

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

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК  
для семінарських занять та самостійної роботи  
провізорів (вторинна спеціалізація)  
«Організація та управління фармацією»

Запоріжжя

2021

**УДК 615.014(075.8)**  
**C51**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол № 1 від « 30 » вересня 2021 р.)*

**Автори:**

*Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна*

**Рецензенти:**

***Віталій Валентинович Гладішев*** - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

***Райкова Тетяна Семенівна*** - кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

**Смойловська Г. П.**

C 51 Фармацевтична технологія: навчальний посібник для семінарських занять та самостійної роботи зі спеціалізації провізорів спеціальності «Організація та управління фармацією» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. –Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. – 90 с.

**Навчальний посібник «Фармацевтична технологія для семінарських занять та самостійної роботи провізорів (вторинній спеціалізації) «Організація і управління фармацією»** складений відповідно до програми підготовки фахівця (вторинна спеціалізація «Організація і управління фармацією») спеціальності «Фармація, промислова фармація» за робочим навчальним планом спеціалізації за фахом «Організація і управління фармацією», робочої інтегрованої програми підготовки провізорів-спеціалістів (вторинна спеціалізація) галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» спеціалізації «Організація і управління фармацією» фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочим навчальним планом та робочою програмою «Фармацевтична технологія». У посібнику надана інформація стосовно основних положень належної виробничої практики, належної аптечної практики та належної практики зберігання, досягнень та перспектив розвитку фармацевтичної технології в Україні та світі.

**УДК 615.014(075.8)**

©Смойловська Г.П., Малюгіна О.О. 2021.

©Запорізький державний медичний університет, 2021.

## ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА .....	4
Перелік скорочень .....	8
Тема 1. Основні поняття GMP. Нормативно-технічна документація у промисловому виробництві ліків.....	10
Тема 2. Належна аптечна практика. Основні документи, що регламентують аптечне виробництво.....	27
Тема самостійної роботи 1. Аналіз ринку лікарських засобів та дієтичних добавок України. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології.....	43
Тема самостійної роботи 2. Належна практика зберігання лікарських засобів..	60
Тема самостійної роботи 3. Інноваційні лікарські препарати та генерики .....	73

## ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» для семінарських занять та самостійної роботи провізорів при проведенні вторинної спеціалізації зі спеціальності «Організація і управління фармацією» другого видання розроблено згідно до програми підготовки спеціаліста (вторинна спеціалізація «Організація і управління фармацією») спеціальності «Фармація, промислова фармація» за робочим навчальним планом спеціалізації за фахом «Організація і управління фармацією», робочої інтегрованої програми підготовки провізорів спеціалістів (вторинна спеціалізація) галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» спеціалізації «Організація і управління фармацією», робочого навчального плану зі спеціальності «Організація і управління фармацією» (від 25.05.2021 р.) та робочою програмою «Фармацевтична технологія» (від 22.09.2020 р.). Навчальний посібник розроблений на підставі вимог посібника «Підготовка і видання навчальної та навчально-методичної літератури» (під заг. редакцією Колесника Ю. М., ЗДМУ, 2020).

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» при проведенні спеціалізації провізорів за спеціальністю «Організація і управління фармацією» є поглиблення знань про аспекти фармацевтичної діяльності у сучасних умовах, що сприяє формуванню новітніх професійних знань, умінь та навичок; пошук науково та технологічно обґрунтованих, досконалих методів перетворення лікарських речовин у лікарські препарати; забезпечення теоретичної бази для подальшого вивчення інших фармацевтичних дисциплін навчального плану.

Основними завданнями засвоєння дисципліни «Фармацевтична технологія» є збільшення комплексу вмінь і професійних знань, які необхідні для діяльності провізора у галузі організації системи забезпечення лікарськими засобами відповідно до новітніх досягнень світової фармації.

Згідно з вимогами програми, провізори при проходженні спеціалізації «Організація і управління фармацією» повинні знати:

1. Ринок лікарських засобів та дієтичних добавок України.
2. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології.
3. Основні розділи нормативних документів, які регламентують вимоги до виготовлення й якості лікарських засобів: ДФУ, накази МОЗ України та ін.
4. Вимоги до належної виробничої практики (GMP).
5. Експертизу рецептів на лікарські засоби.
6. Особливості відпуску з аптек лікарських засобів.
7. Види внутрішньоаптечного контролю якості ліків, їх стислу характеристику.
8. Вимоги до лікарських форм (розчини для ін'єкцій, очних крапель, лікарських форм з антибіотиками).
9. Основні положення Належної аптечної практики.
10. Умови зберігання лікарських засобів в аптеках.
11. Інноваційні та генеричні лікарські засоби, відмінності у їх реєстрації.
12. Лікарські засоби нового покоління.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 12 годин, з них аудиторних – 6 год., самостійна робота – 6 год.

