

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА УПРАВЛІННЯ І ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

до семінарських занять
для слухачів курсів тематичного удосконалення
«Забезпечення системи якості при оптовій і роздрібній торгівлі
лікарськими засобами»

Запоріжжя
2026

УДК 615.32:613.495](075.8)

C51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол № від «04» червня 2026 р.)*

Автори:

Смойловська Галина Павлівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Малюгіна Олена Олександрівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Рецензенти:

Бурлака Богдан Сергійович – доктор фармацевтичних наук, професор кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Ткаченко Наталя Олександрівна – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Смойловська Г. П.

C 51 **Фармацевтична технологія: навчальний посібник до семінарських занять для слухачів курсів тематичного удосконалення «Забезпечення системи якості при оптовій і роздрібній торгівлі лікарськими засобами» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя: ЗДМФУ, 2026. – 90 с.**

Навчальний посібник призначений для підготовки до семінарських занять для слухачів курсів тематичного удосконалення «Забезпечення системи якості при оптовій і роздрібній торгівлі лікарськими засобами». Посібник містить дві теми семінарських занять, що охоплюють сучасні наукові підходи до розробки лікарських засобів, а також забезпечення належних умов зберігання фармацевтичної продукції у системі управління якістю.

УДК 615.32:613.495](075.8)

©Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2026.

©Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2026.

ЗМІСТ

Передмова	4
Перелік скорочень	6
Тема 1. Забезпечення належних умов зберігання фармацевтичної продукції у системі управління якістю.....	8
Тема 2. Фармацевтична розробка як складова системи забезпечення якості	56
Правильні відповіді на тестові завдання.....	90

ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять слухачів курсів тематичного удосконалення «Забезпечення системи якості при оптовій і роздрібній торгівлі лікарськими засобами» розроблено згідно з робочим навчальним планом підготовки фармацевтів при проходженні курсів тематичного удосконалення галузь знань І «Охорона здоров'я та соціальне забезпечення» спеціальності І8 «Фармація» та робочою програмою «Забезпечення системи якості при оптовій і роздрібній торгівлі лікарськими засобами».

Предметом вивчення навчальної дисципліни є забезпечення якості лікарських засобів на етапах зберігання, фармацевтичного консультування, а також фармацевтична розробка як ключова складова фармацевтичної системи якості.

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» є формування та вдосконалення компетентностей фармацевтів у сфері забезпечення якості лікарських засобів на ключових етапах аптечної практики шляхом набуття системних знань, практичних навичок та розуміння взаємозв'язків між фармацевтичною розробкою, належними умовами зберігання та ефективним фармацевтичним консультуванням.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 14 години, з них аудиторних – 8 год., самостійна робота – 6 год.

Тематичний план семінарських занять

1. Забезпечення належних умов зберігання фармацевтичної продукції у системі управління якістю
2. Фармацевтична розробка як складова системи забезпечення якості

Навчальний посібник містить дві теми семінарських занять, що охоплюють сучасні наукові підходи до розробки лікарських засобів, а також

забезпечення належних умов зберігання фармацевтичної продукції у системі управління якістю. У структурі кожного заняття виділені назва теми, цілі проведення заняття, питання для контролю знань та наведений інформаційний матеріал, що висвітлює основні проблеми. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, які були використані при підготовці інформаційного матеріалу. Тестові завдання, запропоновані у посібнику, дозволяють здійснити контроль та самоконтроль засвоєння матеріалу семінарських занять та створює комплексну систему для закріплення та поглиблення знань, розвитку професійних компетенцій.

Поточний контроль знань з дисципліни здійснюється на кожному занятті. При оцінюванні навчальної діяльності надається перевага стандартизованим методам контролю: тестуванню, співбесіді та вирішенню ситуаційних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо слухач набирає або перевищує затверджений відсоток правильних відповідей більше 60%. Оцінювання теоретичної підготовки відбувається за бінарною системою («позитивно» або «негативно»).

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

CMA	– Critical Material Attributes; критичні властивості матеріалів;
CPP	– Critical Process Parameters; критичні параметри процесу;
CQA	– критичні показники якості;
FDA	– Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США;
FIFO	– «Першим отриманий – першим відпущений»;
GCP	– Належна клінічна практика;
GLP	– Належна лабораторна практика;
GMP	– Належна виробнича практика;
GSP	– Належна практика зберігання;
QbD	– Quality by Design; якість через проєктування;
QbT	– Quality by Testing; якість через тестування;
SBDD	– Structure-Based Drug Design; структурно-орієнтований дизайн (ліків);
АГТ	– антигомотоксичний;
АЗС	– автозаправна станція;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДФУ	– Державна Фармакопея України;
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛП	– лікарський препарат;
ЛПЗ	– лікувально-профілактичний заклад;
ЛРС	– лікарська рослинна сировина;
МЛЗ	– м'які лікарські засоби;
МНН	– міжнародна непатентована назва;
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я України;
РЛЗ	– рідкі лікарські засоби;

- СОП – стандартні операційні процедури;
ФТІ – флаконний термоіндикатор;

Тема 1. Забезпечення належних умов зберігання фармацевтичної продукції у системі управління якістю

Форма і тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття. Узагальнити, систематизувати та покращити знання фахівців про особливості забезпечення належних умов зберігання фармацевтичної продукції у системі управління якістю. Створити системне уявлення про організацію належних умов зберігання в аптеці від організації приміщення до консультування споживача при відпуску. Покращити знання про особливості зберігання лікарських засобів та товарів аптечного асортименту. Акцентувати увагу на типових помилках при зберіганні.

Питання для контролю знань:

1. Організація належного зберігання ліків та товарів аптечного асортименту в аптеці: вимоги до приміщення, обладнання та персоналу.
2. Умови зовнішнього середовища: освітлення, температура, вологість та вентиляція у зберіганні лікарських засобів в аптеці.
3. Концепція упорядкованого зберігання ліків як аспект забезпечення їх якості.
4. Особливості зберігання окремих груп ЛЗ та товарів аптечного асортименту.
5. Зберігання ліків та товарів аптечного асортименту як аспект фармацевтичної опіки.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Організація належного зберігання ліків та товарів аптечного асортименту в аптеці: вимоги до приміщення, обладнання та персоналу

Зберігання лікарських засобів та товарів аптечного асортименту в аптеці – важливий та складний процес, що базується на вимогах Належної практики зберігання (GSP), ДФУ та чинних нормативних документах, зокрема ліцензійних умовах, Законі України «Про лікарські засоби», Наказах МОЗ України «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах» від 16.12.2003 р. №584 зі змінами та доповненнями, «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі» від 29.09.2014 р. №677 зі змінами та доповненнями, «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів» від 24.04.2015 р. № 242; «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення» від 16.09.1993 р. № 44 (має рекомендаційний характер) тощо.

Широкий асортимент лікарських засобів, варіабельність їх властивостей, складу та лікарської форми зумовлює необхідність диференційованого підходу до зберігання. Такий підхід дозволяє мінімізувати ризик помилок, забезпечити збереження якості та дотримання вимог чинного законодавства.

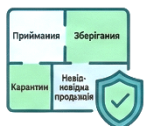
Основними принципами організації зберігання лікарських засобів в умовах аптек та ЛПЗ (рис. 1.1), так само як і для інших фармацевтичних підприємств, є диференційоване зберігання з урахуванням специфіки кожного засобу у належним чином обладнаних та чітко зонуваних приміщеннях, де підтримуються належні гігієнічні стандарти та контрольовані умови зовнішнього середовища.

Вимоги до приміщень та обладнання для зберігання лікарських засобів в умовах аптеки ґрунтуються на принципах, сформованих у Настанові «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» (GSP) та нормах чинного законодавства України і є наближеними до вимог для виробників та дистриб'юторів. Основною

зоною зберігання є складські приміщення, проте окремі вимоги щодо забезпечення якості препаратів поширюються також на зал обслуговування населення та інші функціональні зони.

Основні принципи зберігання лікарських засобів в аптеках

Організація приміщень та гігієна



- **Чітке зонування приміщень**

Обов'язкові зони: приймання, зберігання, карантин (для сумнівних засобів) та зона невідповідної продукції.



- **Правила розміщення на стелажах**

Відстань: 0,25 м від підлоги, 0,5 м від стелі та 0,6-0,7 м від стін.



- **Суворе вологе прибирання**

Щоденне прибирання лише вологим способом; сухе прибирання категорично заборонене для запобігання контамінації.

Контроль умов та специфічне зберігання



- **Моніторинг середовища 24/7**

Температуру та вологість перевіряють двічі на добу та фіксують у пронумерованому журналі.



- **Принцип FEFO та холодний ланцюг**

Першими видаються препарати з меншим терміном придатності; термолабільні засоби зберігаються при +2...+8°C.



- **Особливі умови для специфічних груп**

Наркотичні та отруйні засоби зберігаються виключно у вогнетривких сейфах або металевих шафах під замком.

© NotebookLM

Рис. 1.1 Основні принципи зберігання лікарських засобів в аптеках
[джерело: згенеровано NotebookLM]

Складські приміщення належать до категорії виробничих приміщень аптеки. Вони призначені для приймання, складування, основного та карантинного зберігання, відбору проб для контролю якості, а також відпуску сировини, допоміжних речовин, матеріалів і готових лікарських засобів.

Приміщення для зберігання лікарських засобів повинні мати загальну площу не менше 10 м². Їхнє планування має відповідати послідовності технологічного процесу та вимогам рівнів чистоти, що дозволяє унеможливити перехреснення матеріальних, людських та технологічних потоків. Конструкція приміщень та обладнання повинна мінімізувати ризик помилок, забезпечувати можливість ефективного очищення та дезінфекції внутрішніх поверхонь (стін, підлоги, стелі) з метою запобігання перехресній контамінації та накопиченню

пилу. Обладнання, що використовується для операцій, критичних щодо якості лікарських засобів, має пройти відповідну процедуру кваліфікації.

Складські зони не можуть використовуватися як прохідні для персоналу, який безпосередньо в них не працює. Доступ до виробничих зон та зон контролю якості дозволяється лише уповноваженим особам. Сторонні відвідувачі або працівники, які не пройшли спеціальне навчання, допускаються до таких приміщень лише за наявності супроводу та після проведення інструктажу щодо гігієнічних вимог і правил використання захисного одягу.

Зал обслуговування населення, призначений для надання фармацевтичної опіки та реалізації товарів аптечного асортименту, також підлягає вимогам щодо належного зберігання.

Окремі вимоги висуваються до суб'єктів господарювання, які здійснюють електронну торгівлю: у таких випадках у матеріальних кімнатах мають бути облаштовані спеціальні приміщення або зони для зберігання вже оформлених замовлень. Прохід до будь-яких виробничих приміщень через зони загального користування (коридори, тамбури тощо) не допускається.

Приміщення мають бути надійно захищені від проникнення комах та тварин.

Сучасні підходи до дизайну приміщень підкреслюють ергономіку, логічні потоки, мінімізацію помилок, гнучкі простори для нових сервісів та епідемічних ситуацій.

Типовими помилками, які стосуються приміщень та обладнання, є:

- використання занадто малих/великих кімнат, що не відповідають обсягам продукції. Це призводить до порушення зонування, хаотичного розміщення, обмеження циркуляції повітря, утруднення прибирання, пересування та порушення вимог безпеки;

- відсутність організації простору (відсутній чіткий поділ на зони);

- відсутність стелажів, підтоварників, піддонів для зберігання.

Зберігання ліків на підлозі;

- недотримання відстаней при встановленні стелажів: менше 0,6–0,7 м від зовнішніх стін, менше 0,5 м від стелі та менше 0,25 м від підлоги;
- прохід персоналу, не задіяного у відповідних виробничих процесах, крізь зони зберігання. Доступ до приміщень зберігання сторонніх осіб;
- відсутність у суб'єктів господарювання, що здійснюють електронну роздрібну торгівлю лікарськими засобами, виокремленої зони для зберігання оформлених замовлень;
- потрапляння до приміщень комах чи тварин;
- оздоблення приміщень, яке не дозволяє дезінфекцію та/або вологе прибирання (стіни, обклеєні шпалерами; рельєф оздоблення унеможлиблює очищення тощо);
- порушення режиму безпеки: відсутність охоронної та пожежної сигналізації тощо.

Персонал відіграє надзвичайно важливу роль у забезпеченні якості лікарських засобів під час зберігання. Саме від кваліфікованих дій персоналу залежить як дотримання належних умов зберігання, так і збереженість лікарських засобів під час виникнення форс-мажорних обставин. Аптеки та їх структурні підрозділи повинні мати укомплектований штат працівників, які мають відповідну фармацевтичну освіту та відповідають кадровим вимогам, установленим Ліцензійними умовами.

Діяльність персоналу регламентується затвердженими посадовими інструкціями, в яких зазначаються основні функції, повноваження, професійні знання, компетенція та інші вимоги до працівників. У фармацевтичних підприємствах має бути забезпечена система безперервного навчання персоналу, у тому числі працівників, задіяних в організації та здійсненні електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами щодо дотримання належних умов зберігання лікарських засобів та належної практики зберігання.

Окреме місце в ієрархії персоналу посідає **Уповноважена особа**, на яку покладається відповідальність за функціонування системи забезпечення якості

лікарських засобів. Кваліфікаційний рівень такої особи має відповідати встановленим стандартам.

Для суб'єктів, що здійснюють роздрібну торгівлю, уповноваженою особою може бути призначена особа, яка здобула вищу освіту другого (магістерського) рівня за спеціальністю «Фармація» (спеціалізаціями «Фармація», «Клінічна фармація» або «Технології парфумерно-косметичних засобів»). Такий фахівець повинен мати сертифікат фармацевта-спеціаліста або документ про присвоєння (підтвердження) професійної кваліфікації за відповідним профілем, зокрема «Фармація», «Клінічна фармація», «Фармацевтична косметологія», «Аналітично-контрольна фармація» або «Організація і управління фармацією». Обов'язковими умовами для призначення на цю посаду є наявність загального стажу роботи за фармацевтичною спеціальністю не менше двох років та проходження циклу тематичного удосконалення з питань забезпечення якості лікарських засобів.

Чинне законодавство передбачає особливі умови для аптечних закладів, розташованих у сільській місцевості. У селах та селищах обов'язки Уповноваженої особи дозволяється покладати на осіб, які мають освіту не нижче ступеня фахового молодшого бакалавра за спеціальністю «Фармація» та пройшли цикл тематичного удосконалення з питань забезпечення якості. У такому разі законодавство допускає відсутність стажу роботи за фахом як обов'язкової умови для призначення.

Аналогічний підхід застосовується до суб'єктів господарювання, які реалізують безрецептурні лікарські засоби у приміщеннях автозаправних станцій. Уповноваженою особою у таких закладах може бути фахівець зі ступенем не нижче фахового молодшого бакалавра за спеціальністю «Фармація» без пред'явлення вимог до професійного стажу. При цьому ліцензіат зобов'язаний забезпечити наявність щонайменше однієї такої особи для належного функціонування системи забезпечення якості лікарських засобів.

Якщо підприємство здійснює електронну роздрібну торгівлю лікарськими засобами, має бути призначена щонайменше одна особа, відповідальна за приймання та комплектування замовлень, а також надання фахових консультацій через вебсайт закладу. Такий співробітник повинен мати вищу освіту другого (магістерського) рівня за спеціальністю «Фармація» (відповідної спеціалізації чи освітньої програми) та сертифікат фармацевта-спеціаліста або документ про присвоєння професійної кваліфікації за спеціальностями «Фармація», «Клінічна фармація», «Фармацевтична косметологія», «Аналітично-контрольна фармація» чи «Організація і управління фармацією». Вимоги щодо обов'язкового стажу роботи законодавством не передбачені.

У межах виконання професійних обов'язків особа, призначена для супроводу електронних замовлень, зобов'язана за запитом споживача надавати вичерпну фармацевтичну опіку. Консультування передбачає інформування про показання до застосування лікарського засобу, його роздрібну ціну, термін придатності, а також умови відпуску та зберігання. Окрему увагу фахівець має приділяти питанням взаємодії з іншими препаратами та наявності аналогів у межах однієї міжнародної непатентованої назви (МНН).

Типові помилки, що стосуються персоналу:

- Недостатній рівень кваліфікації та навчання:
 - недостатня підготовка персоналу щодо умов зберігання та холодового ланцюга;
 - відсутність навчання (початкового, поточного, обов'язкових курсів спеціалізації або тематичного удосконалення);
 - невідповідність кваліфікації особи посаді, яку вона займає;
- Помилки у призначенні та роботі уповноваженої особи:
 - відсутність уповноваженої особи або наказу про її призначення;
 - несвоєчасне повідомлення територіального органу Держлікслужби про призначення уповноваженої особи;

- відсутність особи, яка заміщує уповноважену особу на час відсутності;
- формальне чи неповне виконання обов'язків (відсутність фактичного вхідного та поточного контролю тощо);

➤ Відсутність чіткого розподілу обов'язків, що призводить до фактичної відсутності відповідальності, «хай це зробить хтось інший».

Санітарно-протиепідемічний режим в аптеках регламентується Наказом МОЗ України №275 від 15.05.2006 р. «Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптекних закладів», що деталізує вимоги Ліцензійних умов. Ліцензіат зобов'язаний забезпечити належний санітарний стан приміщень та устаткування, а також створити гігієнічні умови для персоналу та виробничого процесу. Усі приміщення та обладнання підлягають регулярному прибиранню, дезінфекції та дератизації відповідно до затверджених письмових інструкцій.

