

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ

НАЛЕЖНІ ПРАКТИКИ У ФАРМАЦІЇ

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ ПОСІБНИК
для студентів 5 курсу (Модуль 1, X семестр)
фармацевтичних факультетів,
спеціальність «Фармація»

**Запоріжжя
2017**

УДК 615.014 (075.8)

Н 23

*Затверджено Центральною методичною радою
Запорізького державного медичного університету
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол №2 від 30.11.2017 р.).*

Автори:

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

Рецензенти:

Є.Г. Книш, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління та економіки фармації, медичного і фармацевтичного правознавства Запорізького державного медичного університету;

В.В. Гладішев, доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

Належні практики у фармації : навч.-метод. посібник для
Н 23 студентів V курсу (Модуль 1, X семестр) фармац. факультетів спеціальності «Фармація» / Л. Г. Черковська, М. О. Авраменко, О. В. Кривошей [та ін.]. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. – 71 с.

Пропонований навчально-методичний посібник створено з метою надати допомогу студентам V курсу фармацевтичних факультетів в опануванні знань і умінь з дисципліни «Належні практики у фармації».

Видання містить базовий теоретичний матеріал по кожній розглянутій темі, перелік питань для самопідготовки, зміст практичної частини та плани проведення занять.

УДК 615.014 (075.8)

© Черковська Л.Г., Авраменко М.О., Кривошей О.В., Ткаченко Г.І., 2017

© Запорізький державний медичний університет, 2017

ВСТУП

Мета та завдання дисципліни

Відповідність міжнародним стандартам у фармацевтичній галузі - це вимога сучасності. Правила належних практик були розроблені спеціально для стандартизації наукового пошуку, клінічних досліджень біологічно активних речовин, фармацевтичного виробництва, дистрибуції, зберігання лікарських засобів і використовуються лише в цій галузі. Вони є обов'язковими в більшості країн світу і регламентують усі без винятку сторони діяльності підприємств, організацій, які можуть вплинути на якість лікарських засобів.

Тому в Україні є досить актуальною проблема підготовки фахівців, які готові до роботи в умовах фармацевтичного виробництва, адаптованого до вимог міжнародних стандартів.

Мета дисципліни «Належні практики у фармації»: ознайомити студентів з юридичною та змістовною базою правил GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP та ін., спрямованих на забезпечення якості і конкурентоспроможності вітчизняних лікарських засобів; навчити визначати основні завдання всіх учасників фармацевтичного ринку при доклінічних і клінічних випробуваннях, виготовленні, зберіганні і транспортуванні фармацевтичних матеріалів і лікарських засобів.

Вивчення дисципліни передбачає формування у студентів розуміння основних завдань належних практик в широкому аспекті: гарантія послідовного виробництва і контроль продуктів за стандартами якості, які відповідають їх використанню і вимогам реєстраційного досьє; надійність, безпека і ефективність фармацевтичної продукції протягом терміну зберігання з урахуванням її призначення та використання; забезпечення відповідності фармацевтичних підприємств основним вимогам, в яких максимально враховані фактори, що впливають на якість готового продукту (будівлі та приміщення, персонал, організація і ведення технологічного процесу, документація процесу виробництва, контроль якості фармацевтичного продукту та ін.).

Тематичний план практичних занять

№ з/п	Назва теми	К-ть годин
МОДУЛЬ 1. Змістовий модуль 1		
	Належні практики у фармації (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL). GLP – складова частина системи забезпечення якості лікарських засобів.	3
	GMP. Виробництво і контроль якості лікарських засобів за стандартами якості. Основні положення і вимоги.	3
	Забезпечення належних умов зберігання фармацевтичної продукції за категоріями зберігання. GSP. Основні аспекти, що забезпечують стабільність лікарських засобів	3
	Підсумковий модульний контроль.	3
РАЗОМ:		12

Тематичний план лекцій

№ з/п	Назва теми	К-ть годин
1.	Міжнародні стандарти, що регламентують якість лікарських засобів. Концепція належних практик у фармації (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL)	2
2.	GLP – складова частина системи забезпечення якості лікарських засобів.	2
3.	Належна виробнича практика – GMP. Основні правила досягнення надійної якості лікарських засобів.	2
4.	Забезпечення належних умов зберігання фармацевтичної продукції за категоріями зберігання. GSP.	2

Самостійна робота

№ з/п	Назва теми	К-ть годин
1.	Взаємозв'язок всіх видів належних практик в системі забезпечення якості лікарських засобів Основні документи, що супроводжують впровадження правил належних практик у фармації Аналітичний листок. Висновки щодо якості зразка лікарського засобу.	3
2.	Належна лабораторна практика. Основні напрями та етапи доклінічних випробувань лікарських засобів.	2
3.	Юридична та змістовна база правил Належної виробничої практики GMP. Виробництво і контроль якості лікарських засобів за стандартами якості. Управління якістю, вимоги до персоналу, обладнання. Організація і ведення технологічного процесу, документація, контроль процесу виробництва, контроль якості готового продукту.	2
4.	Забезпечення належних умов зберігання фармацевтичної продукції за категоріями зберігання. GSP. Основні аспекти, що забезпечують стабільність лікарських засобів. Стабільність як фактор якості лікарських засобів. Фізичні та хімічні процеси, що відбуваються при зберіганні лікарських засобів.	2
5.	Належна практика для національних лабораторій контролю якості лікарських засобів GPCL. Основні принципи організації стандарту GPCL.	1
РАЗОМ		10

МОДУЛЬ 1. Належні практики у фармації

Змістовий модуль 1. Належні практики у фармації (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP). Аналітичне забезпечення якості лікарських засобів відповідно до вимог міжнародних стандартів.

ЗАНЯТТЯ № 1

Тема: Належні практики у фармації (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL). GLP – складова частина системи забезпечення якості лікарських засобів.

Навчальний час: 2 години

Навчальна мета: Вивчити сукупність різних належних практик GXP. Аналітичне забезпечення якості лікарських засобів відповідно до вимог міжнародних стандартів. GLP як складова частина системи забезпечення якості лікарських засобів

Студент повинен знати:

1. Основні належні практики: GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP.
2. Значення кожної належної практики у забезпеченні якості лікарських засобів.
3. Взаємозв'язок всіх видів належних практик в системі забезпечення якості лікарських засобів.
4. GLP - складова частина системи забезпечення якості ЛЗ.
5. Сфера застосування GLP.
6. GLP в Україні.
7. Аналітичний листок.
8. Висновки щодо якості зразка лікарського засобу.

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Забезпечення якості в сфері обігу лікарських засобів

У більшості країн 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. Керівництва з належної лабораторної практики (GLP) і належної клінічної практики (GCP) встановлюють 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 дотриманням 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.

Правила взаємозалежні 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 в 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.

Нагадаємо найважливіші з цих відмінностей:

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 пропонувані 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 приходить 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 вибрати 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 зкоригувати призначення тощо.

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

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 індустріальних 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.

Сфера використання

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.

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:

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.

Державний контроль якості ЛЗ

Поняття «державний контроль якості та безпеки лікарських засобів» відоме в усіх країнах з розвинутою 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.

Органи державного контролю

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.

Основні питання, які необхідно розібрати

1. Належні практики у фармації, концепція GXP.
2. Сертифікація ЛЗ.
3. Відмінність ЛЗ від звичайної продукції споживання населення.
4. Концепція належної лабораторної практики GLP та її принципи.
5. Сфера застосування GLP.
6. GLP в Україні.

План і організаційна структура заняття

1. Організаційні питання – 10 хв.
2. Контроль і корекція початкового рівня знань:
 - 2.1. Тестовий контроль знань - 45 хв.
 - 2.2. Самостійна робота – 25 хв.
3. Перевірка протоколів та кінцевий контроль знань – 10 хв.

Практична робота

Кожен студент реферує в зошит для протоколів короткі характеристики належних практик у фармації (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP).

ЗАНЯТТЯ № 2

Тема: GMP. Виробництво і контроль якості лікарських засобів за стандартами якості. Основні положення і вимоги.

Навчальний час: 2 години

Навчальна мета. Вивчити основні положення і вимоги Правил GMP. Освоїти принципи виробництва і контролю якості лікарських засобів відповідно до стандартів якості.

Студент повинен знати:

1. Основні положення та вимоги GMP до системи управління якістю, контролю якості, персоналу, приміщень та обладнання, документації, виробництва продукції та проведення аналізів за контрактами, реєстраціями, порядком відкликання продукції і організації самоінспекцій.
2. Елементи системи забезпечення і контролю якості ЛЗ згідно з GMP.
3. Основні вимоги, що пред'являються Правилами GMP до системи забезпечення і контролю якості.
4. Валідацію фармацевтичного виробництва згідно з GMP.
5. Порядок проведення самоінспекції на підприємствах.

Студент повинен вміти:

1. Давати характеристику системи забезпечення якості відповідно до Правил GMP.
2. Складати схему управління якістю на підприємствах фармацевтичного виробництва згідно з GMP.
3. Здійснювати контроль якості лікарських засобів за допомогою хімічних та фізико-хімічних методів аналізу.

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

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.

1. УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ

Принципи

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

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

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 проведення випробувань вихідних і пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, контролю навколишнього середовища в разі потреби.

II. Проведення відбору проб вихідних і пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої 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, нерозфасованої 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.

2. ПЕРСОНАЛ

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.

3. 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.

Зони контролю якості

Як правило, лабораторії контролю якості повинні бути відокремлені від виробничих приміщень. Це особливо важливо для лабораторій контролю біологічних, мікробіологічних препаратів або радіоіотопів, 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 полей, 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.

4. 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.

5. ВИРОБНИЦТВО

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

6. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Принципи

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).

Загальні положення

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.

Організація роботи контрольних лабораторій

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.

Документація

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

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.

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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

Основні питання, які необхідно розібрати:

1. Роль міжнародних стандартів для фармацевтичної промисловості України. Офіційні керівництва GMP.

2. Основні положення і вимоги GMP, що стосуються наступних розділів:

- управління якістю;
- персонал;
- приміщення й обладнання;
- документація;
- виробництво;
- контроль якості;
- робота за контрактами на виробництво продукції й проведення

аналізів;

- рекламачії та відгук продукції;
- самоінспекція.

3. Концепція забезпечення якості в області лікарських засобів. Призначення системи забезпечення якості. GMP як складова частина забезпечення якості.

4. Контроль якості. Завдання контролю якості. Вимоги, що пред'являються до відділу контролю якості (ВКЯ).

5. Роль валідації методик, процесів, обладнання та діяльності в системі GMP.

6. Особливості впровадження стандартів GMP в Україні.

7. GMP і система ліцензування виробництва лікарських засобів.

План і організаційна структура заняття:

1. Організаційні питання – 5 хв.

2. Контроль і корекція початкового рівня знань:

2.1. Тестовий контроль знань – 40 хв.

2.2. Усне опитування – 20 хв.

3. Виконання практичної роботи – 20 хв.

4. Перевірка оформлення протоколів – 5 хв.

Практична робота:

Кожен студент знайомиться з основними положеннями і вимогами Правил GMP і коротко реферує їх у зошит для протоколів.

ЗАНЯТТЯ №3

Тема: Забезпечення належних умов зберігання фармацевтичної продукції за категоріями зберігання. GSP. Основні аспекти, що забезпечують стабільність лікарських засобів.

Навчальний час: 2 години

Навчальна мета. Вивчити належні умови зберігання фармацевтичної продукції в залежності від категорій зберігання. Освоїти основні аспекти, що забезпечують стабільність лікарських засобів.