### **Структура навчальної дисципліни**

№	Назва розділів, тем	Кількість годин			
		Усього	Лекції	Семінарські заняття	Самостійна робота
1.	Аналіз ринку лікарських засобів та дієтичних добавок України. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології.	2			2
2	Інноваційні лікарські препарати та генерики. Лікарські засоби нового покоління	4	2		2

3.	Основні поняття GMP. Нормативно-технічна документація у промисловому виробництві ліків.	2		2	
3.	Належна аптечна практика. Основні документи, що регламентують аптечне виробництво	2		2	
4.	Належна практика зберігання лікарських засобів	2			2
		12	2	4	6

**Тематичний план семінарських занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»**

1. Основні поняття GMP. Нормативно-технічна документація у промисловому виробництві ліків.
2. Належна аптечна практика. Основні документи, що регламентують аптечне виробництво.

**Тематичний план самостійної роботи з дисципліни «Фармацевтична технологія»**

1. Аналіз ринку лікарських засобів та дієтичних добавок України. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології.
2. Належна практика зберігання лікарських засобів.
3. Інноваційні лікарські препарати та генерики.

Посібник містить дві теми семінарських занять та три теми, винесені на самостійне вивчення. У структурі кожного заняття виділені тема, цілі, мотивація заняття, питання для контролю знань та наведений інформаційний матеріал, що висвітлює основні питання заняття. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» при проведенні спеціалізації «Організація і управління фармацією» здійснюється на кожному занятті під час індивідуальної роботи викладача із слухачами. При оцінюванні навчальної діяльності надається перевага стандартизованим методам контролю: тестуванню, співбесіді та вирішенню ситуаційних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо провізор набирає або перевищує затверджений процент правильних відповідей більше 60%. Оцінювання теоретичної підготовки відбувається за бінарною системою («позитивно» або «негативно»).

## Перелік скорочень

ASEAN	–	Асоціація держав Південно-Східної Азії;
EGA	–	Європейська асоціація генеричних препаратів;
EMA	–	European Medicines Agency ; Європейська агенція з лікарських засобів;
FDA	–	Food and Drug Administration; Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США;
GCP	–	Good Clinical Practice; Належна клінічна практика;
GLP	–	Good Laboratory Practice; Належна лабораторна практика;
GMP	–	Good manufacturing practice; Належна виробнича практика;
GPP	–	Good Pharmaceutical Practice; Належна аптечна практика;
GSP	–	Good Storage Practice; Належна практика зберігання;
ICH	–	Міжнародна рада з гармонизації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для людини;
PIC/S	–	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; Схеми співробітництва фармацевтичних інспекцій;
АНД	–	аналітична нормативна документація;
АФІ	–	активний фармацевтичний ігредієнт;
БАР	–	біологічно активна речовина;
ВООЗ	–	Всесвітньої організації охорони здоров'я;
ДД	–	дієтична добавка;
ДСТУ	–	Державний стандарт України;
ДФУ	–	Державна фармакопея України;
ЄС	–	Європейський союз;
КМУ	–	Кабінет міністрів України;
ЛЗ	–	лікарський засіб;
ЛП	–	лікарський препарат;

ЛР	–	лікарська речовина;
ЛФ	–	лікарська форма;
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я;
МФФ	–	Міжнародна фармацевтична федерація;
НАП	–	Належна аптечна практика;
НТД	–	нормативно-технічна документація;
ПАТ	–	Публічне акціонерне товариство;
СОП	–	стандартна операційна процедура;
ТОВ	–	товариство з обмеженою відповідальністю;
ТПР	–	технологічний промисловий регламент;
ТТР	–	технологічний тимчасовий регламент;
ФК	–	фармацевтична компанія.