У складських приміщеннях та зонах зберігання лікарських засобів (у т.ч. залі обслуговування населення) дозволяється виключно вологе прибирання із застосуванням мийних і дезінфекційних засобів; сухе прибирання категорично заборонено. Періодичність санітарної обробки не відрізняється від такої для інших приміщень: підлога прибирається не рідше одного разу на зміну, стіни та двері – не рідше одного разу на тиждень, а стеля у виробничих приміщеннях підлягає вологому очищенню від пилу щонайменше один раз на місяць. Має бути виділений окремий (промаркований) інвентар для прибирання різних категорій приміщень.

У виробничих зонах, до яких відносять і складські приміщення, та зонах контролю якості заборонено вживати їжу, напої (зокрема жувальну гумку), палити, а також зберігати особисті лікарські засоби чи тютюнові вироби. Не допускається розміщення обладнання, що не має відношення до конкретного виробничого процесу. Для відпочинку та харчування персоналу передбачена окрема кімната, обладнана меблями, холодильником (крім аптек у сільській

місцевості) та шафами для роздільного зберігання особистого й технологічного одягу.

Кожна особа, яка входить у виробничі зони, зобов'язана носити захисний одяг, що відповідає характеру технологічних операцій. Порядок підготовки, комплектність та строки заміни такого одягу затверджуються ліцензіатом з урахуванням вимог Належної виробничої практики (GMP).

Окремі обмеження стосуються технічного стану закладу: категорично заборонено зберігати лікарські засоби в приміщеннях, закритих на ремонт або технічне переобладнання. Проведення ремонтних робіт під час процесів виробництва, контролю якості чи зберігання ліків не допускається, якщо це може призвести до зміни встановлених виробником умов або погіршення якості продукції.

Варто враховувати, що з 1 січня 2027 року чинності набуває Наказ МОЗ України № 1099 (від 10.07.2025), який замінить Наказ № 275. Новий нормативний акт запроваджує більш жорсткий контроль за функціонуванням систем вентиляції та температурним моніторингом, розширює вимоги до обладнання «холодового ланцюга» та засобів вимірювальної техніки. Також передбачено дозвіл на механізоване прибирання та посилено акцент на обов'язковій наявності стандартних операційних процедур (СОП) для всіх виробничих процесів.

Типові помилки, що стосуються дотримання санітарно-протиепідемічного режиму:

- відсутність прибирання, дезінфекції з регламентованою частотою;
- відсутність письмових інструкцій щодо прибирання, дезінфекції тощо;
- сухе прибирання зон зберігання;
- відсутність окремого інвентаря для прибирання складських приміщень;
- зберігання на робочому місці у складських приміщеннях особистих ліків, їжі, напоїв та жувальних гумок;

- відсутність або несвоєчасна заміна спецодягу при роботі у складських зонах; вихід за межі аптеки у спецодягу для роботи у складських зонах;
- несвоєчасне повідомлення персоналом, що працює у складських зонах, про ознаки хвороб;
- здійснення ремонтних робіт у приміщеннях зберігання без врахування впливу на лікарські засоби та інші товари аптечного асортименту.

І хоча, здавалося б, у складських зонах товар зберігається у первинному і вторинному пакуванні, забруднення навіть вторинного пакування може призвести до неможливості ідентифікації ліків або стати джерелом інфекції для пацієнта. Проведення ж ремонтних робіт може призвести до коливань температури та вологості або до впливу розчинників, що призведе до втрати можливості ідентифікації, встановлення терміну придатності чи втрати якості лікарських засобів (пари деяких розчинників здатні проходити через окремі види пакувальних матеріалів або пошкоджувати їх).

Умови зовнішнього середовища: освітлення, температура, вологість та вентиляція у зберіганні лікарських засобів в аптеці

Параметри освітлення, температури, вологості та вентиляції у складських приміщеннях мають відповідати вимогам нормативно-технічної документації. Вони не повинні чинити несприятливого впливу на якість лікарських засобів, точність функціонування обладнання та стан здоров'я персоналу.

Складські зони мають утримуватися в чистоті та сухості із дотриманням температурного режиму, визначеного виробником продукції. Вони повинні бути обладнані системами припливно-витяжної вентиляції з механічним спонуканням або іншими інженерно-технічними засобами, що підлягають регулярній перевірці та контролю. У зонах приймання та відвантаження продукції обов'язково забезпечується захист від несприятливого впливу погодних умов.

У залі обслуговування населення для забезпечення належного температурного режиму під час продажу зал обладнується відповідним устаткуванням та засобами вимірювальної техніки для моніторингу параметрів повітря.

Ліцензіат зобов'язаний суворо дотримуватися визначених виробником загальних та специфічних умов зберігання лікарських засобів та товарів аптечного асортименту, забезпечуючи їхню фізико-хімічну стабільність та збереженість. Підтримання належного мікроклімату в приміщеннях аптеки є критично важливою умовою для гарантування якості, безпеки та ефективності препаратів протягом усього терміну їх придатності. Згідно з нормативними вимогами, зокрема Наказами МОЗ України № 44, № 584 та Настановою з належної практики зберігання, параметри мікроклімату включають системний контроль температури, відносної вологості повітря та забезпечення належного повітрообміну.

Суб'єкт господарювання, який здійснює роздрібну торгівлю лікарськими засобами, не лише забезпечує наявність відповідної інфраструктури та спеціалізованого устаткування, а й впроваджує систему безперервної реєстрації та моніторингу показників середовища. Контроль температури та відносної вологості повітря має здійснюватися у кожному виробничому приміщенні без винятку. Обов'язковою умовою є підтримання у справному стані всіх засобів вимірювальної техніки, а також забезпечення їхньої регулярної метрологічної повірки або калібрування згідно із встановленими графіками. Такий підхід дозволяє документально підтвердити відповідність умов зберігання встановленим стандартам та мінімізувати ризики для якості фармацевтичної продукції.

Залежно від фізико-хімічних властивостей та ступеня вразливості до чинників зовнішнього середовища, лікарські засоби розподіляються на групи, що потребують захисту від:

- світла та дії вологи;

- випаровування та дії газів навколишнього середовища;
- підвищеної або зниженої температури.

Окремо виділяють групи пахучих і барвних речовин, а також дезінфікуючих засобів, які потребують спеціальних умов ізоляції для запобігання перехресному впливу на іншу продукцію. За наявності лікарських засобів, які потребують особливих умов зберігання, ліцензіат виконує вимоги законодавства у частині зберігання таких лікарських засобів.

Фактор вологості є одним із визначальних параметрів стабільності лікарських засобів. Як надмірна, так і недостатня вологість повітря може спровокувати деструкцію лікарських форм та суттєве зниження їхньої якості. Для більшості аптечних приміщень в Україні нормативне значення відносної вологості становить 50-60%. Проте для окремих категорій товарів встановлюються суворіші обмеження: для лікарських засобів у формі капсул чи порошків оптимальним є діапазон 30-45%, для сиропів – 30-40%, а для нерозфасованої (неупакованої) продукції рекомендовано підтримувати рівень вологості до 35%.

Для моніторингу параметрів повітря в аптечній практиці найчастіше застосовуються гігromетри типу ВІТ-1 (із діапазоном вимірювання від 0 до +25°C) та ВІТ-2 (від +15 до +40°C), хоча спостерігається тенденція до впровадження сучасних цифрових реєстраторів. Усі засоби вимірювальної техніки повинні суворо відповідати вимогам законодавства про метрологію та метрологічну діяльність.

Враховуючи значні сезонні коливання температури та вологості в Україні, особлива увага приділяється захисту твердих лікарських форм без індивідуального пакування (таблетки, гранули) та супозиторіїв на гідрофільній основі. Гігроскопічні властивості цих форм призводять до абсорбції вологи, що ініціює небажані фізико-хімічні зміни.

Для підтримання сухості та належного повітрообміну в приміщеннях використовується припливно-витяжна вентиляція з механічним спонуканням,

системи кондиціонування або адсорбційні осушувачі повітря. Останні характеризуються високою економічною ефективністю завдяки внутрішній рекуперації тепла, гнучкому управлінню та наявності високоякісних адсорбційних роторів. Окрім збереження стабільності ліків, обмеження рівня вологості суттєво перешкоджає розвитку мікроорганізмів та вірусів у повітряному середовищі аптечних складів.

Особливе місце в системі забезпечення якості посідає дотримання температурного режиму та функціонування «холодового ланцюга».

Лікарські засоби повинні зберігатися в температурних зонах, визначених виробником в інструкції для медичного застосування:

- кімнатна температура (15-25°C);
- прохолодне місце (8-15°C);
- холодильник (2-8°C);
- морозильна камера (-10°C).

Аптечні заклади належать до третього та четвертого рівнів системи «холодового ланцюга», що вимагає наявності спеціально підготовленого персоналу та відповідного холодильного обладнання для роботи з термолабільними препаратами.

Холодильне обладнання в аптеках та закладах охорони здоров'я є невід'ємною ланкою безперервної системи, що гарантує збереження імунобіологічних та інших термолабільних препаратів на шляху від виробника до кінцевого споживача. У фармацевтичній практиці перевага надається спеціалізованим медичним холодильникам та морозильним камерам, а не побутовим приладам.

Обладнання встановлюється у добре вентильованих приміщеннях, подалі від джерел тепла та прямих сонячних променів. Відстань від холодильного обладнання до стіни має бути не меншою за 10 см, щоб не порушувати циркуляцію повітря.

Обов'язково має проводитися постійний моніторинг температури у холодильниках. Температура у окремих ділянках холодильника визначається його конструкцією. Як правило, сучасне спеціалізоване обладнання забезпечує рівномірну циркуляцію охолодженого повітря у всьому просторі камери та забезпечення однакової температури на усіх полицях. У той же час, більш застаріле обладнання та побутові холодильники можуть демонструвати суттєву різницю у температурах між окремими полицями.

Для моніторингу температури у холодильнику використовують сертифіковані термометри (наприклад, ТМ-4), електронні термотестери або 30-денні електронні реєстратори (Fridge-tag), які записують дані кожні 10 хвилин. Температуру слід міряти окремо на верхній та нижній полицях. Термометри мають бути розміщені так, щоб не торкатися стінок приладу.

Інформацію щодо моніторингу слід зберігати щонайменше один рік після закінчення терміну придатності засобів, що були на зберіганні.

Фармацевтичний персонал повинен мати чіткий план екстрених заходів на випадок порушення роботи «холодового ланцюга» (наприклад, при тривалих відключеннях електроенергії). Усі вжиті заходи, включаючи використання резервних джерел живлення, обов'язково фіксуються у відповідних журналах.

Небезпека підвищення температури. За рекомендаціями ВООЗ коли температура перевищує $+8^{\circ}\text{C}$, слід зафіксувати перевищення температури та перевірити холодильне обладнання. Також слід перевірити обладнання на наявність намерзання, за необхідності (шар льоду більше 0,5 см) – розморозити обладнання. Якщо обладнання не дає можливості підтримати належну температуру – слід перемістити вакцини до іншого обладнання. Необхідно перевірити ФТІ на зміни, що свідчать про кумулятивний вплив тепла, та вжити необхідних дій при зміні кольору.

Також можна пропонувати превентивні заходи, у тому числі забезпечення обладнання холодового ланцюга джерелами резервного живлення тощо.

Заморожування є не меншою небезпекою, ніж перегрівання. Воно призводить до руйнування дисперсної системи та втрати якості вакцин та біопродуктів. Коли температура у холодильнику опускається нижче ніж $+2^{\circ}\text{C}$, слід зафіксувати подію та перевірити холодильне обладнання. За можливості, відрегулювати його на більш високу температуру. Якщо температура опускається нижче 0°C або є підозра, що це відбулося, слід перевірити якість лікарських засобів, а для вакцин - провести тест на струшування (рис. 1.2).



Рис. 1.2. Алгоритм проведення тесту на струшування [джерело: власна розробка на основі <https://courses.phc.org.ua/courses/course-v1:WHO+99+2022/about>]

Для проведення тесту буде необхідний контрольний флакон вакцини. Якщо осад у випробовуваному флаконі осідає з тією самою або більшою швидкістю, ніж у контрольному, вакцина скоріш за все піддавалась заморожуванню і

втратила якість. Якщо ж у випробовуваному флаконі осад не утворюється або зсідає зі швидкістю меншою, ніж у контрольному, вакцина, скоріш за все, не піддавалась заморожуванню.

Помилки при забезпеченні належних умов зберігання є одними із найбільш різноманітних та поширених.

Типовими помилками, пов'язаними із умовами зовнішнього середовища, є:

- відсутність відповідної вентиляції, кондиціонування, або вологих/непридатних для мокрого прибирання поверхонь, що призводить до підвищеної вологості, конденсату, забруднення пилом і світловими впливами, а відтак втрати можливості ідентифікації засобів та їх якості;

- відсутність (навіть у одному приміщенні!) або неповірені термометрів, гігрометрів, неможливість постійного моніторингу температури та вологості, а також відсутність системи попередження при виході параметрів за межі. Відсутність контролю температури, вологості у залі обслуговування населення. Відсутність термометрів/карт контролю температури в холодильниках, хоча холодове зберігання формально є;

- неправильне розміщення термометрів, гігрометрів (біля дверей, нагрівальних приладів, торкаючись стінок холодильника, над раковинами тощо). Це призводить до викривлення показань приладів, а відтак до неналежних умов зберігання;

- неправильне завантаження холодильних камер і стелажів (переповнення, відсутність вільного простору для циркуляції повітря), що порушує температурний профіль і створює «холодні»/«теплі» зони;

- використання побутових холодильників для зберігання ЛЗ замість фармацевтичних/лабораторних холодильників, що суперечить вимогам Держлікслужби та збільшує ризик температурних відхилень;

- використання несправних чи невідкаліброваних холодильників. Відсутність планового обслуговування, відладки, або відсутність документованої

валідації холодового обладнання та систем моніторингу, що не відповідає вимогам GSP і не витримує регуляторні перевірки;

- помилки у обслуговуванні приладів (неповне заповнення резервуару гігрометра, тощо).;
- прикріплення до приладів вимірювання температури, вологості інструкцій, паспортів. Це зменшує точність показників;
- неповноцінний захист від прямого сонця, недостатня вентиляція, відсутність кондиціонерів у спекотному кліматі;
- часті виходи температури холодильного обладнання за допустимі межі (2-8 °C) при зберіганні вакцин та інших термолабільних ліків;
- порушення (ігнорування) умов зберігання дієтичних добавок та косметичних засобів. Наприклад, підвищення температури вище 35°C пришвидшують розпад вітаміну С, поліфенолів, антоціанінів та інших чутливих компонентів; втрата може сягати десятків відсотків за відносно короткий час.

Концепція упорядкованого зберігання ліків як аспект забезпечення їх якості

Ліцензіат зобов'язаний забезпечити у складських зонах **упорядковане зберігання** різних категорій матеріалів та продукції, зокрема: вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції. Окремої уваги потребує чітке зонування лікарських засобів, що перебувають на карантині, дозволених до випуску, а також відбракованих, повернутих або відкликаних препаратів.

В аптеці дозволяється зберігання лише таких лікарських засобів та супутніх товарів, перелік яких затверджено МОЗ України. Зберігання продукції, що не належить ліцензіату, допускається лише у двох випадках: якщо товари закуплені за державні кошти (або отримані як гуманітарна чи благодійна допомога) або якщо вони належать іншому ліцензіату, а поточний заклад підтвердив свою відповідність вимогам Належної практики дистрибуції (GDP).

У залі обслуговування населення лікарські засоби, що відпускаються без рецепта, дозволено розміщувати на вітринах та у відкритих шафах (зокрема в зонах вільного доступу за умови консультування фахівцями). Рецептурні препарати мають зберігатися в окремих шафах або на вітринах, недоступних для споживачів, із обов'язковим маркуванням «Відпуск за рецептом лікаря». Супутні товари повинні розміщуватися окремо від лікарських засобів.

Сьогодні законодавством дозволено роздрібну торгівлю безрецептурними лікарськими засобами у приміщеннях автозаправних станцій (АЗС) без утворення аптеки. Це можливо за умови суворого дотримання температурного режиму, визначеного виробником, та за умови проведення вхідного контролю Уповноваженою особою. Такий відпуск може здійснюватися персоналом АЗС або через вендингові автомати, завантаження яких також контролюється Уповноваженою особою.

Для гарантування безпеки фармацевтичної допомоги та раціональної організації робочого простору застосовуються такі принципи систематизації:

- за токсикологічними групами;
- за фармакологічними групами;
- за способом застосування;
- за фізико-хімічними властивостями та типом упаковки;
- за характером лікарської форми.

Одним із ключових критеріїв організації процесу є розподіл лікарських засобів за *токсикологічними* групами. Наркотичні, психотропні речовини та прекурсори підлягають суворому режиму зберігання у спеціально обладнаних сейфах або металевих шафах із обмеженим доступом. Для таких засобів обов'язковим є призначення відповідальних осіб та ведення предметно-кількісного обліку на всіх етапах. Аналогічно, окремо від загального списку зберігаються отруйні та сильнодіючі лікарські засоби, що дозволяє запобігти їх випадковому або помилковому застосуванню в умовах інтенсивного робочого

процесу. Провадження такої діяльності можливе лише за наявності відповідної ліцензії на обіг наркотичних засобів і психотропних речовин.

Підхід систематизації за *фармакологічними* групами не має прямого впливу на фізико-хімічну стабільність препаратів, однак відіграє значну роль у гарантуванні безпеки фармацевтичної допомоги. Упорядкування препаратів за фармакологічною дією полегшує контроль асортименту, зменшує ризик помилок при відпуску та сприяє раціональній організації робочого простору фармацевта.