Студент повинен знати:

- визначення поняття «стабільність лікарського засобу»;
- вимоги до умов зберігання різних груп ЛР («Інструкції по організації зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення», затверджена наказом МОЗ України №44 від 16 березня 1993 р.);
- умови зберігання і терміни придатності лікарських засобів, що виготовляються в аптеках (Додаток до наказу №214 від 16 липня 1997 р. «Про контроль якості лікарських засобів, що виготовляються в аптеках»);
- вплив хімічного складу пакувального матеріалу на стабільність ЛЗ;
- порядок визначення стабільності та встановлення термінів придатності лікарських засобів.

Студент повинен вміти:

1. Охарактеризувати і навести конкретні приклади хімічних процесів, що відбуваються при зберіганні ЛЗ (гідроліз, реакції окиснення-відновлення, декарбоксілювання, фотохімічна деструкція, ізомеризація).
2. Охарактеризувати порядок проведення випробувань стабільності і встановлення термінів придатності лікарських засобів.

ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

СТАБІЛЬНІСТЬ ТА ТЕРМІНИ ЗБЕРІГАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Стабільність як фактор якості лікарських засобів

Стабільність (стійкість) ЛЗ і його якість тісно пов'язані між собою. Дослідження стабільності ЛЗ в залежності від різних факторів, встановлення термінів придатності ЛЗ - одна з найважливіших проблем, рішенням якої займаються фахівці різних областей фармації, в тому числі фармацевтичної хімії.

Критерієм стабільності служить збереження якості ЛЗ. Зниження кількісного вмісту фармакологічно активної речовини в ЛЗ підтверджує його нестабільність.

Цей процес характеризується константою швидкості розкладання ЛР. Зменшення кількісного вмісту не повинно супроводжуватися утворенням токсичних продуктів або зміною фізико-хімічних властивостей ЛЗ. Як правило, зменшення вмісту ЛР на 10 % не повинно відбуватися протягом 3-4 років в готових лікарських засобах і протягом 3 місяців в ЛЗ, виготовлених в умовах аптеки.

Під *терміном придатності* лікарських засобів розуміють період часу, протягом якого вони повинні повністю зберігати свою терапевтичну активність, нешкідливість і за рівнем якісних і кількісних характеристик відповідати вимогам ДФ або ФС (ФСП), відповідно до яких були випущені і зберігалися в умовах, передбачених зазначеними статтями.

Після закінчення терміну придатності ЛЗ не може бути використано без переконтролю якості і відповідної зміни встановленого терміну придатності. Існує певний взаємозв'язок між поняттями «термін придатності» і «стабільність», яке обумовлює якість ЛЗ (його стійкість).

Розкладання ЛР можна встановити за зовнішнім виглядом. Проте утворення продуктів розкладання не завжди супроводжується помітним зниженням фармакологічної активності. Це пояснюється тим, що зовнішні зміни можуть бути викликані розкладанням незначної кількості ЛР з утворенням нетоксичних або індиферентних продуктів розкладання. Нормативна документація допускає певну кількість таких домішок в ЛР. Іноді зовнішній вигляд ЛЗ не змінюється, а при хімічному дослідженні виявляються домішки продуктів розкладання, що відрізняються токсичністю

або іншою спрямованістю фармакологічної дії. Контроль наявності таких домішок суворо регламентується АНД.

Фізичні та хімічні процеси, що відбуваються при зберіганні лікарських засобів

Стабільність — одна з найважливіших характеристик лікарського засобу. Підприємство фармацевтичної промисловості має гарантувати вміст терапевтичної дози ЛР в ЛЗ протягом певного терміну. Це відображають у ФС або ФСП.

Питанням стабільності ЛЗ почали приділяти увагу вже в ті роки, коли налагоджувалося їх перше промислове виробництво. Проте підхід до цієї проблеми був чисто емпіричний. Оцінка якості здійснювалася за зміною смаку, кольору, консистенції, утворенню осаду і т.д. Лише в останні десятиліття дослідження стабільності поставлено на наукову основу. Цьому сприяли розвиток фундаментальних досліджень в галузі хімії, біології, фізики, створення нових високочутливих методів фізико-хімічного аналізу, успіхи фармацевтичної науки.

Підвищення стабільності може бути досягнуто на основі дослідження механізму хімічних процесів, що відбуваються при зберіганні ЛЗ, і створення способів інгібування цих процесів. Вирішення цих завдань можливо лише за допомогою сучасних методів аналізу ЛР в присутності продуктів їх розкладу. Результати досліджень повинні враховуватися при відпрацюванні технології отримання ЛР та розробки НД.

Процеси, що відбуваються при зберіганні ЛЗ, можуть призвести до зміни їх хімічного складу і фізичних властивостей (утворення осаду, зміни забарвлення або агрегатного стану). Ці процеси призводять до поступової втрати фармакологічної активності або до утворення домішок, що змінюють спрямованість фармакологічної дії.

З фізичних факторів на стабільність ліків найбільше впливають температура, світло і вологість.

В першу чергу на стабільність ЛЗ впливає температурний режим. Відомо, що з підвищенням температури різко зростає швидкість хімічних реакцій. Навіть якщо взяти температурний коефіцієнт 2, то швидкість реакції при нагріванні реагуючих речовин від 20 до 100 °С зросте у 256 разів. З цього випливає необхідність встановлення оптимальних температурних умов для зберігання тих чи інших ЛР і ЛЗ.

Зниження температури порізному впливає на ЛЗ. Так, ампульовані розчини, що містять 0,1% адреналіну гідрохлориду, 25-40% глюкози,

25% магнію сульфату, 10% кальцію хлориду, 5% ефедрину гідрохлориду, зберігають свої якості при зниженні температури навіть до $-43\text{ }^{\circ}\text{C}$. В той же час бактерійні та деякі інші ЛЗ розкладаються при температурі нижче $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, а розчини деяких антибіотиків (канаміцину сульфату, еритроміцину та ін.) руйнуються протягом декількох днів при температурі від 6 до $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Світло також по-різному впливає на ЛР. Зазвичай вплив світла прискорює розкладання. Сухі кристалічні речовини більш стійкі до світла, ніж розчини. Гігроскопічні речовини після розчинення у кристалізаційній воді підвищують світлочутливість. Вплив світла посилюється в присутності каталізаторів, які активізують хімічні процеси. Фотокаталітичні процеси відбуваються в кристалічних речовинах тільки в поверхневому шарі. При зберіганні на світлі деяких ЛЗ, особливо що відносяться до фенолів, амінів, сульфаніламідів, відбувається зміна забарвлення, форми кристалів. Інші на світлі зберігаються краще, ніж у темряві. ЛЗ, що містять солі заліза(II), стабільні і підвищують стійкість до світла інших ЛР.

Вологість повітря — один з факторів, що активно знижують стабільність ЛЗ. Знижена вологість повітря, підвищена температура зменшують вміст кристалізаційної води в ЛР. Це приводить до зростання концентрації ЛР, а також до змін фізичних властивостей (форми кристалів, розчинності тощо). Підвищена вологість повітря впливає на фізичні властивості гігроскопічних ЛР. В результаті можуть змінитися зовнішній вигляд, забарвлення, концентрація ЛР. Внаслідок цих процесів утворюються продукти розкладання і знижується фармакологічна активність.

Хімічні процеси, що відбуваються при зберіганні ЛЗ, складні і різноманітні. Вони тісно пов'язані з впливом фізичних факторів (температури, світла, вологості). Знання механізму і швидкості протікання цих процесів дає можливість усувати або сповільнювати хід хімічних реакцій, а отже, підвищувати стабільність ЛР. Гідроліз, реакції окиснення-відновлення, декарбоксілювання, фотохімічна деструкція, ізомеризація - такий далеко не повний перелік хімічних процесів, які можуть відбуватися при зберіганні ЛЗ.

Гідроліз — хімічний процес, що найбільш часто відбувається при зберіганні ЛР, похідних складних ефірів, амідів, лактонів, лактамів, імідів, уретанів, уреїдів і інших класів хімічних сполук. Деякі ЛР гідролізуються навіть в кристалічному вигляді, особливо при підвищеній температурі і вологості повітря. Значно активізується процес гідролізу в присутності слідів солей металів (міді, цинку, заліза тощо).

Найбільш істотно на швидкість гідролізу ЛР в розчинах впливають розчинники і рН середовища. Зазвичай розчинником є вода. Для приготування розчинів ЛР, практично нерозчинних у воді, використовують рослинні олії. Розчинниками можуть також бути пропіленгліколь, диметилсульфоксид, поліетиленоксид-400, етилолеат, бензилбензоат. Константа швидкості гідролізу при використанні цих розчинників, наприклад пропіленгліколю в поєднанні з водою, помітно знижується.

Інгібують процес гідролізу, діючи розчинами хлористоводневої кислоти, буферними розчинами або розчинами лугів. Вибір стабілізатора залежить від хімічних властивостей ЛР. Константа швидкості гідролізу залежить від рН розчину. Можна встановити інтервал значень рН середовища, при якому константа швидкості реакції має мінімальне значення. Константа швидкості гідролізу залежить також від іонної сили розчину, діелектричної постійної. Тому в якості стабілізатора використовують хлорид натрію та інші солі.

Вибір оптимальних інтервалів значень рН середовища та інших параметрів, що впливають на константу швидкості реакції, має дуже велике значення для збільшення терміну придатності багатьох розчинів ЛР, особливо застосовуваних для ін'єкцій. В ЛЗ роль катализаторів можуть виконувати як іони Гідрогену, так і гідроксид-іони, тобто рН середовища має не тільки стабілізуючий, але і каталітичний вплив. Для кожного ЛЗ оптимальні умови зберігання встановлюють експериментально, відповідно до вимог ОСТ.

На процес гідролізу ЛР інгібуюче впливає додавання поверхнево-активних речовин (ПАР). Особливо ефективні аніоноактивна ПАР — лаурилсульфат натрію, катіоноактивна ПАР — цетилтриметиламоній бромід. Вони в 10-20 разів підвищують гідролітичну стійкість ряду складних ефірів.

Окиснення - процес, що є однією з причин розкладання ЛР. Деякі з них (похідні фенолів) окиснюються, перебуваючи в кристалічному стані. Процес окиснення помітно активізується при розчиненні. Особливо легко окиснюються ЛР, що проявляють активні відновлювальні властивості (альдегіди, гідразиди, похідні фенотіазину та ін). Ознаки окиснення — зміна забарвлення ЛР або його розчину, поява опалесценції.

Основним фактором, що викликає окиснення, є кисень, що міститься в повітрі. Процес окиснення помітно активізується при підвищеній температурі і вологості, ультрафіолетовому опроміненні. Процес окиснення катализують різні домішки. Особливо велика роль навіть невеликих

кількостей домішок важких металів, зокрема заліза(III), міді(II), плюмбуму, ніколу тощо. Часто процесу окиснення передують процес гідролізу (сульфацил-натрію) чи, навпаки, гідролітичне розкладання відбувається після окислювального процесу (аскорбінова кислота).

Система заходів, спрямованих на запобігання окисненню ЛР, зводиться, перш за все, до зменшення впливу атмосферного кисню або максимального видалення домішок, що каталізують процес окиснення. Використовуючи окисники, можна змоделювати процес окиснення. Якщо потім порівняти отримані продукти окиснення стандартного зразка і продукти розкладання ЛР, то можна зробити висновок щодо механізму процесу окиснення. Це дозволяє вирішувати питання про шляхи стабілізації, так як стануть відомі фактори, що впливають на швидкість реакції окиснення.