## **Тема 1. Основні поняття GMP. Нормативно-технічна документація у промисловому виробництві ліків.**

**Форма і тривалість заняття:** семінарське (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** сучасне розуміння підходів до забезпечення якості базується на концепції, яка охоплює гарантування якості ліків, починаючи від етапу їх фармацевтичного розроблення, досліджень, через належне виробництво, контроль якості зберігання, вивчення основних вимог GMP до процесу виробництва лікарських засобів набуває важливого значення у сучасній фармацевтичній технології. Вивчити основні вимоги належної виробничої практики фармацевтичної продукції та ознайомити з існуючим комплексом заходів, які забезпечують мінімізацію ризику контамінації, що сприяє виготовленню якісних лікарських засобів.

### **Питання для контролю знань**

1. Система забезпечення якості лікарських засобів. Основні поняття Належної виробничої практики.
2. Реалізація положень Належної виробничої практики у сучасному виробництві ліків. Вимоги до технологічного процесу.
3. Нормативно-технічна документація у промисловому виробництві ліків.

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Основні поняття Належної виробничої практики.***

Якість ліків закладається на етапах виробництва, тому виготовлення ліків є однією з найвідповідальніших етапів. Помилки внаслідок порушення рецептури або технології можуть нанести непоправну шкоду здоров'ю людини, навіть призвести до летальних випадків. Тому метою виробництва будь-яких

лікарських засобів є отримання продукту високих споживчих якостей і забезпечення рентабельності його виробництва. На сьогодні, відповідно до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), виробництво лікарських засобів здійснюється з додержанням вимог належної виробничої практики, гармонізованої із законодавством ЄС.

**Належна виробнича практика** – частина системи забезпечення якості, яка гарантує, що продукцію постійно виробляють та контролюють за стандартами якості, що відповідають її призначенню, а також у відповідності до вимог реєстраційного досьє, протоколу клінічних досліджень та специфікації на цю продукцію.

Офіційні керівництва GMP складають юридичну та змістовну базу правил GMP та використовуються у якості основних вимог при ліцензуванні та інспектуванні підприємств та є обов'язковими для підприємств-виробників готових лікарських засобів та діючих речовин, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності (рис.1.1). Принципи GMP зазвичай затверджуються на рівні Законів, а детальні правила – на рівні підзаконних актів.



Рис. 1.1. Система забезпечення якості на фармацевтичному виробництві  
Функції керівництв GMP складаються із завдань, представлених на рис.1.2.



Рис. 1.2. Функції керівництв GMP

У наш час існують міжнародні, регіональні та національні керівництва з GMP (рис.1.3), які можуть суттєво різнитися за структурою, змістом, обсягом та повнотою вимог. Наприклад, GMP ЄС містить положення про Уповноважену особу, а GMP США – не містить. В Україні, з огляду на стратегію інтеграції з ЄС, керівництва з GMP також у першу чергу гармонізуються з відповідними документами ЄС.



Рис. 1.3. Найбільш популярні офіційні керівництва з GMP

На цей час в Україні положення належної виробничої практики для людини, включаючи діючі речовини, встановлюються. Положення Настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» у чинній редакції, на відміну від документу ЄС, не поширюються на виробництво лікарських засобів для застосування у ветеринарії..

Настанова складається з трьох частин – Основні вимоги до належної виробничої практики лікарських засобів, Основні вимоги щодо діючих речовин, використовуваних як вхідна сировина та Документи, пов’язані з GMP (рис. 1.4).

