

# СИСТЕМА ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ЕЛЕКТРОННИЙ МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК



МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені І. І. МЕЧНИКОВА  
ФАКУЛЬТЕТ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦІЇ  
КАФЕДРА АНАЛІТИЧНОЇ ТА ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ХІМІЇ

# **СИСТЕМА ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

ЕЛЕКТРОННИЙ МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК

до курсів

«Стандартизація та контроль якості лікарських препаратів»  
та «Стандартизація та сертифікація лікарських засобів»  
для студентів факультету хімії та фармації

ОДЕСА  
ОНУ  
2023

**УДК 615.074:615.11**  
**C409**

**Укладачі:**

*Д. В. Снігур*, кандидат хімічних наук, доцент кафедри аналітичної та токсикологічної хімії;

*Р. Є. Хома*, доктор хімічних наук, професор, професор кафедри аналітичної та токсикологічної хімії;

*О. М. Жуковецька*, аспірант кафедри аналітичної та токсикологічної хімії.

**Рецензенти:**

*Н. Н. Муратов*, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри хімічних технологій національного університету «Одеська політехніка»;

*Т. О. Кіосе*, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри неорганічної хімії та хімічної освіти Одеського національного університету імені І. І. Мечникова.

*Рекомендовано вченою радою факультету  
хімії та фармації ОНУ імені І. І. Мечникова.  
Протокол № 8 від 12 травня 2023 р.*

**C409** Система якості лікарських засобів [Електронний ресурс] : електрон. метод. посібник до курсів «Стандартизація та контроль якості лікарських препаратів» та «Стандартизація та сертифікація лікарських засобів» для студ. ф-ту хімії та фармації / уклад. : Д. В. Снігур, Р. Є. Хома, О. М. Жуковецька. – Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2023. – 66 с. – 1 МБ.

*Методичний посібник складено для студентів факультету хімії та фармації Одеського національного університету імені І. І. Мечникова другого (магістерського) рівня освіти, які навчаються за спеціальностями 226 «Фармація, промислова фармація» та 102 «Хімія» (Фармацевтична хімія) для підготовки до практичних занять та самостійної роботи. Методичний посібник також стане у нагоді студентам першого (бакалаврського) рівня освіти, спеціальності 102 «Хімія» (Фармацевтична хімія) при підготовці до занять з курсів «Стандартизація та контроль якості лікарських препаратів».*

**УДК 615.074:615.11**

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП</b> .....	<b>4</b>
<b>1.</b> Критерії якості ліків. Державний контроль якості лікарських засобів .....	<b>5</b>
<b>2.</b> Міжнародний досвід управління якістю у фармацевтичній галузі .....	<b>8</b>
<b>3.</b> Стандартизація лікарських засобів в Україні .....	<b>11</b>
<b>4.</b> Державна система забезпечення якості лікарських засобів .....	<b>17</b>
<b>5.</b> Сучасна нормативно-правова база щодо питань якості лікарських засобів в Україні .....	<b>20</b>
<b>6.</b> Внутрішній порядок обігу лікарських засобів в аптечних закладах. Порядок проведення вхідного контролю на різних етапах розповсюдження та реалізації лікарських засобів .....	<b>26</b>
<b>7.</b> Організація проведення вхідного контролю якості лікарських засобів в аптеках (роздрібна торгівля) .....	<b>28</b>
<b>8.</b> Деякі загальні положення концепції належних практик .....	<b>34</b>
<b>9.</b> Концепція і принципи належної лабораторної практики GLP .....	<b>40</b>
<b>10.</b> GLP в Україні .....	<b>45</b>
<b>11.</b> Державний контроль якості лікарських засобів .....	<b>46</b>
<b>12.</b> Виробництво і контроль якості лікарських засобів за стандартами якості .....	<b>47</b>
<b>13.</b> Принципи управління якістю .....	<b>48</b>
<b>Перелік питань для підсумкового контролю</b> .....	<b>60</b>
<b>Список рекомендованої літератури</b> .....	<b>61</b>

## ВСТУП

Одним з аспектів, пов'язаних з обігом лікарських засобів, є забезпечення та контроль їх якості. Відповідно до статті 1 Закону України «Про лікарські засоби», якість лікарського засобу – це сукупність властивостей, які надають лікарському засобу здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством. З метою забезпечення ефективності (належної якості) лікарського засобу держава здійснює контроль протягом всього циклу лікарського засобу, починаючи з моменту його створення, виведення на ринок та впродовж періоду його присутності на ринку.

З метою забезпечення ефективного контролю якості лікарських засобів держави створюють спеціальні органи і служби, впроваджують відповідні контрольні процедури та нормативи.

Дані методичні вказівки розроблені відповідно до програми нормативного курсу «Стандартизація лікарських препаратів» для студентів факультету хімії та фармації ОНУ імені І. І. Мечникова, які навчаються за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». Дані методичні вказівки також стануть у нагоді студентам при опануванні дисципліни «Стандартизація та контроль якості лікарських засобів» та «Належні практики у забезпеченні якості лікарських засобів», які навчаються за спеціальністю 102 «Хімія» першого (бакалаврського) та другого (магістерського) рівня вищої освіти відповідно.

## 1. Критерії якості ліків. Державний контроль якості лікарських засобів

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

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

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

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

Оскільки неможливо проконтролювати кожну одиницю лікарського засобу, особливого значення набувають забезпечення та

контроль якості, які є взаємопов'язаними частинами системи управління якістю.

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

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

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

#### Основні вимоги до контролю якості

- Наявність належних *засобів* для здійснення контролю.
- Кваліфікований *персонал*, на який покладена функція здійснення контролю якості.
- Затверджені *методики* для відбору проб, контролю і випробування вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції.
- Контроль *чинників навколишнього середовища*, які здатні впливати на результати випробувань (при необхідності).
- Методи випробування мають пройти *валідацію*.

- Мають бути складені *протоколи*, які документально підтверджують, що всі необхідні заходи щодо відбору проб, контролю та методик випробування дійсно проведені. Протоколи, складені за результатами контролю й випробувань матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, повинні бути офіційно зіставлені з вимогами специфікацій.
- Перевірка готової продукції на *відповідність реєстраційному досьє* (активні інгредієнти, допоміжні речовини, необхідна чистота, контейнери (упаковка), маркування).
- Жодна серія готової продукції не може бути дозволена для продажу або постачання до того, як *уповноважена особа* засвідчить її відповідність вимогам реєстраційного досьє та ліцензії на виробництво.
- Необхідно зберігати достатню кількість *контрольних зразків* вихідної сировини і препаратів, що дозволяє проводити випробування продукції в процесі зберігання (при необхідності); препарат слід зберігати в остаточній упаковці, крім винятково великих упаковок.

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

серіях. Усе це може негативно подіяти на пацієнта, аж до летального результату.

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

## **2. Міжнародний досвід управління якістю у фармацевтичній галузі**

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

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

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

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

- належна лабораторна практика (*Good Laboratory Practice – GLP*);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3. Стандартизація лікарських засобів в Україні

Якість лікарських препаратів перебуває у прямій залежності від якості вихідних сировини, матеріалів, способу й умов виготовлення ліків. Тому, здійснюючи контроль за їх виробництвом, держава встановлює однакові вимоги і спеціальні норми якості до лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів, тобто застосовуються засоби стандартизації.

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

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

*Основними завданнями стандартизації* є:

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

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

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

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

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

- визначення пріоритетних напрямів досліджень і створення науково-технічних програм у рамках міждержавного й міжнародного співробітництва;
- розробку проектів актів законодавства і стандартів у фармацевтичній галузі;
- створення оптимальної структури фонду стандартів у фармацевтичній галузі;

- забезпечення єдності перспективного і поточного планування;
- формування служб стандартизації у фармацевтичній галузі;
- встановлення раціональної форми та змісту стандартів як носіїв технічної нормативної інформації;
- широке впровадження методів і засобів сучасних інформаційних технологій.

Стандартизація фармацевтичної продукції є невід'ємною складовою суспільного виробництва і одночасно створює ефективний механізм управління якістю та номенклатурою фармацевтичної продукції. Основний принцип цього зв'язку полягає в тому, що стандартизація фармацевтичної продукції є нормативно-технічною основою виробництва фармацевтичної продукції, її сертифікації та каталогізації, і саме вона об'єднує їх можливості у комплексний механізм управління якістю і номенклатурою фармацевтичної продукції.

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

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

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

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

– раціональним використанням лікарських засобів, а також діяльністю аптечних закладів.

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

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

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

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

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

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

Зобов'язання та функції зі стандартизації фармацевтичної продукції та реєстрації прийнятих відповідних стандартів в Україні

покладені зараз на МОЗ України, що не суперечить законодавству нашої країни та міжнародній практиці.

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

Наказом МОЗ України № 471 від 14.09.2005 р. введено в дію основний стандарт системи стандартизації фармацевтичної продукції СТ МОЗУ 421.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення», розроблений Державним науковим центром лікарських засобів. Основною метою впровадження даного стандарту в практику є встановлення в Україні вимог до впровадження європейської системи стандартизації фармацевтичної продукції та правила її функціонування.

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

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

Державна фармакопея – головний правовий інструмент реалізації державної політики у сфері якості лікарських засобів – від створення до використання. Вона встановлює той рівень вимог до безпеки та якості ліків, який держава гарантує своїм громадянам. Усі лікарські

засоби, що реалізуються на території України, мають відповідати вимогам Державної фармакопеї.

