості національних стандартів більш ніж у 90 країнах, в тому числі в Україні як ДСТУ.

Основними стандартами ISO серії 9000 є:

ISO 9000 «Система управління якістю. Основні положення і словник» – встановлює принципи та основні поняття управління якістю.

ISO 9001 «Система управління якістю. Вимоги» – визначає вимоги до СУЯ. Якщо організації необхідно продемонструвати здатність задовольняти вимоги споживачів вона проходить процедуру добровільної сертифікації на відповідність вимогам стандарту ISO 9001.

ISO 9004 «Управління задля досягнення сталого успіху організації. Підхід на основі управління якістю» – містить керівні положення для створення СУЯ, яка перевищує вимоги ISO 9001 з метою ефективного задоволення вимог споживачів.

ISO 19011 «Настанови щодо здійснення аудитів систем управління» – містить вказівки щодо планування та проведення аудитів СУЯ.

Стандарти ISO – це комплекс вимог з управління якістю продукції та послуг, який визначає принципи побудови роботи організації в цілому, а не роботи окремих підрозділів, що відповідають за контроль якості.

Поняття «якість» в системі управління якістю (СУЯ) є багатограним. Воно включає якість економічних розрахунків, технологічного обладнання, технології виробництва підприємства, екологічних параметрів, соціально-психологічних відносин, правових та етичних норм та ін. При цьому домінантою є якість кінцевого продукту.

Управління якістю (*quality control*) — діяльність оперативного характеру, що здійснюється керівниками та персоналом підприємства, що впливають на процес створення продукції з метою забезпечення її якості шляхом виконання функцій планування та контролю якості, комунікації (інформації), розробки та впровадження заходів та прийняття рішень з якості.

Система управління якістю охоплює процеси, пов'язані з управлінською діяльністю, постачанням ресурсів, випуском продукції та вимірюванням.

Управління якістю фармацевтичної продукції в Україні здійснюють, керуючись:

- 1) Законодавством України у фармацевтичній галузі
- 2) Держаною фармакопеею України
- 3) Стандартами належних практик
- 4) Стандартами ISO серії 9000, серії 14000, ISO 19011:2002 і ISO 13485:2003

Стандарти ISO 9000 визначають набір вимог та рекомендацій до системи управління якістю. Вони захищають споживача від небезпечної продукції, визначають політику в галузі якості, встановлюють життєвий цикл продукції, враховують та оцінюють витрати на якість, визначають організаційну структуру і документацію системи якості та ін.

Найбільш застосовуваним у фармації є стандарт *ISO 9000 «Системи управління якістю. Основні положення та словник термінів»*, представлений в Україні *ДСТУ ISO 9000:2007* з аналогічною назвою.

Стандарти ISO 9001 становлює вимоги до системи управління якістю, що їх можна застосовувати для внутрішніх цілей організації або для сертифікування чи укладання контрактів. У ньому зосереджено увагу головним чином на результативності системи управління якістю для задоволення вимог замовника, В Україні представлені *ДСТУ ISO 9001:2009 «Системи управління якістю. Вимоги»*

Стандарти ISO 9004 спрямовані на ширшу перспективу управління якістю для надання рекомендацій щодо поліпшення показників діяльності. Вони містять рекомендації щодо постійного поліпшення загальних показників та ефективності і результативності діяльності організації, але не призначені для сертифікації чи контрактних цілей.

В Україні ДСТУ ISO 9004:2000 «Системи управління якістю. Настанови щодо поліпшення діяльності». Цей державний стандарт не містить рекомендацій, специфічних для інших систем управління, пов'язаних, наприклад з навколишнім середовищем, промисловою гігієною та безпекою праці, фінансами та ризиками. Проте він дає змогу організації узгодити або інтегрувати свою систему управління якістю з відповідними системами управління.

Застосування принципів управління якістю не лише забезпечує безпосередні переваги, але також робить важливий внесок в управління витратами та ризиками.

Слідування вимогам ISO 9001 вважається у світі добрим діловим смаком і свого роду візитною карткою якості. У фармацевтичній галузі сьогодні вимоги стандарту впровадив ряд вітчизняних заводів-виробників, окремі дистриб'юторські компанії, а також деякі лікувальні заклади.

Управління якістю у фармацевтичній галузі у країнах ЄС базується на:

- 1) Фармакопеї
- 2) Стандартах належних практик
- 3) Стандартах ISO

Фармакопея є історично першим стандартом не тільки у фармації, а й у медицині в цілому.

Перша Європейська фармакопея (ЄФ) була введена у дію у 1964 р. До цього часу існували лише національні фармакопеї. ЄФ регулярно оновлюється та доповнюється. Державна фармакопея України 2 видання повністю гармонізована з чинною Європейською фармакопеею.

Стандарти GXP (Належних практик) започатковані у США, де у 1963 р. були опубліковані перші правила GMP. У 1969 р. була прийнята резолюція ВООЗ, яка робила їх обов'язковими для усіх країн.

Шляхом впровадження основних регуляторних функцій через нормативне врегулювання процедур ліцензування, сертифікацію,

інспектування, державну реєстрацію, контроль якості, фармаконагляд, у яких задіяні всі підприємства та організації фармацевтичного сектору, забезпечується реалізація міжнародних стандартів системи забезпечення якості лікарських засобів, таких як належна виробнича практика (GMP), належна клінічна практика (GCP), належна лабораторна практика (GLP), належна дистриб'юторська практика (GDP), належна аптечна практика (GPP), належна практика з фармаконагляду (GPvP).

Гармонічне поєднання обов'язкових вимог до якості, наведених у фармакопеї, вимог належних практик та стандартів ISO, що мають рекомендаційний характер, найкращим чином забезпечує якість та безпечність лікарського засобу або виробу медичного призначення на усіх етапах його життєвого циклу.

Тестові завдання:

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

- A. Настанов з якості - належних практик у фармації*
- B. Галузових стандартів у фармації
- C. Уніфікованих підходів до виробництва лікарських засобів
- D. Методів контролю якості фітопрепаратів
- E. Постанов щодо реєстрації та перереєстрації лікарських засобів

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

- A. стандартні операційні процедури (СОП)*
- B. протоколи лікування
- C. технічні регламенти
- D. формулярні переліки
- E. фармакопейні статті

3. На кого покладається відповідальність за функціонування системи якості аптечного складу відповідно до вимог належних практик?

- A. керівництво та уповноважена особа аптечного складу*
- B. контролер – рецептар
- C. провізор – аналітик лабораторії з контролю якості лікарських засобів
- D. провізор – технолог
- E. інспектор територіального органу з контролю якості лікарських засобів

4. Назвіть найважливіший елемент системи забезпечення якості лікарських засобів, який дозволяє стандартизувати якість ліків і методи їх контролю.

- A. Державна фармакопея України*
- B. ISO 9001
- C. ДСТУ
- D. ТУ
- E. НД

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

- A. ISO*
- B. ВООЗ
- C. GxP
- D. ЮНІСЕФ
- E. ICH

Характеристика та класифікація лікарських засобів.

Загальні принципи оцінки їх якості

Мета: узагальнити та закріпити знання щодо контролю якості лікарських засобів, методів випробувань, що регламентуються до застосування ДФУ для різних лікарських форм.

Основні навчальні питання:

1. Загальні монографії ДФУ на лікарські засоби та субстанції для фармацевтичного застосування.
2. Вимоги ДФУ до контролю якості субстанцій.
3. Загальні статті ДФУ на лікарські форми.
4. Методи випробувань, що застосовуються для різних лікарських форм, відповідно до вимог ДФУ.

Інформаційний матеріал

Лікарські засоби (Pharmaceutica) – це медичні препарати, що звичайно складаються із діючих речовин, які можуть бути комбіновані з допоміжними речовинами; виготовляються у вигляді лікарської форми, відповідної передбачуваному застосуванню, якщо необхідно, після відновлення; постачаються у підхожій, відповідним чином маркованій упаковці.

Розрізняють лікарські засоби, що підлягають державній реєстрації уповноваженим органом, та лікарські засоби, що не підлягають державній реєстрації і виготовлені з урахуванням специфічних потреб пацієнта відповідно до чинного законодавства.

Існує дві категорії лікарських засобів, що не підлягають державній реєстрації:

- екстемпоральні лікарські засоби, тобто лікарські засоби, що індивідуально виготовлені для конкретного пацієнта або групи пацієнтів і відпускаються відразу після виготовлення;
- лікарські засоби, виготовлені про запас, тобто заздалегідь виготовлені лікарські засоби, що зберігаються до заявки на відпуск.

Випробування. Відповідні випробування, необхідні для визначення якості конкретного лікарського засобу, наводяться в окремій монографії ДФУ для даної лікарської форми.

Якщо проводити випробування недоцільно, зокрема для лікарських засобів, що не підлягають реєстрації (наприклад, розмір серії, обмеження за часом), використовують інші підхожі методи, які можуть гарантувати належну якість відповідно до оцінки ризику і будь-яких національних керівництв або вимог чинного законодавства.

Обсяг випробувань для лікарських засобів, виготовлених про запас, звичайно більше, ніж для екстемпоральних лікарських засобів.

Випробування, які застосовні для багатьох лікарських засобів:

Опис. Контролюють зовнішній вигляд лікарських засобів (наприклад, розмір, форма і колір).

Ідентифікація та випробування на чистоту. Де застосовно, для лікарських засобів проводять такі випробування:

- ідентифікація діючої речовини/речовин;
- ідентифікація специфічної допоміжної речовини/речовин, таких як консерванти;
- випробування на чистоту (наприклад, дослідження продуктів розпадань, залишкові кількості органічних розчинників або інших супровідних домішок, стерильність);
- випробування на безпеку (наприклад, для біологічних препаратів).

Однорідність. Лікарські засоби в однодозових контейнерах мають витримувати випробування, як зазначено у відповідній загальній статті на дану лікарську форму. Якщо обґрунтовано і дозволено, стаття застосовна тільки в момент випуску.

Стандартні зразки. Стандартні зразки можуть бути застосовані на різних стадіях контролю лікарських засобів. Вони атестуються і контролюються з урахуванням вимог статті «Стандартні зразки».

Кількісне визначення

Якщо не обґрунтовано та не дозволено інше, в лікарських засобах визначають вміст діючих речовин і специфічних допоміжних речовин, таких як консерванти. Межі вмісту мають бути визначені і обґрунтовані.

Використовують підхожі валідовані методи. Якщо використовують методи кількісного визначення, наведені у відповідній окремій монографії діючої речовини, слід підтвердити, що присутні в складі допоміжні речовини і/або процес приготування лікарської форми не впливають на точність методу.

Маркування й зберігання

Застосовні відповідні вимоги, наведені в загальних статтях на лікарську форму. Крім того, застосовні відповідні вимоги чинного законодавства.

Виробництво — всі операції із закупівлі матеріалів і лікарських засобів, приготування, контролю якості, випускання, зберігання, дистриб'юції медичної продукції і пов'язаних контролів.