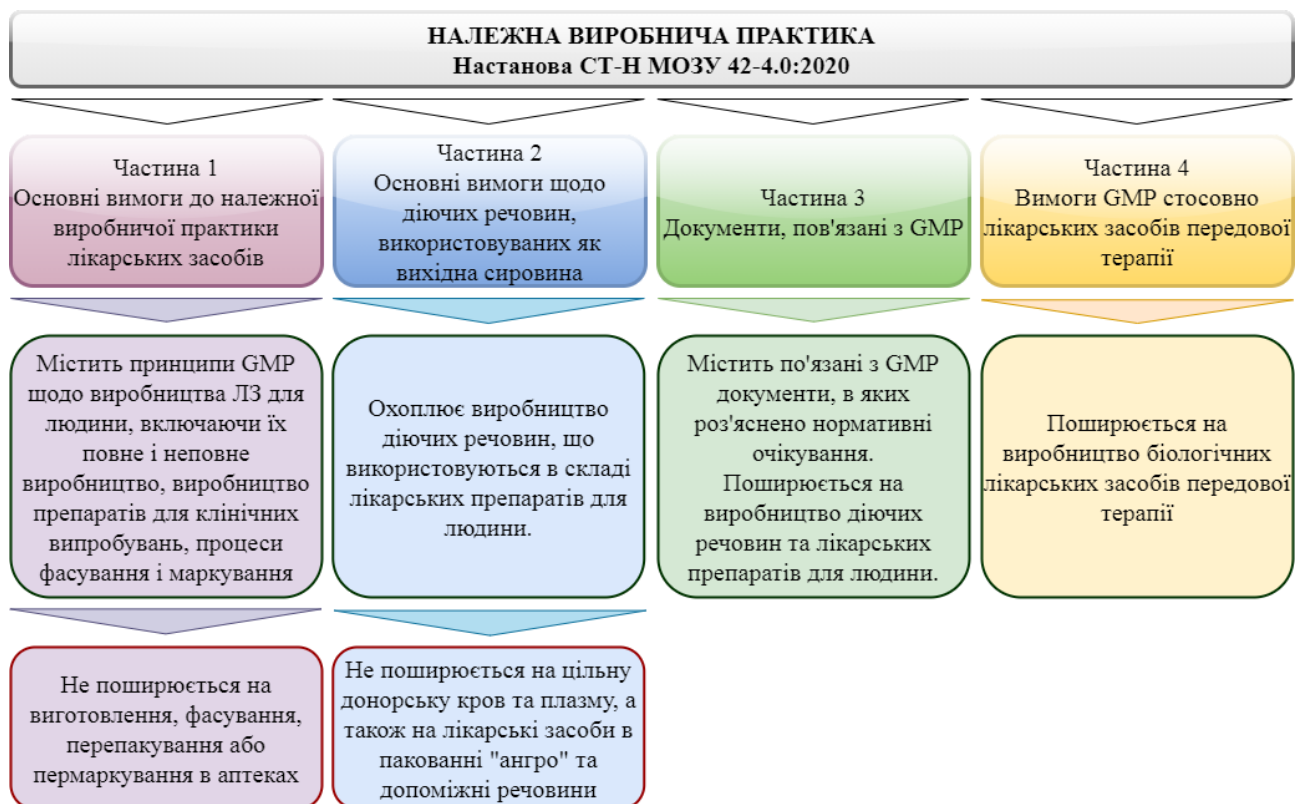


Рис. 1.4. Структура настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»

Частина 1 Настанови містить принципи GMP щодо виробництва лікарських засобів (рис. 1.5.). Вона поширюється на виробництво лікарських засобів для людини, включаючи їх повне і неповне виробництво, а також різні процеси фасування, пакування чи маркування, на серійне виробництво ЛЗ та виробництво ЛЗ для клінічних випробувань.



Рис. 1.5. Структура розділу 1 «Основні вимоги до належної виробничої практики лікарських засобів».

Частина 2 Настанови (рис. 1.6.) охоплює принципи GMP щодо виробництва діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина.

Частина 3 настанови містить пов'язані з GMP документи, в яких роз'яснено нормативні очікування щодо сучасних найкращих практичних рішень. Ці документи наведені у вигляді додатків з 1 по 19.

Додатки частини 3 містять більш докладні правила для специфічних галузей діяльності. До деяких виробничих процесів необхідно застосовувати декілька додатків. Документи, що входять до частини 3 Настанови, поширюються на виробництво як діючих речовин, так і ЛП для людини, у тому числі на повне і неповне виробництво, а також процеси фасування, пакування чи маркування. Додатки не поширюються на процеси виготовлення, фасування, перепакування чи перемаркування, якщо ці процеси здійснюються винятково для роздрібною торгівлі ЛЗ фармацевтами в аптеках.