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

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

У процесі роботи над другим виданням Державної фармакопеї України були переглянуті та актуалізовані відповідно до чинної редакції ЄФ усі статті ДФУ 1.0 та її доповнення. Також було розроблено понад 300 нових статей, гармонізованих з ЄФ, серед яких зокрема 125 національних монографій на готові лікарські засоби, значні національні частини та суто національні монографії на лікарську рослинну сировину та лікарські рослинні засоби, національні статті на лікарські засоби, виготовлені в аптеках, загальна стаття на дієтичні добавки

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

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

мікробіологічні показники готових лікарських форм має рівень мікроорганізмів в субстанціях і допоміжних речовинах.

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

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

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

#### **4. Державна система забезпечення якості лікарських засобів**

*Контроль якості* – це та частина системи управління якістю, яка пов'язана з відбором проб, специфікаціями та проведенням випробувань, а також із процедурами організації, документування і

видачі дозволу на випуск, які гарантують, що дійсно проведені всі необхідні й відповідні випробування і що матеріали не будуть дозволені для використання, а продукція не буде допущена до реалізації або постачання доти, доки їх якість не буде визнана задовільною.

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

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

Згідно з чинним законодавством України, спеціальним органом державного контролю якості лікарських засобів є Державна служба України з лікарських засобів (Держлікслужба України).

Держлікслужба України входить до системи органів виконавчої влади у галузі охорони здоров'я та утворена для забезпечення реалізації державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі медичних імунобіологічних препаратів, медичної техніки і виробів медичного призначення, що

перебувають в обігу та/або застосовуються у сфері охорони здоров'я, дозволені до реалізації в аптечних закладах і їх структурних підрозділах, а також ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами.

Основними завданнями Держлікслужби України є:

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

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

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

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

- сприяння та зміцнення міжнародного співробітництва з уповноваженими регуляторними органами та агенціями в сфері контролю обігу лікарських засобів та виробів медичного призначення;
- дотримання вимог законодавства України, нормативних вимог та інших вимог, які Держлікслужба України зобов'язується виконувати;
- сприяння розвитку, гармонізації та застосування належних практик (GXP);
- постійного вдосконалення.

## **5. Сучасна нормативно-правова база щодо питань якості лікарських засобів в Україні**

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

Питання якості лікарських засобів в Україні регламентують:

1. Державна фармакопея України.
2. Закони України:
  - Закон України «Про лікарські засоби» від 4 квітня 1996 р № 123/96-ВР; регулює правовідносини, пов'язані зі створенням, реєстрацією, виробництвом, контролем якості та реалізацією лікарських засобів, визначає права та обов'язки підприємств, установ, організацій і громадян, а також повноваження у цій

сфері органів виконавчої влади і посадових осіб. Законодавство про лікарські засоби складається з цього Закону та інших актів законодавства, прийнятих відповідно до нього.

➤ Закон України «Про захист прав споживачів»

### 3. Настанови належних практик:

➤ Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання. СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011». Установлює правила (вимоги) належної практики зберігання лікарських засобів для людини та застосовна для управління належним зберіганням лікарських засобів для людини при їх виробництві, оптовій та роздрібній реалізації.

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

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

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

➤ Настанова «Лікарські засоби. Належна регуляторна практика. СТ-Н МОЗУ 42-1.1:2013». Призначена для забезпечення належних, гармонізованих з законодавством ЄС, підходів до

нормативно-правового регулювання у сфері обігу лікарських засобів та використання у прийнятті ефективних механізмів регулювання.

- Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек. СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015» встановлює положення (принципи і правила) належної аптечної практики (НАП) щодо виготовлення та контролю якості нестерильних екстемпоральних лікарських засобів, які не підлягають офіційній реєстрації відповідно до чинного законодавства і призначені для роздрібною реалізації через аптеки та їх структурні підрозділи.
- Настанова «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек. СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015» встановлює положення (принципи і правила) належної аптечної практики щодо виготовлення та контролю якості стерильних і асептичних лікарських засобів, які не підлягають офіційній реєстрації відповідно до чинного законодавства і призначені для роздрібною реалізації через аптеки та їх структурні підрозділи.

#### 4. Накази МОЗ України:

- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17.10.2012 р № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю лікарських засобів в аптеках».
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.09.2014 р № 677 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі».
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16.03.1993 р. №44 «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення».
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16.12.2003 року № 584 «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах».
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.11.2011 р. № 809 «Про затвердження Порядку встановлення заборони

(тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України».

#### 5. Постанови Кабінету Міністрів України:

- Постанова кабінету Міністрів України від 03.02.2010 р. № 259 «Деякі питання діяльності, пов'язаної з торгівлею лікарськими засобами»
- Постанова Кабінету Міністрів України від 03.02.2010 р. № 260 «Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів»

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

Слід зазначити, що велику роль у забезпеченні якості лікарських засобів, що виробляються (виготовляють), реалізуються та застосовуються у закладах охорони здоров'я, відіграють нормативні акти, які безпосередньо не регламентують вимоги якості, але регламентують вимоги до приміщень, обладнання, матеріально-технічного забезпечення та персоналу цих закладів.

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

- Закон України від 24.02.1994 № 4004-XII «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення»
- Закон України від 06.04.2000 № 1645-III «Про захист населення від інфекційних хвороб»
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 275 від 15.05.06 р. «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів».

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

- Закон України від 15.02.1995 № 62/95-ВР «Про заходи протидії незаконному обігу наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та зловживанню ними»
- Закон України від 15.02.1995 № 60/95-ВР «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори»
- Постанова Кабінету Міністрів України від 10.10.2007 року № 1203 «Про затвердження гранично допустимої кількості наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, що містяться в препаратах»
- Постанова Кабінету Міністрів України від 21.11.2007 року № 1339 «Про реалізацію частини шостої статті 7 Закону України «Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів»
- Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23.04.2007 року № 202 «Про затвердження переліків наркотичних (психотропних) комбінованих лікарських засобів, що містять малу кількість наркотичних засобів або психотропних речовин і прекурсорів, які підлягають контролю при ввезенні на митну територію України та вивезенні за її межі»
- Постанова Кабінету Міністрів України від 13.05.2013 року № 333 «Про затвердження Порядку придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»
- Постанова Кабінету Міністрів України від 17.04.2008 року № 366 «Про затвердження Порядку перевезення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів на території України та оформлення необхідних документів»
- Постанова Кабінету Міністрів України від 13.04.2011 року № 469 «Деякі питання видачі дозволу на використання об'єктів і приміщень, призначених для провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів»

- Наказ МОЗ України від 17.08.2007 року № 490 «Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів»
- Наказ МОЗ України від 07.08.2015 року № 494 «Про деякі питання придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»
- Постанова Кабінету Міністрів України від 03.06.2009 року № 589 «Про затвердження Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, та контролю за їх обігом»
- Постанова Кабінету Міністрів України від 06.05.2000 року № 770 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів»

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

На перший погляд, ці документи не мають відношення до якості лікарського засобу. Але не слід забувати, що неналежне виписування рецептів може призвести до плутанини, видачі невірної дозування та інших випадків погіршення споживчої якості ліків, які можуть несприятливо вплинути на здоров'я пацієнта. З огляду на особливості лікарських засобів як товару (у тому числі й те, що пацієнт не може самостійно визначити якість лікарського засобу), належне їх виписування має безпосереднє відношення до якості. Діяльність з виробництва (виготовлення) та розповсюдження лікарських засобів підлягає ліцензуванню. Тому нормативно-правові акти, що регламентують ліцензування, теж можна розглядати як такі, що направлені на забезпечення якості лікарських засобів. Зокрема до таких нормативно-правових актів відноситься Наказ Міністерства

охорони здоров'я України від 31.10.2011 року № 723 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами», який розроблений відповідно до Законів України "Основи законодавства України про охорону здоров'я", "Про лікарські засоби", "Про ліцензування певних видів господарської діяльності" та встановлюють кваліфікаційні, організаційні, технологічні та інші вимоги для провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібною торгівлі лікарськими засобами.

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

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

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

Порядок проведення вхідного контролю лікарських засобів на різних етапах їх розповсюдження та реалізації визначається згідно з Наказом МОЗ України від 29.09.2014 року № 667 «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі», розроблений відповідно до Законів України «Про лікарські засоби», «Про основні засади державного нагляду

(контролю) у сфері господарської діяльності» та Положення про Міністерство охорони здоров'я України. Згідно з цим наказом:

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

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

Забороняється торгівля неякісними лікарськими засобами; лікарськими засобами, обіг яких заборонено в Україні; лікарськими засобами, незареєстрованими в Україні; лікарськими засобами без сертифіката якості серії лікарського засобу; лікарськими засобами, які не пройшли державний контроль при ввезенні в Україну (для лікарських засобів іноземного виробництва); медичними імунобіологічними препаратами, які не пройшли державний контроль; лікарськими засобами, термін придатності яких минув.

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

Місце приймання продукції – виробнича зона/приміщення, в якій/якому облаштоване робоче місце фахівця для проведення вхідного контролю якості лікарських засобів при їх одержанні суб'єктом господарювання.