У практичній діяльності аптек важливим є також розмежування лікарських засобів за *способом застосування*. Препарати для внутрішнього та зовнішнього застосування повинні зберігатися окремо, що знижує ризик неправильного використання та помилкового відпуску. Такий підхід особливо актуальний для лікарських засобів з подібними назвами, формами випуску або зовнішнім виглядом упаковки, а також у випадках виготовлення екстемпоральних лікарських форм.

Фізико-хімічні властивості лікарських засобів визначають доцільність певного типу пакування, умов зберігання, заходів контролю. Організаційні рішення, які спираються на ці властивості, дозволяють управляти ризиками для якості, зумовленими змінами фізичних та хімічних властивостей ліків під час зберігання.

Тверді, рідкі, м'які та газоподібні форми потребують специфічних підходів до розміщення відповідно до *характеру лікарської форми*. Врахування технологічних особливостей кожної форми дозволяє запобігти порушенню фізичної стабільності, зміні консистенції або пошкодженню цілісності первинної упаковки. Наприклад, зберігання таблеток нітрогліцерину у скляних флаконах дозволяє запобігти абсорбції пакуванням.

Усі речовини, матеріали і продукція повинні зберігатися у відповідних умовах і у визначеному ліцензіатом порядку для забезпечення поділу за серіями (партіями) і обороту складського запасу.

Критично важливим аспектом є *врахування встановлених виробником термінів придатності*. Особлива увага приділяється препаратам з обмеженим строком придатності або таким, що мають визначений термін використання після розкриття первинної упаковки. У таких випадках організація зберігання повинна включати чітке маркування, ротацію запасів за принципом «першим надійшов - першим реалізований» та постійний контроль залишків. Це дозволяє запобігти реалізації лікарських засобів, які втратили якість або безпеку.

Рекомендованим також є *диференціювання лікарських засобів за джерелами фінансування*. Такий аспект частіше застосовується для лікарняних аптек (підрозділів ЗОЗ – лікарень тощо). Окремо виділяються та обліковуються засоби, що закуплені за кошти державного бюджету.

Заборонено:

- зберігати лікарські засоби у алфавітному порядку – це підвищує ризик помилок при обранні засобів із співзвучними назвами;
- зберігати поряд препарати з однаковою назвою, але різним дозуванням;
- зберігати ліки разом із реактивами, біологічними матеріалами, харчовими продуктами.

Ліцензіат зобов'язаний зберігати документацію, що засвідчує факт придбання лікарських засобів, протягом щонайменше трьох років. Документи (накладні, реєстри тощо) мають містити вичерпну інформацію про дату отримання, торгову назву, форму випуску, кількість, номер серії та термін придатності препарату, а також дані про виробника, постачальника та реквізити його ліцензії.

Типовими помилками, пов'язаними із упорядкованим зберіганням ліків, є:

- Неорганізований розподіл зон: відсутність окремих зон карантину, відчужених засобів (прострочені, вилучені, під сумнівом), або сумісне зберігання ЛЗ з реактивами, біологічними матеріалами, дезінфікуючими засобами, що заборонено відповідно до вимог. Відсутність карантинного маркування.

➤ Недостатньо чітке маркування зон і стелажів, відсутність відповідної сортування за групами, формами, термінами придатності, холодним режимом, через що виникають ризики випадкового використання прострочених або не тих препаратів. Відсутність ідентифікаційних етикеток на полицях.

➤ Слабка ротація запасів. Ігнорування принципу «першим отриманий/першим відпущений». Персонал не забезпечує першочерговий відпуск засобів із меншим залишковим терміном придатності.

➤ Порушення цілісності упаковки та маркування:

- перепакування дієтичних добавок або відкриття великих упаковок у незахищені / негерметичні ємності;
- порушення маркування при перепакуванні. При перекладанні у іншу тару (переміщення у штанглаз тощо) не зазначається серія, термін придатності тощо;
- відрізання частин блістерів, що не містять повної інформації про препарат.

➤ Порушення розміщення ліків:

- повна відсутність диференціації;
- розміщення ліків в алфавітному порядку. Призводить до помилкового відпуску, збільшує витрати часу на пошук потрібного засобу, контроль запасів;
- розміщення поряд ліків з однаковою/співзвучною назвою та різним дозуванням;
- спільне розміщення ліків з дієтичними добавками, рецептурних та безрецептурних засобів. Спільне використання холодильників для розміщення ліків та інших груп товарів;
- відсутність інформації про групу товарів (дієтичні добавки – «не є лікарським засобом», відпускається за рецептом тощо);

- відсутність простору між упаковками у холодильнику. Це призводить до порушення температурного режиму зберігання та утруднює контроль;
- спільне розміщення ліків різних серій. Такий підхід утруднює відслідковування термінів придатності та реагування та приписи Державної служби з лікарських засобів та контролю за наркотиками щодо вилучення з обігу (чи додаткових заходів контролю) окремих серій;
- невідповідність зберігання лікарських засобів, що потребують особливих умов зберігання (наркотичні, психотропні, сильнодіючі, прекурсори, радіоактивні тощо), нормативним вимогам.

Відсутність упорядкованого зберігання ліків, перемішування при зберіганні, відсутність чіткого розмежування зон зберігання та маркування призводять до збільшення частоти помилок при відпуску, утруднюють дотримання умов зберігання та рутинний контроль якості, погіршують якість обслуговування населення і у окремих випадках можуть призвести до тяжких наслідків.

Особливості зберігання окремих груп ЛЗ та товарів аптечного асортименту

Правильне зберігання вихідних субстанцій (АФІ) та допоміжних речовин в умовах аптечного виготовлення критично впливає на стабільність, мікробну чистоту та безпечність екстемпоральних ліків. Лікарські та допоміжні речовини необхідно зберігати у щільно закритих штангласах, а до переміщення у штангласи – у пакуваннях виробника. На всіх штангласах з лікарськими речовинами, що знаходяться в приміщеннях для зберігання, необхідно зазначати їх найменування, країну, назву виробника, номер серії заводу-виробника, номер сертифіката аналізу атестованої лабораторії, термін придатності, дату заповнення штангласу та підпис особи, яка його заповнила. На штангласах з лікарськими

речовинами, які містять серцеві глікозиди, слід зазначати кількість одиниць дії в 1 г лікарської рослинної сировини або в 1 мл лікарського препарату. На штангласах з лікарськими і допоміжними речовинами, які містять вологу, слід зазначати відсоток вологи; на балонах з рідинами (водню пероксиду розчин, формальдегіду розчин, аміаку розчин тощо) – фактичний вміст діючої речовини.

На всіх штангласах з лікарськими і допоміжними речовинами в асистентській кімнаті слід зазначати: дату заповнення, підписи осіб, які заповнили та перевірили ідентичність речовини.

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

Важливим аспектом є зберігання лікарської рослинної сировини. До лікарської рослинної сировини (ЛРС) відносять частини лікарських рослин, свіжі соки, продукти первинної переробки лікарських рослин (камеді, жирні та ефірні олії, смоли) та сухі порошки рослин, які можуть піддаватись обробці (сушіння, обробка парою, виморожування, змішування з іншими речовинами).

Лікарська рослинна сировина та фітопрепарати характеризуються високою лабільністю щодо чинників довкілля. Складний хімічний склад біологічно активних речовин у поєднанні з наявністю рослинних тканин та залишкової вологи створює умови для ініціації деструктивних фізико-хімічних, біохімічних і мікробіологічних процесів. Забезпечення стабільності таких засобів можливе лише за умови суворого дотримання встановлених режимів зберігання та впровадження системи регулярного моніторингу їхньої якості.

Відповідно до вимог належної виробничої практики, зони зберігання лікарської рослинної сировини повинні бути організовані таким чином, щоб унеможливити проникнення комах, гризунів та інших тварин. Особливу увагу

приділяють запобіганню поширенню шкідників і мікроорганізмів, які можуть потрапляти разом із сировиною. Для цього застосовують комплекс санітарно-гігієнічних та організаційних заходів, спрямованих на підтримання належного мікробіологічного стану складських приміщень.

Важливим є запобігання фрагментації рослинної сировини, розвитку пліснявих грибів та виникненню перехресної контамінації між різними видами ЛРС. Для цього на складі має бути передбачена окрема карантинна зона для рослинної сировини, що надходить, де вона перебуває до завершення вхідного контролю якості. Зони зберігання повинні бути добре вентиляльованими, а контейнери з ЛРС розміщують таким чином, щоб забезпечити вільну циркуляцію повітря між ними.

Підтримання чистоти та належного санітарного стану приміщень є обов'язковою умовою зберігання ЛРС, особливо в місцях, де можливе накопичення пилу. Для окремих видів ЛРС та фітопрепаратів можуть встановлюватися спеціальні вимоги щодо температури, вологості та захисту від світла, які мають постійно контролюватися та документуватися.

При визначенні умов зберігання ЛРС у вітчизняній практиці також орієнтуються на наказ МОЗ України від 16.03.1993 р. № 44. Відповідно до цього документа ЛРС та препарати рослинного походження відносяться до лікарських засобів, що потребують захисту від вивітрювання (особливо ефіроолійні види), дії світла та вологи. Для їх зберігання рекомендуються сухі, чисті, добре вентиляльовані приміщення без сторонніх запахів.

Тара для ЛРС має бути сухою, чистою, однорідною для кожної партії та відповідати фізико-хімічним властивостям сировини. Для зберігання застосовують скляну, металеву, картонну, паперову, тканинну або полімерну тару залежно від виду ЛРС та її гігроскопічності. Особливу увагу приділяють герметичності упаковки для запобігання поглинанню вологи та втраті летких компонентів.

Оптимальними умовами зберігання більшості видів лікарської рослинної сировини вважають температуру в межах 18-20°C та відносну вологість повітря 30-40%. Зазвичай для збереження якості ЛРС слід також обмежувати вміст вологи у сировині 12-15%, вищий вміст вологи сприяє її псуванню. Майже вся ЛРС є в тій чи іншій мірі гігроскопічною, тому підвищена вологість повітря призводить до підвищеної вологості сировини, а це, в свою чергу, до саморозігрівання, пліснявіння, гниття та пришвидшення ферментативних процесів у ЛРС.

У складських приміщеннях лікарську рослинну сировину зберігають на стелажах, встановлених на відстані не менше 15 см від підлоги. Регламентується також висота штабелювання залежно від морфологічної групи сировини. Штабелі розміщують на відстані не менше 25 см від стін, а проходи між ними повинні становити не менше 80 см. Кожна партія ЛРС має бути промаркована етикеткою з зазначенням назви сировини, підприємства-відправника, дати заготівлі, номери партії та дати надходження.

Лікарську рослинну сировину, що містить ефірні олії, зберігають ізольовано в добре закупореній тарі з метою запобігання їх вивітрюванню. Гігроскопічні види трав, листя та плодів рекомендується зберігати у герметично закритій скляній або металевій тарі, за необхідності з додатковим захистом, наприклад, парафінуванням.

Для запобігання ураженню ЛРС амбарними шкідниками, особливо у сировині, що містить поживні речовини, у складських приміщеннях допускається застосування спеціальних заходів, спрямованих на відлякування або знищення шкідників. При цьому всі методи повинні відповідати вимогам безпеки та не впливати на якість сировини.

Особливу увагу приділяють ЛРС, що містить серцеві глікозиди, а також отруйній і сильнодіючій рослинній сировині, яку зберігають в окремих приміщеннях або шафах під замком.

Сировину, що втратила нормальне забарвлення, запах, або вміст біологічно активних речовин, а також уражену пліснявою чи шкідниками, залежно від ступеня ураження або бракують, або допускають до використання лише після відповідної переробки. При цьому слід враховувати, що лікарська рослинна сировина належить до легкозаймистих матеріалів і потребує дотримання вимог пожежної безпеки.

Продукти рослинного походження, такі як жирні та ефірні олії, широко застосовуються як активні фармацевтичні інгредієнти, в ароматерапії та для ароматизації лікарських засобів. Вони повинні зберігатися в ізольованих приміщеннях або шафах у герметично закупореній тарі з урахуванням їх здатності до швидкого вивітрювання, особливо при підвищеній температурі.

Окремої уваги потребує дотримання умов зберігання *екстемпоральних лікарських засобів*.

Порошки, збори та лікарські рослинні чаї, виготовлені в умовах аптеки, зберігають в умовах, що запобігають впливу зовнішнього середовища та забезпечують стабільність препарату: у сухому, якщо потрібно – в прохолодному, захищеному від світла місці. Термін їх придатності становить у загальному випадку 10 днів, а для окремих прописів наведений у Додатку Н Настанови «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» або за наявності науково підтвердженої інформації про стабільність кожного окремого інгредієнта пропису, - не більше 6 місяців.

Рідкі лікарські засоби (РЛЗ) мають значно більш широкий діапазон умов зберігання, який залежить від властивостей лікарських речовин, які входять до складу пропису. Якщо немає особливих вказівок, екстемпоральні РЛЗ зберігають при кімнатній температурі, за необхідності – у прохолодному, захищеному від світла місці. Емульсії не дозволяється заморожувати. Емульсії, суспензії зберігають 3 дні, водні витяжки – 2 дні, водні оральні лікарські засоби – не більше 14 днів, водні розчини для зовнішнього застосування – не більше 30 діб, інші РЛЗ та суспензії, в яких як рідину використовують етанол – 10 днів чи протягом

терміну, зазначеного у нормативних документах. Концентровані розчини зберігають у добре закупореній тарі в захищеному від світла місці при температурі 15-25°C або в холодильнику при температурі 3-8°C протягом терміну, зазначеного у Додатку Н Настанови «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек».

М'які лікарські засоби (МЛЗ) зберігають при температурі не вище 25°C. Якщо необхідно - у прохолодному (12-15°C), захищеному від світла місці або в холодильнику (2-8°C). Не допускається заморожування. МЛЗ, виготовлені екстемпорально, зберігають 10 днів чи протягом терміну, наведеного у нормативних документах.

Супозиторії зберігають у сухому прохолодному місці 10 днів чи протягом терміну, зазначеного у нормативних документах.

Вакцини та інші біологічні препарати. В Україні зберігання вакцин регламентується *«Порядком забезпечення належних умов зберігання, транспортування, приймання та обліку вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного в Україні»* (затверджений Наказом МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595). Він поширюється на всі вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний, які потребують умов дотримання «холодового ланцюга», що ввозяться або виробляються в Україні.

Імунобіологічні препарати є надзвичайно чутливими до впливу факторів зовнішнього середовища, окрема світла та температури. Фотолабільність вакцин зумовлена їхньою здатністю до швидкої деградації під впливом сонячного випромінювання. Пряме сонячне світло не лише ініціює небажані хімічні реакції, а й спричиняє термічне навантаження на препарат, що призводить до незворотної втрати імуногенних властивостей.

До групи високої фоточутливості належать вакцина БЦЖ, препарати проти кору та краснухи, а також комбінована вакцина КПК (кір, паротит, краснуха). Попри те, що такі засоби випускаються у первинному пакуванні з темного скла,

для створення додаткового бар'єра їх необхідно зберігати виключно у вторинному (картонному) пакуванні в захищених від світла зонах.

Стандартний температурний режим для більшості вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного встановлюється в межах від +2 до +8 °С. Дотримання цього діапазону є критичним для запобігання як перегріву, так і випадковому заморожуванню термочутливих компонентів.

Пероральну вакцину для профілактики поліомієліту відповідно до інструкції рекомендується зберігати при температурі від -15 до -25°С. При зберіганні та транспортуванні вакцини в температурному режимі від +2 до +8°С термін придатності цієї вакцини складає лише 6 місяців.

Слід дотримуватися наступних вимог до зберігання, транспортування, приймання та обліку вакцин:

- вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний зберігають при температурі, вказаній в інструкціях до їх застосування;
- розчинники для вакцин необхідно зберігати при температурі від +2 до +8°С з метою запобігання підвищенню температури вакцини при її розчиненні;
- вакцини, які вимагають зберігання в замороженому стані, повинні зберігатися в морозильних камерах при температурі від -15 до -25°С для 1-2-го рівнів системи «холодового ланцюга»;
- вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний повинні бути розміщені таким чином, щоб до кожної упаковки був доступ охолодженого повітря;
- вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний повинні бути розміщені таким чином, щоб препарат, який має менший термін придатності, використовувався в першу чергу.

Особливе значення мають флаконні термоіндикатори (ФТІ). Колір індикатора свідчить про те, чи піддавалася вакцина впливу тепла. Існує декілька типів флаконних індикаторів (ФТІ) (рис. 1.3). Номер на флаконі (2, 7, 14 тощо) –

це час у днях, протягом якого внутрішній квадрат досягає кольору, що вказує на точку утилізації, якщо флакон зазнає впливу постійної температури 37°C.



Рис. 1.3. Різні типи ФТІ [джерело: <https://courses.phc.org.ua/courses/course-v1:WHO+99+2022/about>]

ФТІ обов'язково перевіряють при отриманні, у подальшому – регулярно при зберіганні, під час пакування (при проведенні виїзних сесій імунізації, передачі до кабінету щеплень, реалізації тощо) та безпосередньо перед введенням вакцини пацієнту. Флакон, що мають темніший колір ФТІ (але не темніший, ніж зовнішнє коло), не зважаючи на термін придатності, слід використовувати у першу чергу (рис. 1.4).