**РОЗДІЛ 2. ОСНОВНІ ВИМОГИ ЩОДО ДІЮЧИХ РЕЧОВИН, ВИКОРИСТОВУВАНИХ ЯК ВИХІДНА СИРОВИНА**



Рис. 1.6. Структура Розділу 2 «Основні вимоги до діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина» Настанови GMP

Виділяють від 8 до 12 принципів GMP, основними з яких є:

1. Постійне вдосконалення системи якості.
2. Прийняття рішень на основі фактів з урахуванням потенційних ризиків для якості.
3. Вимоги до персоналу:
  - a. Навчання персоналу;
  - b. Належна гігієна;
  - c. Залучення персоналу;
  - d. Розуміння ключових комбінацій;
4. Системність та простота документації;
5. Належні приміщення, обладнання та інженерні системи;

6. Виробничі процеси:
  - а. Керовані виробничі процеси.
  - б. Якість збірки протягом усього життєвого циклу.
  - с. Валідація процесів;
7. Надійність та достовірність контролю. Роль Уповноваженої особи;
8. Постійна самооцінка діяльності. Регулярні перевірки.
9. Реакція на скарги та ефективний відклик продукції;
10. Взаємодія з партнерами (керування аутсорсинговими роботами);

Найважливішими елементами Належної виробничої практики вважаються:

- Відповідність усієї технологічної та контрольної документації на підприємстві змісту реєстраційного дос'є на препарат;
- Жорсткий контроль за дотриманням правил виробництва лікарських засобів вимогам GMP;
- Забезпечення населення ефективними і гарантовано безпечними лікарськими засобами високої якості;
- Здоров'я пацієнта;
- Забезпечення національної безпеки.

### ***Реалізація положень Належної виробничої практики у сучасному виробництві ліків. Вимоги до технологічного процесу***

Одним з найважливіших аспектів виробництва ліків, який регламентується GMP, є вимоги до різних аспектів технологічного процесу (рис.1.7.).

Згідно вимог Належної виробничої практики, операції технологічного процесу слід здійснювати за чітко встановленими методиками. Вони мають відповідати принципам належної виробничої практики з метою одержання продукції необхідної якості та бути у відповідності з ліцензією на виробництво і реєстраційним дос'є, які їх стосуються.



Рис. 1.7. Вимоги GMP до організації технологічного процесу.

Загальні вимоги GMP до технологічного процесу є наступними:

1. Технологічний процес мають здійснювати і контролювати компетентні особи.
2. Будь-які дії, проведені з матеріалами і продукцією, такі як одержання і карантин, відбір проб, зберігання, маркування, розподіл, обробка, пакування і дистрибуція, слід здійснювати відповідно до письмових методик або інструкцій і за необхідності – протоколювати.
3. Усі матеріали, що надходять, необхідно перевіряти, щоб гарантувати, що постачання відповідає замовленню. Контейнер (тара) за необхідності мають бути очищені й марковані із зазначенням необхідної інформації.
4. Ушкодження тари і будь-які інші причини, що могли б несприятливо вплинути на якість матеріалу, мають бути досліджені, запротокольовані, а інформація про них повідомлена у відділ контролю якості.
5. Матеріал, що надходять, і готову продукцію негайно після одержання чи обробки аж до видачі дозволу на використання або дистрибуцію слід

утримувати в карантині за допомогою роздільного зберігання чи відповідних адміністративних заходів.

6. Якщо закупається проміжна і нерозфасована продукція, то за нею при одержанні слід проводитися як із вихідною сировиною.

7. Усі матеріали і всю продукцію слід зберігати у відповідних умовах, створених виробником, і у визначеному порядку для забезпечення поділу серіями й оборотності складського запасу.

8. Необхідно проводити перевірки виходів і зіставлення кількостей, щоб гарантувати, що немає відхилень, які перевищують допустимі межі.

9. Не можна здійснювати одночасно чи послідовно роботи з різною продукцією в тому самому приміщенні, за винятком тих випадків, коли не існує ризику переплутування чи перехресної контамінації.

10. На кожній стадії обробки продукція та матеріали мають бути захищені від мікробної та іншої контамінації.

11. При роботі із сухими матеріалами і продукцією необхідно вжити особливих застережних заходів із метою запобігання утворенню і поширенню пилу. Це особливо важливо при роботі із сильнодіючими або сенсibiliзуючими матеріалами.

12. Протягом усього часу обробки всі використовувані матеріали, контейнери для нерозфасованої продукції, основні одиниці обладнання і за необхідності – кімнати мають бути марковані етикетками або іншим способом із зазначенням оброблюваної продукції або матеріалу, а також їхньої активності (у разі необхідності) і номери серії. Там, де це прийнятно, таке маркування має також зазначати стадію технологічного процесу.

13. Етикетки, прикріплені до контейнерів, обладнання чи приміщень, мають бути чіткими, однозначними, а їхня форма має відповідати прийнятій на фірмі. Часто корисно на доповнення до інформації на етикетках для зазначення статусу (наприклад: у карантині, прийнято, відбраковано тощо) використовувати кольори.