Суб'єкт господарювання протягом трьох років повинен зберігати та у разі потреби надавати територіальним органам центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, для перевірок документи, що підтверджують закупівлю, зберігання,

транспортування, торгівлю, знищення або утилізацію лікарських засобів.

Суб'єкт господарювання зобов'язаний створити ефективну систему якості лікарських засобів із затвердженим планом термінових дій, з визначенням заходів, які забезпечують виконання наказів МОЗ України та/або розпоряджень центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, щодо обігу лікарських засобів.

За наявності у суб'єкта господарювання більше одного аптечного закладу у плані термінових дій визначаються порядок одержання уповноваженими особами аптечних закладів інформації про лікарські засоби, обіг яких заборонено в Україні, незареєстровані в Україні лікарські засоби та розподіл обов'язків і узгодження дій уповноважених осіб аптечних закладів у частині надання інформації до територіального органу центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, про виявлені неякісні лікарські засоби; лікарські засоби, стосовно яких виникла підозра у фальсифікації; фальсифіковані та незареєстровані лікарські засоби, інші дефекти чи невідповідності.

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

Вхідний контроль якості лікарських засобів в аптеках здійснює уповноважена особа, призначена наказом керівника суб'єкта господарювання, відповідальна за якість лікарських засобів, які надходять в аптеку.

*Уповноважена особа* – фахівець з повною вищою фармацевтичною освітою та стажем роботи за фахом не менше 2 років, на якого суб'єктом господарювання покладено обов'язки щодо ефективного управління системою якості лікарських засобів при їх

оптовій та роздрібній торгівлі, проведення вхідного контролю якості лікарських засобів.

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

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

Виконання обов'язків уповноваженої особи, відповідальної за ефективно управління системою якості лікарських засобів в аптеці, що розташована у сільській місцевості, може покладатися на особу із фармацевтичною освітою, яка здобула освітньо-кваліфікаційний рівень фахівця – молодший спеціаліст, бакалавр. Виконання обов'язків уповноваженої особи у сільській місцевості може покладатися на спеціалістів без стажу роботи за фахом.

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

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

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

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

3. Здійснювати ведення:

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

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

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

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

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

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

9. Надавати дозвіл на відпуск лікарських засобів до структурних підрозділів аптеки.

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

1. Закуповувати і одержувати лікарські засоби слід тільки в суб'єктів господарювання, які мають ліцензії на провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів. Копії таких ліцензій зберігаються у суб'єкта господарювання протягом трьох років.

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

3. Уповноважена особа перевіряє відповідність одержаних лікарських засобів супровідним документам щодо кількості, дозування, номерів серій, термінів придатності, реєстраційного статусу, найменування, лікарської форми, виробника.

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

Сертифікат якості серії лікарського засобу – документ, що видається виробником (для імпортованих лікарських засобів –

імпортером (виробником або особою, що представляє виробника лікарських засобів на території України)) та який засвідчує відповідність серії лікарського засобу вимогам МКЯ, установленим під час його реєстрації в Україні;

Висновок про якість ввезеного в Україну лікарського засобу – виданий територіальним органом центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, документ, який підтверджує, що ввезена суб'єктом господарювання серія лікарського засобу пройшла державний контроль і відповідає встановленим вимогам.

Висновок щодо якості – виданий лабораторією територіального органу центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів, документ, який засвідчує відповідність серії лікарського засобу вимогам аналітичній нормативній документації/методам контролю якості, установленим під час його реєстрації в Україні.

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

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

6. При негативному результаті уповноважена особа складає акт про виявлені дефекти, який є підставою для повернення партії постачальнику.

Копія акту разом із копіями прибуткової (видаткової) накладної, сертифіката якості серії лікарського засобу, що видається виробником (для імпортованих лікарських засобів – імпортером (виробником або особою, що представляє виробника лікарських засобів на території України)), висновку про якість ввезеного в Україну лікарського засобу

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

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

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

Таким чином, вхідний контроль лікарських засобів здійснює уповноважена особа, призначена наказом керівника суб'єкта господарювання, згідно з чинним законодавством.

## **8. Деякі загальні положення концепції належних практик**

У більшості країн світу стандарти належних практик – це вимоги, що пред'являються організаціями охорони здоров'я на етапі розробки, досліджень, виробництва і реалізації лікарських засобів (ЛЗ). Керівництва по належним практикам встановлюють стандарти якості на різних етапах «життя» ЛЗ.

В процесі розробки нового ЛЗ проводять дослідження на тваринах і людині. Керівництво з належної лабораторної практики (GLP) і належної клінічної практики (GCP) встановлює вимоги щодо проведення цих досліджень. Після цього фармацевтична компанія звертається за дозволом на виробництво і реалізацію препарату, з отриманням якого для ЛЗ починається наступний етап – виробництво і розподіл (реалізація). У цій області стандарти якості встановлюються керівництвами з належної виробничої практики (GMP) і належної виробничої практики дистрибуції (GDP).

Крім того Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розробила ще один документ – Керівництво з належної виробничої практики зберігання (GSP), що містить вимоги до приміщень виробника та постачальника (дистриб'ютора), де зберігаються сировина та ЛЗ. Також розроблено комплект стандартів по GSP для останнього етапу, а саме – реалізації ЛЗ в аптечних установах, який дозволяє фармацевтам в повній мірі забезпечити якість послуг, що надаються кожному хворому.

Для позначення різних «практик» вже відчувається брак скорочень. Так, аббревіатуру GPP вживають для позначення правил належної закупівлі (Good Procurement Practice), правил належної фармацевтичної практики (Good Pharmaceutical Practice), правил практики публікації (Good Publication Practice), що може призвести до плутанини. З метою скорочення сукупність різних «практик» позначають аббревіатурою GXP, де X може замінювати C, D, L, M, P тощо.

Концепція GXP дає можливість глибше зрозуміти, усвідомити і виконувати зобов'язання, покладені на всіх практикуючих фармацевтів.

Фармацевтична продукція, як і будь-яка інша продукція, проходить різні етапи життєвого циклу (петлі якості). Якість продукції планується і формується у виробничій сфері і підлягає змінам в споживчій сфері.

Розглядаючи етапи життєвого циклу фармацевтичної продукції, ми бачимо, що вимоги кожного етапу петлі якості відображені у відповідних посібниках з належних практик. Належна лабораторна практика (GCP), належна клінічна практика (GCP), належна виробнича практика (GMP), належна практика зберігання (GSP), належна практика дистрибуції (GDP), належна аптечна практика (GPP) – ланки одного ланцюга, оскільки кожна займає свій сегмент життєвого циклу продукції. Наприклад, продукція, виготовлена відповідно до правил GMP, може зіпсуватися протягом дистрибуції, якщо не будуть дотримані відповідні вимоги, стандарти GDP.

Сертифікація ЛЗ – це гарантія їх якості, яка в більшості країн закріплена законодавчо. Отже, неякісні ЛЗ становлять небезпеку не тільки для здоров'я людей, але також приносять матеріальний збиток для держави і споживачів.

Тому згідно з сучасними уявленнями необхідні споживчі властивості ЛЗ (якість, ефективність, безпека) закладаються в ході їх розробки і випробувань, з дотриманням правил GLP і GCP і фіксуються актом їх реєстрації, яка здійснюється відповідно до певних правил. В процесі серійного виробництва ці властивості формуються за допомогою дотримання правил GMP, а також державного інспектування та зберігаються в мережі розподілу завдяки дотримання правил GDP і GPP.

На кожному етапі створення, виготовлення і розподілу ЛЗ приймають специфічні для цього етапу заходи щодо недопущення помилок і відхилень в роботі, які можуть негативно вплинути на якість. Крім того, максимально враховують фактори, що впливають на якість фармацевтичної продукції, а саме: будівлі та приміщення, персонал,

обладнання, організація і ведення технологічного процесу, документація, контроль процесу виробництва, контроль якості готового продукту тощо. Таким чином, можна говорити про ланцюжок забезпечення якості, яка охоплює всі стадії життєвого циклу ЛЗ, суттю якого є послідовність і безперервність.

Взаємозалежні правила діють і в сфері застосування. Так, правила GMP потребують, щоб нові препарати, що передаються в серійне виробництво, були розроблені і випробувані відповідно до правил GLP і GCP. У свою чергу передбачено, що біохімічні та інші лабораторії, які беруть участь у доклінічних дослідженнях препаратів, повинні відповідати вимогам GLP. Аналогічні вимоги все більше розповсюджуються і на аналітичні лабораторії, зайняті контролем якості ЛЗ.

Відображаючи різні аспекти єдиної концепції забезпечення якості, ефективності і безпеки ЛЗ, правила GMP, GCP і GLP тісно пов'язані між собою внутрішньою логікою та підходами. Ці три зводи правил засновані на комплексному обліку та недопущенні всіх факторів, здатних негативно вплинути на якість лікарських засобів.

Крім цього слід зазначити, що всі науково-дослідні роботи повинні бути виконані з урахуванням вимог GLP. Лише в цьому випадку можна організувати серійне виробництво відповідно до правил GMP. Разом з тим між цими зводами правил є відмінності, перш за все щодо сфери застосування.

Відносно новим є термін GRP (Good Regulation Practice) – належна регуляторна практика. GRP полягає в системі ліцензування, сертифікації, акредитації, атестації, державної реєстрації на відповідних етапах державного регулювання ЛЗ. Всі ці процеси базуються на інспектуванні суб'єктів господарювання державним регуляторним органом.