Особливий регламент поводження з багатодозовими формами випуску імунобіологічних препаратів спрямований на мінімізацію ризиків мікробіологічної контамінації та збереження стабільності діючих речовин після порушення герметичності пакування. Під час проведення вакцинальної сесії багатодозові флакони, незалежно від наявності консерванту або агрегатного стану (ліофілізовані чи рідкі форми), мають постійно перебувати у температурному діапазоні від +2°C до +8°C. Згідно з актуальними вимогами, граничний термін придатності вакцини у багатодозовому флаконі після його розкриття становить не більше 28 діб, якщо інше не визначено виробником в інструкції до медичного застосування. Цей період є критичним для забезпечення безпеки пацієнта та ефективності імунізації.

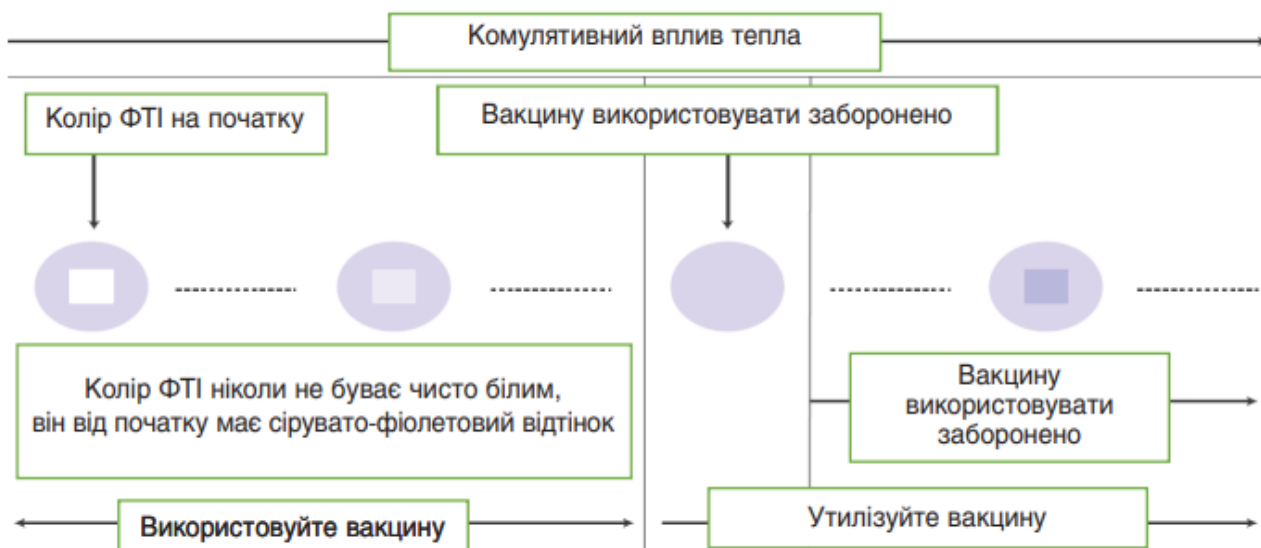


Рис. 1.4. Приклади можливого стану термоіндикатору з одним віконцем
[джерело: <https://courses.phc.org.ua/courses/course-v1:WHO+99+2022/about>]

Важливим діагностичним маркером для медичного персоналу є розташування термоіндикатора на флаконі, що дозволяє диференціювати режими зберігання препарату між вакцинальними сесіями. Багатодозові флакони, конструктивно призначені для подальшого зберігання та використання у наступних сесіях, мають термоіндикатор безпосередньо на етикетці. Водночас препарати, які не підлягають тривалому зберіганню після розкриття і мають бути утилізовані наприкінці поточної сесії, маркуються індикатором на знімних елементах пакування: кришці флакона, шийці або носику ампули. Таке візуальне розмежування дозволяє фармацевтичному персоналу та лікарям оперативно приймати рішення щодо подальшої експлуатації залишків препарату, уникаючи використання засобів із потенційно зниженою активністю (рис. 1.5).



ФТІ на етикетці

- Зберігається після розкриття між вакцинальними сесіями протягом визначеного терміну



ФТІ не на етикетці

- Не зберігається після розкриття між вакцинальними сесіями
- Утилізувати після сеансу вакцинації

Рис. 1.5. Різні типи розміщення ФТІ на флаконах (ампулах) [джерело: <https://courses.phc.org.ua/courses/course-v1:WHO+99+2022/about>]

Ліофілізовані вакцини як у однодозових, так і у багатодозових пакуваннях швидко втрачають свою якість після розведення (є нестабільними), тому зазвичай не призначені для зберігання у вигляді готового розчину більше ніж 6 годин і відразу після цього бути утилізовані, якщо інструкція виробника не передбачає інше.

Для зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного використовують морозильні і холодильні камери, холодильні шафи. Холодильне обладнання, призначене для зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, повинно використовуватися тільки за призначенням. Сумісне зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного з іншими лікарськими засобами та сторонніми матеріалами, а також зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного у дверях холодильників є недопустимим.

Загальний об'єм холодильного обладнання повинен забезпечувати належне зберігання всієї кількості вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, що наявні. Об'єм розраховується з урахуванням простору (близько 2 см) між коробками для циркуляції повітря. Флакони, що не мають картонного пакування, зберігаються у пластиковому лотку або коробці.

За рекомендаціями ВООЗ, *нечутливі до замороження* вакцини (ОПВ, БЦЖ, КПК, КК, вакцина від кору) необхідно розміщувати на верхній полиці вертикального холодильника або у нижній корзині горизонтального холодильника. *Чутливі до замороження* вакцини (АКДП, АДП, АДП-М, ГепВ, Ніб, п'ятивалентна АКДП-ГепВ-Ніб та інші вакцини) – на середніх полицях (другій або третій) або у верхній корзині спеціальної морозильної камери горизонтального холодильника. За можливості розчинники слід зберігати разом із вакцинами. За необхідності та при неможливості зберігання разом із вакцинами, розчинники переносять до холодильника для охолодження не пізніше, ніж за 24 години до їх використання.

Рекомендується мати окрему промарковану ємність (лоток, коробку) для вакцин, які слід використовувати в першу чергу.

Відкриті багатодозові флакони також доцільно зберігати у ємності «використати першими».

В умовах аптек також дотримуються принципів обліку щодо отримання, умов зберігання та переміщення вакцин, анатоксинів та алергену до споживача, з обов'язковим зазначенням торговельної назви, кількості доз, номеру серії, терміну придатності, дати отримання, умов зберігання і транспортування, а також показів індикаторів та реєструючих приладів.

Гомеопатичні, антигомотоксичні засоби в аптеках зберігають відповідно до правил належної практики зберігання та чинного законодавства. Готові гомеопатичні засоби зберігаються в умовах та протягом терміну, зазначеного виробником. Гомеопатичні препарати, виготовлені в аптеках, - протягом терміну, встановленого на конкретний пропис нормативними документами (за наявності) або відповідно до загальних правил.

Більшість гомеопатичних засобів та АГТ-препаратів зберігають при температурі до +25°C (деякі джерела вважають прийнятним діапазон від +10 до +30°C), в оригінальній упаковці, в сухому та недоступному для дітей місці.

Фахівці-гомеопати вважають, що гомеопатичні ліки не варто зберігати біля речовин із сильним запахом, камфори, нафталіну, м'ятної жуйки та зубних паст, а також поряд із бальзамами, мазями з охолоджувальним або зігрівальним ефектом, ліками із високим вмістом кофеїну, чаєм і кавою, губними помадами та парфумами. Не слід розміщувати гомеопатичні засоби поблизу мобільних телефонів, телевізорів, мікрохвильових печей, комп'ютерів, колонок та інших гаджетів. В аптеках лікарських засоби зберігаються за групами, доцільним є окреме зберігання гомеопатичних ЛП.

Медичні вироби та товари спеціального призначення, що використовуються з лікувальною, профілактичною та гігієнічною метою, сьогодні становлять вагомую частку аптечного асортименту. Забезпечення якості, безпеки та функціональної придатності цієї продукції безпосередньо корелює з умовами її зберігання. Значна частина таких товарів виявляє високу чутливість до термічних факторів, коливань вологості, інтенсивності освітлення, а також до механічних навантажень та впливу хімічних агентів.

Попри те, що медичні вироби та супутні товари не завжди підпадають під дію фармакопейних стандартів у повному обсязі, їхнє розміщення в аптечних закладах має суворо відповідати встановленим санітарно-гігієнічним нормам. Основним галузевим документом, що регламентує ці процеси, залишається Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.1993 р. «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення». Цей нормативно-правовий акт визначає диференційовані підходи до організації умов зберігання залежно від матеріального складу виробів (гума, пластмаса, метал, скло, текстиль) та специфіки їхньої подальшої експлуатації.

Медичні вироби (вироби медичного призначення) класифікують залежно від матеріалу, з якого вони виготовлені. Відповідно до цього їх рекомендується зберігати окремо за такими групами:

- гумові вироби;
- вироби з пластмас;

- перев'язувальні засоби та допоміжні матеріали;
- вироби медичної техніки.

Вироби з гуми (медичні рукавички, катетери, зонди, грілки, джгути тощо) характеризуються високою чутливістю до факторів навколишнього середовища. Їхня стабільність наряду залежить від дотримання температурного, світлового та вологісного режимів, а також захисту від механічних і хімічних впливів.

Оптимальний діапазон зберігання для гумових виробів становить від 0°C до +20°C. Вихід за ці межі призводить до втрати еластичності: високі температури прискорюють термічну деградацію, а від'ємні – спричиняють крихкість матеріалу. Також вироби мають розміщуватися на відстані не менше 1 м від нагрівальних приладів для уникнення локального перегріву.

Для запобігання пересиханню та деформації гуми необхідно підтримувати відносну вологість на рівні не нижче 65%. Традиційні методики передбачали встановлення у приміщеннях відкритих посудин із 2% водним розчином карболової кислоти (фенолу) для зволоження повітря, а в шафах - із вуглекислим амонієм для збереження еластичності гуми. Проте, з огляду на токсичність фенолу та сучасні стандарти безпеки праці, у сучасній аптечній практиці перевага надається автоматизованому обладнанню (зволожувачам та системам клімат-контролю), що дозволяє точно та безпечно підтримувати необхідні параметри середовища.

Гумові вироби мають високі ризики взаємодії із агресивними хімічними речовинами, тому підлягають суворій ізоляції від речовин, що ініціюють процеси деструкції полімерів. До них належать йод, хлороформ, лізол, формалін, органічні розчинники, кислоти, луги та хлорамін Б.

Крім того, під час зберігання неприпустимими є механічні навантаження: стискання, згинання, скручування або надмірне розтягування, оскільки це призводить до утворення мікротріщин і втрати функціональної придатності виробів.

Вироби з пластмас (наконечники, пробірки, пластмасові частини приладів, таблетниці, контейнери тощо) зберігають у сухих, темних, добре вентильованих приміщеннях при кімнатній температурі. Вони повинні бути розміщені на відстані не менше 1 м від опалювальних приладів.

У приміщеннях, де зберігаються целофанові, целонові, целулоїдні та амінопластові вироби, необхідно підтримувати відносну вологість повітря не вище 65%, оскільки підвищена вологість може призводити до деформації, втрати міцності або помутніння матеріалу.

Перев'язувальні матеріали, такі як вата, марля, бинти (стерильні, нестерильні, гіпсові), просочені матеріали та спеціальні пов'язки, зберігають у сухих, добре провітрюваних приміщеннях у шафах, ящиках, на стелажах або піддонах. Шафи та ящики мають бути пофарбовані зсередини світлою масляною фарбою та утримуватися в належному санітарному стані. Періодично їх протирають 0,2% розчином хлораміну або розчином хлорного вапна. За аналогічними правилами зберігають ватно-марлеві гігієнічні вироби (ватні палички, диски, серветки).

Дієтичні добавки (нутрицевтики, вітаміни, рослинні продукти) часто вважають «безпечнішими», тому до їх зберігання ставляться менш суворо, ніж до ліків, хоча за умовами зберігання вони в багатьох випадках наближаються до лікарських засобів. Їх зберігають відповідно до рекомендацій виробника з урахуванням лікарської форми (капсули, таблетки, порошки, рідини) та фізико-хімічних властивостей окремо від лікарських засобів.

Загальними вимогами до зберігання дієтичних добавок є:

- захист від вологи та світла;
- дотримання температурного режиму (частіше 15-25 °C);
- чітке маркування та контроль термінів придатності.

Дослідження показують, що помилки у зберіганні дієтичних добавок призводять до втрати вмісту активних речовин, зміни форми, мікробного забруднення та невідповідності маркуванню.

Косметичні засоби, що реалізуються через аптечну мережу, належать до товарів аптечного асортименту і потребують дотримання специфічних умов зберігання. Більшість косметичних засобів представляють собою емульсійні системи, що містять біологічно активні речовини, ароматичні компоненти, чутливі до дії світла, температури та вологи.

Косметику рекомендується зберігати у сухих, чистих приміщеннях, при температурі, зазначеній виробником (зазвичай до 25°C) із захистом від прямого сонячного світла. Особливу увагу приділяють термінам придатності та періоду використання після відкриття, оскільки порушення цих вимог може призводити до мікробного забруднення та зниження безпеки продукції. Косметичні засоби не допускається зберігати поряд із леткими, пахучими або агресивними хімічними речовинами.

До інших товарів аптечного асортименту належать предмети особистої гігієни, медичні аксесуари, термометри, тест-системи, дитячі вироби, засоби догляду за хворими. Умови їх зберігання визначаються матеріалом виготовлення, призначенням та вимогами виробника.

Зберігання ліків та товарів аптечного асортименту як аспект фармацевтичної опіки

Фармацевтична опіка в контексті зберігання лікарських засобів, дієтичних добавок та косметичних засобів – це комплексний процес консультування пацієнта під час відпуску препарату, спрямований на забезпечення збереження його якості, ефективності та безпеки в домашніх умовах. Оскільки після придбання ліків контроль за їхнім станом повністю переходить до споживача, фармацевт зобов'язаний надати чіткі, зрозумілі та вичерпні інструкції, а саме:

1. Роз'яснити термінологію температурних режимів з урахуванням побутових реалій.

Наприклад, пацієнти часто не розуміють концепції «зберігати у холодильнику», вважаючи, що будь-яке місце у побутовому холодильнику є

правильним. При інструктуванні варто рекомендувати зберігати лікарські засоби на середніх полицях холодильника або у спеціальному відділі на дверцятах, але не класти впритул до задньої стінки чи в морозильну камеру. Також ряд джерел вважає ризикованим зберігання ліків на верхній/нижній полицях дверцят через можливість різких коливань температури при відкриванні. Також неочікуваною проблемою може стати термін «зберігати при кімнатній температурі». Зараз в інструкціях переважно вказуються чіткі діапазони температур. Але слід окремо наголошувати, що це зазначення стосується діапазону температур від 15 до 25°C. Також слід попередити пацієнта, що ліки не можна залишати біля радіаторів опалення, кухонних плит або в салоні автомобіля у спекотну чи холодну пору року. Оптимальним місцем у побуті для діапазону зберігання 8-15°C («прохолодне місце») зазвичай є нижня полиця холодильника або прохолодна комора.

2. Роз'яснити особливості захисту від вологи та світла.

Слід роз'яснити, що ванна кімната та підвіконня не є придатними місцями для зберігання будь-яких лікарських препаратів, дієтичних добавок, косметичних засобів та навіть медичних виробів через постійні перепади температури та високу вологість (ванна кімната), що призводить до руйнування діючих речовин. Також варто наголосити на зберіганні в оригінальній упаковці в захищеному від світла місці. Не слід перекладати таблетки у прозорі побутові контейнери або залишати блістери на підвіконнях під прямими сонячними променями.

При відпуску аерозолів варто попередити про заборону зберігання балонів під тиском поблизу джерел відкритого вогню, на сонці або поблизу опалювальних приладів через ризик вибуху.

3. Особливості контролю терміну придатності.

Це один із найважливіших аспектів фармацевтичної опіки, оскільки термін придатності закритого і відкритого препарату може суттєво відрізнятися.

Порушення пакування призводить до суттєвого збільшення впливу зовнішніх факторів і зменшення терміну придатності. Через відсутність

достовірних відомостей щодо терміну придатності після розкриття пакування для більшості лікарських засобів, особливо генеричних, світова фармацевтична спільнота пропонує наступні терміни придатності після розкриття (табл. 1.1). Для контролю терміну придатності можна рекомендувати вказувати дату розкриття на пакуванні.

Таблиця 1.1

Загальноприйняті терміни придатності окремих лікарських форм після розкриття упаковки

Лікарська форма	Термін придатності	Причини /коментар
Тверді лікарські засоби (таблетки та капсули) у системі контрольованого дозування	8 тижнів з терміну видачі	Обмежені відомості щодо терміну придатності ЛЗ у системах контрольованого дозування
Крем або мазь у заводській тубі	3 міс.	Якщо зберігається відповідно до вказаних вимог, у закритій тубі, не піддається безпосередньому впливу навколишнього середовища
Крем або мазь у пакуваннях з дозатором-насосом або у гнучких дозуючих контейнерах	До закінчення терміну придатності, вказаного на пакуванні	Закритий контейнер, вміст не піддається впливу навколишнього середовища
Крем або мазь у баночці	1 міс.	Висока вірогідність контамінації вмісту
Пероральні рідини (сиropи, розчини) в оригінальному контейнері	6 міс., якщо інше не вказано виробником	Вплив зовнішнього середовища, особливо підчас відмірювання дози, може призвести до забруднення, контамінації тощо

Лікарська форма	Термін придатності	Причини /коментар
Очні, вушні, назальні краплі або мазі	1 міс., якщо не вказано інше	Часто – рекомендація виробника
Інгалятори	Вказується виробником	Вміст контейнера не піддається впливу зовнішнього середовища
Капсули для використання в інгаляторах	Не рекомендується зберігати після розкриття первинної упаковки	Через вплив зовнішнього середовища відбувається деградація капсул

4. Особливості безпечного поводження з ліками

При фармацевтичній опіки фармацевт має наголосити на необхідності зберігання ліків у недоступних для дітей та домашніх улюбленців місцях (високі шафи, ящики із замком), особливо якщо препарати мають яскраве пакування або солодкий смак.