При зберіганні ЛР можуть відбуватися *процеси ізомеризації*. Реакції рацемізації (утворення рацематів) є причиною значного зниження фармакологічної дії ЛЗ, що мають оптичну активність. Оптичні ізомери відрізняються один від одного за фармакологічною активністю іноді в кілька разів. Наприклад, лівообертальний оптичний ізомер адреналіну в 15-20 разів активніше правообертального. Тому в медичній практиці застосовують *l*-ізомер. У розчині адреналіну поступово відбувається процес рацемізації - утворення суміші обох ізомерів. Цей процес супроводжується помітним зниженням активності ЛР.

Вплив умов одержання та ступеня чистоти на стабільність лікарських засобів

Фізичні фактори та хімічні процеси можуть впливати на стабільність ЛЗ, починаючи з моменту їх отримання і до прийому хворим.

Стабільність ЛЗ багато в чому залежить від дотримання умов технологічного процесу. При цьому важлива роль належить ступеню чистоти вихідних продуктів синтезу, розчинників, технічного стану апаратури, дотримання вимог регламенту виробництва з очищення проміжних продуктів синтезу, а також якості вихідних речовин, використовуваних для отримання ЛЗ. Ці фактори можуть викликати побічні хімічні реакції, призвести до утворення речовин, що порушують потрібну ступінь чистоти і стабільність кінцевого продукту.

При отриманні ЛР стабільність залежить не тільки від їх хімічних, але і від фізичних властивостей. Наприклад, в залежності від умов кристалізації можуть змінюватися розмір кристалів, ступінь їх зростання, оформлення граней і т.д. Фізичні властивості кристалів, в свою чергу, впливають на

гігроскопічність, хімічну активність, а отже, і на стабільність ЛР. Форма кристалів залежить від природи, ступеня чистоти розчинника, температурних умов і тривалості процесу кристалізації, наявності супутних речовин. Ці чинники (особливо природа розчинника) впливають, наприклад, на процес утворення поліморфних форм ЛР.

На фізичні і хімічні властивості ЛР істотно впливає дія механічних сил. Вивченням цих властивостей при таких процесах, як подрібнення, пресування, ультразвукова обробка, криоліз та ін., займається механохімія. Механічні впливи можуть викликати порушення структури ЛР, розрив хімічних зв'язків і відповідно зміну реакційної здатності. Особливо істотно змінюються фізико-хімічні властивості кристалічних речовин. В них з'являються точкові дефекти, зменшуються розміри кристалів, змінюється структура, аж до повної аморфізації, утворюються поліморфні модифікації або відбуваються їх взаємні перетворення (барбітурати, стрептоцид, левоміцетину пальмітат). При механічному подрібненні часто може відбуватися гідролітичний розклад (кислота ацетилсаліцилова, *n*-аміносаліцилова та ін).

Для деяких груп ЛР, зокрема природних біологічно активних речовин (гормони, вітаміни, глікозиди, антибіотики), виявилось неможливим підвищити стабільність. Тому в процесі виробництва в ЛЗ вносять надлишок цих ЛР до 110-120 %. При зберіганні протягом певного терміну відбувається зниження фармакологічної активності, обумовлене зменшенням концентрації ЛР до 80-90 %. Ця технологічна операція носить назву надлишок для виробничих цілей. Вона привела до необхідності допускати у ФС (ФСП) межі вмісту таких ЛР в лікарських формах від 90 до 110 % і навіть від 80 до 120 % для деяких антибіотиків і гормонів.

Умови зберігання та терміни придатності лікарських засобів

Вимоги до умов зберігання різних груп ЛР залежать від їх фізико-хімічних властивостей і впливу різних факторів зовнішнього середовища. Вони регламентуються «Інструкцією з організації зберігання в аптечних установах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення», затвердженої наказом МОЗ України №44 від 16 березня 1993 р. В Інструкції наведено вимоги до влаштування та експлуатації приміщень для зберігання ЛЗ і виробів медичного призначення, а також загальні вимоги до організації їх зберігання. Вимоги поширюються на всі аптеки і аптечні установи незалежно від форми власності. В залежності від фізичних та фізико-хімічних властивостей, а також впливу факторів

зовнішнього середовища всі ЛЗ поділяють на ті, що потребують захисту від впливу світла, вологи, випаровування і висихання, підвищеної і зниженої температури, впливу газів; пахучі, барвні та дезінфікуючі засоби. Для кожної з груп наведено перелік ЛЗ, які потребують відповідних умов зберігання.

Зберігання ГЛЗ повинно відповідати вимогам ФС (ФСП) та загальним вимогам даної інструкції. Таблетки, драже та інші ГЛЗ зберігають у сухому, прохолодному, захищеному від світла місці, в оригінальній упаковці. Кожен вид ГЛЗ зберігають ізольовано від інших. Плазмозамінюючі розчини зберігають при температурі від 0 до 40 °С, екстракти - при 12-15 С, мазі, що містять леткі речовини, - не вище 10 С, аерозолі - при 3-20 С подалі від вогню та опалювальних приладів.

Захисту від впливу світла вимагають нітрати, нітроти, оксигеновмісні похідні галогенів, нітро- та нітрозосполуки, феноли, амідні і аміносполуки, похідні фенотіазину, кортикостероїди, вітаміни, антибіотики, ефірні та жирні олії, а також галенові та органопрепарати. Під впливом світла ці ЛР окиснюються з утворенням різних речовин, що відрізняються за фармакологічною активністю, повністю втрачають її або навіть токсично впливають на організм. В залежності від чутливості до окисників дану групу ЛР слід зберігати в скляних контейнерах жовтогарячого скла або в металевих контейнерах або упаковці з алюмінієвої фольги або полімерних матеріалів, забарвлених в темний колір. Зазвичай для зберігання використовують темні приміщення, сталеві ящики та шафи, які зсередини фарбують чорною фарбою. Особливо чутливі до дії світла речовини (срібла нітрат, неостигмін) зберігають у скляній тарі, обклеєній чорним світлонепроникним папером. Деякі ЛЗ, наприклад, препарати заліза(II), навпаки, вимагають зберігання в скляній тарі світлого скла на яскравому світлі.

Захисту від впливу вологи вимагають гігроскопічні ЛР та ті, що підлягають гідролізу, легко окиснюються, наприклад солі азотної, азотистої, фосфорної і галогеноводневої кислот, калію ацетат, ряд алкалоїдів, глікозидів, ферментів, антибіотиків, сухі органопрепарати. Слід оберігати від дії вологи також лікарські речовини, що легко розчинні у воді; речовини, вміст вологи в яких регламентовано певними межами ДФ. Захист від дії атмосферних парів води досягається при зберіганні в сухому прохолодному місці, у щільно закупореній тарі з вологонепроникних матеріалів (скла, металу, алюмінієвої фольги, щільної пластмаси). ЛР з сильними гігроскопічними властивостями (кальцію хлорид, калію хлорид, гіпс палений

та ін) слід зберігати в скляній тарі герметично закупореній і з залитою парафіном пробкою. Гіпс зберігають у добре закритій тарі.

Ряд ЛР може випаровуватися при зберіганні (йод, йодоформ, камфора, бромкамфора, ментол, тимол, хлоралгідрат, метилсаліцилат). Їх слід зберігати в прохолодному місці, в герметично закупореній і непроникливій для летких речовин тарі. До цієї ж групи відносяться етиловий спирт, спиртові розчини різних ЛР, розчини летких речовин (аміаку, формальдегіду, хлороводню, ефірних олій); лікарські речовини, в яких регламентовано НД нижня межа вмісту вологи, і ЛР, що розкладаються з утворенням летких речовин (йодоформ, натрію гідрокарбонат, пероксид водню, хлорамін Б). Кристалогідрати можуть, в залежності від вологості повітря, втрачати чи притягувати вологу, але у будь якому випадку це може викликати порушення доброякісності ЛР. Тому кристалогідрати слід зберігати в герметично закупореній тарі, в прохолодному місці і в приміщенні з відносною вологістю повітря 50-55 %.

Деякі ЛЗ необхідно захищати від дії підвищеної температури. До їх числа відносяться всі легкоплавкі і леткі ЛР, мазі, жири, олії, а також ЛЗ, що містять вітаміни, глікозиди, гормони, антибіотики, бактерійні, імунобіологічні, органопрепарати. Зазначені групи ЛР слід зберігати при кімнатній (18-20°C) або навіть більш низькій температурі (від 12-15 до 3-5 С), яка зазначається на етикетці або в інструкції до застосування ЛЗ.

Ряд ЛЗ при зберіганні необхідно захищати від дії пониженої температури, так як при цьому змінюються їх фізико-хімічні властивості (розчин формальдегіду 40 %, розчини інсуліну, крижана оцтова кислота, жирні олії та інші).

Формалін і льодяну оцтову кислоту слід зберігати при температурі не нижче +9 С, жирні олії — у межах 4-12 С. Неприпустимо замерзання інсуліну.

Газуваті речовини, що містяться в навколишньому середовищі, також можуть впливати на ЛЗ в процесі їх зберігання. Особливо слід оберегти від впливу кисню повітря такі ЛР, які містять в молекулі ненасичені зв'язки, похідні фенолу і поліфенолів, тіоли і ЛР, що містять тіоефірний або тіокетонний Сульфур, а також морфін і його похідні, ферменти, органопрепарати. Від впливу вуглекислого газу, що міститься в повітрі, слід оберегти похідні солей лужних металів та слабких органічних кислот (натрієві солі сульфаніламідів і похідних барбітурової кислоти), похідні пурину (амінофілін), неорганічні препарати магнію, цинку, плюмбуму та ін.

Ці лікарські речовини зберігають у сухому приміщенні в наповненій доверху тарі, виготовленій з матеріалів, непроникних для газуватих речовин. Тара повинна бути герметично укуповена, пробка залита парафіном. Аналогічного закуповування вимагають ЛР, що окиснюються киснем повітря та ті, що вимагають захисту від інших газів.

Лікарські речовини, що мають сильний запах, необхідно зберігати ізольовано в непроникній для запаху, щільно закуповеній тарі, як правило, в темному прохолодному місці, окремо за найменуваннями.

До числа барвних ЛЗ відносять такі, що залишають забарвлений, не змиваємий звичайною санітарно-гігієнічною обробкою слід на тарі, закуповувальних засобах, устаткуванні та інших предметах (індигокармін, метиленовий синій, брильянтовий зелений, рибофлавін, калію перманганат, фурацилін). Зберігати їх слід в спеціальній шафі в щільно закуповеній тарі в сухому приміщенні. Для роботи з ними виділяють окремий інвентар (ваги, ступку). Дезінфікуючі засоби (хлорамін Б, хлорне вапно) зберігають у герметично закуповеній тарі, в захищеному від світла, прохолодному ізольованому приміщенні, подалі від місця отримання води очищеної і води для ін'єкцій.

ЛРС повинна зберігатися в сухому вентилярованому приміщенні в добре закритій тарі, що відповідає вимогам ФС (ФСП). ЛРС, що містить отруйні і сильнодіючі речовини, зберігається окремо під замком. Має свої особливості зберігання ЛРС, що містить жирні олії, гігроскопічна сировина, соковиті плоди, ЛРС, що містить серцеві глікозиди. Всі види ЛРС підлягають періодичному контролю згідно з вимогами ДФ (ФС, ФСП).