Іншим пов'язаним з інспекцією аспектом державного регулювання і контролю є лабораторний контроль якості ЛЗ в мережі державних лабораторій. При цьому як для інспектування, так і для лабораторного контролю (ці ланки нерозривно пов'язані одна з одною) існують власні системи якості. Для інспекторатів по GMP рекомендації

з побудови та функціонування системи якості викладені в керівництві Міжнародної системи співробітництва фармацевтичних інспекцій (PIC/S); для національних лабораторій – в керівництві ВООЗ «Належна практика для національних лабораторій з контролю якості лікарських засобів» (Good Practice for National Pharmaceutical Control Laboratories - GPCL) (WHO TRS 902, 2002). Однак його не слід плутати з керівництвом GLP (Good Laboratory Practice in the testing of Chemicals, OECD, 1982).

### ***Особливості ЛЗ як продукта споживання***

Розуміння принципів, закладених в поняття «якість ЛЗ», філософії GMP, питань розробки і впровадження продукції у виробництво необхідно для встановлення причин, які сьогодні можуть завадити переходу на GMP або імплементувати ідеологію GMP в систему контролю кожного суб'єкта фармацевтичного ринку.

В середині 60-х років ХХ ст. світова індустрія ліків почала перероджуватися з галузі хімічної промисловості в самостійну фармацевтичну. Цьому сприяло декілька об'єктивних чинників.

Зі збільшенням обсягів знань в області фармації, фармакології, хімії і медицини стало очевидним, що ЛЗ слід вважати не молекулу (субстанцію), а готові дозовані форми (таблетки, капсули, ін'єкційні препарати тощо) із заданими певними фізико-хімічними властивостями, що визначають динаміку взаємодії молекули діючої речовини з клітинами-мішенями.

З урахуванням цього під якістю ЛЗ слід розуміти не лише відповідність фармакопейним вимогам, тобто специфікаціям, але і передусім – придатність препаратів до застосування в медичній практиці.

Особливого значення набуло забезпечення якості, ґрунтоване на комплексному профілактичному підході в плані недопущення в процесі виробництва навіть неусвідомлених або випадкових чинників, потенційно здатних змінити терапевтичні або токсикологічні властивості ЛЗ, що повинен гарантувати відповідний рівень розробки і випробування ЛЗ. Правила розробки і випробування зводяться до

простої формули: щоб визначити, чи можна застосовувати препарат в клініках, уповноважений орган повинен отримати відповіді на питання: де, коли, ким, як і чому проведено створення і випробування препарату. На підставі цих даних приймають рішення про можливість реєстрації і застосування ЛЗ.

Таким чином, змінилася наукова база і підходи, переосмислені багато ключових для галузі понять і сформульовані вимоги до звернення ЛЗ – від створення, випробування, виробництва до застосування відомі як GLP, GCP, GMP тощо.

Існує думка, що теорію Ейнштейна давно б вже переглянули, якби вона зачепила чийсь економічні інтереси. На фармацевтичному ринку представників цих інтересів умовно можна розділити на три основні сили: відомі фармацевтичні компанії, яким докучають багаточисельні конкуренти; нові фірми, що бажають ефективно вкласти капітал і зайняти свою нішу; і, нарешті, страхові компанії, які хочуть мати чіткі уявлення, наскільки обґрунтовано застосування ЛЗ в медичній практиці і яка вартість лікування пацієнтів.

Виходячи з тези відомих класиків, що практика рухає прогрес сильніше, ніж сотня університетів, ймовірно, завдяки цим трьом силам у більшості розвинених держав офіційно визнано, що фармацевтична продукція як товар принципово відрізняється від звичайної продукції масового споживання.

### **Найважливішими з цих відмінностей є:**

1. Споживач не сам приймає рішення про купівлю ЛЗ (принаймні, відносно найбільш важливих в терапевтичному або профілактичному відношенні рецептурних препаратів).

2. Ні лікар, який приймає рішення про купівлю ЛЗ, ні сам споживач, не можуть оцінити якість в широкому значенні слова, тобто споживчі властивості пропонованих до реалізації ліків. В той же час дефекти якості можуть різко знизити терапевтичну (профілактичну) цінність препаратів і навіть загрожувати здоров'ю і самому життю споживача.

3. Лікар, який приймає рішення про купівлю ЛЗ, не оплачує його.

4. При підвищенні цін на лікарському ринку попит знижується несуттєво.

5. Як відомо, всебічну оцінку терапевтичної або профілактичної цінності ЛЗ, тобто їх ефективності і відносній безпеці (нешкідливості), проводять відносно нових препаратів до початку їх повномасштабного комерційного виробництва (по міжгалузевій термінології – на головних зразках або прототипах). Прийнятність ж серійної продукції перевіряють за показниками якості, тобто по непрямим, технічним (товарознавчим) характеристикам, викладеним в аналітичній нормативній документації (АНД) або інших офіційних стандартах. Щодо інших споживчих товарів, перевірка прийнятності серійної продукції пов'язана, хоча б частково, з прямим визначенням споживчих властивостей. Наприклад, купуючи автомобіль, споживач на місці перевіряє його роботу, і нікому в голову не приходять перераховувати, чи всі гайки або інші деталі поставив виробник (контроль за специфікацією). Якщо автомобіль працює не так, як хочеться споживачеві, виникає адекватна реакція і нікого не цікавить, що його виробництво сертифіковане і має систему гарантії якості.

6. Купуючи ЛЗ, споживач найчастіше не може захистити себе від потенційно небезпечного для здоров'я і життя товару, якщо такий йому буде запропонований. Він практично позбавлений можливості вибирати з наявних в реалізації аналогічних товарів оптимальний для себе варіант по співвідношенню якість/ціна. У багатьох випадках він також не може і утриматися від покупки, якщо не знаходить відповідний за цим показником товар.

7. Як правило, до ЛЗ неспроможні сучасні способи вирішення конфліктів, що виникають в результаті вироблення і реалізації дефектної продукції, наприклад, гарантійне обслуговування. Виявивши в процесі споживання в купленому ЛЗ дефект, споживач не може «відремонтувати» його або (за рідкісними винятками) поміняти на інший, бездефектний. Також виключена можливість офіційної реалізації за «зниженими цінами» субстандартних ЛЗ, препаратів із закінченим або у яких закінчується термін придатності.

8. Купивши ЛЗ і переконавшись, що він йому не підходить, пацієнт не може повернути ні препарат, ні гроші, ні здоров'я, тобто фармацевтичний бізнес залишається без програшу в будь-якій ситуації.

9. Оскільки основний вид контролю якості ЛЗ – руйнівний, вкрай рідко використовується сортування на основі 100 % перевірки сумнівних за якістю серій (партій) з видаленням бракованих одиниць продукції. З цієї причини не тільки споживач, але і виробник зацікавлені в тому, щоб виключити або хоча б звести до мінімуму ймовірність виготовлення неякісних ЛЗ.

10. У загальнодержавному масштабі застосування малоефективних або надмірно дорогих ЛЗ веде до невиправданих витрат органів охорони здоров'я і окремих споживачів, знижує результати терапії або профілактичних заходів, підриває довіру суспільства до виробників, працівників аптечної мережі та в цілому до системи охорони здоров'я.

Таким чином, пацієнт змушений довіряти всім: розробнику, досліднику, виробнику, лікарю, кваліфікована допомога якого може вчасно скоригувати призначення тощо.

Така особливість ЛЗ як товару змусила встановити вимоги до основних етапів його «життя», тобто розробки, випробування, реєстрації, виробництва, реалізації і т. д.

## **9. Концепція і принципи належної лабораторної практики GLP**

Для раціонального застосування нових ЛЗ, досягнення їх максимальної терапевтичної дії і попередження побічних реакцій необхідно на стадії випробувань отримати всебічну характеристику потенційного препарату, дані про всі його лікувальні і можливі негативні властивості.

В Україні і за кордоном перед клінічними випробуваннями нового ЛЗ необхідно провести його доклінічні дослідження на культурах клітин і тканин, експериментальних тварин. Доклінічні

дослідження нових ЛЗ проводять з метою створення ефективних і безпечних препаратів, а також визначення механізмів їх основної і можливої побічної дії.

Перший пункт Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації (WMA), що містить рекомендації з проведення біомедичних досліджень за участю людей, говорить: «Біомедичні дослідження на людях повинні проводитися відповідно до загальноприйнятих наукових принципів і ґрунтуватися на адекватній постановці лабораторних експериментів, використанні тварин і вивченні наукової літератури». Таким чином, обов'язковою вимогою, прийнятою практично у всіх країнах світу, є проведення перед клінічними випробуваннями нового ЛЗ доклінічного дослідження *in vitro* і на тваринах — на моделях *in vivo* з дотриманням принципів GLP.

Концепція GLP зародилася в США в 1970-і роки, коли співробітники FDA (Адміністрації з харчових і лікарських продуктів Департаменту охорони здоров'я США), не задоволені якістю виконання і обробки результатів експериментальних досліджень, почали розробку її основних принципів.