Фармацевтична опіка під час відпуску медичних виробів передбачає обов'язкове інформування пацієнта щодо належних умов їх зберігання в домашніх умовах. Специфіка цієї великої групи товарів аптечного асортименту полягає в тому, що неналежне зберігання може призвести не лише до втрати функціональних властивостей виробу, але й до спотворення результатів діагностики або порушення стерильності, що становить пряму загрозу для здоров'я пацієнта.

Для *стерильних медичних виробів*, зокрема перев'язувальних матеріалів, шприців, катетерів та систем для інфузій, критичним аспектом є збереження цілісності первинної упаковки та захист від впливу вологи. Під час відпуску такої продукції фармацевт має наголосити на неприпустимості її зберігання у приміщеннях із високим рівнем вологості (наприклад, у ванних кімнатах).

Зволоження паперової чи комбінованої упаковки нівелює її бар'єрні властивості та створює високий ризик мікробної контамінації вмісту ще до моменту його використання.

Окремої уваги потребують *медичні вироби, виготовлені з гуми, латексу та полімерних матеріалів*, такі як грілки, джгути, спринцівки, катетери чи еластичні бинти. Під час консультування необхідно попередити споживача про їхню високу чутливість до впливу прямих сонячних променів, різких температурних коливань та агресивних хімічних речовин (олій, розчинників, кислот). Такі вироби слід зберігати віддалік від нагрівальних приладів, у темному та прохолодному місці, щоб запобігти пересиханню матеріалу, його деформації або незворотній втраті еластичності.

Електронна медична техніка, до якої належать тонометри, глюкометри, термометри та інгалятори (небулайзери), вимагає дотримання стабільного мікроклімату та захисту від механічних пошкоджень. Прилади мають зберігатися у футлярах у місцях, захищених від впливу сильних електромагнітних полів, вібрацій та екстремальних температур. Якщо прилад не використовується тривалий час, рекомендується вилучити елементи живлення (батарейка тощо) – це дозволить уникнути окиснення контактів та псування приладу.

Вироби для діагностики (тест-смужки для глюкометрів тощо) дуже чутливі до впливу вологи та кисню повітря. Їх необхідно зберігати виключно в оригінальному щільно закритому тубусі при температурі, вказаній виробником (зазвичай це кімнатна температура, а не холодильник, оскільки конденсат може зіпсувати фермент). Також важливо повідомити пацієнта про зміну терміну придатності тест-смужок після першого розкриття упаковки, наголосивши на необхідності самостійного маркування дати відкриття флакона.

Тестовий контроль

1. Який температурний діапазон відповідає умові зберігання у «прохолодному місці»?

- A. Вище ніж 30 °C
- B. 2-8°C
- C. 15-25°C
- D. 8-15°C
- E. Нижче за -10°C

2. Чому категорично заборонено зберігати лікарські засоби в аптеці виключно за алфавітним принципом?

- A. Збільшує ризик виникнення фізичних змін
- B. Підвищує ризик контамінації
- C. Ускладнює проведення інвентаризації
- D. Підвищує ризик помилок
- E. Дозволяє обрати найдешевший засіб

3. Який термін придатності встановлений для оральних водних розчинів екстемпорального виробництва?

- A. Не більше 14 днів
- B. Не більше 30 днів
- C. Не більше 3 днів
- D. Не більше 10 днів
- E. Не більше 2 днів

4. У якому місці вертикального холодильника слід розміщувати вакцини, які чутливі до заморожування (наприклад, АКДП)?

- A. На середніх полицях
- B. Впритул до задньої стінки

- С. На дверцятах
- Д. На верхній полиці
- Е. У морозильній камері

5. Яка мінімальна відстань повинна бути між гумовими виробами та нагрівальними приладами при їх зберіганні?

- А. Не менше 0,5 м
- В. Не менше 1 м
- С. Не менше 0,25 м
- Д. Не менше 2 м
- Е. Відстань не нормується

6. Що слід порадити пацієнту щодо зберігання електронного тонометра, якщо він не планує використовувати його тривалий час?

- А. Зберігати у холодильнику
- В. Вилучити елементи живлення (батарейки)
- С. Тримати прилад підключеним до мережі
- Д. Лишити манжету у надутому стані
- Е. Зберігати під прямими сонячними променями

7. Які дії повинен вчинити персонал, якщо температура в холодильнику з вакцинами опустилася нижче 0° С?

- А. Зафіксувати подію, провести тест на струшування
- В. Лише відрегулювати термостат холодильника
- С. Перемістити вакцини до приміщення з кімнатною температурою, щоб компенсувати переохолодження
- Д. Передати вакцини на утилізацію без перевірки
- Е. Записати в журнал, що температура знижувалась

8. Що означає зміна кольору внутрішнього квадрата флаконного термоіндикатора до відтінку, ідентичного зовнішньому колу?

- A. Препарат піддавався заморожуванню
- B. Препарат зазнав кумулятивного впливу тепла, непридатний
- C. Препарат зазнав кумулятивного впливу тепла, потрібно використати першим
- D. Це нормальний стан індикатора перед використанням
- E. Препарат є фальсифікованим

9. За яким принципом проводиться ротація складських запасів лікарських засобів в аптеці?

- A. За кількістю препарату у залишку
- B. За принципом пріоритету відпуску найдорожчого
- C. За принципом «Перший отриманий – першим відпущений»
- D. За алфавітом
- E. За затвердженою ліцензіатом методикою

10. Який рівень вологи є оптимальним для приміщень для зберігання гумових виробів?

- A. 65% і вище
- B. 40-50%
- C. 20-30%
- D. Нижче 20%
- E. Не нормується

Список використаної літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>
2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 1128
3. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. - Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>
4. Про затвердження Державних санітарних норм і правил «Санітарно-протиепідемічні вимоги до аптечних закладів» [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 10.07.2025 р. № 1099. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1233-25#Text>
5. Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 15.05.2006 р. № 275. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0642-06#Text>
6. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) [Електронний ресурс] : Постанова Кабінету Міністрів України від 30.11.2016 р. № 929. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF#Text>
7. Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 677 від 29.09.2014 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>

8. Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у закладах охорони здоров'я [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 584 від 16.12.2003 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04#Text>

9. Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 242 від 24.04.2015 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0550-15>

10. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України № 2469-IX від 28.07.2022 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20/ed20250428#Text>

11. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.93 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0044282-93#Text>

12. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11#Text>

Основна

13. Фармацевтична технологія екстемпоральних лікарських засобів : підруч. для фармац. ЗВО і ф-тів. Т. 1 / В. В. Гладишев [та ін.] ; за ред. В. В. Гладишева ; рец.: В. В. Руденко, О. П. Шматенко ; МОЗ України, Запоріж. держ. мед.-фармац. ун-т, Нац. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика . - 3-е вид. - Львів : Марченко Т. В., 2024. - 224 с.

Додаткова

14. «Забезпечення ефективності вакцинації. Система «холодового ланцюга» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Holodovyi_lantsiug_%2B2...%2B8C.pdf

15. A discursive presentation of community pharmacies: Premises, storage, staff, documentation and legal compliance [Электронный ресурс] / М. М. Azziz, A. Alboghdadly, M. F. Rasool // *Helion : A Cell Press journal*. – 2023. – Vol. 9, Is. 12. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23112>
16. About V-safe | Vaccine Safety Systems | CDC [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/vaccine-safety-systems/v-safe/index.html>
17. BHMA - British Association for Holistic Medicine & Health Care [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://bhma.org/>
18. Drug Safety in Developing Countries. Achievements and Challenges [Электронный ресурс] / Ed. Yaser Al-Worafi. - Academic Press, 2020. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128198377/drug-safety-in-developing-countries>
19. Drug Stability: ICH versus Accelerated Predictive Stability Studies [Электронный ресурс] / O. González-González, I. O. Ramirez, B. I. Ramirez et al. // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14, Is. 11. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112324>
20. How to Preserve & take Homeopathic Medicines [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://tinyurl.com/yd66rws5>
21. How to store homeopathic remedies? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.kakagiannis-pharmacy.gr/eng/category1/article32>
22. How to take and store your homeopathic remedy [Электронный ресурс] / S. Whittaker. – Режим доступа: <https://tinyurl.com/mvfp7u5z>
23. Kumar N. Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry / N. Kumar, A. Jha // *Saudi Pharmaceutical Journal*. – 2017. – Vol. 25, Is. 2. – P. 176-183.
24. Prevalence and risk factors of inadequate medicine home storage: a community-based study [Электронный ресурс] / R. R. Martins, A. D. Farias, Y. M. da Costa Oliveira, R. dos Santos Diniz, A. G. Oliveira // *Revista de Saude Publica*. –

2017. – Vol. 51. – Режим доступу: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051000053>

25. Proper Method Storing And Taking Homeopathic Medicines! [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://tinyurl.com/5xzj4frz>

26. The Effect of Temperature and Drug Storage Methods on the chemical Additives of Drug [Електронний ресурс] / S. J. Mohammed, W. H. Ali, D. H. Salih et al.// International Journal of Clinical Research and Reports. – 2023. – Vol. 2(2). – Режим доступу: <https://doi.org/10.31579/2835-785X/015>

27. Забезпечення безпеки вакцин у холодівому ланцюгу медичного закладу [Електронний ресурс] : онлайн-курс. – Режим доступу: <https://courses.phc.org.ua/courses/course-v1:WHO+99+2022/about>

28. Забезпечення ефективності вакцинації. Система «холодівому ланцюга» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Holodovyi_lantsiug_%2B2...%2B8C.pdf

29. Коротко про вакцини: Зберігання вакцин [Електронний ресурс] / Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. – Режим доступу: https://bit.ly/pro_vaccines_DLZ

30. Моніторинг впливу високих температур – флаконний термоіндикатор (ФТ) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Cold_A3%20FINAL%20to%20print%2005.05.2020.pdf

31. Нагадування щодо умов зберігання лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://tinyurl.com/56snaavc>

32. Нормативні документи | Центр громадського здоров'я [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya/normativni-dokumenti>

33. Приміщення аптечних закладів: про що слід пам'ятати? [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/649466>

34. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. - Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с.

35. Смойловська Г. П. Фармацевтична технологія : навчальний посібник для семінарських занять фармацевтів спеціальності «Фармація» на курсах тематичного удосконалення «Концептуальні питання розвитку сучасної фармації» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. – 98 с.

36. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних.; за ред. О. І. Тихонова. – 5-те вид. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

37. Як забезпечити належні умови зберігання ліків у медзакладах? (Відео) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/734459>

Тема 2. Фармацевтична розробка як складова системи забезпечення якості

Форма і тривалість заняття: семінарське (4 години)

Дидактичні цілі та мотивація: систематизувати та поглибити знання фахівців про роль фармацевтичної розробки у забезпеченні якості лікарських засобів. Покращити розуміння особливостей фармацевтичної розробки та вимог до якості інноваційних (оригінальних) та генеричних лікарських засобів, біотехнологічних препаратів та біосимілярів.

Питання для контролю знань:

1. Фармацевтична розробка інноваційних лікарських засобів та система управління якістю.
2. Особливості розробки та забезпечення якості біотехнологічних лікарських засобів.
3. Фармацевтична розробка генеричних лікарських засобів.
4. Розробка біосимілярів: принципи аналітичної та клінічної порівнянності.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Фармацевтична розробка інноваційних лікарських засобів та система управління якістю

Нині фармацевт працює в умовах стрімкого розвитку інноваційних технологій, біотехнологічних платформ, персоналізованої медицини та посилення регуляторних вимог. Сучасний лікарський засіб, який надходить в аптечну мережу, є результатом багаторічних фундаментальних і прикладних досліджень. Розуміння принципів фармацевтичної розробки дозволяє фахівцю критично оцінювати якість препарату, розуміти обґрунтованість вибору

лікарської форми, допоміжних речовин, технологічних параметрів, брати участь у фармаконагляді.

Згідно із законом України «Про лікарські засоби», оригінальний (інноваційний) лікарський засіб – лікарський засіб, зареєстрований вперше у світі на основі повного реєстраційного досьє щодо його ефективності, безпеки та якості.

Оригінальний препарат, як правило, унікальний у своєму класі та не має прямих аналогів від компаній-конкурентів протягом періоду патентного захисту, який триває в Україні протягом 20 років. Створення таких інноваційних препаратів тісно пов'язано з сучасними досягненнями в неорганічній та органічній хімії, біотехнологіях, генній інженерії, імунотерапії, нанобіотехнологіях, штучному інтелекті для прискорення скринінгу молекул і прогнозування їх властивостей.

Процес розробки нового лікарського засобу надзвичайно складний, тривалий, високовартісний та ризикований. З тисяч нових молекул, що проходять початкових скринінг, до клінічних досліджень доходить лише невелика частина, яка скорочується з 10000 до 1 молекули при проходженні I-III фаз клінічних випробувань. Середній час від відкриття молекули до реєстрації становить 10-15 років, середня вартість одного успішного препарату становить більше 2 млрд доларів.

Етапи створення лікарського засобу можна поділити на такі фази (рис. 2.1):

1. **Відкриття та пошук молекули**, який включає визначення мішені або захворювання, скринінг потенційних сполук, синтез потенційних кандидатів та вибір сполуки-лідера (від 2 до 5 років).

2. **Доклінічна розробка** включає вивчення фізико-хімічних властивостей АФІ, фармацевтичну розробку, розробку аналітичних методів контролю якості, проведення токсикологічних досліджень, фармакокінетики та фармакодинаміки препарату на тваринах, отримання дозволу на клінічні випробування (від 3 до 6 років).

3. **Клінічні випробування** I–III фази (5–10 років).
4. **Реєстрація препарату** (1–2 роки).
5. **Виробництво** (за GMP) **та постмаркетингові дослідження**, проведення фармаконагляду з оновленням досьє на препарат.



Рис. 2.1. Етапи створення лікарського засобу [джерело: згенеровано за допомогою NotebookLM]

Процес створення нового препарату розпочинаються з визначення захворювання або патологічного стану, для якого шукають ефективний терапевтичний засіб. На цьому етапі дослідники ідентифікують фармакологічні мішені (переважно білки, ферменти, рецептори, нуклеїнові кислоти або сигнальні шляхи), вплив на які може призвести до нормалізації патологічного процесу. Успішна розробка інноваційних препаратів вимагає глибокого розуміння молекулярної структури та функцій обраної мішені, механізмів її взаємодії з потенційними лігандами. Для цього застосовуються комбіновані та обчислювальні підходи: прямі біохімічні методи, методи генетичної взаємодії,

комп'ютерні методи (мережевий аналіз взаємодій білок-білок, генна онтологія, машинне навчання для прогнозування функцій).

Особливе значення має визначення тривимірної структури терапевтично важливих білків, що дозволяє ідентифікувати зв'язувальні кишені (рис. 2.2).

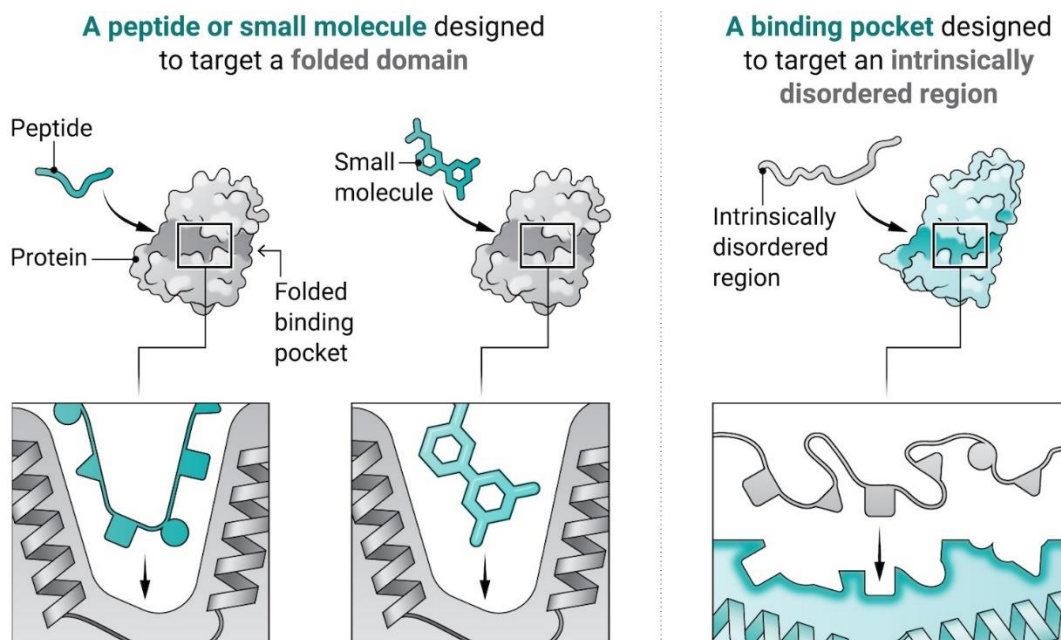


Рис. 2.2. Індивідуальні кишені зв'язування у молекулах білків [джерело: <https://www.bakerlab.org/2025/07/17/binding-disordered-targets/>]

Зв'язувальні кишені представляють собою невеликі порожнини на поверхні білка, де потенційні ліганди можуть зв'язуватися та модулювати його активність. Саме ці дані стають основою для структурно-орієнтованого дизайну ліків (Structure-Based Drug Design, SBDD). Структурно-орієнтований дизайн ліків – це ефективний і швидкий процес виявлення потенційних ліків, який використовує сучасні досягнення у ІТ-технологіях.