Виготовлення (лікарські засоби, що не підлягають реєстрації) — «виробництво» лікарських засобів, що не підлягають реєстрації, аптекою або на її вимогу, або на вимогу іншої медичної установи (термін «виготовлення» використовується замість «виробництво» для чіткого розмежування промислового виробництва лікарських засобів, що підлягають реєстрації).

Відновлення — маніпуляція, що дозволяє використовувати або застосовувати лікарський засіб відповідно до інструкції із застосування і відповідної інформації, зазначеної на етикетці.

Діюча речовина Рівнозначні терміни: активний компонент, лікарська субстанція, активний фармацевтичний інгредієнт.

Емульсія — дисперсна система, що складається з суміші не менше 2 рідин, які не змішуються одна з одною. Одна рідина диспергована в іншій у вигляді крапель.

Колоїдна дисперсія — система, в якій частинки колоїдного розміру (приблизно від 1 нм до 500 нм) будь-якої природи (тверді, рідкі або гази) дисперговані в безперервній фазі різного складу і/або стану.

Лікарські засоби для парентерального застосування великих об'ємів

Інфузії або ін'єкції, що випускаються в контейнерах з номінальним об'ємом більше 100 мл.

Лікарські засоби для парентерального застосування малих об'ємів

Інфузії або ін'єкції, що випускаються в контейнерах з номінальним об'ємом 100 мл або менше.

Лікарські засоби, що підлягають реєстрації, — медична продукція, яка зареєстрована уповноваженим органом. Синонім: зареєстрований лікарський засіб.

Лікарські засоби, що не підлягають реєстрації, — медична продукція, для якої не потрібна реєстрація уповноваженими органами, але яка виготовлена для потреб конкретних пацієнтів відповідно до чинного законодавства.

Лікарські форми (дозовані форми) з відстроченим вивільненням — лікарські засоби з модифікованим вивільненням, з яких вивільнення діючої речовини або речовин відбувається з відстроченням. Відстрочене вивільнення досягається підбором спеціального складу і/або методами виробництва. До лікарських форм з відстроченим вивільненням належать кишковорозчинні лікарські форми, ви значення яких наведено в статті на тверді лікарські форми для орального застосування.

Лікарські форми (дозовані форми) з модифікованим вивільненням — лікарські засоби, з яких вивільнення діючої речовини або речовин відбувається інакше, ніж з лікарських форм із традиційним вивільненням, що застосовуються тим самим шляхом. Ця навмисна модифікація досягається підбором спеціального складу і/або методами виробництва. До лікарських форм із модифікованим вивільненням належать лікарські форми (дозовані форми) з пролонгованим і пульсуючим вивільненням.

Лікарські форми (дозовані форми) з пролонгованим вивільненням — лікарські форми з модифікованим вивільненням, з яких вивільнення діючої речовини або речовин відбувається повільніше, ніж з лікарських форм із

традиційним вивільненням, що застосовуються тим самим шляхом. Пролонговане вивільнення досягається підбором спеціального складу і/або методами виробництва. Рівнозначний термін: лікарські форми (дозовані форми) зі сповільненим вивільненням.

Лікарські форми (дозовані форми) з пульсуючим вивільненням — лікарські форми з модифікованим вивільненням, з яких вивільнення діючої речовини або речовин відбувається послідовно. Послідовне вивільнення досягається підбором спеціального складу і/або методами виробництва.

Лікарські форми (дозовані форми) з традиційним вивільненням - лікарські засоби, з яких вивільнення діючої речовини або речовин навмисне не модифіковане підбором спеціального складу і/або методами виробництва. Для твердих лікарських форм профіль розчинення діючої речовини істотно залежить від її власних властивостей. Рівнозначний термін: лікарські форми (дозовані форми) з негайним вивільненням.

Основа — це носій діючої речовини або речовин в м'яких і твердих лікарських засобах, що складається з однієї або більше допоміжних речовин.

Оцінка ризику – ідентифікація небезпеки, аналіз і визначення ризиків, пов'язаних із їх дією.

Розчин — це однофазова суміш, що містить одну або більше розчинених діючих речовин, тобто субстанції в молекулярному стані дисперговані в розчиннику або в розчиннику, що змішується.

Середовище — носій діючої речовини або речовин у рідких лікарських засобах, що складається з однієї або більше допоміжних речовин.

Суспензія — дисперсна система, яка складається з твердих частинок, що дисперговані в рідині або в м'якій безперервній фазі, в якій тверді частинки практично нерозчинні.

Сфероїди - сферичні або майже сферичні гранули звичайно зі збільшеною механічною міцністю порівняно з традиційними гранулами, описаними в статті «Гранули». Вони мають гладку, однорідну поверхню; їхні типові розміри — в межах від 200 мкм до 2.8 мм. Сфероїди можуть бути

виготовлені будь-яким підходящим методом.

Субстанції для фармацевтичного застосування (Corpora ad usum pharmaceuticum) – органічні або неорганічні речовини, які використовують як активні субстанції (діючі речовини) або допоміжні речовини при виробництві лікарських засобів, що призначені для використання людиною та у ветеринарії. Вони можуть бути природного походження або одержані шляхом екстракції, ферментації або синтезу.

Субстанції можуть використовуватися безпосередньо або як вихідні матеріали при виробництві лікарських засобів. У залежності від складу лікарського засобу певні субстанції можуть використовуватися безпосередньо як діючі або як допоміжні речовини. Тверді субстанції можуть бути компактними, вкритими оболонкою, гранульованими, здрібненими до певного ступеня або обробленими іншим шляхом. Обробка з додаванням допоміжних речовин дозволяється тільки тоді, коли це зазначено в розділі «Визначення» конкретної монографії.

Якість субстанції регламентується вимогами відповідної монографії Державної Фармакопеї України і/або специфікації, затвердженої уповноваженим органом.

Усі субстанції, які застосовуються для виготовлення лікарських засобів, мають відповідати вимогам відповідної монографії Державної Фармакопеї України (ДФУ).

У тому випадку, коли субстанція даного виробника має Сертифікат відповідності монографії Європейської Фармакопеї або аналогічний дозвіл уповноваженого органу, її якість може контролюватися безпосередньо відповідною монографією ДФУ.

В решті випадків якість субстанцій контролюється за специфікаціями, затвердженими уповноваженим органом. Рівень вимог специфікацій має бути не нижчим за вимоги відповідної монографії ДФУ.

Відповідність вимогам монографії є необхідною, але не завжди достатньою умовою для остаточного висновку про якість субстанції будь-

якого конкретного виробника. При оцінці якості субстанції необхідно брати до відома виробництво її у відповідності до вимог належної виробничої практики за відомою технологією, умови реалізації.

Вимоги монографії або специфікацій враховують конкретні технології виробництва субстанцій з певними профілями домішок. Тому у відповідності до вимог даної монографії можуть контролюватися лише субстанції, одержані за цими конкретними технологіями, що має бути підтвердженом Сертифікатом відповідності монографії Європейської Фармакопеї для аналізу даної субстанції або аналогічним дозволом уповноваженого органу.

Усі зміни, що вносяться у технологію виробництва субстанції, освоєння старої або розробка нової технології виробництва іншими виробниками, мають супроводжуватися поданням до уповноваженого органу даних, які підтверджують можливість контролю якості цієї субстанції за відповідною монографією або специфікацією.

У тих випадках, коли зміна технології виробництва субстанції може привести до появи домішок, які не контролюються відповідною монографією, необхідна інформація має бути подана до уповноваженого органу. До внесення змін до монографії якість таких субстанцій контролюють за специфікаціями, затвердженими уповноваженим органом. Специфікації мають бути затверджені також і в тих випадках, коли для субстанції відсутня монографія ДФУ.

Показники якості, що звичайно включаються в нормативні документи на субстанції

Вимоги статті ДФУ поширюються, передусім, на індивідуальні органічні речовини. Для субстанцій, що являють собою стандартизовану суміш біологічно активних речовин тваринного або рослинного походження, а також неорганічних речовин можливі відхилення від даних вимог або додаткові вимоги, зазначені в окремих монографіях.

Для індивідуальних органічних субстанцій наводять міжнародну непатентовану назву, хімічну назву за номенклатурою IUPAC, структурну

формулу і брутто-формулу (для неорганічних субстанцій – молекулярну формулу), молекулярну масу (для кристалосольватів – для сольватованої і несольватованої молекул). Зазначають також виробника субстанції та її передбачуване застосування.

Нормативні документи на субстанції звичайно мають містити такі показники якості:

Опис.

Розчинність.

Ідентифікація.

Температура плавлення*.

Температура кипіння або температурні межі перегонки*.

Температура тверднення*.

Відносна густина (густина)*.

Питоме оптичне обертання (оптичне обертання)*.

Питомий показник поглинання*.

Показник заломлення*.

В'язкість*.

Показники якості розчину:

- Прозорість.

- Кольоровість.

- Кислотність (лужність) або рН.

Механічні включення*.

Супровідні домішки.

Залишкові кількості органічних розчинників.

Речовини, що легко обвуглюються*.

Неорганічні аніони (хлориди, сульфати, нітрати і т.д.)*.

Неорганічні катіони (залізо та ін.)*.

Важкі метали.

Арсен*.

Втрата в масі при висушуванні або вода.

Загальна зола або сульфатна зола.

Мікробіологічна чистота (або стерильність).

Пірогени (або бактеріальні ендотоксини)*.

Кількісне визначення.

Активність*.

*Позначені розділи включають залежно від природи і призначення субстанції. Допускається уведення інших розділів.

Для кількісного визначення основної речовини в субстанції бажане використання прямих методів аналізу. Для солей звичайно достатньо аналізу лише одного з іонів – краще фармакологічно активного. Зазначають межі вмісту основної речовини в субстанції (звичайно у перерахунку на суху або безводну речовину) або, якщо це неможливо визначити, наводять вимоги за параметрами, пов'язаними з вмістом основної речовини в субстанції.

Якщо необхідно, визначають біологічну активність. Якщо визначення вмісту основної речовини в субстанції неможливе, проводять визначення таких кількісних показників, які пов'язані зі вмістом основної речовини у субстанції.

До Державної фармакопеї України 2-го видання внесені такі загальні статті на лікарські форми:

Вушні лікарські засоби

Гранули

Гумки жувальні лікувальні

Капсули

Лікарські засоби для вагінального застосування

Лікарські засоби для зрошення

Лікарські засоби для інгаляції

Лікарські засоби для парентерального застосування

Лікарські засоби для ректального застосування

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском

М'які лікарські засоби для нашкірного застосування

Назальні лікарські засоби

Оромукозні лікарські засоби

Очні лікарські засоби

Палички

Піни лікувальні

Пластирі трансдермальні

Порошки для нашкірного застосування

Порошки для орального застосування

Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування

Рідкі лікарські засоби для орального застосування

Таблетки

Тампони лікувальні

Тестові завдання:

1. Хімік ВТК фармацевтичного підприємства проводить контроль якості гранул згідно вимог ДФУ. Для визначення вмісту діючих речовин у гранулах потрібно взяти наважку:

А. не менше як з 10 г розтертих гранул, якщо немає інших зазначень в окремій статті*;

В. не менше як з 5 г розтертих гранул, якщо немає інших зазначень в окремій статті;

С. не менше як з 1 г розтертих гранул, якщо немає інших зазначень в окремій статті;

Д. не менше як з 20 г розтертих гранул, якщо немає інших зазначень в окремій статті;

Е. не менше як з 50 г розтертих гранул, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

2. Хімік ВТК фармацевтичного підприємства проводить контроль якості капсул згідно вимог ДФУ. Вміст скількох капсул використовується для кількісного визначення?