Для того щоб доклінічні дослідження були виконані на необхідному науковому рівні, а їх результати можна було б використати для вирішення поставлених завдань, їх слід проводити відповідно до певних вимог. У різних країнах ці вимоги розробляють національні МОЗ або відповідні регуляторні органи та структури, аналогічні Державному фармакологічному центру МОЗ України. У зв'язку з розширенням міжнародного ринку ЛЗ стало актуальним питання про уніфікацію вимог, що пред'являються як до клінічних випробувань, так і до експериментальних доклінічних досліджень фармацевтичної продукції. В даний час міжнародне визнання отримують експериментальні дослідження, виконані з дотриманням принципів GLP. Ця система регламентує принципи і підходи до вивчення ЛЗ на етапі доклінічних досліджень і дозволяє розробити препарати, які не тільки проявляють необхідну специфічну активність, але і нешкідливість для організму людини.

Вперше Правила GLP були сформульовані в США в 1976 р і вступили в дію з 1979 р. Найбільш широке міжнародне визнання отримали правила GLP Організації економічного співробітництва та розвитку (Organization for Economic Cooperation and Development - OECD). Вона об'єднує 29 індустриальних країн Північної Америки, Західної Європи і басейну Тихого океану. Правила GLP/OECD були видані в 1981 р.

Правила належної лабораторної практики (GLP) включають 2 розділи, 27 пунктів і 19 підпунктів, в яких викладені основні вимоги GLP до доклінічного дослідження потенційних лікарських засобів.

Існують національні вимоги в США, Франції, Великобританії, Швейцарії та інших країнах. Юридичний статус вимог GLP різний і в державах ЄС. У США FDA безпосередньо відповідає за перевірку дотримання правил GLP і оцінку представлених результатів доклінічних досліджень. У багатьох європейських країнах перевірку дотримання правила GLP здійснюють організації, які не відповідають за дозвіл ЛЗ до застосування.

### ***Зміст основних пунктів правил GLP / OECD***

#### Розділ I

1. Сфера застосування.
2. Визначення термінів.

#### Розділ II. Вимоги належної лабораторної практики

1. Організація роботи дослідницької лабораторії і персонал.
2. Програма контролю якості.
3. Приміщення.
4. Апаратура, матеріали і реактиви.
5. Тест-системи.
6. Досліджувані і стандартні речовини.
7. Стандартні робочі інструкції.
8. Виконання досліджень.
9. Звіт про результати дослідження.
10. Накопичення та зберігання документації та матеріалів.

Багато країн - членів OECD вже прийняли законодавство з контролю хімічних речовин. Згідно з цим законодавством виробник повинен проводити лабораторні дослідження і представляти результати цих досліджень урядовому органу для оцінки потенційної небезпеки хімічних речовин для здоров'я людини та навколишнього середовища.

Щоб уникнути застосування різних схем реалізації, які можуть ускладнити міжнародну торгівлю хімічними речовинами, країни - члени OECD прийшли до усвідомлення унікальної можливості міжнародної гармонізації методів тестування і GLP.

Протягом 1979-1980 рр. міжнародна група експертів, створена в рамках Спеціальної програми з контролю хімічних речовин, розробила документ з «Принципів належної лабораторної практики GLP», використовуючи загальноприйняті управлінські та наукові методи і досвід, доступні з різних національних і міжнародних джерел. У 1981 р принципи GLP отримали міжнародне визнання, коли розвинені індустріальні країни прийняли рішення про взаємне визнання даних експериментальних досліджень хімічних речовин, виконаних на основі принципів GLP.

В СРСР в 1991 р. було розроблено проект вітчизняних правил GLP (РД 64-126-91), в подальшому в зв'язку з розпадом колишнього СРСР робота в цьому напрямку була припинена. В Україні в 1998 р було розроблено «Вступ до правил GLP».

Належна лабораторна практика (GLP) охоплює організаційні заходи і регламентує умови, при яких експериментальні дослідження плануються, виконуються, коригуються, реєструються, представляються у вигляді звіту і зберігаються в архіві.

Правила GLP застосовують при проведенні доклінічних досліджень нешкідливості потенційних фармакологічних, агрохімічних, косметичних засобів, харчових добавок, а також медичної апаратури, яка має безпосередній контакт з тканинами організму.

Впровадження правил дозволяє на основі загальноприйнятих стандартних процедур отримувати високоякісні, обґрунтовані,

гарантовані дані, які взаємно визнають інші країни, що запобігає дублюванню досліджень, а також полегшує обмін інформацією, сприяє захисту здоров'я людини і навколишнього середовища.

Якщо окремі держави можуть з довірою покластися на результати тестування, отримані в інших країнах, то можна уникнути дублювання досліджень, що сприяє економії коштів і часу для тестування. Застосування цих принципів допомагає усунути технічні бар'єри і сприяє подальшому поліпшенню охорони здоров'я людини та навколишнього середовища.

Україна з її досить розвиненою фармацевтичною промисловістю і великим науковим потенціалом, в тому числі в галузі фармакології, має на меті вихід на міжнародний ринок ЛЗ. Але при відсутності законодавчо затверджених правил GLP ця мета залишається нездійсненою. Впровадження їх в Україні вимагає проведення великої підготовчої роботи.

Об'єктом застосування правил GLP є доклінічні дослідження, пов'язані з визначенням нешкідливості ЛЗ, проведені на тваринах, а також в дослідях *in vitro*.

Правила GLP слід застосовувати при тестуванні хімічних речовин с метою отримання даних про їх властивості та безпеку щодо здоров'я людини або навколишнього середовища.

Правила GLP поширюються на роботу фармакологічних, токсикологічних та інших лабораторій біологічного профілю, їх мета - забезпечення прийнятності наукових досліджень на етапі доклінічного дослідження нових ЛЗ. Під прийнятністю в даному випадку мають на увазі, з одного боку, надійність і доказовість, з іншого - дотримання принципів гуманного поводження з лабораторними тваринами. У ряді країн аналогічні правила поширюються на вивчення токсичності хімічних сполук, що використовуються у виробництві споживчих (нелікарських) товарів і продукції промислового призначення (наприклад, барвників, клеїв, продуктів агрохімії тощо) та їх потенційної небезпеки для навколишнього середовища.

## 10. GLP в Україні

Незважаючи на зусилля, що докладаються з боку суб'єктів фармацевтичного ринку та державних структур, в даний час в Україні послідовна система міжнародних стандартів (GLP / GCP / GMP / GSP / GDP / GPP), які гарантують якість, безпеку та ефективність ЛЗ, не введена. Її відсутність є чинником, що стримує експорт вітчизняної фармацевтичної продукції і знижує її конкурентоспроможність на внутрішньому ринку.

Питання про належне забезпечення якості ЛЗ особливо актуальне при здійсненні процедури реєстрації. Важливо не тільки дотримання стандартів при виробництві (правил GMP дотримуються зарубіжні та активно впроваджують вітчизняні підприємства), а й при доклінічних дослідженнях і клінічних випробуваннях.

Стандарти проведення доклінічних досліджень в Україні поки не цілком відповідають міжнародним нормам. Це відмінності в умовах утримання піддослідних тварин, відсутність належного оформлення документації, відсутність незалежних перевірок проведення досліджень і контролю стабільності досліджуваного ЛЗ в ході досліджень.

### ***Ключові напрямки щодо впровадження GLP в Україні***

Необхідно виділити деякі основні напрямки впровадження GLP в нашій країні:

1. Контроль за дотриманням «Принципів належної лабораторної практики».
2. Розробка СОП (SOP – standard operating procedure) та інших нормативів.
3. Організація національного органу постійного контролю GLP.
4. Організація національної програми моніторингу відповідності правилам GLP.
5. Організація служби інспекторів, які проводять на місці експертизу умов проведення випробувань з метою оцінки їх відповідності GLP.

6. Вирішення питання будівництва розплідника і кормоцеху з виробництва гранульованих кормів, які відповідають європейським стандартам. Реконструкція існуючих віваріїв відповідно до правил GLP.

7. Організація навчання персоналу всіх рівнів на фірмах, які працюють за правилами GLP.

8. Організація в Україні центрів з безпеки ЛЗ за вимогами GLP в повному обсязі.

## **11. Державний контроль якості лікарських засобів**

Поняття «державний контроль якості та безпеки лікарських засобів» відоме в усіх країнах з розвиненою державною організаційною структурою захисту громадян. Головна ідея контролю якості та безпеки лікарських засобів ґрунтується на факті, що ЛЗ - засоби, які в значній мірі впливають на здоров'я і життя великої кількості людей. При цьому пацієнти позбавлені об'єктивної можливості самостійно переконатися в ефективності, якості і безпеці ЛП. Споживач отримує від держави гарантію, що його здоров'ю не буде завдано збитків продукцією, яка знаходиться під контролем.

Вперше законодавчо роль держави в контролі за якістю ЛЗ була позначена в 1807 р Сенатом Росії: «Торгівля аптекарів є відмінна від інших родів торгівлі за важливістю речей, що її складають; вона повинна складатися під найближчим наглядом уряду».

Основою державного контролю за якістю та безпекою ЛЗ в розвинених європейських країнах є системи ліцензування та реєстрації, засновані на дотриманні вимог належних практик (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP тощо).

В Україні створена і розвивається система гарантування і посвідчення якості ЛЗ - це інфраструктура державних органів і установ, які здійснюють виконавчу державну владу, державний нагляд та науково-експертні функції при розробці, реєстрації, ліцензуванні, впровадженні у виробництво і серійне виробництво ЛЗ.