Відбір сполук-лідерів – один із найкритичніших етапів усього процесу створення лікарського препарату. Саме тут відбувається перехід від потенційних ліків до сполуки-лідера, що виступає основою майбутнього лікарського засобу.

Сполука-лідер повинна мати підтверджену біологічну активність проти обраної мішені, прийнятну селективність, достатню силу дії тощо.

Історично відкриття нових лікувальних сполук часто було випадковим. Наприклад, пеніцилін було знайдено при контамінації культури стафілококів цвіллю *Penicillium*, що випадково потрапила в чашку Петрі у А. Флемінга. Так само випадково було виявлено терапевтичний вплив нітрогліцерину – відомого на той час як компонент вибухівки. Робітники заводів з виробництва вибухівки помітили, що у них зникають напади стенокардії після роботи з нітрогліцерином. Це дозволило увійти сполуці до кардіологічної практики. Силденафіл (препарат «Віагра») досліджувався як засіб від стенокардії, але пацієнти при клінічних випробуваннях повідомили про несподіваний побічний ефект. У результаті препарат переорієнтували на зовсім інше використання. Сьогодні випадкове виявлення терапевтичної активності або нових сполук характерне переважно для скринінгу екстрактів рослин та інших природних продуктів.

Крім того, сполуки можуть синтезуватися за аналогією з вже відомими активними речовинами. Прототипом всіх нестероїдних протизапальних препаратів є саліцилова кислота, з якою була спочатку створена ацетилсаліцилова кислота, потім ібупрофен, напроксен, кетопрофен. Природний морфін став шаблоном для створення цілої групи анальгетиків (гідроморфон, фентаніл, метадон). Пропранолол був першим у групі бета-блокаторів, на його основі створили аналоги з вищою селективністю: метопролол, атенолол, бісопролол. Іншими прикладами раціонального синтезу є створення препаратів інгібіторів ферментів (інгібітори кіназ за аналогією з АТФ), агоністів/антагоністів рецепторів (за структурою з ендогенних лігандів), модифікації природних продуктів (структурованої оптимізації природних продуктів).

Цікавими новими препаратами є інгібітори янус-кіназ («Ксельянз»), які відіграють ключову роль у передачі сигналів цитокінів. Їх фармакологічна дія пов'язана з тим, що янус-кінази є АТФ-залежними ферментами. Для активації

вони зв'язують АТФ та переносять фосфатні групи на білки-транскриптори. Інгібітори (тофацитиніб) селективно займають АТФ-зв'язувальну ділянку янус-кіназ і блокують можливість ферменту використовувати АТФ, тим самим перериваючи весь сигнальний каскад цитокінів. Мутації янус-кіназ викликають комбінований імунodefіцит, а їх селективне пригнічення контролювано знижує активність імунної системи пацієнтів з ревматичними хворобами.

Препарати, створені за структурною аналогією з ендогенними лігандами, розробляють на основі ключових елементів – медіаторів, таких як дофамін і серотонін. Структурні модифікації дозволяють отримати речовини, що селективно активують відповідні рецептори та мають кращу фармакокінетику. Так, на основі дофаміну створено агоністи D₂-рецепторів бромокриптин, каберголін та праміпексол, які забезпечують більш тривалу та контрольовану дофамінергічну дію. Аналоги серотоніну (препарати для лікування мігрені суматриптан, золмітриптан) відтворюють індольне ядро серотоніну та вибірково стимулюють 5-HT_{1B/1D}-рецептори.

При структурованій оптимізації природних продуктів, у молекулі цілеспрямовано змінюють полярність, гідрофільність, стереохмію або стабільність, що дозволяє отримати аналоги з кращими фармакокінетичними параметрами. Такий підхід не лише підсилює терапевтичну активність вихідної сполуки, а й зменшує її токсичність, підвищує біодоступність. Наприклад, малорозчинний алкалоїд таксол (з кори тихоокеанського тиса) був напівсинтетично перетворений на доступний для терапії паклітаксел. Нестабільний і токсичний камптотецин (з дерева *Camptotheca acuminata*) має низьку розчинність. Його модифікація дозволила створити клінічно придатний іринотекан (проліки), що перетворюється на активний метаболіт з сильною активністю. Таким чином, хімічне вдосконалення природних молекул дає змогу поєднати силу природної сполуки з оптимальними властивостями, необхідними для сучасної медицини.

Але найпоширенішим сучасним методом є систематичне комп'ютерне тестування бібліотек хімічних сполук до 3D-структури мішені. Віртуальний скринінг дозволяє за короткий час відібрати з мільярдів молекул перспективні кандидати для створення нових препаратів. Крім того, за допомогою штучного інтелекту відбувається також створення абсолютно нових хімічних структур для лікування онкологічних, нейродегенеративних захворювань та рідкісних хвороб.

Загалом, комп'ютерні методи дозволяють не лише знаходити сполуки-лідери, але й підвищити ймовірність успіху на подальших етапах розробки. Завдяки комп'ютерному прогнозуванню можливо так само проводити прогноз фізико-хімічних параметрів, фармакокінетичних властивостей, стабільності препарату в організмі, можливих побічних ефектів та взаємодій. Завдяки інтеграції цих прогнозів область пошуку звужується з мільярдів молекул до кількох десятків найбільш перспективних кандидатів, що значно скорочує час на експериментальну перевірку.

На завершальному етапі відбору здійснюється оптимізація сполуки-лідера: цілеспрямоване вдосконалення структури для підвищення ефективності, селективності, безпеки та фармакокінетичних властивостей. Воно включає оптимізацію способу синтезу речовини, її очищення, дослідження фізико-хімічних властивостей. Особливу увагу приділяють контролю залишкових розчинників, стабільності, поліморфізму та мікробіологічній чистоті. Після успішного завершення цього етапу сполука переходить до преклінічних досліджень, де проводиться фармацевтична розробка препарату.

Фармацевтична розробка розглядається як науково обґрунтований процес створення лікарського засобу, що охоплює вибір активних фармацевтичних інгредієнтів, формування складу, розробку технології виробництва, встановлення специфікацій якості та методів контролю. Саме на етапі розробки закладаються властивості майбутнього лікарського засобу, які згодом мають бути стабільно відтворені у кожній серії.

Традиційно забезпечення якості ліків базувалося на принципі «якість через тестування» (Quality by Testing, QbT), при якому відповідність отриманого продукту підтверджувалась шляхом контролю готової продукції на відповідність специфікацій. Проте він не дає розуміння причин виникнення дефектів продукту, не дозволяє прогнозувати процес масштабування на виробництві. Якість у цій моделі перевіряється, а не проєктується, що важливо при створенні нового препарату.

Сучасна модель фармацевтичної розробки ґрунтується на принципі «якість через проєктування» (Quality by Design, QbD), який передбачає, що якість лікарського засобу повинна бути закладена на етапі його створення. Ще на початковій стадії визначається цільовий профіль препарату, ідентифікуються критичні показники якості та параметри процесу, які можуть впливати на кінцевий результат. Такий підхід дозволяє мінімізувати виробничі ризики, забезпечити відтворюваність серій та підвищити стабільність показників якості протягом життєвого циклу препарату.

Фармацевтична розробка спрямована на наукове обґрунтування складу лікарського препарату в даній лікарській формі, розробку етапів виробничого процесу та проведення контролю на усіх стадіях, вибору пакувальних матеріалів з використанням процесу управління ризиками для якості. Враховуються також біофармацевтичні властивості АФІ, розчинність, стабільність, сумісність із допоміжними компонентами. Особлива увага приділяється вибору допоміжних речовин, які впливають на вивільнення діючої речовини, стабільність новоствореного препарату та технологічні властивості.

На цьому етапі формуються критичні показники якості (CQA) готової лікарської форми. Це фізичні, хімічні, мікробіологічні характеристики, які повинні бути в встановлених межах, щоб гарантувати якість продукту. Наприклад, для таблеток такими показниками можуть бути однорідність дозування, розчинення тощо. Визначення параметрів, що впливають на якість, проводиться шляхом оцінки ризиків (ICH Q9). Розуміння того, які параметри є

критичними, дозволяє зосередити контроль на найважливіших точках виробництва.

Важливою складовою QbD є встановлення критичних властивостей матеріалів (Critical Material Attributes, CMA) та критичних параметрів процесу (Critical Process Parameters, CPP).

Критичні властивості матеріалів охоплюють їх фізичні, хімічні, механічні, поверхневі властивості та мікробіологічні показники. До фізичних властивостей відносяться розмір та форма частинок, гігроскопічність, плинність, вологість, насипна густина, кристалічність, поліморфізм. Хімічні властивості пов'язані з визначенням ідентичності, вмісту АФІ, хімічної чистоти та рівня домішок, хімічної стабільності. Мікробіологічні показники охоплюють загальне мікробне число, ендотоксини, стерильність (при необхідності).

Критичні параметри процесу суттєво відрізняються в залежності від лікарської форми, оскільки кожен технологічний етап має специфічні фактори, що впливають на якість кінцевого продукту. Наприклад, для процесу таблетування особливе значення мають такі параметри, як температура, швидкість змішування, тривалість сушіння, інтенсивність зсуву, послідовність додавання компонентів, тиск пресування, висота заповнення матриці, швидкість обертання преса, а також контроль втрати маси при висушуванні. Саме ці параметри визначають однорідність маси, формування гранул, якість ядра таблетки та відтворюваність процесу пресування.

Зв'язок між CMA, CPP та CQA встановлюється через проведення багатофакторних експериментів, які дозволяють побачити взаємодію різних факторів. Наприклад, як одночасна зміна вологості грануляту та тиску пресування впливає на розпадання та розчинення таблеток.

Після визначення цільового профілю препарату, встановлення критичних показників якості, матеріалів та параметрів процесу, отримують дослідницькі серії препарату, які використовуються для проведення фармакологічних і токсикологічних досліджень.

Доклінічні дослідження включають комплекс фармакокінетичних, фармакодинамічних та токсикологічних випробувань, що проводяться *in vitro* та *in vivo* на відповідних біологічних моделях. Фармакокінетичні дослідження визначають параметри абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення, що впливає на вибір режиму дозування та прогнозування поведінки препарату в організмі. Фармакодинамічні дослідження дозволяють оцінити механізм дії препарату, його специфічність та вираженість фармакологічного ефекту. Особливе значення мають токсикологічні дослідження, які включають оцінку гострої, хронічної токсичності, мутагенної, канцерогенної та репродуктивної токсичності, вивчення місцевої переносимості. Їх метою є встановлення безпечних доз, визначення органів, на які може бути направлена токсична дія та визначення початкової дози для клінічних досліджень. Цей вид доклінічного дослідження визначає ступінь негативного впливу лікарської сполуки на регулярні біологічні функції нашого організму. Усі дослідження проводяться відповідно до принципів належної лабораторної практики (GLP).

Якщо результати доклінічних досліджень переконливо свідчать про дозволений профіль безпеки та ефективності потенційного лікарського засобу в експериментальних тварин, результати передаються у Державний експертний центр МОЗ України (з 01.01.2027 р. в Орган державного контролю), який здійснює експертизу поданих матеріалів для вирішення питання щодо проведення клінічних випробувань.

Клінічні випробування проводяться з дозволу МОЗ за принципами Належної клінічної практики (GCP) у 4 фази (рис. 2.3).



Рис. 2.3. Фази клінічних випробувань [джерело: згенеровано за допомогою NotebookLM]

Перша фаза клінічних досліджень є початковим етапом застосування препарату в людини. У ній можуть брати участь як здорові добровольці, так і пацієнти (20–80 осіб), залежно від характеру препарату (наприклад, у разі онкологічних засобів дослідження часто одразу проводяться на пацієнтах). Основною метою є оцінка безпеки, переносимості та фармакокінетики. Застосовується принцип послідовного підвищення дози: спочатку вводять мінімальні дози, а за відсутності серйозних побічних реакцій поступово переходять до вищих. Проводяться дослідження одноразових та багаторазових наростаючих доз, оцінюється вплив їжі, взаємодія з іншими лікарськими засобами. У ході I фази також вивчають фармакодинаміку і фармакокінетику, вплив на ефективність і побічні ефекти препарату. Якщо препарат виявляється досить безпечним, він переходить у другу фазу.

У другій фазі беруть участь пацієнти, які страждають не відповідне захворювання. Її мета – оцінка терапевтичної ефективності, уточнення режиму

дозування. Застосовуються методи рандомізації, плацебо-контролю та подвійного осліплення, що дозволяє мінімізувати систематичні похибки. Кількість учасників становить від кількох десятків до кількох сотень осіб. Згідно з даними FDA, лише близько третини препаратів, які взяли участь в фазі II, успішно проходять клінічні дослідження і переходять у наступну фазу.

Третя фаза є найбільш масштабною та представляє собою великі порівняльні дослідження із залученням тисяч пацієнтів, метою яких є підтвердження ефективності та безпеки препарату у широкій популяції. Дослідження можуть тривати від одного до кількох років. На цьому етапі виявляються рідкісні побічні реакції, уточнюються показання та протипоказання. За даними FDA, позитивно завершуються лише близько 25–30% досліджень III фази, що свідчить про високі вимоги до доказової бази.

У разі успішного завершення третьої фази розробник подає реєстраційне досьє для державної реєстрації лікарського засобу. Після отримання дозволу препарат впроваджується у промислове виробництво відповідно до принципів Належної виробничої практики (GMP), а система фармацевтичної якості продовжує функціонувати вже на етапі серійного виробництва.

Якщо препарат зареєстрований та з'явився на полицях аптек, настає 4-та фаза клінічних випробувань, яка передбачає дослідження щодо розширення показань, удосконалення режимів дозування й схем лікування, а також уважне спостереження в рамках системи фармаконагляду за побічними реакціями за умов повсякденного клінічного використання. Четверта фаза клінічних досліджень – це постмаркетингові дослідження, їх проводять паралельно з активним використанням препарату.

Особливості розробки та забезпечення якості біотехнологічних лікарських засобів

Організм людини постійно виробляє ферменти, гормони, антитіла та інші речовини, необхідні для його виживання. При дефіцитах цих речовин

спостерігаються певні захворювання або розлади, які вчені роблять спроби компенсувати. Так понад два десятиліття тому на ринку з'явилися біпрепарати. Вони виробляються з живих клітин за допомогою біотехнологічних методів, на відміну від звичайних ліків, які виробляються шляхом хімічного синтезу.

Розробка біопрепаратів принципово відрізняється від синтезу низькомолекулярних хімічних сполук. За останні 30 років цей напрямок сформувався як самостійна галузь фармацевтичної науки та відносяться до найдинамічніше зростаючого класу сполук, який на сьогодні становить понад чверть усього світового фармацевтичного ринку. Це зумовлено високою ефективністю біологічних препаратів у лікуванні онкологічних, аутоімунних, ендокринних та рідкісних захворювань.

Біофармацевтичний препарат – це будь-який лікарський продукт, виготовлений із біологічних джерел, видобутий або напівсинтезований із них. На відміну від хімічних молекул, які синтезуються шляхом контрольованих хімічних реакцій, біотехнологічні препарати є результатом складних процесів біосинтезу. Такі засоби можуть складатися з полісахаридів, білків, нуклеїнових кислот або їх комбінацій, а також можуть бути представленими живими клітинами чи тканинами. Їх компоненти виділяють із живих джерел: людини, тварин, рослин або мікроорганізмів.

Першою речовиною, схваленою для терапевтичного використання, був рекомбінантний «людський» інсулін (рис. 2.4), отриманий шляхом вставки гена людини в генетичний матеріал бактерії, що дозволило рекомбінатним мікроорганізмам виробляти білок, закодований людським геном.

Сьогодні спектр біотехнологічних препаратів надзвичайно широкий і включає фактори крові, гормони, гемопоетичні фактори росту, інтерферони, вакцини, моноклональні антитіла та інші. Однак у більшості випадків термін біопрепарати використовується більш обмежено для класу терапевтичних засобів, які виробляються з використанням клітинних технологій.