А. вміст 5 капсул;

В. вміст 20 капсул*;

С. вміст 10 капсул;

Д. вміст 1 капсули;

Е. вміст 3 капсул.

3. Спеціаліст ВТК фармацевтичного підприємства виконує контроль якості вироблених капсул. Що не визначають при оцінці якості капсул?

А. однорідність дозування;

В. смак*;

С. швидкість розчинення;

Д. швидкість розпаду;

Е. середня маса.

4. При кількісному визначенні очних крапель згідно вимог ДФУ проводять визначення:

А. діючих речовин, антимікробних консервантів, неводних розчинників та інших речовин, зазначених в окремій статті*;

В. діючих речовин;

С. діючих речовин та антимікробних консервантів;

Д. діючих речовин та неводних розчинників;

Е. антимікробних консервантів.

5. Фізичний контроль якості полягає в перевірці загальної маси або об'єму лікарського засобу, кількості та маси окремих доз, що входять в цю лікарську форму. При аналізі порошків провізор-аналітик перевіряє масу:

А. 10 порошків;

В. 5 порошків;

С. 5-10% порошків від загальної кількості, але не менше 3 доз*;

Д. 1 порошку;

Е. всіх порошків.

Державна система забезпечення якості лікарських засобів

Мета: ознайомитися з організацією державної системи забезпечення якості лікарських засобів в Україні.

Основні навчальні питання:

1. Закон України «Про лікарські засоби»
2. Міністерство охорони здоров'я України
3. Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками
4. Досягнення системи регулювання обігу лікарських засобів в Україні
5. Державний контроль якості лікарських засобів в обігу

Інформаційний матеріал

Органом законодавчої влади в Україні, який здійснює визначення засад державної політики в галузі охорони здоров'я, є Верховна Рада України.

Одним із інструментів державного регулювання у сфері забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ) є прийняття нормативно-правових актів та нормативних документів, які регулюють всі етапи життєвого циклу ЛЗ.

Основним же законом, що регулює питання забезпечення якості ЛЗ протягом усього життєвого циклу, є Закон України «Про лікарські засоби» (1996 р. зі змінами і доповненнями), на основі якого приймаються відповідні підзаконні акти. Закон України «Про лікарські засоби» містить сім розділів і 28 статей, а саме:

- *розділ I. Загальні положення* - 4 статті, де розглядаються питання законодавства про лікарські засоби, визначення термінів, державної політики у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів, державного управління у сфері їх створення, виробництва, контролю якості та реалізації;

- *розділ II. Створення лікарських засобів* - 5 статей, призначених суб'єктам створення лікарських засобів, доклінічному вивченню, клінічним

випробуванням, захисту прав пацієнта (добровольця) та державній реєстрації лікарських засобів;

- *розділ III. Виробництво лікарських засобів* - 3 статті, пов'язані з умовами і загальними вимогами до виробництва та маркування лікарських засобів;

- *розділ IV. Державний контроль якості лікарських засобів* - 4 статті стосовно понять та завдань державного контролю якості лікарських засобів, органів державного контролю, повноважень посадових осіб органів державного контролю та правового захисту цих посадових осіб;

- *розділ V. Ввезення в Україну та вивезення з України лікарських засобів* - 2 статті про порядок ввезення в Україну лікарських засобів і вивезення лікарських засобів з України;

- *розділ VI. Реалізація лікарських засобів* - 5 статей щодо порядку торгівлі лікарськими засобами, загальних вимог до реалізації ЛЗ, їх реалізації (відпуску) громадянам, забезпечення населення лікарськими засобами на випадок стихійного лиха, катастроф, епідемічних захворювань, утилізації та знищення лікарських засобів;

- *розділ VII. Заклучні положення* - 5 статей, призначених фінансовому, матеріально-технічному та інформаційному забезпеченню, а також відповідальності за порушення законодавства про лікарські засоби і міжнародному співробітництву.

Державну політику у сфері обігу лікарських засобів провадить Президент України та Кабінет Міністрів України через систему центральних і місцевих органів виконавчої влади.

Головним органом у системі центральних органів виконавчої влади, який здійснює нормативно-правове і технічне регулювання у сфері створення, стандартизації, виробництва, контролю якості та реалізації ЛЗ, є **Міністерство охорони здоров'я України (МОЗ України)**, діяльність якого спрямовується і координується Кабінетом Міністрів України.

Основними завданнями МОЗ є забезпечення формування та реалізація державної політики у сфері охорони здоров'я, а також захисту населення від інфекційних хвороб, протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу та іншим соціально небезпечним захворюванням, забезпечення формування та реалізація державної політики у сферах : епідеміологічного нагляду, імунопрофілактики, забезпечення населення якісними, ефективними та безпечними лікарськими засобами тощо.

Право розробки та винесення на розгляд проектів нормативно-правових актів та нормативних документів із останніх зазначених питань відноситься також до компетенції Держлікслужби України.

Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба) є центральним органом виконавчої влади, діяльність якого спрямовується і координується Кабінетом Міністрів України через Міністра охорони здоров'я, що 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.

Діяльність Держлікслужби здійснюється відповідно до Положення про Державну службу України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, затвердженого [постановою КМУ від 12 серпня 2015 р. № 647.](#)

Основними завданнями Держлікслужби є:

- реалізація державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, медичних виробів та обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, протидії їх незаконному обігу, а також внесення Міністрові охорони здоров'я пропозицій щодо формування державної політики у зазначених сферах;

- ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних

інгредієнтів), оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів;

- технічне регулювання у визначених сферах;
- здійснення державного регулювання і контролю у сферах обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та протидії їх незаконному обігу.

Підвідомчі організації Держлікслужби України:

1. ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ»)
2. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів"

Провідна наукова установа в Україні в області стандартизації та контролю якості лікарських засобів.

3. ДП "Український фармацевтичний інститут якості"
4. ДП "Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції"

Пріоритет діяльності Держлікслужби України - забезпечення якості лікарських засобів, що знаходяться в обороті. З цією метою з 2010 р. проводиться гармонізація національного законодавства у сфері обігу лікарських засобів з європейським. Це дозволило впровадити ефективні інструменти регуляторної практики.

Основними досягненнями системи регулювання обігу лікарських засобів в Україні є наступні:

- Гармонізація національних вимог щодо забезпечення безпеки, якості та ефективності ЛЗ на всіх етапах життєвого циклу з вимогами Європейського Союзу та рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я
- Створення національної системи фармаконагляду (з 1997)
- Україна - перша серед країн колишнього СРСР, яка розробила і ввела в дію свою національну Фармакопею. Державна Фармакопея України

1-го видання (ДФУ 1) введена в дію з 1 жовтня 2001 р. З 1 січня 2016 р. введено в дію II-ге видання Державної Фармакопеї України,

- Впровадження рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я про реєстрацію генеричних лікарських засобів (з 2007)
- Обов'язкові вимоги належної виробничої практики (GMP) у Ліцензійних умовах виробництва лікарських засобів (з 2010)
- Повноправне членство України в міжнародній Системі співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S) (2011)
- Впровадження обов'язкових вимог належної лабораторної практики (GLP), належної клінічної практики (GCP), належної практики дистрибуції (GDP) (з 2011)
- Затвердження пов'язаних з належною виробничою практикою вимог ICH Q8 (фармацевтична розробка), Q9 (управління ризиками для якості), Q10 (фармацевтична система якості)
- Державна реєстрація лікарських засобів тільки за умови підтвердження GMP Держлікслужбою (з 2012)
- Запровадження вимог GMP до закордонних виробників
- Введення ліцензування імпорту лікарських засобів та посилення відповідальності зарубіжних виробників за якість продукції, що реалізується в Україні
- Приєднання Центральної лабораторії з аналізу якості лікарських засобів і медичної продукції до загальноєвропейської мережі контрольних лабораторій
- Державна Фармакопея України – член Європейської фармакопеї (з березня 2013 р.)
- Успішне просування конвенції MEDICRIME (підписана Україною в 2011) і проведення в Україні міжнародної конференції з даного питання (в червні 2013)

Міжнародна Система співробітництва фармацевтичних інспекцій

З 1 січня 2011 року Україна, в особі Держлікслужби України, стала членом міжнародної Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S).

Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) - це міжнародний інструмент взаємодії між країнами та регуляторними органами в сфері контролю якості лікарських засобів (національними фармацевтичними інспекторатами), які забезпечують разом активну та конструктивну співпрацю у сфері належної виробничої практики (GMP), інспектування та ліцензування.

Вступ до Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій це:

- свідчення високої довіри міжнародної фармацевтичної спільноти до наявної в Україні системи державного контролю якості лікарських засобів та підготовки спеціалістів у цій сфері;
- констатація спроможності нашої держави формувати та забезпечувати функціонування цієї системи на рівні світових стандартів;
- визнання того, що українська держава гарантує своїм громадянам якість лікарських засобів як в процесі виробництва, так і їх подальшого обігу, таким чином, - їх безпеку і ефективність для кінцевого споживача.

Регуляторні органи-члени Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій здійснюють постійний обмін інформацією відносно стандартів виробництва та дистрибуції лікарських засобів, процедури ліцензування та інспектування, проводять навчання інспекторів на постійній основі, що, в свою чергу, дозволяє підтримувати державний контроль якості лікарських засобів на належному рівні, враховуючи передовий світовий досвід.

Конвенція про протидію фальсифікації медичної продукції та аналогічних злочинів (The Medicrime Convention Combating counterfeiting of medical products and similar crimes - MEDICRIME) була прийнята 9 грудня 2010 р. в Страсбурзі Комітетом міністрів Ради Європи.

Конвенція "MEDICRIME" (МЕДІКРІМ) є першим міжнародним інструментом кримінального законодавства, яка рекомендує кожній державі-учасниці передбачити в національному законодавстві відповідальність за:

- умисне виробництво фальсифікованої медичної продукції, активних речовин, наповнювачів, компонентів, матеріалів та приладдя;
- навмисне постачання і торгівлю фальсифікованими лікарськими засобами, активними речовинами, наповнювачами, компонентами, матеріалами та приладдям, де під постачанням маються на увазі дії, пов'язані з посередництвом, брокерством, закупівлею, продажем, даруванням, просуванням (включаючи рекламу) цієї продукції;
- фальсифікацію будь-яких документів, що мають відношення до медичної продукції, з метою ввести споживачів в оману щодо її автентичності;
- подібні злочини - несанкціоноване виробництво або постачання лікарських засобів та маркетинг медичних виробів, що не відповідають певним вимогам.