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

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

Спеціальним органом державного контролю якості ЛЗ є Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужба) МОЗ України, якій безпосередньо підпорядковані областні державні служби з лікарських засобів.

Держлікслужбу очолює Голова Держлікслужби - заступник міністра МОЗ України, якого призначає і звільняє Президент України. Положення про Держлікслужбу затверджується Кабінетом Міністрів України.

## **12. Виробництво і контроль якості лікарських засобів за стандартами якості**

У світовій практиці одним з найважливіших документів, що визначає вимоги до виробництва і контролю якості лікарських засобів для людини і тварин, є «Правила виробництва лікарських засобів» - «Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)».

Вони спрямовані на забезпечення високого рівня якості та безпеки лікарських засобів і гарантування того, що лікарський засіб виготовлено відповідно до своєї формули (складу), не містить сторонніх включень, марковано належним чином, упаковано і зберігає свої властивості протягом усього терміну придатності.

Правила GMP встановлюють вимоги до системи управління якістю, контролю якості, персоналу, приміщень та обладнання, документації, виробництва продукції та проведення аналізів за

контрактами, рекламациями, порядку відкликання продукції і організації самоінспекцій.

### **13. Принципи управління якістю**

Виробник лікарських засобів повинен організувати їх виробництво так, щоб лікарські засоби гарантовано відповідали своєму призначенню і пропонованим до них вимогам і не створювали ризику для споживачів через порушення умов безпеки, якості або ефективності. Відповідальність за виконання цих вимог несуть керівники і всі працівники підприємства- виробника, а також постачальники і дистриб'ютори.

Для досягнення цієї мети на підприємстві на основі Правил GMP повинна бути створена система забезпечення якості, що включає в себе організацію контролю якості.

Слід документально оформити в повному обсязі вимоги до системи забезпечення якості та організувати контроль ефективності її функціонування. Всі ланки цієї системи слід укомплектувати кваліфікованим персоналом, забезпечити необхідними приміщеннями, обладнанням та ін. Відповідальність за функціонування системи покладається, в першу чергу, на керівників та уповноважених осіб.

Основні принципи забезпечення якості, Правил GMP і контролю якості взаємопов'язані і мають першорядне значення в організації виробництва лікарських засобів.

Забезпечення якості є комплексним завданням, вирішення якої вимагає реалізації всіх заходів, спрямованих на досягнення заданих вимог до якості лікарських засобів. Забезпечення якості ґрунтується на виконанні вимог Правил GMP та інших нормативних документів.

***Система забезпечення якості (система якості) при виробництві лікарських засобів повинна гарантувати наступне:***

I. Лікарські засоби розроблені з урахуванням вимог даного стандарту і вимог до роботи лабораторій.

II. На всі виробничі і контрольні операції розроблена документація відповідно до вимог цього стандарту.

III. Відповідальність і обов'язки всіх працівників чітко визначені.

IV. Передбачені заходи, що забезпечують виробництво, поставку та використання вихідних і пакувальних матеріалів, які відповідають заданим вимогам.

V. Контроль проміжної продукції та технологічного процесу (внутрішньовиробничий контроль), атестація (валідація) процесів і обладнання проводяться в необхідному обсязі.

VI. Виробництво і контроль готової продукції відповідають затвердженим інструкціям (методикам).

VII. Реалізація лікарських засобів до видачі Уповноваженою особою дозволу на випуск виключена. Уповноважена особа повинна підтвердити, що кожна серія продукції вироблена і перевірена відповідно до встановлених вимог.

VIII. Існуюча система заходів забезпечує рівень якості лікарських засобів при їх зберіганні, відвантаженні і подальшому обігу протягом всього терміну придатності.

IX. Порядок проведення самоінспекції і/або аудиту якості дозволяє регулярно оцінювати ефективність системи забезпечення якості.

### ***Вимоги до виробництва і контролю якості лікарських засобів***

I. Усі виробничі процеси повинні бути чітко регламентовані і періодично переглядатися з урахуванням накопиченого досвіду. Слід контролювати стабільність виробництва лікарських засобів із заданою якістю у відповідності зі специфікаціями на них.

II. Слід проводити атестацію (валідацію) критичних стадій процесів виробництва, в тому числі при внесенні суттєвих змін в технологічний процес.

III. Слід забезпечити всі необхідні умови для виконання вимог цього стандарту, в т.ч. включаючи наявність:

- a) навченого і атестованого персоналу;
- b) необхідних приміщень і площ;
- c) відповідного обладнання і системи обслуговування;

- d) матеріалів, засобів упаковки і маркування, які відповідають заданим вимогам;
- e) затверджених інструкцій і методик;
- f) необхідних умов зберігання і транспортування.

IV. Інструкції та методики повинні бути конкретними, викладені ясно і однозначно в письмовій формі.

V. Персонал повинен бути навчений правильному виконанню інструкцій.

VI. В процесі виробництва слід складати протоколи (заповнюються в рукописній формі і/або з використанням технічних засобів), які документально підтверджують фактичне проведення передбачених інструкціями технологічних стадій і отримання продукції необхідної якості в кількості, що відповідає встановленим нормам. Всі відхилення необхідно розслідувати і протоколювати в повному обсязі.

VII. Протоколи на серію, в т.ч. документацію по реалізації продукції, повинні давати можливість простежувати виготовлення кожної серії продукції і повинні зберігатися в повному обсязі в доступній формі.

VIII. Порядок реалізації (оптового продажу) продукції повинен зводити до мінімуму будь-який ризик для її якості.

IX. Слід організувати систему відкликання будь-якої серії продукції з продажу або поставки.

X. Рекламациї на якість продукції слід ретельно розглядати, а причини погіршення якості розслідувати з прийняттям відповідних заходів щодо їх запобігання.

Контроль якості включає в себе відбір проб, проведення випробувань (аналізів) і оформлення відповідної документації. Інструкції з організації, документування і видачі дозволу на випуск продукції повинні включати в себе проведення всіх необхідних випробувань і забороняти використання вихідної сировини і матеріалів і реалізацію готової продукції до підтвердження відповідності якості встановленим вимогам.

### ***Основні вимоги до контролю якості:***

I. Наявність необхідних приміщень і обладнання, навченого персоналу, затверджених методик по відбору проб, перевірці та проведенню випробувань вихідних і пакувальних матеріалів, проміжної, не розфасованої та готової продукції, контролю навколишнього середовища в разі потреби.

II. Проведення відбору проб вихідних і пакувальних матеріалів, проміжної, не розфасованої та готової продукції атестованим персоналом відповідно до методик, затверджених відділом контролю якості.

III. Проведення випробувань атестованими (валідованими) методами.

IV. Складання протоколів (заповнюваних рукописним способом і/або із застосуванням технічних засобів), що підтверджують фактичне проведення всіх необхідних відборів проб, перевірок і випробувань, а також реєстрацію будь-яких відхилень і розслідувань в повному обсязі.

V. Підтвердження того, що готова продукція містить активні інгредієнти за якісним і кількісним складом, що відповідають реєстраційному досьє, має необхідну чистоту, правильно упакована і маркована.

VI. Оформлення протоколів перевірки вихідної сировини і матеріалів, проміжної, не розфасованої та готової продукції, їх аналіз і порівняння зі специфікаціями. Оцінка продукції включає в себе вивчення всієї необхідної виробничої документації і аналіз відхилень від встановлених вимог.

VII. Отримання дозволу на продаж або постачання будь-якої серії продукції тільки після підтвердження Уповноваженою особою її відповідності реєстраційному досьє.

VIII. Збереження достатньої кількості зразків вихідних матеріалів і продукції для можливої перевірки в разі потреби. Зразки продукції слід зберігати в своїй остаточній упаковці, за винятком великих упаковок.

### ***Значення персоналу***

Організація і функціонування виробництва і системи забезпечення якості лікарських засобів залежать від персоналу. Підприємство повинно бути укомплектовано персоналом необхідної чисельності та кваліфікації. Посадові обов'язки кожного співробітника повинні бути оформлені документально і засвоєні кожним співробітником. Всі співробітники також повинні знати вимоги Правил GMP, що належать до сфери їх діяльності, і проходити початкове і повторне навчання в необхідному обсязі, в т.ч. за правилами особистої гігієни.

Персонал, який працює у виробництві лікарських засобів, повинен мати необхідну кваліфікацію та практичний досвід. Посадові обов'язки окремого співробітника не повинні бути занадто об'ємними і сприяти його надмірній завантаженості, що негативно впливає на якість продукції.

На підприємстві повинна бути чітка організаційна структура. Службові обов'язки керівних працівників повинні бути викладені в посадових інструкціях. Керівники повинні мати достатні повноваження для виконання своїх функцій. Їх повноваження можуть бути передані офіційно призначеним заступникам, що мають достатню кваліфікацію. Слід виключити дублювання відповідальності співробітників, пов'язаної з виконанням вимог Правил GMP.

### ***Приміщення та обладнання***

Місце розташування, проект, будівництво, монтаж, оснащення та обслуговування приміщень і обладнання повинні відповідати характеру виконуваних робіт. Планування приміщень і конструкція устаткування повинні мінімізувати ризик помилок, передбачати проведення ефективного прибирання та обслуговування з метою запобігання перехресного забруднення, появи пилу або бруду і, в загальному випадку, усунення будь-якого фактора, що погіршує якість продукції.