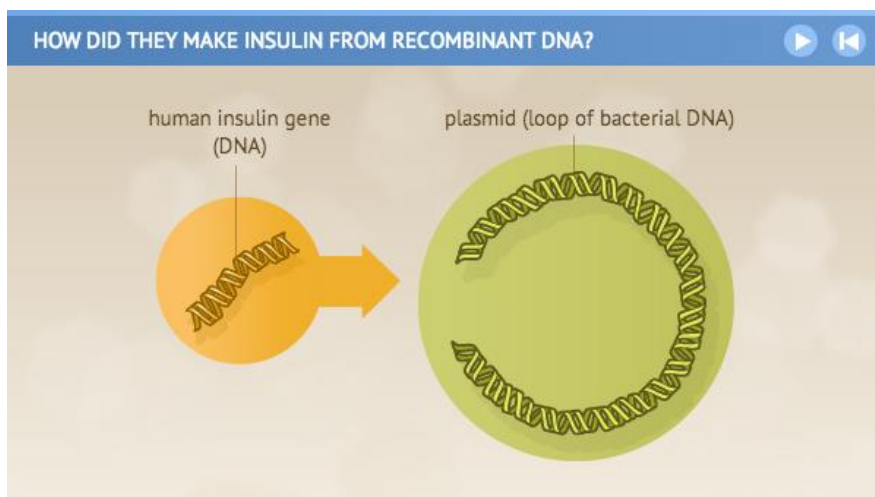


Рис. 2.4. Принцип створення рекомбінантного «людського» інсуліну
[джерело: <https://www.youtube.com/watch?v=3rdCQkIkOyI>]

Сучасна класифікація біотехнологічних препаратів базується на технології їх отримання та складності структури:

- рекомбінантні білки отримують за допомогою технології рекомбінантної ДНК часто використовують як замісна терапія (інсуліни, гормон росту, інтерферони);
- моноклональні антитіла, створені методами гібридомної технології або генної інженерії (ритуксимаб, трастузумаб), зв'язуються з поверхневими мішенями клітин, блокуючи сигнальні шляхи клітин та їх функціональні реакції;
- вакцини нового покоління (РНК-вакцини та векторні препарати);
- препарати генної та клітинної терапії, що передбачають модифікацію генетичного матеріалу пацієнта.

Зараз найчастіше використовують три типи стратегій розробки біотехнологічних препаратів. Перша полягає у створенні молекул, максимально наближених до природних сигнальних білків організму, наприклад еритропоєтину чи гормону росту

Розробка рецепторних конструкцій (злиті білки) заснована на використанні природного рецептору, пов'язаного з каркасом імуноглобуліну. У цьому випадку рецептор надає конструкції детальну специфічність, тоді як

структура імуноглобуліну надає стабільність та інші корисні властивості з точки зору фармакології (алефасепт – хронічний бляшковий псоріаз, абатацепт – ревматоїдний артрит).

Моноклональні антитіла подібні до антитіл, які імунна система людини використовує для боротьби з бактеріями та вірусами, але вони «спеціально розроблені» (з використанням гібридомної технології чи інших методів), і тому їх можна створювати спеціально для протидії або блокування будь-якої речовини в організмі або націлювати на будь-який конкретний тип клітини (адаліумаб для лікування ревматоїдного артриту, трастузумаб – рак молочної залози).

Загалом етапи розробки хімічних та біологічних продуктів збігаються, але для біопродуктів приділяється більше уваги саме процесу фармацевтичної розробки з глибоким вивченням параметрів їх біосинтезу (або іншого шляху отримання біопродукту). Біопрепарати мають більш складний структурний характер, ніж малі молекули, та процес їх створення є трудомістким, складним та дорогим.

Білкові молекули зазнають посттрансляційних модифікацій, зокрема глікозилювання. Профіль глікозилювання значною мірою визначає фармакокінетичні властивості, імуногенність та функціональну активність препарату. Тому навіть мінімальні відмінності у виробничому процесі можуть призвести до появи варіацій у структурі молекули.

Якість препарату закладається на рівні генетичної стабільності клітинної лінії, формування головного та робочого банку клітин, контролю відсутності вірусної або мікробної контамінації. Процес ферментації в біореакторах є надчутливим до критичних параметрів процесу: рівня рН, кисню, швидкості перемішування. Навіть тип матеріалу в одноразових біореакторах може впливати на процес синтезу та виділяти речовини, що впливають на життєздатність клітин. Це вимагає впровадження суворого контролю на кожному етапі виробництва, а не лише перевірки кінцевого продукту.

Однією із найсерйозніших проблем при розробці біопрепаратів є їхній потенціал до імуногенності. Через великий розмір та складну просторову архітектуру ці молекули можуть викликати каскадну імунну відповідь у пацієнта, що призводить до важких побічних ефектів. На відміну від малих молекул, які легко охарактеризувати фізико-хімічно, біопрепарати є складними сумішами. Через великий розмір білків у даного класу препаратів виникає поняття мікрогетерогенності. Це означає, що в одному флаконі можуть бути тисячі варіантів однієї молекули, що виникають через ненавмисне глікозилювання, метилювання чи фосфорилювання. Такі зміни можуть радикально вплинути на активність препарату та його безпеку, навіть якщо за хімічною чистотою серія здається ідентичною. Навіть незначні зміни профілю глікозилювання можуть призвести до суттєвої варіабельності фармакокінетики, біологічної активності та безпеки препарату.

Критичними показниками якості для білків є чистота, концентрація, третинна структура, відсутність агрегатів та біологічна активність. Білки є термолабільними, чутливі до світла, механічного струшування та перепадів температури. Агрегація білка не лише знижує терапевтичну ефективність, а й підвищує ризик імуногенності. Тому для біопрепаратів дуже важливим етапом є розробка процесу очистки.

Виробництво біопрепаратів базується на спеціалізованих процесах культивування живих клітин, де умови навколишнього середовища відіграють вирішальну роль. Для забезпечення якості необхідно безперервно контролювати рівень кисню, рН, температуру та інтенсивність перемішування, щоб уникнути загибелі клітин або зміни структури білка.

Через складний структурний характер та притаманну нестабільність, біологічні речовини неможливо сформувати у звичайні таблетки чи капсули; більшість із них розроблені у вигляді ін'єкційних препаратів. Оскільки білки не витримують термічної стерилізації, застосовується асептичне виробництво, що

висуває підвищені вимоги до чистих приміщень, персоналу та систем моніторингу.

Процес реєстрації та сертифікації біопродукту також має специфічні особливості. Регуляторні органи затверджують не лише кінцевий продукт, а й усю історію його створення: від дизайну клітинних ліній та банку клітин до СОПів на обладнання та витратні матеріали. Будь-яка зміна в процесі виробництва (наприклад, масштабування біореактора) потребує проведення складних досліджень порівнянності, щоб довести клінічну еквівалентність оновленого продукту.

Фармацевтична розробка генеричних лікарських засобів

У 1960-х роках з виникненням біофармацевтики та посиленням регуляторних вимог щодо ефективності та безпеки препаратів з'явилося нове поняття – генеричні препарати, які стали невід'ємною частиною фармацевтичного ринку. У більшості країн генеричні препарати складають основну частину ринку. Вони є конкурентами інноваційних препаратів, забезпечуючи доступність терапії для широких верств населення.

Згідно з законом України «Про лікарські засоби», *генеричний лікарський засіб* – лікарський засіб, що має такий самий якісний і кількісний склад діючих речовин і ту саму лікарську форму, що й референтний лікарський засіб, а також біоеквівалентність якого з референтним лікарським засобом доведено в результаті проведення відповідних досліджень.

Поява генеричних препаратів пов'язана із закінченням строку дії патентного захисту інноваційного лікарського засобу, коли будь-який виробник може розробити власну версію препарату за умови доведення її еквівалентності.

Генеричні препарати не проходять повного циклу доклінічних і клінічних досліджень. На їх розробку йде набагато менше часу на відміну від оригінального лікарського засобу. Виробникам таких препаратів не потрібно витратити кошти на пошук активної речовини, вони працюють з вже готовим

лікарським продуктом; немає необхідності проводити великі дослідження безпеки і ефективності, це вже зроблено компанією-розробником. Саме тому ціна генерика істотно нижче, хоча вимоги до виробничої частини і оригіналу, і генерика абсолютно однакові.

В Україні експертизу генеричних препаратів здійснює Державний експертний центр МОЗ України, при цьому особливу увагу приділяють саме фармацевтичній розробці, виробництву, контролю якості, даним стабільності.

Фармацевтична розробка генеричних ліків є чітко регламентованим процесом, який проводиться відповідно до національних стандартів. На відміну від інноваційних препаратів, де створюється нова молекула, а основний акцент робиться на доказі її клінічної ефективності та безпеки, у випадку генериків ключовим завданням є доведення еквівалентності референтному препарату, тобто відбувається відтворення його терапевтичного ефекту при збереженні якості, безпеки та ефективності.

Розрізняють три типи еквівалентності, які тісно пов'язані одна з одною: фармацевтична, фармакокінетична (біоеквівалентність) та фармакотерапевтична (терапевтична).

Лікарські засоби є *фармацевтично еквівалентними*, якщо вони містять ту ж саму кількість тієї ж самої діючої речовини (діючих речовин) в тих самих лікарських формах та відповідають вимогам однакових або порівнянних стандартів.

Фармацевтична еквівалентність передбачає, що оригінальні та генеричні препарати містять однакові АФІ в однаковій кількості та в однаковій лікарській формі, а допоміжні компоненти (наповнювачі, барвники, особливості покриття) та технологія виробництва можуть бути різними. Еквівалентність ЛЗ оцінюється також за фізико-хімічними властивостями субстанцій (ступінь дисперсності, поліморфізм тощо). Оцінка фармацевтичної еквівалентності зводиться не лише до ідентичності молекул субстанцій, а й стосується таких аспектів, як контроль якості виробництва (стандарт GMP), умови зберігання, упаковка, етикетування.

Лікарські засоби *біоеквівалентні*, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними і якщо їх біодоступність після введення в однаковій молярній дозі знаходиться у встановлених критеріях прийнятності. *Фармакокінетична еквівалентність* означає, що оригінальний препарат і генерик однаково швидко створюють у тканинах організму аналогічні концентрації діючих речовин. Біоеквівалентність із референтним препаратом необхідна для прояву достатньої фармакологічної активності та є обов'язковою умовою реєстрації генерика та визнання взаємозамінності препарату.

Важливим аспектом при дослідженні еквівалентності є вибір референтного препарату, який повинен бути зареєстрований на підставі повного досьє з результатами доклінічних і клінічних досліджень.

Фармакотерапевтична еквівалентність визначається однаковою терапевтичною ефективністю та переносимістю порівнюваних препаратів.

Генерична розробка не є простим копіюванням складу референтного препарату, генерик створюється як самостійний продукт із власною фармацевтичною розробкою. Виробник не має доступу до технологічної документації оригінального препарату, тому формування складу та вибір технології здійснюються шляхом наукового аналізу, дослідження властивостей активної речовини та підбору допоміжних компонентів.

Найважливішим аспектом гарантування якості генеричного препарату є якість АФІ. Оскільки вартість субстанції становить приблизно половину собівартості виробництва генериків, виробники часто закуповують більш дешеві субстанції, якість яких може бути невисокою внаслідок зміни методів синтезу на менш затратні, що призводить до появи токсичних домішок і продуктів деградації. Фізико-хімічні, технологічні та мікробіологічні характеристики субстанції та її чистота безпосередньо впливають на безпеку, ефективність і стабільність лікарської форми. Контроль профілю домішок обов'язковий для генеричних препаратів у зв'язку з відмінностями у способах синтезу. Домішки

можуть каталізувати деградаційні процеси, змінювати колір, запах, вступати у взаємодію з допоміжними речовинами.

Також на біодоступність препарату впливають фізико-хімічні властивості субстанцій. Для перетворення молекули лікарського засобу на ефективний засіб, він повинен мати хорошу розчинність у воді для кращого всмоктування. Розчинність залежить від таких властивостей, як характеристики кристалів, температура, рН, комплексоутворення та молекулярна структура.

Багато діючих речовин здатні існувати у різних поліморфних модифікаціях, які відрізнятися розчинністю, стабільністю та біодоступністю, що може призвести до зміни терапевтичного ефекту. Особливо критичним це є для малорозчинних речовин (BCS II і IV), в яких навіть незначна зміна кристалічної структури впливає на профіль вивільнення через різну енергію кристалічної решітки. Кристали, що легше руйнуються, швидше переходять у розчин. Іноді зміна поліморфної форми може призвести до того, що препарат не подіє, бо не встигне розчинитися в ШКТ. Наприклад, еналаприлу малеат має дві поліморфні модифікації, у залежності від методів синтезу. Форма I менш стабільша, швидше переходить у розчин, але більш гігроскопічна. Крім того, один поліморф може бути пластичним і добре пресуватися, а інший – бути крихким та спричиняти розшарування. Тому ідентифікація та контроль поліморфної форми є обов'язковим елементом фармацевтичної розробки.

Для таблеток і капсул виживим є розмір часток АФІ, який впливає на профіль вивільнення та розчинення. Зменшення розміру часток збільшує площу поверхні контакту з розчинником, що прискорює розчинення, але надто дрібнодисперсний порошок може погіршувати сипкість, ускладнювати дозування та спричиняти агрегацію. Для низькодозованих препаратів з дозою менше 5 мг, використання великих часток можуть призвести до того, що в одну таблетку потрапить менше кристалів, ніж в іншу, що спричинить критичне відхилення у вмісті діючої речовини. А різниця в розмірі часточок між АФІ та допоміжними речовинами може викликати розшарування маси під час вібрації

обладнання, що зробить перші таблетки в серії «порожніми», без діючих речовин, а останні – передозованими. Виробникам необхідно встановлювати оптимальний розмір часток, тому що нестабільність цього показника може призвести до варіабельності різних серій препарату та погіршення якості. Наприклад, кристали глібенкламідів звичайного розміру всмоктуються занадто повільно для того, щоб вчасно знизити рівень цукру після їжі. Тому у цукрознижувальних засобах використовується мікронізована форма.

Деякі АФІ є гігроскопічними або чутливими до дії світла, температури, кисня. Поглинання вологи може змінювати кристалічну структуру, спричиняти злежування порошку, впливати на твердість таблеток або сприяти гідролітичній деградації. Якщо ці властивості не враховані при розробці складу та виборі упаковки, можливе зниження стабільності препарату протягом терміну придатності.

Якість препарату залежить не тільки від активної субстанції, але і від допоміжних речовин. Вони повинні не лише забезпечувати технологічність виробництва (пресування, грануляцію, капсулювання), а й формувати профіль вивільнення, близький до референтного препарату. Характер впливу допоміжних речовин на біодоступність може бути різним і визначається наявністю активних груп у їх молекулах, просторовими властивостями, схильністю до міжмолекулярної асоціації тощо. Допоміжні речовини впливають на швидкість і повноту вивільнення та всмоктування активних речовин, забезпечують їх швидку, повільну або пролонговану дію, обумовлюють механізми взаємодії з рецепторами організму, впливають на фармакокінетику і фармакодинаміку. Також інші поєднання речовин, використані при створенні відтворених препаратів, не можуть прирівнюватися за ефективністю і безпекою до оригінального препарату і вимагають додаткових досліджень з біоеквівалентності.

Технологія виробництва лікарського препарату в значній мірі впливає на його фармакокінетичні параметри, оскільки саме технологічний процес формує

структуру лікарської форми, яка визначає швидкість і повноту вивільнення АФІ. Навіть за однакового якісного та кількісного складу відмінності у способі виготовлення можуть призводити до змін біодоступності препарату.

Усі технологічні стадії виготовлення лікарських препаратів мають свої параметри та режими, які обов'язково вказуються у технологічному регламенті та відносяться до критичних параметрів процесу. Показовим є етап грануляції. Застосування різних способів грануляції (вологої чи сухої) призводить до формування гранул з різною щільністю, пористістю та міцністю. Волога грануляція сприяє формуванню більш однорідних і механічно міцних гранул, однак може призводити до деградації гігроскопічних та нестійких до вологи речовин. Суха грануляція, навпаки, мінімізує вплив вологи, але може формувати частинки з невідповідною структурою поверхні. Відмінності у параметрах грануляції (у псевдозрідженому шарі або при грануляції з великим зусиллям зсуву) формують гранули з різною морфологією (форма, розмір, шорсткість поверхні, ступінь агломерації), що впливає на площу контакту частинок із розчинником, швидкість проникнення рідини всередину таблетки та процес її розпадання.

Не менш важливими є параметри пресування таблеток. Величина тиску пресування визначає твердість таблетки, її пористість і швидкість розпадання. Надмірний тиск пресування може знижувати швидкість розчинення через зменшення проникності структури для рідини, тоді як недостатній – призводити до механічної нестабільності та підвищеної крихкості. Суттєвий вплив мають і допоміжні технологічні операції: сушіння, змішування, нанесення покриття.

Технологічний процес створення генериків повинен бути валідованим і відтворюваним та здійснюватися відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP). Валідація процесу підтверджує, що при встановлених параметрах виробництва стабільно отримується продукт, який відповідає специфікаціям якості. Розробляється детальна технологічна схема із зазначенням

контрольних точок, меж допустимих відхилень, процедур внутрішнього контролю та управління ризиками.

Після формування складу, відпрацювання технології та підтвердження біоеквівалентності наступним обов'язковим етапом є дослідження стабільності генеричного препарату, які дозволяють встановити термін придатності, умови зберігання та тип пакування.

Стабільність лікарського засобу – це здатність зберігати в межах встановлених специфікацій фізичні, хімічні, мікробіологічні та біофармацевтичні характеристики протягом визначеного часу. Для генеричного препарату принципово важливо довести, що його стабільність не поступається референтному засобу та забезпечує відтворюваність якості протягом терміну придатності.

Особливої уваги потребує розробка твердих лікарських форм з модифікованим вивільненням, де навіть незначні зміни структури матриці можуть вплинути на профіль розчинення. Для таких препаратів стабільність оцінюється не лише за вмістом АФІ, а й за збереженням кінетики вивільнення.

Взаємодія лікарського засобу з матеріалом пакування за рахунок сорбції, проникнення пластифікаторів та вологи може впливати на стабільність. Тому дослідження сумісності з пакувальними матеріалами є складовою фармацевтичної розробки.

Після проведення всіх досліджень, генерик передається на експертизу та подальше реєстрацію. Але фармацевтична розробка не завершується моментом реєстрації препарату. Сучасна концепція якості передбачає управління життєвим циклом лікарського засобу, що охоплює виробництво, постмаркетинговий нагляд та управління змінами.