Все більше значення надається дотриманню режиму зберігання ЛЗ хворими в домашніх умовах, особливо термолабільних і світлочутливих ЛЗ. При відпуску ліків хворому його необхідно інформувати щодо режиму зберігання ЛЗ в домашніх умовах.

Лікарські засоби, що мають вогнебезпечні та вибухонебезпечні властивості, зберігають відповідно до затвердженої наказом МОЗ України №44 (від 16 березня 1993 р.) «Інструкції по організації зберігання в аптечних установах лікарських засобів та виробів медичного призначення, що мають вогнебезпечні та вибухонебезпечні властивості».

Лікарські речовини, здатні до самозаймання або до займання під дією зовнішнього джерела запалювання, відносяться до вогнебезпечних, а здатні до вибуху — до вибухонебезпечних. Вибухонебезпечні поділяються на вибухові речовини (нітрогліцерин) і вибухонебезпечні (срібла нітрат,

калію перманганат). Вогненебезпечні класифікують на легкозаймисті (етанол і його розчини, настоянки, екстракти, спиртові та ефірні, ефір медичний, скипидар, кислота молочна, хлоретил, колодій, клеол, рідина Новікова, органічні олії, рентгенівські плівки) та легкогорючі (сірка, гліцерин, рослинні олії, перев'язувальний матеріал, лікарська рослинна сировина).

Умови зберігання легкозаймистих рідин обумовлені їх плинністю, легкою випаровуваністю і займистістю. Пари цих рідин вибухонебезпечні, тому їх слід зберігати в ізольованими у прохолодних приміщеннях, захищаючи від світла, особливо від прямих сонячних променів.

Вогненебезпечні та вибухонебезпечні речовини зберігають у спеціально обладнаних у відповідності з вимогами будівельних норм і правил (БНіП) приміщеннях, обладнаних спеціальними негорючими стелажми і шафами, розташованими на деякій відстані від стін. Приміщення повинні бути обладнані автоматичними засобами пожежогасіння і сигналізацією.

З урахуванням фізико-хімічних властивостей ЛР цієї групи при зберіганні потрібно враховувати їх сумісність. Окремо слід зберігати наступні з них: легкозаймисті та вибухонебезпечні; легкозаймисті і мінеральні кислоти (особливо азотну і хлористоводневу); стиснені або зріджені гази та легкогорючі речовини (сірка, рослинні олії, перев'язувальні матеріали); неорганічні солі, що утворюють з органічними сполуками вибухонебезпечні суміші і самозаймисті на повітрі речовини, легкозаймисті тверді речовини (рентгенівські плівки). Особливі вимоги пред'являються до вживаних в медицині газів, що мають вибухонебезпечні або вогненебезпечні властивості. Балони з ними, зокрема з киснем, повинні зберігатися в окремих, цілком ізольованих приміщеннях, в яких нічого більше зберігати не можна.

В Інструкції докладно описано вимоги до приміщень для зберігання та умови зберігання кожної із зазначених вогненебезпечних та вибухонебезпечних речовин, установлені норми щодо допустимих кількостей, умов обігу, тари, використовуваної для зберігання і т.д. Кожен працівник, який поступає на роботу, має бути ознайомлений з Інструкцією, суворо її дотримуватись, вміти надати першу допомогу потерпілому при нещасному випадку.

Фізичні фактори зовнішнього середовища (температура, вологість) необхідно враховувати при транспортуванні ЛЗ, особливо залізницею і морським (річковим) транспортом. В залежності від пори року при

перевезенні, наприклад, залізничним транспортом ЛЗ підлягають впливу максимально високих або, навпаки, низьких температур.

У пароплавних трюмах, де ЛЗ транспортуються по кілька місяців в умовах тропічного клімату, температура може досягати 65 С. Ще більше коливання температури відбувається при багатоденному зберіганні ЛЗ в портах, розташованих в різних кліматичних зонах.

Зберігання ЛФ, що виготовляються в аптеках

Стабільність лікарських речовин (субстанцій) значно вище, ніж ЛФ. Найменш стабільні ЛФ, виготовлені в умовах аптеки. Тому терміни їх зберігання менш тривалі, ніж у ГЛЗ. Вони залежать від складу ЛФ та термінів придатності кожного з інгредієнтів, їх фізичної і хімічної сумісності, умов приготування та стерилізації, характеру упаковки флакона або пляшки, умов зберігання, у тому числі температурного режиму. Терміни придатності, умови зберігання і режим стерилізації ЛЗ, які готують в аптеках, наведені у додатку до наказу №214 від 16 липня 1997 р. «Про контроль якості лікарських засобів, що виготовляються в аптеках». Ці відомості наведені для ЛЗ, що виготовляються в аптеках: стерильних розчинів у флаконах, герметично закупорених гумовими пробками під обкатку (у т. ч. крапель очних, офтальмологічних розчинів та концентратів для їх виготовлення), ЛЗ для новонароджених дітей, мазей, порошків, мікстур і розчинів для внутрішнього застосування, концентратів і напівфабрикатів для виготовлення ЛФ для внутрішнього і зовнішнього застосування, гомеопатичних ЛЗ.

Розчини для ін'єкцій та інші стерильні розчини, герметично закупорені гумовими пробками під обкатку, мають термін придатності (при 25 С) 30 днів. Виняток складають, наприклад, розчин кальцію глюконату 10% та розчин натрію *n*-аміносаліцилату 3%, розчин фурагіну розчинного 0,1%, термін придатності яких 7 днів, розчин норсульфазолу натрію 10% - 5 днів, розчин новокаїну 2,5 і 10% та дикаїну 1 і 2% - 90 днів, розчин дибазолу 0,5 і 1% і кислоти нікотинової 1% - 60 днів. Розчини для ін'єкцій, закупорені «під обв'язку», мають термін придатності не більше 2 діб.

Розчини для внутрішнього застосування новонародженим дітям, стерилізовані, герметично закупорені у флаконах пробками «під обкатку», також мають, як правило, термін придатності 30 днів. Виняток становлять розчин глюкози 5% та розчин аскорбінової кислоти 1%, які можна зберігати тільки 5 днів, розчин кальцію глюконату 1,3 і 5% - 7 днів, розчин амінофіліну 0,05 або 0,5% - 15 днів.

Розчини та олії для зовнішнього застосування новонародженим дітям, герметично закупорені у флаконах гумовими пробками «під обкатку», мають термін придатності 30 днів, за винятком розчинів калію перманганату, які можна зберігати не більше 2 днів, і перекису водню - не більш 15 днів. Більшість з них попередньо стерилізують, а розчини калію перманганату 5%, коларголу 2%, перекису водню 3% готують в асептичних умовах. Більшість розчинів для ін'єкцій, розчинів і олій для новонароджених слід зберігати в захищеному від світла місці.

Терміни придатності очних крапель і офтальмологічних розчинів, герметично закупорених у флаконах гумовими пробками «під обкатку», становлять від 7 до 30 днів, причому вони залежать від температурного режиму при зберіганні. Розчини, що містять лікарські речовини, чутливі до дії світла, зберігають у захищеному від світла місці. Розчини цитралю 0,01%, фетанолу 3%, рибофлавіну 0,01-0,02%, аскорбінової кислоти 0,2%, а також очні краплі, закупорені «під обв'язку», мають термін придатності не більше 2 діб.

Концентрати для виготовлення очних крапель після стерилізації можуть зберігатися від 5 (містять рибофлавін, аскорбінову кислоту) до 30 днів, за винятком цитралю 0,02%, який готують в асептичних умовах і зберігають не більше 2 діб при 3-5 °С.

Терміни придатності лікарських форм, які виготовляються в аптеках, але не увійшли в зазначений додаток до наказу №214, становлять для водних розчинів, що містять бензилпеніцилін і глюкозу, - 1 добу, для очних крапель - 2, ін'єкційних розчинів - 2, настоянок, відварів, слизей - 2, емульсій і суспензій - 3, інших лікарських форм - 10 діб. Гранули гомеопатичні зберігають 2 роки, проміжні гомеопатичні розведення - 6 місяців в сухому захищеному від світла місці.

Вплив хімічного складу пакувального матеріалу на стабільність ЛЗ

Стабільність ЛЗ багато в чому залежить від хімічного складу і властивостей пакувального матеріалу. Від моменту отримання до прийому хворим ці речовини знаходяться в контакті і, отже, можуть вступати в різного роду взаємодії. При дослідженні можливості використання того чи іншого пакувального матеріалу необхідно попереднє проведення фізичних, хімічних і біологічних випробувань. Особливо високі вимоги пред'являються до пакувальних матеріалів, призначених для зберігання ін'єкційних розчинів. Важливе значення має не тільки стабільність пакувального матеріалу, але і його здатність оберігати ЛЗ від впливу температури, світла, вологості

навколишнього середовища. Тому після вивчення стабільності пакувального матеріалу досліджують стабільність зразків ЛР або ЛФ, поміщених в ту ж упаковку. Вивчають також процеси, які можуть відбуватися з ЛР під впливом речовин, що містяться в пакувальному матеріалі. На основі цього встановлюють терміни придатності ЛЗ у відповідній упаковці.

Пакувальним матеріалом для ЛЗ зазвичай служать метали, скло, полімери, гума, з яких виготовляють різного роду ємності або упаковки. Кожна з цих речовин характеризується цілою низкою властивостей.

З металів для виготовлення туб використовують частіше за все алюміній або луджену жість. В тубах зазвичай зберігають мазі, креми, пасти. Дуже важливо мати чітке уявлення про можливі хімічні реакції між ЛР і металом упаковки.

Скло як пакувальний матеріал індиферентно по відношенню до багатьох ЛР. У герметичній упаковці скло зберігає ЛЗ від впливу атмосферної вологи, кисню і т. д. Важливе значення для запобігання впливу ультрафіолетового випромінювання має колір скла. Безбарвне скло прозоре для променів, що мають довжину хвилі понад 300 нм, а оранжеве — затримує випромінювання з довжиною хвилі до 470 нм. Тому жовтогаряче скло в кілька разів краще зберігає ЛЗ від фотохімічного розкладання.

При зберіганні розчинів в скляних ампулах відбувається вилужування, яке може призвести до зміни рН середовища. Крім того, може відбуватися процес вимивання зі скла найдрібніших нерозчинних частинок (блискіток). Їх утворення залежить від сорту скла і від правильності його підготовки для упаковки. Частіше блискітки утворюються (незалежно від терміну зберігання) в розчинах, що містять фосфати, цитрати, тартрати, і в розчинах, що мають лужну реакцію. Лужні розчини розривають зв'язки Si-O-Si в поверхневому шарі скла, утворюючи групи Si-O-Na і збільшуючи рН середовища.

Зміна рН середовища всередині скляної упаковки може призвести до втрати фармакологічної активності ЛР. Особливо важливо враховувати ці властивості скла при зберіганні малих доз високоактивних ЛР, що легко інактивуються в лужному середовищі (вітаміни, антибіотики, глікозиди). Крім того, у кислому середовищі може відбуватися процес виділення осадів органічних основ з їх солей, а також значно прискорюватися процес окиснення похідних фенолів. Лужність скла може також сприяти розвитку мікрофлори.

Запобігти або звести до мінімуму процес вилужування можна спеціальною обробкою (покриттям внутрішніх стінок тонким шаром силіконів), використанням особливих сортів скла, а також додаванням в розчин ЛР допустимих кількостей мінеральних кислот, які нейтралізують домішку лугу, що утворюється.