Відповідно до вимог цієї конвенції Держлікслужбою України ініційовано, а на державному рівні:

- внесено зміни до Закону України "Про лікарські засоби" (щодо введення визначення терміну "фальсифікований лікарський засіб");
- внесено зміни до Кримінального кодексу України (щодо введення кримінальної відповідальності за фальсифікацію лікарських засобів);
- внесено зміни до Кодексу України про адміністративні правопорушення (щодо порушення обмежень, встановлених для медичних і фармацевтичних працівників під час здійснення ними професійної діяльності);
- затверджено наказ МОЗ України "Про визначення понять "великі" та "особливо великі" розміри фальсифікованих лікарських засобів" (щодо визначення юридичної відповідальності за умисне виготовлення,

зберігання або збут фальсифікованих лікарських засобів в залежності від їх вартості).

У 2011 році Україна була в числі країн, що першими підписали Конвенцію MediciCrime. Влітку 2012 року, після її ратифікації українським парламентом та підписання її Президентом України, Конвенція в нашій країні набула статусу Закону. Саме тому в червні 2013 року в Києві Рада Європи ініціювала та успішно провела першу міжнародну конференцію з імплементації Конвенції, що мала значний позитивний ефект для подальшого розвитку ефективної співпраці між Україною та країнами Європи.

Ця конвенція вступила в дію 1 січня 2016 року.

Головним аспектом, пов'язаним з обігом лікарських засобів, є забезпечення їх ефективності. Саме забезпечення контролю ефективності лікарських засобів є первинною задачею держави у фармацевтичній сфері.

З метою забезпечення ефективності (належної якості) лікарського засобу держава здійснює контроль протягом всього циклу лікарського засобу, починаючи з моменту його створення, виведення на ринок та протягом періоду його присутності на ринку.

Тестові завдання:

1. 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

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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

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

- А. Настанов з якості - належних практик у фармації*
- В. Галузових стандартів у фармації
- С. Уніфікованих підходів до виробництва лікарських засобів
- Д. Методів контролю якості фітопрепаратів
- Е. Постанов щодо реєстрації та перереєстрації лікарських засобів

Контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі. Внутрішній порядок обігу лікарських засобів в аптечних закладах

Мета: узагальнити та систематизувати знання щодо обігу лікарських засобів в аптечних закладах. Систематизувати знання нормативно-правової бази з питань вхідного контролю якості лікарських засобів, основних принципів і порядку проведення вхідного контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної реалізації.

Основні навчальні питання:

1. Обіг лікарських засобів в аптечних закладах.
2. Визначення уповноваженої особи.
3. Функції та обов'язки уповноваженої особи аптеки.
4. Функції та обов'язки уповноваженої особи суб'єктів господарювання, що займаються оптовою торгівлею лікарськими засобами.
5. Порядок проведення вхідного контролю якості лікарських засобів, які надходять в аптеку.
6. Порядок проведення вхідного контролю якості лікарських засобів, які надходять до суб'єкта господарювання, що провадить господарську діяльність з оптової торгівлі лікарськими засобами.
7. Контроль якості лікарських засобів під час зберігання.
8. Порядок дій при виявленні неякісного або фальсифікованого товару.

Інформаційний матеріал

Лікарські засоби - особливий продукт виробництва, вони призначені для приймання, як правило, 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 органах державного контролю. Кінцеве ж споживання лікарського засобу здійснюється пацієнтами на стаціонарних або

амбулаторних умовах. Тому головною метою забезпечення якості є задоволення потреб пацієнта до ефективності, безпеки, якості і інформації щодо лікарського засобу.

Обіг лікарських засобів – узагальнене поняття діяльності, що включає розробку, дослідження, виробництво, зберігання, пакування, транспортування, державну реєстрацію, стандартизацію та контроль якості, продаж, маркування, рекламу, застосування лікарських засобів (ЛЗ), знищення ЛЗ, що втратили придатність до використання або термін придатності яких минув та інші дії у сфері обігу ЛЗ.

Під **внутрішнім обігом** розуміють обіг лікарського засобу від моменту надходження лікарського засобу на фармацевтичне підприємство до моменту відпуску його кінцевому споживачу.

Закон України «Про лікарські засоби» визначає **лікарський засіб** як – «будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу».

До лікарських засобів відносять: АФІ (активний фармацевтичний інгредієнт), продукція «in bulk»; готові лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти); гомеопатичні засоби; засоби, які використовуються для виявлення збудників хвороб, а також боротьби із збудниками хвороб або паразитами; лікарські косметичні засоби та лікарські домішки до харчових продуктів.

Важливим елементом внутрішнього обігу лікарського засобу є контроль якості.

Під якістю лікарського засобу розуміють сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти потребу споживачів відповідно до свого призначення та відповідність вимогам, встановленим чинним законодавством.

Контроль якості – це методи і заходи, що є частиною системи забезпечення якості та використовуються для перевірки якості діяльності, здійснюваної в межах випробування. (Настанова Лікарські засоби: Належна клінічна практика СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008).

Контроль якості – це та частина належної виробничої практики, яка пов'язана із 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 або постачання доти, доки їхня якість не буде визнана задовільною (Настанова Лікарські засоби: Належна виробнича практика 42 - 4.0:2016 (<http://www.diklz.gov.ua/doccatalog/document?id=823529>)).

Контроль якості лікарських засобів на фармпідприємствах здійснюється:

1. При надходженні лікарського засобу від постачальника (вхідний контроль якості);
2. Підчас зберігання;
3. Підчас надходження АФІ до виробництва;
4. У процесі виробництва;
5. При відпуску.

Відповідно до Порядку контролю якості лікарських засобів підчас оптової та роздрібної торгівлі (Наказ МОЗ від 29.09.2014 р. № 677 (<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>)) «вхідний контроль якості лікарських засобів в аптеках здійснює уповноважена особа, призначена

наказом керівника суб'єкта господарювання, відповідальна за якість лікарських засобів, які надходять в аптеку».

Уповноважена особа – фахівець з повною вищою фармацевтичною освітою та стажом роботи за фахом не менше 2 років, на якого суб'єктом господарювання покладено обов'язки щодо ефективного управління системою якості лікарських засобів при їх оптовій та роздрібній торгівлі, проведення вхідного контролю якості лікарських засобів. Виконання обов'язків уповноваженої особи, відповідальної за ефективне управління системою якості лікарських засобів в аптеці, що розташована у сільській місцевості, може покладатися на особу із фармацевтичною освітою, яка здобула освітньо-кваліфікаційний рівень фахівця – молодший спеціаліст, бакалавр. Виконання обов'язків уповноваженої особи у сільській місцевості може покладатися на спеціалістів без стажу роботи за фахом.

«Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібно торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)» затверджені постановою Кабінету Міністрів України від 30 листопада 2016 р. № 929 (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>) дають такі визначення уповноваженої особи:

- уповноважена особа суб'єкта господарювання (далі - уповноважена особа);
- для суб'єктів господарювання, які здійснюють оптову, роздрібну торгівлю лікарськими засобами, - особа, що має документ про вищу освіту не нижче другого (магістерського) рівня за спеціальністю «Фармація», сертифікат провізора-спеціаліста, виданий закладом післядипломної освіти, або посвідчення про присвоєння (підтвердження) відповідної кваліфікаційної категорії та має стаж роботи за спеціальністю «Фармація» не менше двох років (крім випадку, коли допускається покладення обов'язків уповноваженої особи, відповідальної за функціонування системи забезпечення якості лікарських засобів в аптеці, що розташована у селі, селищі, селищі міського

типу, на особу, що має документ про вищу освіту не нижче першого (бакалаврського) рівня за спеціальністю «Фармація» та не має стажу роботи за цією спеціальністю), на яку суб'єктом господарювання покладено обов'язки щодо функціонування системи забезпечення якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі;

– для суб'єктів господарювання, які здійснюють виробництво лікарських засобів (промислове), - фахівець, що має вищу освіту не нижче другого (магістерського) рівня за спеціальностями «Фармація», «Хімічні технології та інженерія», «Біотехнології та біоінженерія», «Біомедична інженерія», «Хімія», «Біологія» та стаж роботи за фахом не менше двох років у сфері виробництва, контролю якості або створення лікарських засобів, на якого суб'єктом господарювання покладено обов'язки щодо функціонування фармацевтичної системи якості під час виробництва лікарських засобів та надання дозволу на випуск (реалізацію) лікарських засобів;

– для суб'єктів господарювання, які здійснюють імпорту лікарських засобів, - фахівець, що має вищу освіту не нижче другого (магістерського) рівня за спеціальностями «Фармація», «Хімічні технології та інженерія», «Біотехнології та біоінженерія», «Біомедична інженерія», «Хімія», «Біологія» та стаж роботи за фахом не менше двох років у сфері виробництва, контролю якості, оптової торгівлі або розробки лікарських засобів, на якого суб'єктом господарювання покладено обов'язки щодо функціонування фармацевтичної системи якості під час імпорту (ввезення) лікарських засобів на територію України та надання дозволу на випуск (реалізацію) імпортованих лікарських засобів.

Таким чином, функціонування системи якості на фармпідприємствах забезпечується уповноваженою особою.

Наказ МОЗ України від 29.09.2014 р. № 677 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі» (<http://zakon.rada.gov.ua/go/z1515-14>) детально висвітлює **обов'язки**

уповноваженої особи під час вхідного контролю якості лікарських засобів в аптеках:

1) перевіряти лікарські засоби, які надходять в аптеку, і супровідні документи - накладні (з обов'язковим зазначенням найменування, дозування, лікарської форми, номера серії, терміну придатності, кількості, назви виробника), сертифікати якості серії лікарських засобів, висновки про якість ввезених в Україну лікарських засобів (для лікарських засобів іноземного виробництва), висновки про відповідність МІБП вимогам державних і державних і міжнародних стандартів (для медичних імунобіологічних препаратів); відомості про державну реєстрацію лікарського засобу;

2) оформляти висновок вхідного контролю якості лікарських засобів шляхом відмітки на прибутковій накладній: «Вхідний контроль проведено, результат позитивний/негативний, дозволено/не дозволено до реалізації, підпис, П.І.Б. уповноваженої особи, дата проведення вхідного контролю»;

3) здійснювати ведення реєстру лікарських засобів, які надійшли до суб'єкта господарювання та ведення обліку рішень центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, щодо якості лікарських засобів в електронному та/або паперовому вигляді з можливістю термінового формування реєстрів руху лікарських засобів на виконання запитів центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, та його територіальних органів;

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

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

невідповідності. При виявленні зразків таких лікарських засобів вживати заходів щодо вилучення їх з обігу шляхом поміщення в спеціально відведену, чітко визначену, промарковану карантинну зону (приміщення), окремо від іншої продукції, з позначенням «Карантин» із зазначенням причин вилучення з обігу та дати переміщення;

6) вживати заходів, що зазначені в рішеннях центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, щодо якості лікарських засобів;

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

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

Згідно до Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі, затвердженого наказом МОЗ України від 29.09.2014 р. № 677 (<http://zakon.rada.gov.ua/go/z1515-14>).