Іноді у процесі промислового виробництва можуть виникати необхідність заміни постачальника АФІ, оптимізації технологічного процесу, зміни допоміжної речовини, масштабування виробництва або модернізація обладнання. Кожна зміна повинна оцінюватися з позиції управління ризиками

для якості (можливий вплив на критичні показники якості, біоеквівалентність та стабільність препарату).

Хоча генеричний препарат базується на добре вивченій молекулі, моніторинг побічних реакцій, періодичні звіти з безпеки та аналіз є обов'язковими компонентом фармаконагляду. Це дозволяє виявити рідкісні або віддалені небажані реакції, а також оцінити реальну ефективність у широкій популяції пацієнтів.

Розробка біосимілярів: принципи аналітичної та клінічної порівнянності.

Розвиток біотехнологій суттєво змінив сучасну медицину у сфері лікування складних захворювань (онкологічних, аутоімунних, ендокринних). Стандартами терапії становляться біологічні лікарські засоби (моноклональні антитіла, рекомбінантні гормони, фактори росту), проте їхня висока вартість та складність виробництва сильно обмежує доступність лікування. Розробка подібних біотехнологічних препаратів після закінчення дії патентного захисту оригінальних біопродуктів здатна вирішити це питання.

Для низькомолекулярних лікарських засобів виробники спроможні створити генерик з повністю ідентичною молекулою, але для біологічних препаратів такий підхід неможливий. У генериків повна ідентичність хімічної структури активної речовини дозволяє довести терапевтичну еквівалентність шляхом дослідження біоеквівалентності. Біопрепарати представляють собою складно організовані молекули білкової природи з особливостями посттрансляційних модифікацій, залежністю від властивостей клітинної лінії, умов культивування та технології очищення, що унеможлиблює створення їх точної копії. У зв'язку з цим сформувалося поняття біосиміляра.

Подібний біологічний лікарський засіб (біосиміляр) – біологічний лікарський засіб, характеристики щодо якості, ефективності та безпеки якого

подібні до характеристик щодо якості, ефективності та безпеки зареєстрованого референтного біологічного лікарського засобу

Біосиміляр є не генериком у класичному розумінні (табл. 2.1), а подібною версією біологічного продукту, для якої необхідно довести відсутність клінічно значущих відмінностей від референтного препарату.

Таблиця 2.1

**Порівняння основних характеристик при створенні генериків
та біосимілярів**

Характеристика	Біосиміляри	Генерики
Молекулярна маса	Велика	Мала
Виробництво	Живі клітинні системи	Хімічний синтез
Структура	Висока подібність, не ідентичність	Повна ідентичність
Вимоги до схвалення	Аналітичні, доклінічні та клінічні дослідження	Біоеквівалентність

Розробка біосимілярів є одним із найскладніших напрямів сучасної фармацевтичної науки, оскільки стосується відтворення біологічних лікарських засобів із заплутаною молекулярною структурою.

Процес схвалення біоподібних препаратів є більш складним і все ще розвивається, оскільки регуляторні органи та виробники працюють над тим, щоб спільно зрозуміти проблеми, що виникають із схожими, але не ідентичними біологічними продуктами.

На відміну від стандартного генеричного підходу, простого порівняння біосиміляру з загальнодоступним стандартом недостатньо для доведення порівнянності.

Біосиміляри підпадають під ті самі правила, що регулюють процеси біовиробництва біологічних препаратів. Усі аспекти, пов'язані із схваленням

біологічних препаратів, застосовуються до біосимілярів, але, крім того, також застосовується концепція подібності.

Складність розробки біосимілярів пояснюється особливостями виробничого процесу.

Процес створення біосиміляра починається зі зворотної розробки, оскільки виробничий процес оригінального препарату є власністю компанії-розробника. Виробник біосиміляра повинен самостійно обрати клітинну лінію (бактерії, дріжджі або клітини ссавців) та створити генетичну конструкцію для продукування цільового білка.

Біологічні лікарські засоби отримують із використанням клітинних ліній (бактерій, дріжджів або клітин ссавців), які здатні продукувати необхідний білок. Кінцевий продукт формується під впливом багатьох факторів: генетичної конструкції клітини, умов культивування, складу живильного середовища, температурного режиму, методів очищення та концентрування, посттрансляційних модифікацій. Особливо важливим є процес глікозилювання (приєднання вуглеводних залишків до білка), який критично впливає на стабільність, біологічну функцію та імуногенність препарату. Будь-яка зміна цих параметрів може вплинути на структуру білка.

Завдання виробника біосиміляра полягає не у створенні абсолютно ідентичної молекули, а у доведенні того, що виявлені відмінності не впливають на терапевтичну активність. Такий підхід отримав назву «сукупність доказів». Рішення про подібність приймається на основі комплексної оцінки аналітичних, доклінічних та клінічних даних.

Аналітична порівняність є основою розробки біосиміляра. Вона передбачає детальне дослідження структури білка, аналіз амінокислотної послідовності, дисульфідних зв'язків, глікозилювання, гетерогенності та ступеня агрегації. Наприклад, при створенні біосиміляра до трастузумаба необхідно підтвердити ідентичність амінокислотної послідовності та продемонструвати, що профіль глікозилювання перебуває в межах варіабельності референтного

препарату. Для цього застосовують мас-спектрометрію, високоефективну рідинну хроматографію, диференціальну сканувальну калориметрію та інші сучасні методи аналізу. Повна ідентичність посттрансляційних модифікацій практично недосяжна, однак допустимими є ті відмінності, що не впливають на клінічно значущі характеристики. Саме на цьому етапі формується основна доказова база подібності.

Окрім структурного аналізу, проводяться функціональні дослідження біологічної активності. Для моноклональних антитіл оцінюється здатність зв'язуватися з відповідним рецептором, взаємодія з Fc-рецепторами, здатність індукувати антитілозалежну клітинну цитотоксичність. Наприклад, при розробці біосиміляра до рітуксімабу оцінюють здатність зв'язування з CD20-антигеном В-лімфоцитів і здатність індукувати їх руйнування.

Доклінічні дослідження для біосимілярів мають обмежений характер. Згідно з сучасними рекомендаціями, дослідження *in vivo* проводяться лише тоді, коли залишається значна невизначеність після аналітичного етапу. Їхня мета полягає не у повторному доведенні фармакологічної дії, а у підтвердженні відсутності суттєвих відмінностей між препаратами. Перевага надається дослідженням *in vitro*, які дозволяють оцінити цитотоксичність, механізм дії та біологічну активність. Дослідження на тваринах проводяться лише за наявності наукового обґрунтування, оскільки надлишкове використання доклінічних моделей не відповідає сучасним принципам раціональної регуляції. Повний цикл токсикологічних досліджень, як для інноваційних препаратів, зазвичай не проводиться, якщо не виявлено суттєвих структурних відмінностей.

Наступним етапом є проведення клінічних досліджень, у тому числі порівняльних фармакокінетичних та фармакодинамічних досліджень. Клінічна порівняльність має на меті підтвердити відсутність клінічно значущих відмінностей між біосиміляром і референтним препаратом. Оцінюються такі параметри, як максимальна концентрація в плазмі (C_{max}), площа під кривою «концентрація-час», період напіввиведення та кліренс. Критерієм подібності

зазвичай є 90% довірчий інтервал у межах 80-125%. Далі можуть проводитися фармакодинамічні дослідження із застосуванням чутливих біомаркерів. Порівняльні клінічні випробування проводяться у найбільш чутливій популяції пацієнтів, де потенційні відмінності можуть бути виявлені з високою ймовірністю.

Одним із найкритичніших аспектів безпеки біологічних ліків є їхня здатність викликати імунну відповідь – *імуногенність*. Біологічні препарати можуть індукувати утворення антитіл проти лікарського засобу, що впливає на ефективність та безпеку терапії. Навіть незначні зміни у структурі білка або профілі домішок здатні змінювати імунну відповідь. Тому в межах клінічної програми обов'язково визначають частоту утворення антитіл до препарату, наявність нейтралізуючих антитіл та їх клінічне значення.

Після доведення подібності в одній клінічній моделі можливе застосування принципу екстраполяції показань. Якщо механізм дії препарату є однаковим при різних нозологіях, регуляторні органи можуть дозволити використання біосиміляра за всіма показаннями референтного препарату без проведення окремих досліджень для кожного з них. Такий підхід суттєво скорочує витрати та прискорює доступ пацієнтів до лікування, проте потребує ретельного наукового обґрунтування.

Після реєстрації біосиміляра важливу роль відіграє фармаконагляд. Необхідною є простежуваність торгової назви та серії препарату, регулярне подання звітів з безпеки та моніторинг імуногенності. Система управління ризиками дозволяє своєчасно виявляти потенційні відхилення та забезпечувати високий рівень захисту пацієнтів.

Тестовий контроль

1. Як визначається оригінальний лікарський засіб згідно із Законом України «Про лікарські засоби»?

А. Лікарський засіб, зареєстрований в Україні раніше, ніж в інших країнах

В. Лікарський засіб, зареєстрований вперше у світі на основі повного реєстраційного досьє щодо ефективності, безпеки та якості

- С. Лікарський засіб, який не має на фармацевтичному ринку генериків
- Д. Лікарський засіб, створений за допомогою біотехнологічних методів
- Е. Лікарський засіб, який проходить клінічні випробування

2. Яка основна мета I фази клінічних випробувань?

- А. Підтвердження терапевтичної ефективності у великій групі пацієнтів
- В. Оцінка безпеки, переносимості та фармакокінетики препарату
- С. Виявлення рідкісних побічних реакцій у тисячах пацієнтів
- Д. Розширення показань та удосконалення режимів дозування
- Е. Проведення порівняльних досліджень з плацебо

3. Який метод відбору сполук-лідерів виник першим?

- А. Віртуальний скринінг
- В. Раціональний синтез аналогів
- С. Випадкове виявлення сполуки
- Д. Створення дизайну молекули за допомогою штучного інтелекту
- Е. Проведення біотестів

4. Який препарат став першим рекомбінантним біотехнологічним засобом, схваленим для терапевтичного використання?

- А. Моноклональне антитіло
- В. Рекомбінантний «людський» інсулін
- С. Векторна вакцина
- Д. Фактор росту
- Е. Інтерферон

5. Яка побічна реакція часто виникає при застосуванні біопрепаратів?

- A. Підвищення глюкози крові
- B. Виникнення імуногенності
- C. Болі у шлунку
- D. Синдром відміни
- E. Гепатотоксичність

6. Який тип еквівалентності означає, що оригінальний та генеричний препарати мають однаковий вміст діючої речовини в тій самій лікарській формі?

- A. Біоеквівалентність
- B. Фармацевтична еквівалентність
- C. Фармакотерапевтична еквівалентність
- D. Технологічна еквівалентність
- E. Поліморфна еквівалентність

7. Чому важливо контролювати поліморфну форму активної речовини в генеричному препараті?

- A. Різні поліморфні форми можуть мати різну розчинність і біодоступність
- B. Поліморфізм впливає на органолептичні характеристики
- C. Різні поліморфні форми мають відмінні оптичні властивості
- D. Поліморфні форми не можна використовувати при створенні ліків
- E. Поліморфні форми мають різні хімічні властивості

8. Головною метою розробки біосиміляра є:

- A. Досягнення найнижчої собівартості виробництва
- B. Отримання продукту з повністю ідентичним процесом створення
- C. Доведення відсутності клінічно значущих відмінностей від референтного препарату
- D. Проведення повторних клінічних досліджень

Е. Дублювання клітинної лінії з лінією оригінального біопрепарату

9. Який компонент є ключовим при оцінці імуногенності біосиміляра?

А. Аналіз змін температури зберігання

В. Частота утворення антитіл до препарату

С. Стабільність препарату при заморожуванні

Д. Екстраполяція показань

Е. Порівняння складу допоміжних речовин

10. Чому контроль домішок є обов'язковим у генеричних препаратах?

А. Домішки можуть каталізувати деградацію і змінювати властивості препарату

В. Домішки підвищують терапевтичну дію препарату

С. Домішки забезпечують кращу розчинність

Д. Наявність домішок полегшує грануляцію

Е. Домішки дозволяють зменшити дозу АФІ

Список використаної літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42–7.11:2022. – Режим доступу: <https://tinyurl.com/4wsj2sa6>

2. Лікарські засоби. Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів (ICH Q5C) [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013. – Режим доступу: <https://tinyurl.com/4hyvdd7v>

3. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2022. – Режим доступу: <https://tinyurl.com/47pdjujr>

4. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. – Режим доступу: <https://tinyurl.com/4k74eufa>

5. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Режим доступу: <https://tinyurl.com/3fbc6s9r>

6. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка біотехнологічних та біологічних продуктів [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/biosimilars/6.pdf>

7. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – Режим доступу: <https://tinyurl.com/4w4rvfee>

8. Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016. - Режим доступу: <https://tinyurl.com/mr2hmbar>

9. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України від 04.04.1996 р. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/print1360005360446510>

Основна

10. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]; за ред.. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. - Вид. 2-ге, випр. та допов. - Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2023. - 526 с.

Додаткова

11. An Overview of Biosimilars-Development, Quality, Regulatory Issues, and Management in Healthcare [Електронний ресурс] / F. Mascarenhas-Melo, M. Diaz, M. B. Gonçalves et al. // Pharmaceuticals. – 2024. – Vol. 17, Is. 2. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/ph17020235>
12. Development and Regulation of Biologic Drugs – Comparison between Biologics and Biosimilars [Електронний ресурс] / O. Dharak, A. Jadhav, S. Arkhade, G. Welanjkar // Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. – 2025. – Vol. 15, Is. 1. – Режим доступу: <https://doi.org/10.52711/2231-5659.2025.00011>.
13. Development of Generic Drug Products by Pharmaceutical Industries Considering Regulatory Aspects: A Review [Електронний ресурс] / M. Hasan, S. Shimu, A. Akther et al. // Journal of Biosciences and Medicines. – 2021. – Vol. 9, No 10. – Режим доступу: <https://doi.org/10.4236/jbm.2021.910003>
14. Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups [Електронний ресурс] / N. Singh, P. Vayer, S. Tanwar et al. // Frontiers in Drug Discovery. – 2023. – Vol. 3. - Режим доступу: <https://doi.org/10.3389/fddsv.2023.1201419>
15. DuPont M. Stability and bioequivalence challenges in generic drug formulation: A regulatory perspective / M. DuPont // GSC Biological and Pharmaceutical Sciences. – 2025. – Vol 31, Is. 02. – P. 166-178. DOI: <https://doi.org/10.30574/gscbps.2025.31.2.0189>.
16. Emerging technologies for quality control of cell-based, advanced therapy medicinal products [Електронний ресурс] / S. Zia, V. Pizzuti, F. Pariset et al. // Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. – 2024. – Vol. 246. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116182>
17. Innovative approaches to biologic development on the trail of CT-P13: biosimilars, value-added medicines, and biobetters [Електронний ресурс] / H. Kim, R. Alten, F. Cummings et al. // mAbs – 2021. – Vol. 13, Is. 1. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1080/19420862.2020.1868078>.

18. Khot S. An overview of drug drug development process / S. Khot, S. Naykude, P. Adnaik // Journal of Pharma Insights and Research. – 2023. – Vol. 1, Is. 2. – P. 067-074.
19. Mannan A. Non-Clinical In-Vitro and In-Vivo Studies in Drug Development / A. Mannan, T. Rasheed, Z. Nousheen // International Journal of Drug Regulatory Affairs. – 2025. – Vol 13, Is. 2. – P. 43-51. DOI: <https://doi.org/10.22270/ijdra.v13i2.756>.
20. Optimizing clarification processes in biopharmaceutical manufacturing through quality by design: Strategies, implications, and future prospects [Электронный ресурс] / K. Yeop, H. Nam, C. Shim et al. // Biotechnology Progress. – 2025. – Vol. 41, Is. 6. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/btpr.70063>.
21. Patel V. Artificial intelligence and machine learning in drug discovery and development / V. Patel, M. Shah // Intelligent Medicine. – 2022. – Vol 2, Is. 3. – P. 134-140.
22. Research in the Field of Drug Design and Development [Электронный ресурс] / G. Biala, E. Kedzierska, M. Kruk-Slomka et al. // Pharmaceuticals. – 2023. – Vol. 16, Is. 9. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/ph16091283>
23. Rethinking Pharmaceutical Industry with Quality by Design: Application in Research, Development, Manufacturing, and Quality Assurance [Электронный ресурс] / J. Duarte, M. Duarte, A. Piedade, F. Mascarenhas-Melo // The AAPS Journal. – 2025. – Vol. 27. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1208/s12248-025-01079-w>.
24. Szkodny A. C. Biopharmaceutical Manufacturing: Historical Perspectives and Future Directions / A. C. Szkodny, K. H. Lee // Annual review of chemical and biomolecular engineering. – 2022. – Vol 13. – P. 141–165. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-092220-125832>
25. The artificial intelligence-powered new era in pharmaceutical research and development: A review [Электронный ресурс] / P. Suriyaamporn, B. Pamornpathomkul, P. Patrojanasophon, et al. // Aaps Pharmscitech. – 2024. – Vol. 25 (6). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02901-y>

ПРАВИЛЬНІ ВІДПОВІДІ НА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

Тема 1

1. D
2. D
3. A
4. A
5. B
6. B
7. A
8. B
9. C
- 10.A

Тема 2

1. B
2. B
3. C
4. B
5. B
6. B
7. A
8. C
9. B
- 10.A