З кожним роком розширюється використання полімерів в якості пакувального матеріалу для ЛЗ. Наприклад, застосовують такі полімери, як поліетилен, поліпропілен, полівінілхлорид і ін. Слід мати на увазі, що полімери можуть містити у своєму складі вихідні і проміжні продукти синтезу, каталізатори, допоміжні речовини (стабілізатори, наповнювачі, барвники, пластифікатори тощо), а також продукти окисної деструкції, що утворилися в процесі виробництва або зберігання полімерів. Природа і якість полімерів впливають на стабільність ЛЗ.

Вимоги до полімерів, що застосовуються в якості пакувальних матеріалів для ЛР, викладені у відповідних ГОСТах. Полімерні матеріали, що використовують для упаковки, повинні бути непроникні для атмосферного кисню, вуглекислого газу, парів води, а також для мікроорганізмів. Перехід їх всередину полімерної упаковки призводить, наприклад, до дуже швидкої інактивації антибіотиків (пеніциліну, стрептоміцину тощо).

Можливі явища адсорбції ЛР полімером. Може відбуватися процес руйнування полімеру під впливом ЛР. Це призводить не тільки до порушення стабільності ЛР та її інактивації, але і до утворення токсичних домішок. Тому, перш ніж використовувати полімер у фармацевтичній практиці, необхідно визначити ступінь вимиваємості з нього тих чи інших речовин. *Потрібно також встановити, як ці речовини впливають на стабільність ЛР, чи не мають вони або продукти їх взаємодії з ЛЗ токсичної або побічної фармакологічної дії.*

Гума використовується для упаковки ЛЗ зазвичай у вигляді пробок. Відомо, що гуми містять у своєму складі різні сполуки, які можуть призвести до значної зміни стабільності ЛР. Ці сполуки можуть не тільки порушувати доброякісність ЛЗ при вимиванні, але і вступати з ними в хімічні реакції або виконувати роль каталізаторів процесів руйнування ЛР (гідролізу, окиснення, відновлення та ін).

Випробування стабільності і встановлення термінів придатності лікарських засобів

Порядок проведення випробувань

Процеси, що відбуваються при одержанні, зберіганні та транспортуванні ЛЗ, вплив при цьому різноманітних факторів вимагають проведення необхідних досліджень для встановлення умов зберігання та термінів придатності. Порядок випробувань стабільності ЛЗ, що проводяться з метою встановлення термінів їх придатності та оптимальних умов зберігання, регламентується галузевим стандартом (ОСТ) «Лікарські засоби. Випробування стабільності і встановлення термінів придатності».

Цей стандарт поширюється на всі підприємства та організації, які розробляють та виготовляють лікарські речовини (субстанції) та ГЛЗ промислового виготовлення, незалежно від їх відомчої підпорядкованості і форм власності.

Дослідження стабільності здійснюють, вивчаючи механізм фізичних або хімічних процесів, що відбуваються при тривалому зберіганні ЛЗ. Оцінюють стабільність, визначаючи в ЛЗ кількість основного компонента і продуктів його розкладання. Процеси розкладання ЛР відбуваються дуже повільно при звичайних умовах зберігання. Це дуже позитивний момент з точки зору стабільності. Проте він створює труднощі в дослідженнях, так як навіть протягом тривалого часу утворюються дуже малі кількості продуктів розкладання.

Результати дослідження стабільності використовуються для встановлення умов зберігання, періодів переконтролю ЛР та термінів придатності ГЛЗ, для розробки на них НД (ФС, ФСП), вибору аналітичних методів, що дозволяють надійно визначити ЛР та продукти її деструкції, а також для вибору пакувально-закупорювальних матеріалів.

Початковий термін придатності ЛЗ і, відповідно, умови зберігання, встановлюються організацією - розробником на основі результатів вивчення стабільності. Як правило, спочатку визначається не термін придатності, а період переконтролю (за винятком нестійких біологічних субстанцій). Для ГЛЗ не рекомендується встановлювати термін придатності більше 5 років.

Процес вивчення стабільності формується в залежності від особливостей досліджуваних ЛР, ЛФ і пакувально-закупорювальної системи. Випробовують ЛФ, виготовлені з різних серій субстанції. Якщо упаковка являє собою непроникний для зовнішніх впливів бар'єр (ампули), вплив

вологості не вивчається. Для розчинів повинно бути передбачено вивчення впливу негативних температур на стабільність.

Обов'язково враховується залежність умов зберігання від середньокліматичної температури (СКТ) та відносної вологості в регіоні передбачуваного ринку збуту. При цьому керуються даними щодо кліматичних зон світу (табл.).

Кліматичні зони світу

Клімат	Приклади регіонів	СКТ, °С	Відносна вологість, %
I — помірний	Північна Європа, Канада	21	45
II — субтропічний	Середземномор'я	25	60
III — сухий тропічний	Зона пустель	30	35
IV — вологий тропічний	Зона тропічних лісів	30	70

Якщо передбачається вихід вироблених ЛЗ на світовий ринок, то слід виходити з умов IV зони.

В основу проведення аналітичних операцій при дослідженні стабільності мають бути покладені методи, викладені в загальній монографії Державної фармакопеї. Спочатку експериментальні зразки ЛЗ контролюються за всіма показниками відповідної ФС (ФСП) або її проекту. Надалі контролюються тільки ті показники, які можуть бути змінені в процесі зберігання. Для визначення продуктів деструкції та вивчення додаткових фізико-хімічних або біологічних характеристик зразків можна використовувати спеціальні методи аналізу.

Класичні хімічні методи, як правило, не дозволяють виявити і визначити малі кількості продуктів розкладання. Важливу інформацію про наявність у молекулах досліджуваних органічних ЛР тих чи інших функціональних груп, що підтверджують утворення продуктів розкладання, може дати ІЧ-спектроскопія. Високою специфічністю і чутливістю відрізняються методи ЯМР, ЕПР- та мас-спектроскопія. Особливо широко для дослідження стабільності ЛР застосовують різні види хроматографії, поєднуючи їх з іншими фізико-хімічними методами. Газорідинна хроматографія (ГРХ) та високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) виявилися вельми перспективними для оцінки стабільності багатьох ЛР. Важливо, що застосування цих методів вимагає дуже малих кількостей аналізованих речовин.

Аналіз організації - розробника зразків, закладених на довгострокове зберігання, проводиться кожні 3 місяці протягом першого року, кожні 6 місяців протягом другого року і потім щорічно. При проведенні прискорених випробувань аналіз здійснюється через 1, 2 та 3 місяці після закладки і, у разі необхідності, через 6 місяців.

Встановлені терміни придатності і терміни переконтролю ЛЗ можуть бути переглянуті по мірі накопичення експериментальних даних. Отримані дані щодо їх змін, а також щодо рекомендованих умов зберігання оформляються як зміни до ФС (ФСП).

Працівники аптечної мережі повинні здійснювати постійний контроль за умовами і термінами зберігання ЛЗ, виявляти ЛЗ з ознаками нестабільності, а також знайомити споживачів з вимогами до зберігання ЛЗ в домашніх умовах.

Мета та види випробувань стабільності

Основна мета вивчення стабільності — отримання інформації про зміни якості ЛЗ з плином часу в залежності від впливу факторів навколишнього середовища (температури, вологості, освітлення). Для досягнення цієї мети використовують три види випробувань: стрес-тести, прискорені випробування, довгострокові випробування.

Стрес-тести — застосовують, як правило, при випробуваннях зразків однієї серії нових ЛР (субстанцій). Їх основне призначення — отримання вихідних даних, які потім використовуються для планування і проведення випробувань стабільності іншими методами. За допомогою стрес-тестів визначають характер і перебіг реакції деструкції, виявляють їх найважливіші продукти, підбирають оптимальні аналітичні методики для визначення вихідної ЛР та продуктів її розкладу при сумісній їх присутності. Звичайні умови стрес-тестів: температура 50, 60 або 70°C, тобто мінімум на 10 С вище, ніж у прискорених випробуваннях, вологість не нижче 75 %. Однак слід враховувати, що характер хімічних процесів, які відбуваються при цьому, не завжди може співпадати з перебігом реакцій за більш м'яких умов. Для світлочутливих ЛР можуть бути передбачені випробування фотостабільності.

Прискорені випробування стабільності використовують у процесі розробки нових ЛЗ з метою прискорення порівняльного вивчення різних варіантів експериментальних прописів, технологічних прийомів, пакувально-закупорювальної системи. Прискорені випробування проводять при більш високій, не менш ніж на 15 °С, порівняно з довгостроковими випробуваннями, температурі і при вологості більш високою порівняно з

очікуваними умовами зберігання. У передреєстраційний період підготовки НД прискорені випробування проводять для того, щоб підтвердити результати досліджень у реальному часі. Це дозволяє встановити більш тривалий первинний термін придатності, ніж той, який випливає з наявних результатів довгострокового зберігання. У постреєстраційний період прискорені випробування проводять для попереднього підтвердження можливості змін затверджених умов виробництва (прописи, технології, перенесення майданчика та ін). Проте надалі ці результати можуть бути підтвержені даними випробувань у реальному часі.

Слід врахувати, що можливості прискорених випробувань термолабільних ЛР та деяких ЛФ (емульсії, мазі) досить обмежені. Для них основним методом вивчення стабільності є довгострокові випробування. Разом з тим позитивні результати прискорених випробувань дають змогу зробити висновок про те, що ці ЛЗ проявлять стійкість при короткочасних відхиленнях від нормальних умов зберігання.

Довгострокові випробування (випробування в реальному часі). Результати цих випробувань є найважливішою підставою для встановлення і підтвердження оптимальних термінів придатності ЛЗ як при їх реєстрації, так і в постреєстраційний період. Вони проводяться в умовах, максимально наближених до передбачуваних умов зберігання ЛЗ в процесі реалізації.

Умови вивчення стабільності нових і ЛР, які серійно виробляються

Для реєстрації нових ЛР та ГЛЗ, які їх містять, повинні бути проведені, як мінімум, наступні довгострокові і прискорені випробування (табл.).

Умови та тривалість випробувань

Випробування	Умови		Мінімальна тривалість
	Температура, °С	Вологість %	
Довгострокові	25±2°С	60±5%	12 міс.
Прискорені	40±2°С	75±5%	6 міс.

Якщо при проведенні прискорених випробувань виявляються значні зміни, то проводять додаткові випробування в проміжних умовах, наприклад температура 30±2 °С і відносна вологість 60±5 %. Значні зміни — показник, який характеризує результати прискорених випробувань стабільності. Щодо субстанцій термін «значні зміни» означає вихід за межі стандарту (ФС, ФСП), а для ГЛЗ — зниження кількісного вмісту, а також невідповідність стандарту за будь-яким показником. Додаткові випробування в проміжних

умовах проводять мінімум 12 місяців. На реєстрацію можуть бути представлені результати перших 6 місяців випробувань, але з умовою, що виробник буде їх продовжувати до отримання даних у повному обсязі.

Якщо значні зміни виявлені в ході випробування в проміжних умовах, то необхідно розглянути питання про встановлення для даної ЛР (ГЛЗ) режиму зберігання за зниженої температури. Відповідно необхідно переглянути всю програму випробувань. У неї потрібно включити довгострокові випробування в режимі, наближеному до нових умов зберігання, а прискорені випробування провести при підвищеній вологості і температурі на 15-20°C вище обраної для зберігання.