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

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

Вхідний контроль якості лікарських засобів в аптеках здійснює уповноважена особа, призначена наказом керівника суб'єкта господарювання, відповідальна за якість лікарських засобів, які надходять в аптеку. До компетенції уповноваженої особи належать підготовка та оформлення висновку вхідного контролю якості лікарських засобів з відміткою про передачу їх до реалізації.

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

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

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

3) уповноважена особа перевіряє відповідність одержаних лікарських засобів супровідним документам щодо кількості, дозування, номерів серій, термінів придатності, реєстраційного статусу, найменування, лікарської форми, виробника. Кожна серія лікарського засобу повинна супроводжуватися копіями сертифіката якості серії лікарського засобу, що видається виробником (для імпортованих лікарських засобів – імпортером (виробником або особою, що представляє виробника лікарських засобів на території України)), висновку про якість ввезеного в Україну лікарського засобу (для лікарських засобів іноземного виробництва) та висновку про відповідність МІБП вимогам державних і 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, якщо виникла підозра щодо якості, лікарські засоби перевіряються з

розкриттям упаковок стосовно розмірів, форми, кольору, однорідності, кількості одиниць в упаковці, наявності забруднень;

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

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

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

Наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» (<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>) вказує на необхідність належного вхідного контролю якості лікарських засобів, але не деталізує його.

Контроль якості лікарських засобів під час зберігання регламентується настановою GSP: «Усі запаси слід періодично контролювати на наявність застарілих матеріалів та лікарських засобів. Необхідно вживати всі застережні заходи, щоб запобігти відпуску застарілих матеріалів та лікарських засобів. Лікарські засоби, термін придатності яких закінчився, не можна ні продавати, ні постачати; їх слід зберігати окремо від придатного до реалізації запасу».

Також під час зберігання слід періодично контролювати наявні товарні запаси на наявність лікарських засобів, у яких змінилися показники якості, що можна зафіксувати візуально (колір, агрегатний стан, наявність осаду та ін.), а також на наявність найменувань та серій лікарських засобів, відносно яких були видані розпорядження Державної служби з лікарських засобів та контролю за наркотиками (постійна або тимчасова заборони, повідомлення по фальсифікацію або відклик серії).

Державний контроль якості лікарських засобів здійснюється відповідно до Законів України «Про лікарські засоби» (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр>), «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності» (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/877-16>), Порядку відбору зразків лікарських засобів для лабораторного аналізу під час здійснення державного контролю якості таких засобів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 03 лютого 2010 року № 260 (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/260-2010-п>), Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України, затвердженого наказом МОЗ України від 22 листопада

2011 року № 809 (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0126-12/paran14#n14>), зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 30 січня 2012 року за № 126/20439, цього Порядку.

Відбір зразків лікарських засобів для здійснення їх лабораторного аналізу здійснюється згідно з Порядком відбору зразків лікарських засобів для лабораторного аналізу під час здійснення державного контролю якості таких засобів, затвердженим постановою Кабінету Міністрів України від 03 лютого 2010 року № 260 (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/260-2010-п>), та оформлюється актом відбору зразків лікарських засобів для лабораторного аналізу їх якості за встановленою формою. Відбору підлягають у першу чергу лікарські засоби, що виготовляються (в умовах аптеки), зберігаються, транспортуються та реалізуються з порушенням діючих норм і правил, та в разі виникнення сумніву щодо їх якості.

Тестові завдання:

1. Згідно вимог чинного законодавства закуповувати та одержувати лікарські засоби дозволяється у суб'єктів господарювання, які:

- A. Мають діючу ліцензію на провадження медичної практики
- B. Мають діючі ліцензії на провадження виробництва, оптової торгівлі, імпорту лікарських засобів *
- C. Мають діючу ліцензію на провадження роздрібної торгівлі
- D. Мають діючу ліцензію на провадження діяльності з надання косметологічних послуг
- E. Мають діючу ліцензію на перевезення

2. Особа, відповідальна за якість лікарських засобів, які надходять в аптеку (уповноважена особа) призначається...

- A. Держлікслужбою України
- B. Наказом керівника суб'єкта господарювання (завідувача аптекою)*
- C. Уповноваженою лабораторією територіального органу Держлікслужби України
- D. Міністерством охорони здоров'я України;

Е. Департаментом охорони здоров'я обласної державної адміністрації

3. Що розуміють під внутрішнім обігом лікарського засобу?

А. Обіг лікарського засобу від моменту надходження лікарського засобу на фармацевтичне підприємство до моменту відпуску його у певний відділ підприємства

В. Переміщення лікарського засобу між відділами фармацевтичного підприємства

С. Обіг лікарського засобу від моменту надходження лікарського засобу на фармацевтичне підприємство до моменту відпуску його кінцевому споживачу*

Д. Відпуск лікарського засобу кінцевому споживачу

Е. Відпуск лікарського засобу дистриб'юторській компанії

4. Які вимоги висуваються до рівня освіти уповноваженої особи аптечного закладу міста?

А. Вища фармацевтична освіта*

В. Вища медична освіта

С. Повна загальна середня освіта

Д. Середня фармацевтична освіта

Е. Вища юридична освіта

5. Обов'язок надавати дозвіл на відпуск лікарських засобів до структурних підрозділів аптеки, покладений на:

А. Завідувача аптеки

В. Завідувача відділу запасів

С. Фармацевта

Д. Провізора

Е. Уповноважену особу*

Фізико-хімічні методи дослідження лікарських засобів

Мета: систематизація та поглиблення знань щодо фізико-хімічних методів аналізу, які використовуються у стандартизації лікарських засобів.

Основні навчальні питання:

1. Фотометричні методи аналізу якості лікарських засобів.
2. Спектрофотометрія, її використання у фармацевтичному аналізі.
3. Рефрактометрія у фармацевтичному аналізі.
4. Поляриметрія в аналізі якості лікарських засобів.
5. Хроматографічні методи аналізу.
6. Електрохімічні методи аналізу.

Інформаційний матеріал

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

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

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

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

На відміну від спектрофотометрії у фотоколориметрії досліджують поглинання немонохроматичного світла з порівняно вузьким інтервалом

довжин хвиль, виділеного за допомогою світлофільтрів. Для цього використовують спеціальні прилади – фотоелектроколориметри.

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

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

Спектрофотометрія на ультрафіолетовій (190-380 нм) та видимій (380-780 нм) ділянках спектру

Поглинання на цих ділянках спектру пояснюють наявністю в молекулі речовини певних груп – хромофорів, до яких можуть бути віднесені подвійні або потрійні зв'язки, ароматичні фрагменти, азо-, нітро- та інші групи. Деякі речовини для аналізу необхідно попередньо перевести в сполуку, яка поглинає випромінювання. Ці вимірювання на зазначених ділянках спектру зазвичай проводять для розчинів, хоча об'єктами дослідження можуть бути також речовини в пароподібному, рідкому та твердому станах. Розчинники, які використовують, не повинні поглинати самі й не містити домішок, які поглинають світло на цій ділянці спектру.

Спектрофотометрія на інфрачервоній ділянці спектру (780-40000 нм)

Поглинання інфрачервоного випромінювання в речовині, що досліджується, викликає коливання зі зміною довжини зв'язків або кутів між зв'язками, тобто залежно від частоти випромінювання, що поглинається, починає періодично розтягуватися певний зв'язок або змінюватися певний кут між зв'язками.

Інфрачервоний спектр – це серія смуг поглинання, максимуми яких характеризуються хвильовим числом (ν) або довжиною хвилі (λ) та інтенсивністю поглинання.

Головна перевага інфрачервоної спектроскопії – це високий ступінь об'єктивності при дослідженні будови молекул лікарських засобів і їх ідентифікації, тому цей метод дуже широко застосовується для ідентифікацій не тільки субстанцій, але й готових лікарських засобів, а також в кількісному аналізі.

Взаємодія зв'язків у межах функціональної групи характеризується суворою постійністю і лише незначною мірою залежить від природи вуглецевого скелету, який несе цю функціональну групу. Тому можливо встановити відповідність між різними функціональними групами і груповими частотами поглинання, що їм відповідають. Застосування ІЧ-спектрів для ідентифікації і дослідження будови речовин ґрунтується, таким чином, на визначенні наявності характеристичних смуг поглинання (смуги, пов'язані з коливанням певних функціональних груп або зв'язків у молекулах).

Набір смуг в інтервалі $1350-400\text{ см}^{-1}$ є специфічним для кожної речовини і називається ділянкою «відбитків пальців». Повний збіг смуг поглинання в ІЧ-спектрах свідчить про ідентичність речовин.

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

Флуориметрія – один з емісійних методів аналізу, який ґрунтується на здатності речовин, що досліджуються, до флуоресценції. Флуоресценцією називають світіння, яке виникає під впливом електромагнітного випромінювання на деякі речовини та припиняється після видалення джерела випромінювання.

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

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

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

На практиці визначають відносний показник заломлення – відношення швидкості розповсюдження світла у повітрі до швидкості розповсюдження світла у розчині, що визначається.

Рефрактометрія може застосовуватися для ідентифікації, встановлення чистоти речовини, а також для визначення концентрації речовини в розчині. Залежність показника заломлення від концентрації відображається

формулою:
$$n = n_0 + CF, \text{ звідки } C = \frac{n - n_0}{F},$$

де C – концентрація розчину;

n – показник заломлення розчину;

n_0 – показник заломлення розчинника при тій самій температурі;

F – фактор, що дорівнює величині приросту показника заломлення при збільшенні концентрації на 1% (встановлюється експериментально).

Якщо немає інших зазначень в окремій монографії, визначення показника заломлення проводять при температурі $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ за довжини хвилі лінії D спектра натрію ($\lambda = 589,3 \text{ нм}$). Показник заломлення визначений за таких умов позначають n_D^{20} . Для дистильованої води він становить 1,3330.

Для калібрування рефрактометра використовують еталонні рідини або дистильовану воду.

Користуючись методом рефрактометрії, також можна визначити кількісний вміст одного з інгредієнтів у багатокомпонентних лікарських формах, якщо відомі концентрації інших речовин у цій суміші (їх можна визначити якимось іншим методом, наприклад, хімічним).

Оскільки показник заломлення розчину є величиною адитивною:

$$n = n_0 + n_1 + n_2 + \dots + n_x, \text{ то } n = n_0 + C_1F_1 + C_2F_2 + \dots + C_xF_x.$$

Тобто концентрацію однієї з речовин у розчині можна розрахувати за

формулою:
$$C_1 = \frac{n - (n_0 + C_2F_2 + \dots + C_xF_x)}{F_1},$$

де n – показник заломлення розчину суміші речовин;

n_0 – показник заломлення розчинника за тих самих умов;

C_2 та C_x – відомі концентрації речовин, %;

F_1, F_2, F_x – відповідні фактори.