Ризик забруднення матеріалів і продукції, що створюється навколишнім середовищем виробничих приміщень (будівель),

повинен бути мінімальним за умови дотримання всіх заходів захисту. При експлуатації приміщень слід виконувати запобіжні заходи, при цьому проведення технічного обслуговування і ремонту не повинно мати шкідливого впливу на якість продукції. Прибирання та дезінфекція приміщень повинні виконуватися відповідно до письмових інструкцій. Освітлення, температурний режим, вологість і вентиляція повинні відповідати призначенню приміщення і не чинити прямого або непрямого негативного впливу на роботу обладнання та лікарські засоби під час їх виготовлення та зберігання. При проектуванні і експлуатації приміщень слід передбачити максимальний захист від проникнення в них комах або тварин. У приміщення не допускаються особи, які не мають права доступу в них. Виробничі, складські приміщення та приміщення контролю якості не повинні використовуватися для наскрізного проходу персоналу, який не працює в них.

Як правило, лабораторії контролю якості повинні бути відокремлені від виробничих приміщень. Це особливо важливо для лабораторій контролю біологічних, мікробіологічних препаратів або радіоізотопів, які також повинні бути відокремлені один від одного. Проект контрольних лабораторій повинен відповідати вимогам до виконуваних в них операцій. Площа лабораторій повинна бути достатньою для виключення змішування і перехресного забруднення, а також для зберігання зразків і протоколів. Для розміщення чутливих приладів, що потребують захисту від електромагнітних полів, вібрації, підвищеної вологості або інших зовнішніх факторів, можуть бути передбачені окремі приміщення. Особливі вимоги пред'являються до лабораторій, в яких проводяться роботи із зразками специфічних речовин, наприклад біологічними або радіоактивними матеріалами.

### *Документація*

Правильно складена документація є важливою частиною системи забезпечення якості. Чітке оформлення документації дозволяє запобігти помилкам, можливі при усному спілкуванні, і простежити всі етапи виробництва конкретної серії продукції. Специфікації,

промислові регламенти, інструкції, методики і протоколи серії продукції повинні бути оформлені належним чином і не повинні містити помилок.

### ***Види документів:***

специфікація (specification): документ, що містить вимоги до матеріалів і продуктів, які використовують або одержують при виробництві, що є основою для оцінки якості лікарських засобів; промисловий регламент, технологічна інструкція та інструкція по упаковці (manufacturing formulae, processing and packaging instructions): документи, що визначають всі використовувані вихідні матеріали і операції з виробництва та пакування продукції; інструкція, методика, процедура (procedure): документ, що містить вказівки щодо виконання окремих видів операцій (наприклад, з очищення, перевдягання, контролю навколишнього середовища, відбору проб, проведення випробувань, експлуатації обладнання); протокол на серію (record): документ, що відображає хід виробництва кожної серії продукції, в т.ч. дозвіл на її реалізацію, і всі фактори, що впливають на якість готової продукції.

### ***Виробництво***

Для отримання продукції необхідної якості технологічні операції слід виконувати згідно з промисловим регламентом і відповідними інструкціями, вимогами правил GMP, нормативних документів і реєстраційного досьє.

### ***Контроль якості***

Контроль якості пов'язаний з відбором проб, проведенням випробувань і перевірок на відповідність вимогам специфікацій, інструкцій та інших документів, з організацією роботи, документуванням і процедурами видачі дозволів на реалізацію. Мета контролю якості – не допустити до використання або реалізації матеріали або продукцію, що не відповідають вимогам якості. Служба контролю якості виконує дослідження, перевірки і бере участь в ухваленні будь-яких рішень, що стосуються якості продукції.

Основоположним принципом забезпечення контролю якості є незалежність відділу контролю якості (розділ 1).

На кожному підприємстві, що випускає лікарські засоби, повинен бути відділ контролю якості, незалежний від інших підрозділів. Керівник цього відділу повинен мати необхідний досвід і кваліфікацію. До відділу контролю якості відносяться одна або декілька контрольних лабораторій. Для виконання своїх функцій відділ повинен бути забезпечений усіма необхідними ресурсами.

На відділ покладаються також обов'язки по розробці, атестації (валідації), впровадження всіх інструкцій (методик) з контролю якості; зберігання контрольних зразків матеріалів і продукції; контролю правильності маркування упаковок з матеріалами і продукцією; забезпечення контролю стабільності продукції; участі в розслідуванні рекламацій, пов'язаних з якістю продукції тощо. Ці функції повинні виконуватися відповідно до затверджених інструкцій з оформленням протоколів (за необхідності).

При оцінці якості готової продукції слід розглядати всі супутні фактори, в т.ч. умови виробництва, результати внутрішньовиробничого контролю, аналіз виробничої документації (в т.ч. документації на упаковку), відповідність специфікаціям на готову продукцію і стан остаточної упаковки готової продукції.

Співробітники відділу контролю якості повинні мати доступ у виробничі зони для відбору проб і проведення аналізу.

Приміщення та обладнання контрольних лабораторій повинні відповідати загальним і спеціальним вимогам, що пред'являються до зон контролю якості.

Персонал, приміщення й обладнання лабораторій повинні відповідати виду та обсягу виробництва.

До документації з контролю якості відносяться:

- специфікації;
- методики відбору проб;
- методики і протоколи проведення випробувань (у т.ч. аналітичні

- операційні листи і / або лабораторні журнали); - аналітичні звіти і / або паспорта;
- результати контролю навколишнього середовища у виробничих приміщеннях;
- протоколи атестації (валідації) аналітичних методів;
- методики і протоколи калібрування (повірки) приладів і обслуговування апаратури.

Ця інформація завжди повинна бути готова до подання до відділу контролю якості. Документація з контролю якості, що відноситься до протоколів серій продукції, повинна зберігатися протягом одного року після закінчення терміну придатності серії. Для деяких даних (наприклад, результатів аналітичних випробувань, виходів готової продукції, параметрів навколишнього середовища і т.п.) доцільно зберігати протоколи у вигляді, що дозволяє оцінювати тенденції зміни параметрів. На додаток до протоколів серій продукції слід зберігати в доступному вигляді і іншу первинну інформацію (наприклад, лабораторні журнали і / або протоколи)

***Відбір проб повинен проводитися відповідно до затверджених інструкцій, що включають в себе:***

- методику відбору проб;
  - перелік обладнання;
  - кількість відібраних проб;
  - інструкції з розділення відібраної проби на частини (за необхідності);
  - тип і характеристики тари для відбору проб;
  - нанесення маркування на тару з відібраними пробами;
  - спеціальні запобіжні заходи, особливо щодо стерильних і небезпечних
  - речовин;
  - умови зберігання;
  - інструкції з очищення і зберігання обладнання для відбору проб.
- Відібрані контрольні зразки повинні представляти репрезентативну вибірку серії матеріалів або продукції.

Можливий відбір проб, що характеризують критичні стадії технологічного процесу (наприклад, його початок або закінчення).

На маркуванні тари з відібраними пробами повинні бути вказані її вміст, дати відбору проб і упаковки, з яких ці проби були відібрані.

Відібрані проби кожної серії готової продукції повинні зберігатися протягом одного року після закінчення терміну її придатності. Готова продукція повинна, як правило, зберігатися в своїй остаточній упаковці і в рекомендованих умовах. Контрольні зразки вихідної сировини (крім розчинників, газуватих речовин і води) повинні зберігатися не менше 2-х років після видачі дозволу на реалізацію продукції, якщо це допускається їх стабільністю. При меншому періоді стабільності, зазначеному у відповідній специфікації, час зберігання може бути скорочено. Кількість контрольних зразків вихідної сировини, матеріалів та продукції повинна бути достатньою для проведення їх повного повторного контролю.

Для проведення випробувань, аналітичні методики повинні бути атестовані (валідовані). Всі випробування, наведені в нормативній документації, повинні бути виконані відповідно до затверджених методик.

Отримані результати випробувань повинні оформлюватися документально з ретельною перевіркою всіх внесених даних. Всі розрахунки повинні ретельно перевірятися.

***Проведені випробування слід оформляти документально із зазначенням:***

- a) найменування матеріалу або продукції і дозованої форми;
- b) номери серії і найменування виробника та/або постачальника;
- c) посилання на відповідні специфікації і методики випробувань;
- d) результатів випробувань, в т.ч. спостереження, обчислення та посилання на всі паспорти аналізів;
- e) дати проведення випробувань;
- f) прізвищ та ініціалів осіб, які проводили випробування;
- g) прізвищ та ініціалів осіб, які підтверджували проведення випробувань і результати обчислень;

h) однозначного висновку про видачу дозволу або відхилення продукції (або іншого рішення про статус продукції), дати і підпису відповідальної особи.

Всі операції щодо внутрішньовиробничого контролю, в т.ч. операції, що виконуються особами, які безпосередньо працюють у виробничих зонах, повинні проводитися відповідно до методик, затверджених відділом контролю якості, а їх результати оформлюватися документально.

Особливу увагу слід приділяти якості лабораторних реактивів, мірного лабораторного посуду та титрованих розчинів, стандартних зразків і поживних середовищ. Вони повинні готуватися відповідно до письмових інструкцій.