Зразки для довгострокових і прискорених випробувань відбирають мінімум від 3-х серій ЛР, виготовлених в умовах повномасштабного або дослідного виробництва, повністю ідентичного серійному. Якість ЛЗ, зразки якого закладаються на експериментальне зберігання, повинна відповідати якості зразків, на яких проводилися клінічні випробування, а також не відрізнятися від якості майбутньої серійної продукції.

Викладені положення щодо нових ЛР відносяться і до відтворених препаратів (дженериків). Проте залежно від наявності і характеру інформації щодо стабільності субстанції, складності ГЛЗ обсяг необхідних випробувань для реєстрації даних може бути скорочений.

Програма досліджень нових ЛЗ і дженериків, орієнтована на світовий ринок, повинна включати довгострокові випробування тривалістю не менше 12 місяців при температурі і вологості, відповідних IV кліматичній зоні, а також прискорені випробування тривалістю не менше 6 місяців при температурі на 15 С вище температури довгострокових випробувань при відповідній вологості. Крім того, проводяться стрес-тести при температурі на 10-20 С вище температури прискорених випробувань. Відповідно коригується маркування продукції в частині рекомендованих умов зберігання.

Постійне спостереження за стабільністю ЛЗ має продовжуватися в ході їх серійного виробництва. Це необхідно для підтвердження або уточнення термінів придатності (переконтролю) та умов зберігання, включених в стандарти якості. З цією метою щорічно відбираються і закладаються на довготривале зберігання зразки однієї серії. Для субстанцій і ГЛЗ, що відрізняються високою стабільністю, зразки можуть відбиратися з однієї серії раз у два роки. Якщо протягом тривалого часу така продукція була

бездефектною і в її пропис і технологію зміни не вносилися, періодичність контролю може бути знижена до однієї серії в 3-4 роки.

Додаткові випробування стабільності мають проводитися у випадках внесення змін: у пропис ЛЗ, технологічний процес, у пакувальну-закупорювальну систему.

Маркування та зберігання

Після вивчення стабільності ЛЗ в рекомендованих умовах зберігання на етикетці поміщають одну з наведених нижче вказівок:

- «Зберігати при температурі 15-25 °С»;
- «Зберігати при температурі 2-8 °С (заморожування не допускається)»;
- «Зберігати при температурі від -5 до 0 °С (в морозильній камері)»;
- «Зберігати при температурі нижче -18 °С (глибоке заморожування)».

Якщо є необхідність, то повинні бути передбачені і інші вказівки: «Захищати від світла», «Зберігати в сухому місці» та ін.

У ГФ Х були виділені дві групи ЛР, які позначені списком А (отруйні речовини) і списком Б (сильнодіючі речовини). Це визначило особливі умови їх зберігання («під замком» і «з обережністю»).

Наказом міністра охорони здоров'я РФ №326 від 10 листопада 1997 р. введено в дію нові списки А і Б. При цьому зазначено, що вони не мають альтернативної назви «отруйні та сильнодіючі речовини». Такий термін отримали тепер і мають правовий характер речовини, включені до списків №1 і №2 офіційного документа, виданого у 1998 р. Постійним комітетом з контролю наркотичних речовин.

Списки А і Б збереглися тепер в суто професійних цілях в області визначення порядку зберігання, виписування, контролю і застосування лікарських речовин, що входять у ці списки. В затверджені МОЗ РФ списки А і Б включені в основному лікарські засоби, вироблені в Росії, і деякі, що мають широке застосування і вироблені за кордоном. Проте близькі за хімічною структурою і дією до ЛЗ списків А і Б закордонні препарати необхідно зберігати і відпускати аналогічним чином.

Методи прискореного визначення стабільності лікарських засобів

Рекомендовані ОСТом для визначення стабільності ЛЗ довгострокові випробування проводяться в реальному часі. Вони полягають у тому, що ЛЗ протягом періоду, відведеного на його реалізацію (зазвичай від 2 до 5 років), зберігають за кімнатної температури. Через певні проміжки часу оцінюють якість ЛЗ по ФС (ФСП). За результатами аналізу роблять висновок щодо оптимального терміну зберігання ЛЗ. Такий метод дозволяє отримати

найбільш об'єктивний висновок, але на проведення випробувань ухоче кілька років.

Прискорені випробування і стрес-тести дослідження стабільності ЛЗ засновані на визначенні їх якості шляхом випробувань в більш жорстких умовах.

Методи прискореного зберігання (прискореного старіння) дозволяють за 15-115 днів при 40-70°C встановити терміни зберігання, які, як правило, збігаються з результатами, отриманими при зберіганні ЛР при кімнатній температурі протягом 3-5 років. Дослідження проводять у кліматичних шафах або кімнатах, які мають пристрої, що дозволяють автоматично регулювати задані умови зберігання: температуру, вологість, світло. Оцінку стабільності здійснюють, досліджуючи фізичні і хімічні зміни ЛР.

Таким чином, методи прискореного старіння засновані на вивченні кінетики реакцій розкладання лікарських речовин. Використовуючи фактори, що прискорюють хімічні реакції (температуру, світло, вологу, рН середовища, кисень), можна протягом короткого проміжку часу кількісно встановити ті зміни, які відбуваються з ЛЗ при тривалому зберіганні. З перерахованих факторів частіше за все використовують температуру. На основі отриманих результатів встановлюють оптимальні параметри зберігання ЛЗ: температурний режим, вологість, освітленість, рН середовища, характер упаковки і т. д.

Мета дослідження стабільності ЛЗ методами прискореного зберігання може бути різною. Якщо досліджується лікарська речовина (субстанція), то встановлюють вплив температури, світла та інших чинників на процес розкладання (швидкість хімічних реакцій). Для лікарських форм також встановлюють вплив допоміжних речовин, стабілізаторів і інших компонентів на стабільність.

Виконання досліджень методом прискореного старіння здійснюють, запаюючи зразки в скляні трубки або ампули в кількості, необхідній для одноразового випробування. При вивченні впливу на стабільність ЛР атмосферного кисню виконують порівняльні випробування при однаковій температурі, але розміщуючи одну порцію випробуваної ЛР у відкритій посудині, а іншу — в запаяній ампулі, з якої витіснено повітря.

Протягом всього експерименту необхідне суворе дотримання температурного режиму. Для цього використовують ультратермостати, що дозволяють підтримувати температуру на заданому рівні з точністю $\pm(0,2-1)^\circ\text{C}$. При підвищенні температури, як правило, прискорюються фізико-

хімічні процеси, що протікають в ЛР. Залежність швидкості реакції від температури лежить в основі прискорених методів старіння і визначається або правилом Вант-Гоффа або рівнянням Арреніуса.

I. Найбільш проста методика визначення термінів придатності лікарських речовин і лікарських форм ізотермічним методом заснована на використанні правила Вант-Гоффа: при підвищенні температури на кожні 10 °С швидкість хімічної реакції зростає в 2-4 рази. Це правило справедливо тільки для реакцій, що перебігають в порівняно невеликому температурному інтервалі. Так як для встановлення термінів зберігання зазвичай використовують температурний інтервал 10 °С і ведуть дослідження при температурі від 40 до 70 °С, то правило Вант-Гоффа виявляється цілком прийнятним. На підставі цього правила була розроблена «Тимчасова інструкція по проведенню робіт для визначення термінів придатності лікарських засобів на основі методу прискореного старіння при підвищеній температурі». Вона визначає єдиний порядок експериментального зберігання ЛЗ при підвищеній температурі з метою встановлення термінів їх придатності. Інструкція поширюється тільки на індивідуальні ЛР (субстанції) та їх ЛФ. Вона не може бути використана для встановлення термінів придатності сировини, поліпептидів, білкових, ендокринних та інших ЛЗ біологічного походження з невстановленою хімічною будовою. Роботу по встановленню термінів придатності у відповідності з інструкцією виконують організації - розробники або підприємства - виробники.

У відповідності з вимогами цієї інструкції випробовуваний ЛЗ в заводській упаковці піддають впливу температур, що перевищують середню температуру його зберігання. При цьому скорочується проміжок часу, протягом якого відбуваються фізичні і хімічні процеси, що призводять до руйнування ЛР в звичайних умовах зберігання до допустимих меж (10 %). При вдалому виборі температурного інтервалу змінюються практично ті ж контрольовані показники якості ЛР, що і в умовах звичайного зберігання, але в значно меншому інтервалі часу. Це штучне моделювання дає можливість у більш короткі проміжки часу встановити терміни зберігання ЛЗ при 20-25 С. Крім того, метод дозволяє вирішувати і іншу задачу - знайти температуру зберігання, що забезпечує заданий термін придатності (для ЛР, що мають обмежений термін придатності при кімнатній температурі).

Як правило, граничні температури експериментального зберігання складають 60 С для індивідуальних ЛР, таблеток, капсул, присипок (при високій термічній стійкості цих ЛЗ вона може бути і вище), 60°С - для

ін'єкційних розчинів, 40°C - для мазей, лініментів, шприц-тюбиків, 30°C - для супозиторіїв і аерозолів. При проведенні випробувань вплив світла на випробовувані зразки повинно бути виключено.

Термін придатності (C) при температурі зберігання ($T_{зб}$) пов'язаний з експериментальним терміном придатності (C_e) при температурі експериментального зберігання (T_e) залежністю $C = K \cdot C_e$,

де K - коефіцієнт відповідності:

$$K = A \frac{T_e - T_{зб}}{10}$$

Виходячи з правила Вант-Гоффа, температурний коефіцієнт швидкості хімічної реакції (A) при збільшенні температури на 10 °C прийнято рівним $A = 2$.

Звідси легко розрахувати значення K при різних значеннях різниці $T_e - T_{зб}$:

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

Умови та порядок проведення експериментів по встановленню термінів придатності полягають у наступному:

1. Експерименти виконуються в термостатах при такій можливо більш високій температурі в інтервалі 50-100 °C, яка повинна забезпечувати отримання результатів щодо встановлення термінів придатності в самі короткі проміжки часу. Однак при цій температурі не повинні відбуватися незворотні зміни агрегатного стану ЛЗ або руйнування упаковки.

2. Визначення терміну придатності повинно проводитися не менше ніж на трьох серіях ЛЗ.

3. Температура експериментального зберігання (T_e) повинна перевищувати середню температуру зберігання ($T_{зб}$) не менш ніж на 10 C.

4. Оцінка якості випробовуваних зразків повинна проводитися за показниками НД (ФС, ФСП).

5. Показники якості визначають через проміжки часу, еквівалентні 6 місяцям зберігання при звичайних умовах (для даного ЛЗ). Періодичність контролю при $A = 2$:

$T_e - T_{зб}, \text{ }^\circ\text{C} \dots \dots \dots$	10	20	30	40	50	60	70
Періодичність контролю, доба...	92	46	23	11	6	2,9	1,4

6. Кількість ЛЗ, призначене для експериментального зберігання при кожній з обраних температур, має бути достатнім для виконання шести паралельних випробувань.

7. Початком експериментального зберігання вважається момент внесення ЛЗ в термостат, а закінченням - або завершення експерименту, або той

його період, коли ЛЗ перестає відповідати вимогам НД (ФС, ФСП).

8. Граничні терміни експериментального зберігання при різних температурах відповідають трьох- або п'ятирічному терміну звичайного зберігання при наступних результатах експериментального зберігання (доба):

$T_e - T_{зб}, ^\circ\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
Термін придатності 3 роки.....	548	274	137	68	34	17	8,6
Термін придатності 5 років	913	456	228	114	57	29	14,3

9. Для обчислення терміну придатності експериментальний термін зберігання множать на коефіцієнт відповідності (K). З розрахованих значень (при різних $T_e - T_{зб}$) обчислюють середнє арифметичне. При їх розбіжності більше ніж на 180 діб термін придатності, знайдений при більш високій температурі, відкидають.