Рефрактометричний метод застосовують для кількісного визначення розчинів із концентрацією не менше 3-4%. Аналіз розчинів із меншою концентрацією приводить до збільшення похибки.

При аналізі багатокомпонентних порошкових лікарських форм також можна застосувати рефрактометричний метод.

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

Величина відхилення площини поляризації від початкового положення (кут обертання) залежить від природи оптично активної речовини, довжини шляху поляризованого світла в оптично активному середовищі та довжини

хвилі світла, а для розчинів – також від концентрації оптично активної речовини та від природи розчинника.

Вимірювання кута обертання речовини проводять на приладах, які називаються поляриметрами.

Для порівняльної оцінки здатності різних речовин обертати площину поляризації введено поняття «питоме оптичне обертання» (спрощено «питоме обертання»).

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

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

де C – концентрація розчину, %;

α – виміряний кут обертання, град;

l – товщина шару (довжина поляриметричної трубки), дм.

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

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

на густину, виражену в г/мл:

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

де ρ_{20} – густина при температурі 20°C , г/мл;

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

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

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

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

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

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

У залежності від агрегатного стану рухомої фази розрізняють: рідинну хроматографію і газову хроматографію.

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

За механізмом розділення розрізняють іонообмінну, ексклюзійну, осаджувальну, афінну, адсорбційну і розподільчу хроматографії. Останні два види хроматографії ґрунтуються відповідно на різній сорбованості речовин, що розділяються адсорбентом, і на різній розчинності їх у нерухомій фазі й елюенті.

В основі *іонообмінної хроматографії* лежить зворотна хемосорбція іонів розчину, що аналізується, іоногенними групами сорбенту. Зворотний обмін іонами в системі сорбент-розчинник протікає в цьому випадку з додержанням стехіометричних співвідношень. Стаціонарною фазою слугують катіоно- або аніонообмінні смоли. Макромолекули катіонітів

містять кислотні групи різної сили, такі як сульфо-, карбоксильні і оксифенільні групи. Макромолекули аніонітів, навпаки, мають у своєму складі основні групи, наприклад, аліфатичні або ароматичні аміногрупи різного ступеня заміщення.

У фармацевтичному аналізі іонообмінну хроматографію застосовують для кількісного визначення лікарських речовин – солей хлористоводневої, сульфатної, цитратної та інших кислот. При цьому її поєднують з кислотно-основним титруванням. Іноді іонообмінну хроматографію поєднують з комплексонометрією. Для цього застосовують катіоніти не в H^+ , а в Zn^{2+} -формі. Такий метод використовують, наприклад, для кількісного визначення сумішей амінопохідних або алкалоїдів у екстрактах чи настоянках.

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

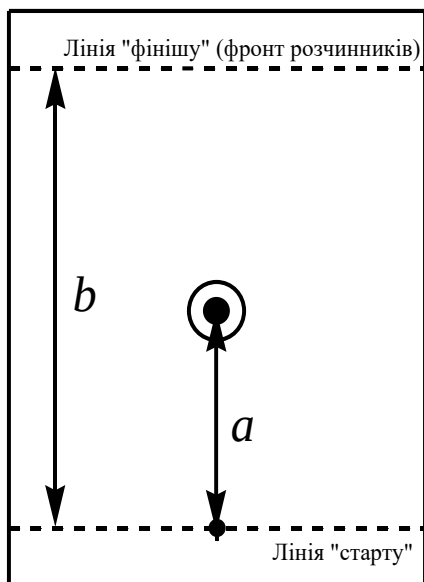
Основне застосування ТШХ – ідентифікація і контроль домішок. Нерідко ці розділи об'єднують.

Існує два підходи при проведенні тесту «Ідентифікація» за допомогою ТШХ: із застосуванням стандартів речовин, що досліджуються, і без стандартів. У першому випадку на одній і тій самій пластинці паралельно хроматографують пробу, що досліджується, і стандартні зразки речовин-свідків (СЗРС) з концентраціями, які відповідають номінальним концентраціям речовин, що досліджуються, в пробі. Перевага такого підходу – найвища можлива (в цих умовах) об'єктивність. Недолік – необхідність наявності СЗРС. Проблема виникає, як правило, під час аналізу препаратів рослинного або тваринного походження, для яких СЗРС не існує. У такому

разі іноді застосовують певні «стандартні» субстанції даного рослинного або тваринного препарату.

Інший підхід використовують тоді, коли стандарти речовин, що досліджуються, з якихось причин мало доступні. В такому разі в тексті розділу «Ідентифікація» указується, що на хроматограмі має бути пляма з R_f близько якоїсь величини.

R_f – це відношення швидкості переміщення речовини до швидкості переміщення елюента. Практично в тонкошаровій і паперовій хроматографіях R_f розраховують, як відношення відстані від лінії старту до центру плями до відстані, пройденої від лінії старту фронтом системи розчинників:



$$R_f = \frac{a}{b},$$

де a – відстань від лінії старту до центру плями;

b – відстань, пройдена від лінії старту фронтом системи розчинників.

На величини R_f що визначаються експериментально, помітно впливають умови хроматографування (особливо, якщо не вказано марку і виробника сорбенту). Більш точною оцінкою хроматографічної рухомості, мало чутливою до впливу випадкових відхилень в умовах проведення експерименту, є величина R_s – відношення величини R_f однієї речовини до величини R_f іншої речовини, прийнятої за стандарт. Зазвичай вибір стандарту здійснюють так, щоб величина R_s знаходились у межах 0,5-2.

Методом ТШХ можуть контролюватися як конкретно зазначені (специфічні) домішки, так і загальний вміст домішок у лікарських засобах.

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

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

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

Газова хроматографія – це хроматографія, у якій рухома фаза знаходиться в стані газу або пари. У фармацевтичному аналізі застосовується як газoadсорбційна, так і газорідинна хроматографія.

Рідинна хроматографія (PX) – вид хроматографії, у якій рухомою фазою є рідина. У фармацевтичному аналізі широкого застосування набуває вискоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ).

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

Електрохімічні методи аналізу - методи фармацевтичного аналізу, що базуються на дослідженні електрохімічних процесів. Під електрохімічними процесами розуміють такі процеси, що супроводжуються одночасним перебігом хімічних реакцій та зміною електричних параметрів системи (різниці електродних потенціалів, сили струму, напруги, електричної провідності, кількості електрики тощо).

Класифікація електрохімічних методів за природою джерела електричної енергії в системі:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Тестові завдання:

1. Як визначається концентрація спирту етилового у водно-спиртових розчинах?

А. спектрофотометром;

В. поляриметром;

С. потенціометром;

- D. фотоелектроколориметром;
- E. спиртометром або рефрактометричним методом*.
2. Який показник визначається при поляриметричному випробуванні?
- A. густина;
- B. кут оптичного обертання*;
- C. показник заломлення;
- D. температура кипіння;
- E. температура плавлення.
3. Для визначення кількісного вмісту діючої речовини методом спектрофотометрії потрібно виміряти:
- A. Температуру плавлення;
- B. рН розчину;
- C. Оптичну густину*;
- D. Температуру кипіння;
- E. Показник заломлення.
4. Для чого в аптеках використовується рефрактометричний метод фармацевтичного аналізу?
- A. для якісного визначення катіонів;
- B. для якісного визначення аніонів;
- C. для визначення домішок у речовинах;
- D. для кількісного визначення лікарських засобів*;
- E. для визначення концентрації іонів водню.
5. Який метод заснований на вимірюванні інтенсивності флуоресценції, випромінюваної випробовуваною речовиною відносно флуоресценції, випромінюваної стандартом?
- A. хроматографія;
- B. флуориметрія*;
- C. спектрометрія;
- D. потенціометрія;
- E. кондуктометрія.

Контроль якості лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в умовах аптеки

Мета: систематизувати та поглибити теоретичні знання з організації аналітичної служби в аптеках, з контролю якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки.

Основні навчальні питання:

1. Нормативна документація, яка регламентує внутрішньоаптечний контроль якості лікарських засобів.
2. Основні види внутрішньоаптечного контролю якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки.
3. Реєстрація результатів контролю якості лікарських засобів згідно наказу МОЗ України від 17.10.2012 № 812.
4. Хімічний контроль якості лікарських засобів, що виготовляються в аптеці.

Інформаційний матеріал

Екстемпоральні лікарські засоби (далі - ЕЛЗ) - лікарські засоби, вироблені (виготовлені) в аптечних умовах за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням (вимогою) лікувально-профілактичного закладу, та внутрішньоаптечні заготовки. До екстемпоральних лікарських засобів відносяться також лікарські засоби, вироблені (виготовлені) про запас за часто повторюваними прописами.

Асистентська - окреме, відповідно обладнане виробниче приміщення в аптеці для виробництва (виготовлення) лікарських засобів.

Виробничі приміщення - приміщення в аптеках, у яких виробляються (виготовляються), контролюються, пакуються, маркуються, зберігаються та відпускаються лікарські засоби.

Виробництво (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки - індивідуальне виробництво (виготовлення) лікарських засобів за рецептами

лікарів, на замовлення (вимогу) лікувально-профілактичних закладів та виробництво (виготовлення) внутрішньоаптечної заготовки.

Внутрішньоаптечна заготовка - концентровані розчини та напівфабрикати, що використовують для виробництва (виготовлення) екстемпоральних лікарських засобів, та екстемпоральні лікарські засоби, вироблені (виготовлені) про запас за часто повторюваними прописами.

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

Напівфабрикати - внутрішньоаптечні заготовки сумішей двох або більше речовин у тих співвідношеннях, що і у прописах, які найчастіше виробляються (виготовляються) в аптеках.

Лікарські засоби, вироблені (виготовлені) про запас, - екстемпоральні лікарські засоби, вироблені (виготовлені) заздалегідь, що зберігають готовими про запас до видачі за рецептом або замовленням.

Методи контролю якості (далі - МКЯ) - затверджена в установленому порядку нормативна документація, яка визначає методики контролю якості лікарських засобів, установлює якісні і кількісні показники лікарського засобу та їх допустимі межі, вимоги до упаковки, маркування, умов зберігання, транспортування, терміну придатності, що були затверджені при державній реєстрації (перереєстрації) лікарського засобу.

Серія лікарського засобу - визначена кількість однорідної продукції (лікарського засобу), виробленого (виготовленого) в аптеці з певної кількості сировини відповідно до технологічної інструкції в єдиному технологічному процесі від одного завантаження в одиниці ємнісного обладнання. Ознакою серії є однорідність.

*Технологічна інструкція*____- внутрішній документ суб'єкта господарювання, що належить до категорії виробничих інструкцій, у якому визначено технологічні методи, технологічні засоби, норми та нормативи

виробництва (виготовлення) лікарських засобів, методи контролю якості і який встановлює якісні та кількісні показники лікарських засобів, їх допустимі межі, вимоги до їх упаковки, маркування, умов зберігання, терміну придатності.