Реактиви, призначені для тривалого використання, повинні мати маркування із зазначенням дати приготування і підписами виконавців. На етикетці має бути вказаний термін придатності нестабільних реактивів, живильних середовищ і специфічні умови їх зберігання. Для розчинів, що титрують слід вказувати дату останнього встановлення титру і відповідний поправковий коефіцієнт.

При необхідності на тарі слід вказувати дату одержання кожної речовини, що використовується для проведення випробувань (наприклад, реактивів і стандартних зразків), з відповідними інструкціями щодо їх використання та зберігання. У деяких випадках після одержання або перед використанням реактиву може виникнути необхідність проведення його випробування на справжність і / або іншого випробування.

Тварин, які використовуються для контролю компонентів, матеріалів або продукції, слід, при необхідності, поміщати в карантин перед роботою з ними. Догляд і контроль за тваринами повинні бути організовані так, щоб забезпечити їх придатність до використання за призначенням. Тварини повинні бути марковані, історії роботи з ними повинні бути оформлені документально.

## ***Робота за контрактами на виробництво продукції та проведення аналізів***

Щоб уникнути різночитань, здатних призвести до погіршення якості продукції або виконання робіт, слід ретельно складати, узгоджувати і контролювати виконання контрактів на виробництво продукції і проведення аналізів. Контракт між замовником і виконавцем має бути складений у письмовій формі із зазначенням чітко визначених обов'язків кожної зі сторін. Контракт повинен встановлювати порядок дій і відповідальність Уповноваженої особи за видачу дозволу на реалізацію кожної серії продукції.

## ***Рекламації та відгук товарів***

Всі рекламації і інформація, що стосуються продукції з передбачуваними порушеннями якості, повинні бути ретельно проаналізовані відповідно до інструкцій.

***На підприємстві повинна бути створена система швидкого і ефективного відкликання з ринку продукції з явними або передбачуваними порушеннями якості в наступних випадках:***

- a) продукція виявилася небезпечною при звичайних умовах застосування;
- b) продукція терапевтично неефективна;
- c) за якісним і кількісним складом продукція не відповідає складу, зазначеному в реєстраційному досьє;
- d) контроль готового лікарського засобу та/або інгредієнтів, контроль проміжних стадій виробничого процесу не проводився або не виконувалися вимоги або зобов'язання, пов'язані з умовами видачі дозволу на виробництво лікарських засобів;
- e) при інших непередбачених обставин.

## ***Самоінспекція***

Самоінспекція повинна проводитися з метою перевірки виконання підприємством вимог правил GMP і прийняття необхідних заходів щодо усунення недоліків. Самоінспекція повинна проводитися незалежно і ретельно спеціально призначеною особою (особами) зі

штату підприємства. Корисно проводити незалежний аудит експертами сторонніх організацій.

Результати проведення самоінспекцій повинні бути оформлені документально. Протоколи, складені за результатами проведення самоінспекції, повинні включати в себе всю отриману інформацію і необхідні коригувальні дії (за необхідності). Дії, що приймаються за результатами самоінспекції, слід оформляти документально.

### **Перелік питань для підсумкового контролю**

1. Сутність основних належних практик: GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL.
2. Концепція і принципи належної практики дистрибуції (GDP). Сфера застосування.
3. Концепція належної аптечної практики (GPP). Сфера застосування.
4. Концепція належної лабораторної практики GLP та її принципи. Сфера застосування GLP.
5. Основні положення і вимоги GMP до системи управління якістю, контролю якості, персоналу, приміщень і устаткування, документації, виробництва продукції і проведення аналізів за контрактами, рекламаціями, до порядку відгуку продукції і організації самоінспекцій.
6. Елементи системи забезпечення і контролю якості лікарських засобів згідно з GMP.
7. Основні вимоги Правил GMP до системи забезпечення і контролю якості. Валідація фармацевтичного виробництва згідно з GMP. 66
8. Визначення поняття «стабільність лікарського засобу».
9. Вимоги до умов зберігання різних груп лікарських засобів.
10. Умови зберігання і терміни придатності лікарських засобів, що виготовляються в аптеках.
11. Концепція належної практики для національних лабораторій контролю якості лікарських засобів – GPCL та її принципи. Сфера застосування GPCL.

12. Правила GPCL, що стосуються планування, проведення документального оформлення і правильної оцінки результатів, отриманих в ході лабораторних досліджень лікарських засобів.
13. Взаємозв'язок всіх видів належних практик в системі забезпечення якості ЛЗ.
14. Аналітичні можливості методі ІЧ-спектроскопії в фармацевтичному аналізі.
15. Аналітичні можливості методу спектрофотометрії в УФ та видимій ділянці спектру в фармацевтичному аналізі.
16. Аналітичні можливості методів рефрактометрії та поляриметрії в фармацевтичному аналізі.
17. Аналітичні можливості методу потенціометрії та її застосування в контролі якості лікарських засобів.
18. Аналітичні можливості та застосування в фармацевтичному аналізі хроматографічних методів.
19. Особливості використання та обмеження люмінесцентного методу в застосуванні до контролю якості лікарських засобів.
20. Титриметричний метод в контролі якості лікарських засобів.
21. Особливості використання титриметрії в неводних розчинах в фармацевтичному аналізі.
22. Методи атомної спектроскопії (ААС, АЕС, полумнева фотометрія) у фармацевтичному аналізі.

### **Список рекомендованої літератури**

1. Захарія О. М., Чеботарьов О. М., Щербакова Т. М. Основи стандартизації та сертифікації : навчальний посібник. Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2014. 104 с.
2. Чеботарьов О. М., Снігур Д. В. Метрологічні основи хімічного аналізу : підручник. Одеса : Одес. нац. ун-т ім. І. І. Мечникова, 2019. 229 с. ISBN 978-617-689-326-4

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. Фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-ге вид. Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. Фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-ге вид. Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
5. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. Фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-ге вид. Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
6. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР.  
Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр>
7. Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі : Наказ МОЗ України від 29 вересня 2014 року № 677.  
Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>
8. Про затвердження Порядку проведення галузевої атестації лабораторій з контролю якості та безпеки лікарських засобів: Наказ МОЗ України від 14.01.2004 № 10.  
Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0130-04>
9. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики: Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690.  
Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09>
10. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики : Наказ МОЗ України від 27.12.2012 № 1130.  
Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>
11. Про затвердження Порядку проведення сертифікації підприємств, які здійснюють оптову реалізацію (дистрибуцію) лікарських засобів : Наказ МОЗ України від 23.08.2005 № 421.  
Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1013-05>

12. Настанова 42-4.0-2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : офіц. вид. / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова [та ін.]. Вид. офіційне. К. : МОЗ України, 2016. 357 с.
13. Настанова 42-4.1:2011. Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці : офіц. вид. Київ, МОЗ України, 2016. 16 с.  
Режим доступу: <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/1381232>
14. Настанова 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 35 с.  
Режим доступу: <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42422011.pdf>
15. Настанова 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 30 с.  
Режим доступу : <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42432011.pdf>
16. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підгрунття клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ICH M3(R2)). - Вид. офіц. К.: МОЗ України, 2014. 54 с.  
Режим доступу: [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20140919\\_0661\\_dod.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20140919_0661_dod.pdf)
17. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 33 с.  
Режим доступу : <http://www.koleso-to.narod.ru/quolity/farmrazrab.pdf>
18. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Лікарські засоби. Валідація процесів : офіц. вид. Київ, МОЗ України, 2016. 31 с.  
Режим доступу : <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/1381232>
19. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Лікарські засоби. Валідація процесів : офіц. вид. Київ, МОЗ України, 2016. - 31 с.  
Режим доступу : [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20160729\\_0802dod.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20160729_0802dod.pdf)

20. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції : офіц. вид. Київ, МОЗ України, 2014. 41 с.  
Режим доступу : [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20140822\\_0593\\_dod1.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20140822_0593_dod1.pdf)
21. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. Лікарські засоби. Належна практика зберігання : офіц. вид. Київ, МОЗ України, 2011. 26 с.  
Режим доступу : <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/1381232>
22. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : офіц. вид. - Київ, МОЗ України, 2014. 62 с.  
Режим доступу : [http://moz.gov.ua/docfiles/dod396\\_2014.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dod396_2014.pdf)
23. Належні практики у фармації: практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / Н. І. Гудзь, С. Б. Білоус, Т. Г. Калинюк, К. І. Сметаніна; за ред.. Т. Г. Калинюка. Вінниця: Нова книга, 2013.- 368 с.

*Навчальне видання*

# **СИСТЕМА ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

**ЕЛЕКТРОННИЙ МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК**

до курсів

«Стандартизація та контроль якості лікарських препаратів»  
та «Стандартизація та сертифікація лікарських засобів»  
для студентів факультету хімії та фармацевції

**Електронне практичне видання**

***Укладачі:***

**Снігур Денис Васильович**

**Хома Руслан Євгенійович**

**Жуковецька Олена Михайлівна**

*В авторській редакції*

Затвердж. авт. 11.12.2023. Шрифт Times New Roman.  
Системні вимоги: операційна система сумісна з програмним  
забезпеченням для читання файлів формату PDF.  
Обсяг 1 МБ. Зам. № 2717.

**Видавець і виготовлювач**

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4215 від 22.11.2011 р.  
65082, м. Одеса, вул. Єлісаветинська, 12, Україна  
Тел.: (048) 723 28 39, e-mail: druk@onu.edu.ua