10. Якщо терміни придатності, встановлені на різних серіях ЛЗ, відрізняються не більше ніж на 60 діб, усереднення проводять звичайним шляхом або за термін придатності приймають мінімальне з отриманих значень.

11. Користуючись результатами експерименту, можна розрахувати також температуру зберігання, яка дозволяє забезпечувати заданий термін придатності. Для цього використовують одну з формул:

$$T_{зб} = 20 + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{C_{20}}{C} \quad \text{або} \quad T_{зб} = T_e + \frac{10}{\lg A} \cdot \frac{C_e}{C}$$

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

де C_{20} — термін придатності при 20 С, доби; (3 365) - трирічний термін придатності, доби.

Результати розрахунку T_{\max} при $A = 2$ відповідають наступним даним:

C_{20} , діб...	180	270	365	548	730	1095	1460	1865	2190	2920	4380
$T_{\max}, ^\circ\text{C}$...	-6	0	4	10	14	20	24	27	30	34	40

II. Методи прискореного старіння, засновані на використанні рівняння Арреніуса, в залежності від способу термостатування поділяють на ізотермічні і неізотермічні. Суть ізотермічного методу, як і при використанні правила Вант-Гоффа, зводиться до експериментального визначення констант швидкості хімічної реакції для декількох фіксованих температур. Вибір останніх здійснюють з таким розрахунком, щоб швидкість реакції, що перебігає, була прийнятною для виконання експерименту. З урахуванням порядку реакції розраховують час, протягом якого концентрація активної

речовини зменшується на 10 %, за умови, що продукти розкладання не токсичніше за вихідну сполуку. Цей період часу приймають за термін придатності даного ЛЗ. Для виконання випробувань ізотермічним методом необхідно попередньо довести ідентичність процесу розкладання при різних температурах.

Залежність швидкості реакції від температури визначається рівнянням Арреніуса:

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

де K - константа швидкості при деякій температурі; E - енергія активації, кДж/моль; R - молярна газова постійна, що дорівнює 8,314 Дж/(моль К); A - емпірична константа; T - абсолютна температура.

Численними експериментами було встановлено, що рівняння Арреніуса з достатньою точністю описує залежність швидкості реакції від температури у широкому температурному інтервалі для реакцій різних порядків.

Визначення терміну придатності лікарського засобу за допомогою рівняння Арреніуса здійснюють, виконуючи такі операції:

1. Визначення константи швидкості розкладу ЛЗ та порядку реакції, які встановлюють експериментально за трьома - чотирма значеннями температури (звичайно в інтервалі від 40 до 70 °С). Для цього із суміші ЛР (з відомою початковою концентрацією) і продуктів його розкладання через певні проміжки часу відбирають проби. У кожній з них встановлюють концентрацію випробуваної ЛР і вносять це значення в рівняння для констант швидкостей реакцій різних порядків. На підставі зроблених обчислень встановлюють, в якому з рівнянь отримана величина буде мати постійне значення. Сталість значень констант швидкості вказує на придатність того чи іншого рівняння і відповідно на порядок реакції. Далі проводять обчислення середнього значення констант швидкостей при всіх температурах дослідів.

2. Побудова графіка залежності в арреніусових координатах - $\lg K - f(1/T)$. Використовуючи отримані значення K при різних температурах, будують графік залежності між логарифмом константи швидкості реакції ($-\lg K$) і зворотним значенням абсолютної температури ($1/T$). Прямолінійна залежність графіка дозволяє шляхом екстраполяції визначити значення $\lg K$ для 20 С (або іншої заданої температури) з подальшим обчисленням значення константи швидкості K .

Константу швидкості реакції розкладу ЛР можна розрахувати не тільки за графіком, але і по виведеній з рівняння Арреніуса формулою:

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

де K_{T_1} и K_{T_2} — константи швидкості реакції при температурах T_2 і T_1 .

Визначивши константу швидкості реакції при більш високій температурі T_2 , можна розрахувати константу швидкості для кімнатної (або іншої заданої) температури T_1 . При розрахунках виходять з припущення, що енергія активації E для даної реакції не залежить від температури (або змінюється незначно).

3. Розрахунок енергії активації E процесу розкладання досліджуваної ЛР та обчислення емпіричної константи A рівняння Арреніуса.

За двома константами швидкості реакції K_1 та K_2 (за умови, що $K_1 > K_2$), відповідно встановлених при двох різних температурах T_1 і T_2 ($T_1 > T_2$), обчислюють енергію активації E :

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

Крім того, енергію активації можна визначити графічним способом за лінійною залежністю $-\lg K$ від $1/T$, використовуючи рівняння:

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

де a — кут нахилу прямої до осі абсцис; ξ — відношення масштабу по осі абсцис до масштабу на осі ординат. Константу A обчислюють за допомогою видозміненого рівняння Арреніуса:

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

Обчислення часу розкладання ЛР (при заданій температурі) за відповідним кінетичним рівнянням і отриманої величини K . По знайденому значенню K розраховують час t , протягом якого відбувається розкладання ЛР при 20 °С (або іншій заданій температурі). Якщо процес являє собою реакцію другого порядку і речовини, що реагують, взяті в еквівалентних кількостях, то час зберігання розраховують за рівнянням:

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

Якщо процес являє собою хімічну реакцію першого порядку, то розрахунок проводять за рівнянням:

$$t = \frac{C_1}{Kc_0(c_0 - c_t)},$$

де C_0 — концентрація реагуючої речовини; C_t — концентрація цієї речовини, що прореагувала до моменту часу t .

Шляхи підвищення стабільності лікарських засобів

Методи стабілізації можна розділити на три групи: фізичні, хімічні і антимікробні. Вони нерідко доповнюють один одного.

Фізичні методи стабілізації

Ці методи базуються на ізолюванні ЛР від впливу на їх стабільність зовнішніх факторів. Методи використовують для уповільнення хімічних процесів, що відбуваються при розкладанні ЛР (гідролізу, окиснення-відновлення, ізомеризації тощо), а також для запобігання мікробного забруднення ЛЗ. Так, сповільнення реакції гідролізу ЛР можна досягти максимальним зниженням вологості. Це дозволяє нерідко збільшувати термін придатності в десятки разів.

Існують різні способи максимального зневоднення ЛЗ. Найбільш широко використовують ампулювання або герметизацію у флаконах попередньо зневоднених і простерилізованих ЛР або ЛФ. Їх розчиняють безпосередньо перед застосуванням. Досить часто використовують неводні розчинники (пропіленгліколь, поліетиленгліколь та ін.) для приготування стабілізованих ЛФ.

Можна підвищувати стабільність ЛР, удосконалюючи технологічний режим процесу отримання, підвищуючи ступінь чистоти вихідних і проміжних продуктів. Існують і інші шляхи підвищення стабільності ЛФ в умовах промислового виробництва. Це приготування і ампулювання ЛЗ в струмі інертних газів, одержання рідких ЛФ у вигляді ліофілізованих порошків, приготування сухих суспензій і емульсій, застосування нових способів стерилізації, підбір основ, розчинників, емульгаторів, консервантів, антиоксидантів та інших допоміжних речовин, що забезпечують високу стабільність, використання одноразових герметичних упаковок. Підвищує до 2 років терміни зберігання використання різних ЛР у складі очних плівок. Розчини у шприц-тюбиках або тюбиках-крапельницях мають термін зберігання 1-3 роки.

На ЛР, що містяться у таблетках, впливають не тільки зовнішні фактори (температура, волога, ультрафіолетове опромінення і т. д.), але і наповнювачі, допоміжні речовини, гранулюючі рідини, тип грануляції,

технологія виготовлення таблеток. Допоміжні речовини можуть вступати з ЛР у різні фізичні і хімічні взаємодії, виступати в ролі каталізатора і т. д. З фізичних процесів найбільш часто в таблетках може відбуватися явище адсорбції ЛР такими наповнювачами, як крохмаль, похідні метилцелюлози та ін. Для фізичної стабілізації таблеток використовується застосування різного роду покриттів, що захищають ЛР від впливу зовнішніх факторів, а також від мікробного забруднення.

Важливою характеристикою, що визначає захисні властивості пакувальних матеріалів, є світлопроникність. Особливо велике значення має проникність упаковки для УФ-променів, які інтенсифікують процеси деструкції самих ЛР і можуть викликати деструктивні зміни в полімерних матеріалах. Вони впливають на карбонільні і ароматичні цикли, що входять в структуру полімерів, і призводять до утворення продуктів розпаду карбонільного, гідроксильного і пероксидного типу, здатних викликати посилення поглинання УФ-променів.

Методи хімічної стабілізації

Ці методи засновані на введенні в лікарську форму речовин, що запобігають або уповільнюють хімічні процеси (гідроліз, окиснення, каталітичний вплив домішок), що призводять до розкладання ЛР. Стабільність ЛЗ хімічним шляхом можна підвищувати після попереднього дослідження кінетики процесів, що відбуваються в них під впливом різних чинників. Якщо відомий механізм хімічної реакції, то можна передбачити кінетику розкладання ЛР залежно від впливу розчинника, рН середовища, температури, вологості, світла. Виходячи з цього, можна розраховувати або встановлювати дослідним шляхом оптимальні умови, в яких ЛЗ буде найбільш стабільним.

Зазвичай для хімічної стабілізації використовують антиоксиданти, комплексуювачі та інші стабілізатори, які додають в ЛФ.

Антиоксиданти, що є сильними відновниками, мають більш високу реакційну активність по відношенню до кисню, ніж ЛР. Точніше, значення окисно-відновних потенціалів у антиоксидантів вище, ніж у більшості ЛР. Окиснюючись самі, антиоксиданти захищають ЛР від окиснення. В якості антиоксидантів використовують натрію гідросульфід, аскорбінову кислоту, тіосечовину та ін.

Відновні властивості багатьох антиоксидантів обумовлені присутністю або утворенням сульфід-іонів. Механізм захисної дії сульфідів зводиться до розкладання гідропероксидних сполук, що утворюються в процесі окиснення органічних ЛР. Дія сульфідів при стабілізації пов'язана з їх здатністю окиснюватися значно швидше, ніж ЛР, яку стабілізують. При цьому з ЛФ

(водний розчин) видаляється кисень. Пряма реакція між сульфїт-іоном і киснем $SO_3^{2-} + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow SO_4^{2-}$ протікає з низькою швидкістю, так як молекули знаходяться в різних мультиплетних станах. Чисті розчини сульфїту натрію не окиснюються киснем, але присутність навіть незначних кількостей іонів купруму (10^{-13} ммоль/л) значно прискорює реакцію. Аналогічно впливає і навіть невеликі домішки інших іонів металів.

Для видалення домішок іонів металів використовують різні хімічні речовини, наприклад комплексоутворювачі, які зв'язують домішки іонів металів, що каталізують окисно-відновні реакції. В якості комплексоутворювачів найбільш часто застосовують похідні етилендіамінтетраоцтової кислоти, дигідроксіетилгліцин, інозитфосфору, лимонну і винну кислоти. З їх допомогою стабілізують розчини похідних кислоти саліцилової, фенотіазіну, ізонікотинової кислоти, адреналіну, глюкози, деяких антибіотиків, вітамінів, рентгеноконтрастних та інших ЛР.