Для виробництва (виготовлення) лікарських засобів можуть використовуватися лише зареєстровані в Україні чи дозволені до застосування МОЗ України діючі речовини (субстанції), допоміжні речовини, матеріали первинної упаковки, які відповідають вимогам, визначеним у ДФУ, МКЯ, технологічній інструкції та інших нормативних документах.

Усі лікарські засоби, що виробляються (виготовляються) в аптеках за рецептами або вимогами лікувально-профілактичних закладів, а також внутрішньоаптечна заготовка, фасування лікарських засобів, концентрати та напівфабрикати підлягають **внутрішньоаптечному контролю** відповідно до ДФУ та Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках, затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України 17 жовтня 2012 року № 812

Результати контролю повинні бути зареєстровані в журналах за формами, наведеними у додатках до Правил. Сторінки журналів нумеруються, прошиваються, засвідчуються підписом та скріплюються печаткою суб'єкта господарювання (за наявності). Після закінчення календарного року строк зберігання журналів - півроку.

Види внутрішньоаптечного контролю екстермпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) відповідно до ДФУ та Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках, затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України 17 жовтня 2012 року № 812 відносять: письмовий, опитувальний, органолептичний, фізичний, хімічний та контроль при відпуску згідно з вимогами нормативних документів.

Усі ЕЛЗ, вироблені (виготовлені) за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням лікувально-профілактичних закладів, обов'язково підлягають органолептичному (візуальному), письмовому,

опитувальному контролю та контролю при відпуску. Вони зазвичай не підлягають фізичному та хімічному контролю, їх готують під наглядом відповідальної особи.

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

Як виняток, виробництво (виготовлення) лікарських засобів для новонароджених та немовлят за складними прописами, ароматних вод і внутрішньоаптечної заготовки лікарських засобів для зовнішнього застосування, що містять дьоготь, іхтіол, сірку, нафталанську нафту, колодій тощо, контроль яких неможливо здійснити в умовах аптеки, проводиться в присутності (під наглядом) провізора-аналітика або у разі його відсутності – працівників, зазначених у пункті 5.6 розділу V Правил.

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

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

У ППК зазначають дату, номер рецепта (вимоги), взяті речовини та їх кількість; загальну масу або об'єм лікарської форми, число доз; проставляється підпис особи, яка виробила (виготовила), розфасувала та перевірила лікарську форму.

При використанні напівфабрикатів і концентратів у ППК зазначають їх концентрацію, взятую кількість і серію.

При виробництві (виготовленні) порошків і супозиторіїв зазначають масу окремих дозованих одиниць та їх кількість. Кількість супозиторної маси зазначають як у ППК, так і в рецепті.

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

ППК зберігають в аптеці протягом двох місяців.

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

При виробництві (виготовленні) ін'єкційних лікарських засобів та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів усі стадії виробництва (виготовлення) та контролю якості реєструються у журналі реєстрації окремих стадій виробництва (виготовлення) ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів за формою, наведеною в додатку 3 до Правил.

При виробництві (виготовленні) концентратів (напівфабрикатів), внутрішньоаптечної заготовки і розфасовки лікарських засобів усі записи здійснюються в журналі реєстрації результатів контролю лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту за формою, наведеною в додатку 7 до Правил.

При проведенні *опитувального контролю* відповідальна особа називає перший інгредієнт, що входить до складу ЕЛЗ, та його кількість, після чого

особа, яка проводила виробництво (виготовлення), називає всі взяті ним для виробництва (виготовлення) ЕЛЗ інгредієнти та їх кількості, а при використанні напівфабрикатів (концентратів) називає також їх склад і концентрацію. Якщо допущено помилку, ЕЛЗ підлягає фізичному та хімічному контролю. За відсутності методик аналізу ЕЛЗ виготовляють (виробляють) заново.

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

Фізичний контроль полягає у перевірці загальної маси або об'єму ЕЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць (не менше трьох доз). Допустимі норми відхилень для лікарських засобів, виготовлених в аптеці, наведено в додатку 8 до Правил.

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

Ідентифікації підлягають:

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

Результати аналізів реєструються в журналі за формою, наведеною в додатку 4 до Правил.

Ідентифікації та кількісному аналізу підлягають:

- усі ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби до та після стерилізації (стабілізуючі речовини визначаються до стерилізації);

- усі очні краплі та мазі. При аналізі очних крапель вміст у них ізотонізуючих речовин і (стабілізуючих) антимікробних консервантів визначається до стерилізації;

- усі лікарські форми для новонароджених та немовлят (за відсутності методик кількісного аналізу). Ці лікарські форми повинні бути перевірені якісним аналізом. Як виняток, виробництво (виготовлення) лікарських форм для новонароджених та немовлят, складних за складом, які не мають методик ідентифікації і кількісного аналізу, проводиться у присутності (під наглядом) провізора-аналітика або провізора;

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

- усі концентровані розчини, напівфабрикати, лікарські засоби, виготовлені про запас, внутрішньоаптечна заготовка (кожна серія);

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

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

Результати реєструються в журналі за формою, наведеною в додатку 7 до Правил. У цьому журналі фіксуються всі випадки неякісного виробництва (виготовлення) лікарських засобів. Неякісні лікарські засоби на підставі рішення уповноваженої особи вилучаються у «Карантин», утилізуються чи знищуються в установленому законодавством порядку.

Контроль при відпуску проводиться для всіх ЕЛЗ.

Контроль при відпуску полягає у перевірці відповідності:

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

- оформлення ЕЛЗ – вимогам нормативних документів;

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

- номери на рецепті та номери на етикетці; прізвища хворого на квитанції та прізвища на етикетці, у рецепті або його копії;
- складу ЕЛЗ, зазначеного у ППК та пропису в рецепті.

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

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

Незадовільність ЕЛЗ встановлюють за невідповідності одному з видів внутрішньоаптечного контролю.

Тестові завдання:

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

- A. органолептичний контроль*
- B. фізичний контроль
- C. письмовий та опитувальний контроль
- D. хімічний контроль
- E. контроль при відпуску

2. Який вид контролю якості екстемпоральних лікарських засобів полягає у перевірці загальної маси (об'єму), кількості та маси окремих дозованих одиниць?

- A. хімічний контроль
- B. письмовий та опитувальний контроль
- C. органолептичний контроль
- D. фізичний контроль *
- E. контроль при відпуску

3. Який вид контролю якості екстемпоральних лікарських засобів полягає в ідентифікації та визначенні кількісного вмісту речовин, що входять до їх складу?

- A. фізичний контроль
- B. хімічний контроль*

- C. органолептичний контроль
- D. письмовий та опитувальний контроль
- E. контроль при відпуску

4. Який вид контролю якості екстемпоральних лікарських засобів включає перевірку упаковки, доз, інформації на етикетці, рецепті, квитанції?

- A. контроль при відпуску *
- B. фізичний контроль
- C. органолептичний контроль
- D. хімічний контроль
- E. письмовий та опитувальний контроль

5. Під час мови зберігання лікарських засобів в аптеці має контролюватись:

- A. Освітлення та вологість
- B. Температура зберігання і відносна вологість повітря*
- C. Температура зберігання
- D. Вологість
- E. Освітлення

6. При проведенні якого виду внутрішньоаптечного контролю якості екстемпоральних лікарських засобів оформлюють паспорт письмового контролю (ППК)?

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

Підготовка і контроль якості води очищеної та води для ін'єкцій

Мета: систематизувати знання щодо підготовки, контролю якості та використання води очищеної та води для ін'єкцій в аптеках.

Основні навчальні питання:

1. Нормативна документація, яка регламентує внутрішньоаптечний контроль якості лікарських засобів.
2. Вода очищена.
3. Вода для ін'єкцій.
4. Реєстрація результатів контролю води.

Інформаційний матеріал

Підготовка води при виробництві (виготовленні) лікарських засобів повинна здійснюватися відповідно до вимог ДФУ до води очищеної та води для ін'єкцій.

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

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

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

Воду для ін'єкцій одержують із води питної або води очищеної відповідно до вимог ДФУ. Вода для ін'єкцій, що використовується для

виробництва (виготовлення) парентеральних лікарських засобів, які в подальшому підлягають термічній стерилізації, повинні відповідати вимогам ДФУ «Вода для ін'єкцій» «in bulk». Її слід використовувати свіжоприготовленою або зберігати не більше 24-х годин у закритих ємностях, які виготовлені з матеріалів, що не змінюють властивостей води і захищають її від механічних, мікробіологічних контамінацій.

Для виробництва (виготовлення) внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, ін'єкційних лікарських засобів, що не підлягають термічній стерилізації, необхідно використовувати стерильну воду для ін'єкцій, що відповідає вимогам ДФУ «Вода для ін'єкцій стерильна».

Для приготування очних крапель, що підлягають подальшій термічній стерилізації, необхідно використовувати воду, що відповідає вимогам ДФУ «Вода очищена в контейнерах».

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

Вода очищена (з кожного балона, а при подаванні води трубопроводом – на кожному робочому місці) повинна витримувати перевірку за показниками «Випробування на чистоту» ДФУ «Вода очищена «in bulk».

Вода для ін'єкцій, призначена для виробництва (виготовлення) парентеральних, офтальмологічних лікарських засобів, лікарських засобів для новонароджених та немовлят, що підлягають подальшій термічній стерилізації (з кожного балона, а при подаванні води трубопроводом – на кожному робочому місці), повинна перевірятися за показниками «Випробування на чистоту» відповідно до ДФУ «Вода для ін'єкцій «in bulk» із встановленою для конкретної аптеки періодичністю.

Вода для ін'єкцій стерильна (кожна серія), яка використовується для виробництва (виготовлення) стерильних лікарських засобів, що не підлягають подальшій термічній стерилізації, повинна перевірятися за показниками “Випробування на чистоту” відповідно до ДФУ “Вода для

ін'єкцій стерильна”, крім показників “Сухий залишок”, “Стерильність”, “Бактеріальні ендотоксини”.

Вода очищена в контейнерах (кожна серія) повинна перевірятися за показниками “Випробування на чистоту” відповідно до ДФУ “Вода очищена в контейнерах”, крім показників “Сухий залишок”, “Мікробіологічна чистота”.

Результати контролю води реєструються у журналах реєстрації результатів контролю води очищеної “in bulk”, води очищеної в контейнерах, води для ін'єкцій «in bulk» та води для ін'єкцій стерильної за відповідною формою.

Контроль якості води очищеної та води для ін'єкцій за показниками «Випробування на чистоту» відповідно до ДФУ «Вода очищена» та «Вода для ін'єкцій» здійснюється один раз на квартал атестованими лабораторіями.

Тестові завдання:

1. Який з видів контролю якості лікарських засобів відноситься до компетенції уповноваженої особи?

- A. Вхідний*;
- B. Аналітичний;
- C. Виробничий;
- D. Фізичний;
- E. Хімічний.

2. Виробництво (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек регламентує:

- A. Закон України №877-V;
- B. Наказ МОЗ України № 812*;
- C. Закон України «Про лікарські засоби»;
- D. Державний стандарт України;
- E. Наказ МОЗ України № 44.