Пролонгувати терміни придатності ЛЗ можна додаванням до них малих кількостей стабілізаторів. Вибір необхідного стабілізатора здійснюють емпірично, оскільки механізм процесів, що відбуваються під дією стабілізаторів, не завжди досліджений. При цьому враховують, що процеси розкладання ЛР залежать як від їх хімічної структури, так і від впливу різних зовнішніх факторів. Стабілізаторами можуть бути неорганічні речовини: кальцію хлорид, монокалійфосфат (калію фосфат однозаміщений); органічні речовини: натрію ацетат, етанол, гліцерол, полівініловий спирт, етиленгліколь, лактоза, глюкоза, сечовина, тіосечовина, метіонін, цистеїн, лимонна кислота, аскорбінова кислота. Досить ефективними стабілізаторами є органічні сполуки, в т.ч. лікарські речовини гетероциклічної будови: полівінілпіролідон, ізоніазид, нікотинова кислота, ізонікотинова кислота, кофеїн, аденозинтрифосфорна кислота.

У вирішенні проблеми хімічної стабілізації лікарських засобів важливе місце належить сполукам включення. Вони утворюються внаслідок впровадження молекул однієї речовини («гостя») в порожнини, наявні в кристалічній ґратці іншої речовини («господаря»). В залежності від форми порожнини сполуки включення можуть мати тунельні, клітинні і шаруваті структури. Сполуки включення з клітинною будовою порожнин називають клатратами. Процес включення можливий тільки при відповідності розмірів порожнин «господаря» і молекул «гостей». Тому для виконання функцій «господаря» найбільш придатні сечовина, тіосечовина, циклодекстрини, холевї кислоти, оксифлавої, целюлоза та інші речовини, внутрішній діаметр молекул у яких 5-10 пм (пікометрів) і більше. Один з основних

напрямків застосування сполук включення у фармацевтичній практиці - можливість отримання стабільних композицій ЛР та пролонгування термінів їх придатності.

Важлива роль у пролонгуванні термінів придатності ліків належить антимікробній стабільності. Ряд ЛР і особливо ЛФ служать підходящим середовищем для розвитку мікроорганізмів, серед яких можуть бути не тільки сапрофіти, але і патогенні мікроорганізми. Мікробному забрудненню сприяють допоміжні речовини (крохмаль, цукри та ін). В загальній номенклатурі ЛЗ близько 82 % випускаються для неін'єкційного введення, у тому числі 65 % з них для прийому всередину. Вони не стерилізуються, не мають фармакопейних вимог щодо стерильності і готуються в умовах, що не гарантують мікробіологічну чистоту. Мікроорганізми, в тому числі і патогенні, які можуть бути внесені в ЛЗ з сировиною, технологічною водою, під час фасування, пакування, перевезення, при зберіганні, застосуванні і т. д.

Проблема мікробної забрудненості виникла після того, як у цілому ряді країн в результаті перорального прийому ЛЗ з'явилися випадки лікарської інфекції хворих, в тому числі сальмонельозом. Були також виявлені в ЛР ряд ентеробактерій, стафілококів, спорових паличок, дріжджових і цвілевих грибів, причому число мікроорганізмів в 1 г (1 мл) досягало декількох десятків мільйонів. Тому ВООЗ і Міжнародна федерація фармацевтів (МФФ) встановили норми, що обмежують мікробну забрудненість нестерильних готових ЛЗ. Розроблено схеми та методи визначення мікробної забрудненості ЛЗ. Ці норми і методи включені в фармакопеї більшості країн світу. Періодично в них вносяться зміни.

Розвиток мікрофлори можна зупинити за допомогою консервантів - речовин, що мають бактеріостатичну і бактерицидну дію. В якості консервантів використовують неорганічні сполуки (борну кислоту, солі важких металів, пероксид водню), органічні сполуки (феноли, етиловий спирт, бензойну кислоту та інші). Користуючись консервантами, завжди слід мати на увазі, що деякі з них є токсичними речовинами або мають алергічну, канцерогенну, мутагенну дію. Тому слід суворо контролювати концентрацію консервантів в лікарських засобах.

План і організаційна структура заняття:

1. Організаційні питання – 5 хв.
2. Контроль і корекція початкового рівня знань:
 - 2.1. Тестовий контроль знань – 40 хв.
 - 2.2. Усне опитування – 20 хв.
3. Виконання практичної роботи – 20 хв.
4. Перевірка оформлення протоколів – 5 хв.

Практична робота

Кожен студент реферує в зошит для протоколів:

- умови зберігання та терміни придатності лікарських засобів, що виготовляються в аптеках (Додаток до наказу №214 від 16 липня 1997 р. «Про контроль якості лікарських засобів, що виготовляються в аптеках»);

- умови зберігання різних груп ЛР («Інструкція по організації зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення», затверджена наказом МОЗ України №44 від 16 березня 1993 р.).

Основні питання, які необхідно розібрати

1. Знати визначення поняття «стабільність лікарського засобу».

2. Вміти охарактеризувати фізичні і хімічні процеси, що відбуваються при зберіганні ЛЗ. На прикладах показати вплив фізичних факторів (вологість повітря, зниження температури, світло) на стабільність ЛЗ. Охарактеризувати та навести конкретні приклади хімічних процесів, що відбуваються при зберіганні ЛЗ (гідроліз, реакції окиснення-відновлення, декарбоксілювання, фотохімічна деструкція, ізомеризація).

3. Охарактеризувати вплив умов одержання та ступеня чистоти на стабільність лікарських засобів.

4. Знати вимоги до умов зберігання різних груп ЛР («Інструкція по організації зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення», затверджена наказом МОЗ України №44 від 16 березня 1993 р.)

5. Умови зберігання та терміни придатності лікарських засобів, що виготовляються в аптеках (Додаток до наказу №214 від 16 липня 1997 р. «Про контроль якості лікарських засобів, що виготовляються в аптеках»).

6. Вплив хімічного складу пакувального матеріалу на стабільність ЛЗ.

7. Випробування стабільності і встановлення термінів придатності лікарських засобів:

- порядок проведення випробувань;

- види випробувань: стрес-тести, прискорені випробування, довгострокові випробування;

- умови вивчення стабільності нових і серійно вироблених ЛЗ;

- методи прискореного визначення стабільності лікарських засобів.

8. Маркування та зберігання ЛЗ.

9. Шляхи підвищення стабільності лікарських засобів.

ЗАНЯТТЯ № 4

Тема: Підсумковий модульний контроль

Навчальний час: 2 години

Навчальна мета. Контроль знань з дисципліни «Належні практики у фармації»

Студент повинен знати:

1. Сутність основних належних практик: GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL.
2. Коротку характеристику кожної практики.
3. Значення кожної належної практики в забезпеченні якості лікарських засобів.
4. Взаємозв'язок всіх видів належних практик в системі забезпечення якості ЛЗ.

План і організаційна структура заняття:

1. Організаційні питання – 5 хв.
2. Контроль і корекція початкового рівня знань:
 - 2.1. Тестовий контроль знань – 40 хв.
 - 2.2. Усне опитування – 40 хв.
3. Підведення підсумків заняття – 5 хв.

Питання для підготовки до підсумкового модульного 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.
5. Сфера застосування GLP.
6. Основні положення і вимоги GMP до системи управління якістю, контролю якості, персоналу, приміщень і устаткування, документації, виробництва продукції і проведення аналізів за контрактами, рекамаціями, до порядку відгуку продукції і організації самоінспекцій.
7. Елементи системи забезпечення і контролю якості лікарських засобів згідно з GMP.
8. Основні вимоги Правил GMP до системи забезпечення і контролю якості.
9. Валідація фармацевтичного виробництва згідно з GMP.

10. Визначення поняття «стабільність лікарського засобу».
11. Вимоги до умов зберігання різних груп лікарських засобів.
12. Умови зберігання і терміни придатності лікарських засобів, що виготовляються в аптеках.
13. Концепція належної практики для національних лабораторій контролю якості лікарських засобів – GPCL та її принципи. Сфера застосування GPCL.
14. Правила GPCL, що стосуються планування, проведення документального оформлення і правильної оцінки результатів, отриманих в ході лабораторних досліджень лікарських засобів.
15. Взаємозв'язок всіх видів належних практик в системі забезпечення якості ЛЗ.

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА
Нормативно-законодавчі документи

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

11. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підгрунття клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ІСН М3(R2)). - Вид. офіц. – К.: МОЗ України, 2014. – 54 с. - Режим доступу : http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20140919_0661_dod.pdf
12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ІСН Q8). - Вид. офіц. – Київ : МОЗ України, 2011. - 33 с. - Режим доступу : <http://www.koleso-to.narod.ru/quolity/farmrazrab.pdf>
13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Лікарські засоби. Валідація процесів : офіц. вид. - Київ, МОЗ України, 2016. - 31 с. - Режим доступу : <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/1381232>
14. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Лікарські засоби. Валідація процесів : офіц. вид. - Київ, МОЗ України, 2016. - 31 с. – Режим доступу : http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20160729_0802dod.pdf
15. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції : офіц. вид. - Київ, МОЗ України, 2014. - 41 с. - Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20140822_0593_dod1.pdf
16. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. Лікарські засоби. Належна практика зберігання : офіц. вид. - Київ, МОЗ України, 2011. - 26 с. - Режим доступу : <http://www.diklz.gov.ua/control/main/uk/publish/article/1381232>
17. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : офіц. вид. - Київ, МОЗ України, 2014. – 62 с. Режим доступу : http://moz.gov.ua/docfiles/dod396_2014.pdf

Основна

18. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів : навч. посіб. / К. І. Сметаніна. - Вінниця : Нова книга, 2010. – 376 с.
19. Належні практики у фармації: практикум для студ. вищих мед. навч. закладів / Н.І. Гудзь, С.Б. Білоус, Т.Г. Калинюк, К.І. Сметаніна; за ред.. Т. Г. Калинюка.- Вінниця: Нова книга, 2013.- 368 с.
20. Левашова И.Г. Надлежащие практики в фармации: учебник / И.Г. Левашова, А. Н. Мурашко, Ю. В. Подпужников. – К. : Морион, 2006. – 256 с.

Додаткова

21. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор / ред.-сост. В. А. Усенко, А. Л. Спасокукоцкий. - К.: МОРИОН. - 1998. - 384 с.
22. Ершов А. К. Управление качеством : учеб. пособие / А. К. Ершов. – М. : Университетская книга; Логос, 2015. – 284 с.

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

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

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

ЗМІСТ

ВСТУП.....	3
Тематичний план практичних занять.....	4
Тематичний план лекцій.....	5
Самостійна робота.....	6
Заняття № 1. Належні практики у фармації (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL). GLP – складова частина системи забезпечення якості лікарських засобів.....	7
Заняття № 2. GMP. Виробництво і контроль якості лікарських засобів за стандартами якості. Основні положення і вимоги.....	20
Заняття №3. Забезпечення належних умов зберігання фармацевтичної продукції за категоріями зберігання. GSP. Основні аспекти, що забезпечують стабільність лікарських засобів.....	33
Заняття № 4. Підсумковий модульний контроль.....	65
РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА.....	67

Навчальне видання
(українською мовою)

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

НАЛЕЖНІ ПРАКТИКИ У ФАРМАЦІЇ

*Навчально-методичний посібник
для студентів 5 курсу (Модуль 1, X семестр)
фармацевтичних факультетів,
спеціальність «Фармація»*

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

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

Видавництво ЗДМУ
69035, Запоріжжя, пр. Маяковського, 26