3. Як часто контролюється лабораторіями органів державного контролю вода для ін'єкцій «in bulk»:

- A. Один раз на квартал*;
- B. Два рази на квартал;
- C. Кожний місяць;
- D. Один раз на рік;
- E. Два рази на рік.

4. Воду очищену слід одержувати з питної води відповідно до вимог ДФУ, використовувати свіжоприготовленою або протягом:

- A. Однієї доби;
- B. Двох діб;
- C. Трьох діб*;
- D. Чотирьох діб;
- E. П'яти діб.

5. Які посадові особи повинні володіти всіма видами внутрішньоаптечного контролю?

- A. Завідувач аптеки;
- B. Завідувач аптеки, його заступники;
- C. Уповноважена особа;
- D. Завідувач аптеки, його заступники, уповноважена особа*;
- E. Всі співробітники аптеки.

6. Вихідні розчини лікарських речовин у значно більшій концентрації, ніж ці речовини прописують у рецептах, у розрахунку на відповідне розведення до зазначеної в рецепті концентрації:

- A. Концентровані розчини*;
- B. Допоміжні речовини;
- C. Діючі речовини;
- D. Внутрішньоаптечна заготовка;
- E. Екстемпоральні лікарські засоби.

Особливості контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються про запас та які вимагають стерилізації

Мета: закріпити знання щодо вимог до контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) про запас (серіями) та до яких ставляться вимоги щодо їх стерилізації.

Основні навчальні питання:

1. Контроль якості екстемпоральних лікарських засобів
5. Нормативна документація, яка регламентує внутрішньоаптечний контроль якості лікарських засобів.
6. Вимоги до контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) про запас (серіями) та до яких ставляться вимоги щодо їх стерилізації.
7. Лікарські засоби для новонароджених та немовлят.
8. Вимоги до посуду, який використовується при виробництві (виготовленні) лікарських засобів.

Інформаційний матеріал

Суб'єкт господарювання, який здійснює діяльність з виробництва (виготовлення) лікарських засобів в аптеці, повинен забезпечити відповідність матеріально-технічної бази, наявність виробничих та допоміжних приміщень для виробництва (виготовлення) лікарських засобів та зберігання сировини, внутрішньоаптечної заготовки, концентратів, напівфабрикатів, лікарських засобів, вироблених (виготовлених) про запас, усіх вироблених (виготовлених) лікарських засобів відповідно до їх фізико-хімічних властивостей та вимог ДФУ, інших нормативних документів; наявність ДФУ, технологічних інструкцій та інших нормативно-правових актів МОЗ України, які регламентують виробництво (виготовлення) та контроль якості лікарських засобів в аптеках.

Контроль якості екстемпоральних лікарських засобів включає:

1. вхідний контроль сировини та матеріалів
2. внутрішньоаптечний контроль
3. мікробіологічний (бактеріологічний) контроль
4. державний контроль якості ЕЛЗ.

Аптека відповідає за якість продукції, яку вона виготовляє, і гарантує відповідність її вимогам нормативно-технічної документації. За якість ЕЛЗ несе відповідальність керівний персонал аптеки і персонал, що зайнятий на стадіях виробничого процесу і контролю.

Управління якістю передбачає сукупність дій, що сприяють забезпеченню якості лікарських засобів, що виробляються в аптеках, та включає запобіжні заходи, які повинен планувати і здійснювати суб'єкт господарської діяльності.

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

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

Вимоги до контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) про запас (серіями) та до яких ставляться вимоги щодо їх стерилізації

Контроль якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) серіями, повинен охоплювати всі стадії їх виробництва (виготовлення). Постадійний контроль

виробництва (виготовлення) повинен бути внесений у технологічну інструкцію.

Результати постадійного контролю виробництва (виготовлення) реєструються в журналі реєстрації окремих стадій виробництва (виготовлення) ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів за формою, наведеною в додатку 3 до Правил.

Контроль парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виробляються (виготовляються) серіями, як готової продукції повинен здійснюватися за всіма показниками якості, які внесені в технологічну інструкцію. Вироблений (виготовлений) лікарський засіб повинен відповідати всім вимогам, зазначеним у технологічній інструкції.

Результати контролю реєструються в журналі реєстрації результатів контролю лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту за встановленою формою.

Стерилізація розчинів повинна здійснюватись не пізніше 3-х годин від початку виробництва (виготовлення) під контролем спеціально призначеної особи (яка має допуск до роботи з обладнанням, що працює під тиском). Стерилізація розчинів глюкози повинна здійснюватись одразу ж після їх виробництва (виготовлення).

Реєстрація параметрів стерилізації проводиться у відповідному журналі реєстрації стерилізації ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів за формою, наведеною в додатку 5 до Правил.

Умови стерилізації і строк зберігання стерильних лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеках, визначено в технологічних інструкціях та нормативних документах МОЗ України.

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

ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, що виготовляються відповідно до вимог ДФУ.

Повторна стерилізація ін'єкційних розчинів не допускається.

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

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

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

Лікарські засоби для новонароджених та немовлят:

Технологія виробництва (виготовлення) лікарських засобів для новонароджених та немовлят повинна забезпечувати їх якість відповідно до вимог нормативних документів.

Усі лікарські форми для новонароджених та немовлят повинні бути стерильними незалежно від вказівки лікаря, який прописав рецепт.

Виробництво (виготовлення) лікарських засобів здійснюється в асептичних умовах (або з використанням ламінарного боксу) відповідно до ДФУ та інших нормативно-правових актів МОЗ України за правилами технології відповідних лікарських форм.

Увесь посуд, який використовується при виробництві (виготовленні) лікарських засобів, обов'язково миється відповідно до вимог додатка 2 до Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів, затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 15 травня 2006 року № 275, зареєстрованої в Міністерстві юстиції України 31 травня 2006 року за № 642/12516, стерилізується, закупорюється та зберігається в

щільно закритих шафах. Строк зберігання стерильного посуду, який використовується при виробництві (виготовленні) нестерильних лікарських засобів, становить не більше трьох діб. Для пакування ін'єкційних, внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів слід використовувати контейнери і корки, які відповідають вимогам ДФУ та технічній документації на них. Строк зберігання стерильного посуду (у тому числі балонів), що використовується для виробництва (виготовлення) і фасування лікарських засобів в асептичних умовах, – не більше 24 годин. Результати стерилізації фіксуються в журналі реєстрації стерилізації лікарських засобів, допоміжних матеріалів, посуду тощо за формою, наведеною в додатку 6 до цих Правил.

Тестові завдання:

1. Фізичний контроль полягає в перевірці...

А. зовнішнього вигляду лікарських засобів, кольору, запаху, однорідності змішування;

В. загальної маси або об'єму лікарських засобів, кількості та маси окремих доз;*

С. ідентифікації та визначення кількісного вмісту лікарських речовин;

Д. відповідності упаковки лікарських засобів фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, номери на рецепті та номери на етикетці;

Е. зовнішнього вигляду лікарських засобів та ідентифікації лікарських речовин.

2. Результати контролю якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки, реєструються:

А. в журналі реєстрації окремих стадій виготовлення ін'єкційних лікарських засобів;

В. на зворотній стороні рецепту;

С. в книгах обліку лабораторних і фасувальних робіт;

Д. в книгах обліку лабораторних і фасувальних робіт та на зворотній стороні рецепту;

Е. у відповідних журналах, які повинні бути пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою аптеки і завірені підписом завідувача аптеки.*

3. При внутрішньоаптечному контролі якості виготовлених лікарських засобів провізор-аналітик проводить органолептичний контроль. Укажіть найбільш правильне і повне визначення цього виду контролю:

А. перевірка зовнішнього вигляду лікарського засобу, його кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень в рідких лікарських формах;*

В. перевірка зовнішнього вигляду лікарського засобу, його кольору, запаху;

С. перевірка на відсутність механічних включень в рідких лікарських формах;

Д. перевірка однорідності змішування;

Е. перевірка запаху і смаку в дитячих лікарських формах.

4. Яким видам внутрішньоаптечного контролю якості виготовлених лікарських засобів підлягають розчини для ін'єкцій:

А. усім видам внутрішньоаптечного контролю;*

В. органолептичному, фізичному, хімічному;

С. фізичному, контролю при відпуску;

Д. письмовому, контролю при відпуску;

Е. інструментальному.

5. Після якісного хімічного контролю виготовленої в аптеці мікстури, провізором-аналітиком зроблений висновок: „незадовільно за тотожністю”. Виберіть можливу причину такого висновку:

А. недостатня чистота розчину;

В. відхилення за загальним об'ємом;

С. помилкова заміна одного інгредієнту іншим;*

Д. погане змішування інгредієнтів;

Е. недостатній кількісний вміст окремого інгредієнту.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Нормативно-законодавчі документи:

1. Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів [Електронний ресурс] : Постанова КМУ від 03 лютого 2010 року № 260. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/260-2010-%D0%BF#Text>
2. Лікарські засоби. Валідація процесів [Електронний ресурс] : Настанова 42-3.5:2016. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-5-2016/>
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%A1%D0%A2-%D0%9D-%D0%9C%D0%9E%D0%97%D0%A3-42-4.0_2020.pdf
4. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-5-1-2011/>
5. Лікарські засоби. Належна регуляторна практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013. – Режим доступу: <https://gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42112013.pdf>
6. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42–3.0:2011. – Київ, МОЗ України, 2011. – 36 с.
7. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.1:2004. – Київ, МОЗ України, 2004. – 22 с.
8. Національна стандартизація. Стандартизація та суміжні види діяльності [Електронний ресурс] : Державний стандарти України ДСТУ 1.1:2015 (ISO/IEC Guide 2:2004, MOD). – Режим доступу: http://online.budstandart.com.ua/catalog/doc-page?id_doc=65662

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Основна:

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во

«Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.

5. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.

6. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 416 с.

7. Фармацевтична хімія : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П.О.Безуглий, І. С. Гриценко, І. В. Українець [та ін.]; за заг. ред. П. О. Безуглого. – Вид. 2-ге, випр., доопрац. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 560 с.

8. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, І. С. Гриценко [та ін.] ; за заг. ред. В. А. Георгіянц. – Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013. – 552 с.

Додаткова:

1. Належні практики у фармації : практикум для студ. вищ. мед. і фармац. навч. закл. IV рівнів акредитації. / Н. І. Гудзь [та ін.] ; за ред. Т. Г. Калинюка. – Вінниця : Нова книга, 2013. – 368 с.
2. Салухіна Н. Г. Стандартизація та сертифікація товарів і послуг: Підручник / Н. Г. Салухіна, О. М. Язвінська. — К. : Центр учбової літератури, 2010. — 336 с.
3. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів : навч. посіб. / К. І. Сметаніна. – Вінниця : Нова книга, 2010. – 420 с.
4. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. Ради та автор передмови В. П. Черних. – К.: Морион, 2005. – 848 с.