14. Мають бути проведені перевірки, що гарантують належне з'єднання трубопроводів та інших частин обладнання, що застосовуються для транспортування продукції з однієї зони в іншу.

15. Наскільки це можливо, слід уникати будь-якого відхилення від інструкцій або методик. Якщо відбулося відхилення від них, то воно має бути письмово санкціоноване компетентною особою із залученням за необхідності відділу контролю якості.

16. Доступ у виробничі приміщення має бути дозволений тільки уповноваженому на це персоналу.

Організуючи технологічний процес, слід уникати контамінації вихідної сировини та продукції іншими лікарськими засобами, немедичною продукцією, технічними отрутами (пестицидами та ін.), генетичним матеріалом та ін.

Перехресній контамінації слід запобігати, приділяючи увагу конструкції приміщень та обладнання. Це має супроводжуватися увагою до розробки процесу та впровадженням будь-яких відповідних технічних та організаційних заходів, включаючи ефективні та відтворювані процеси очищення для обмеження ризику перехресної контамінації.

Для оцінки та контролю ризиків перехресної контамінації, що становить вироблювана продукція, слід використовувати процес управління ризиками для якості, що включає оцінку сили дії та токсикологічних властивостей. Також слід враховувати конструкцію технічних засобів (обладнання) та їх використання, потоки персоналу і матеріалів, результати мікробіологічного контролю, фізико-хімічні характеристики діючої речовини, параметри технологічного процесу та ін.

Технічні та організаційні заходи щодо запобігання перехресній контамінації та їх ефективність слід періодично перевіряти згідно з установленими методиками.

До встановлення будь-яких методик, слід проводити дослідження з валідації. Якщо вводять нову виробничу рецептуру або спосіб виготовлення,

мають бути виконані дії, які демонструють їхню придатність для рутинного (серійного) виробництва. Також валідації підлягають істотні зміни виробничого процесу, у тому числі зміна обладнання та матеріалів, що може вплинути на якість продукції та/чи відтворюваність процесу.

GMP висуває суворі вимоги до вихідної сировини, включаючи як діючі, так і допоміжні речовини.

Вихідну сировину, за можливості, слід закуповувати безпосередньо у виробника. Встановлені виробником показники якості вихідної сировини мають бути обговорені з постачальником. До використання дозволяється тільки така вихідна сировина, яка дозволена відділом контролю якості й термін придатності якої ще не закінчився. Кожну серію вихідних матеріалів необхідно розглядати як окрему щодо відбору проб, проведення випробувань і видачі дозволу на використання.

Вихідну сировину повинні видавати тільки призначені особи згідно з письмовою методикою, щоб гарантувати, що потрібні матеріали точно зважені чи відміряні в чисті й належним чином марковані контейнери.

Необхідно здійснювати незалежну перевірку кожної виданої речовини, а також її маси чи об'єму; ця перевірка має бути запротокольована.

Речовини, видані для кожної серії, мають зберігатися поруч і бути чітко марковані як такі.

Перед початком будь-якої технологічної операції мають бути вжиті заходи, які гарантують, що робоча зона й обладнання є чистими і вільними від будь-яких речовин чи документації, не потрібних для запланованої операції.

Готову продукцію до видачі остаточного дозволу на її випуск слід тримати в карантині в умовах, установлених виробником. Після видачі дозволу на випуск готову продукцію необхідно зберігати як придатний для використання запас в умовах, встановлених виробником.

## **Нормативно-технічна документація у промисловому виробництві ліків.**

Належна документація становить невід’ємну частину системи забезпечення якості та є ключовим елементом для роботи відповідно до вимог GMP. Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», виробництво лікарських засобів здійснюється за технологічним регламентом з додержанням вимог фармакопейних статей та інших державних стандартів, технічних умов з урахуванням міжнародних норм щодо виробництва лікарських засобів.

**Нормативна документація** – це документи, які встановлюють правила, загальні принципи або характеристики, що стосуються різних видів діяльності або її результатів.

Класифікація нормативно-технічної документації представлена на рис. 1.8.



Рис. 1.8. Класифікація нормативно-технічної документації

Також НТД на продукти виробництва фармацевтичної продукції поділяють на зовнішні та внутрішні документи (рис. 1.9).

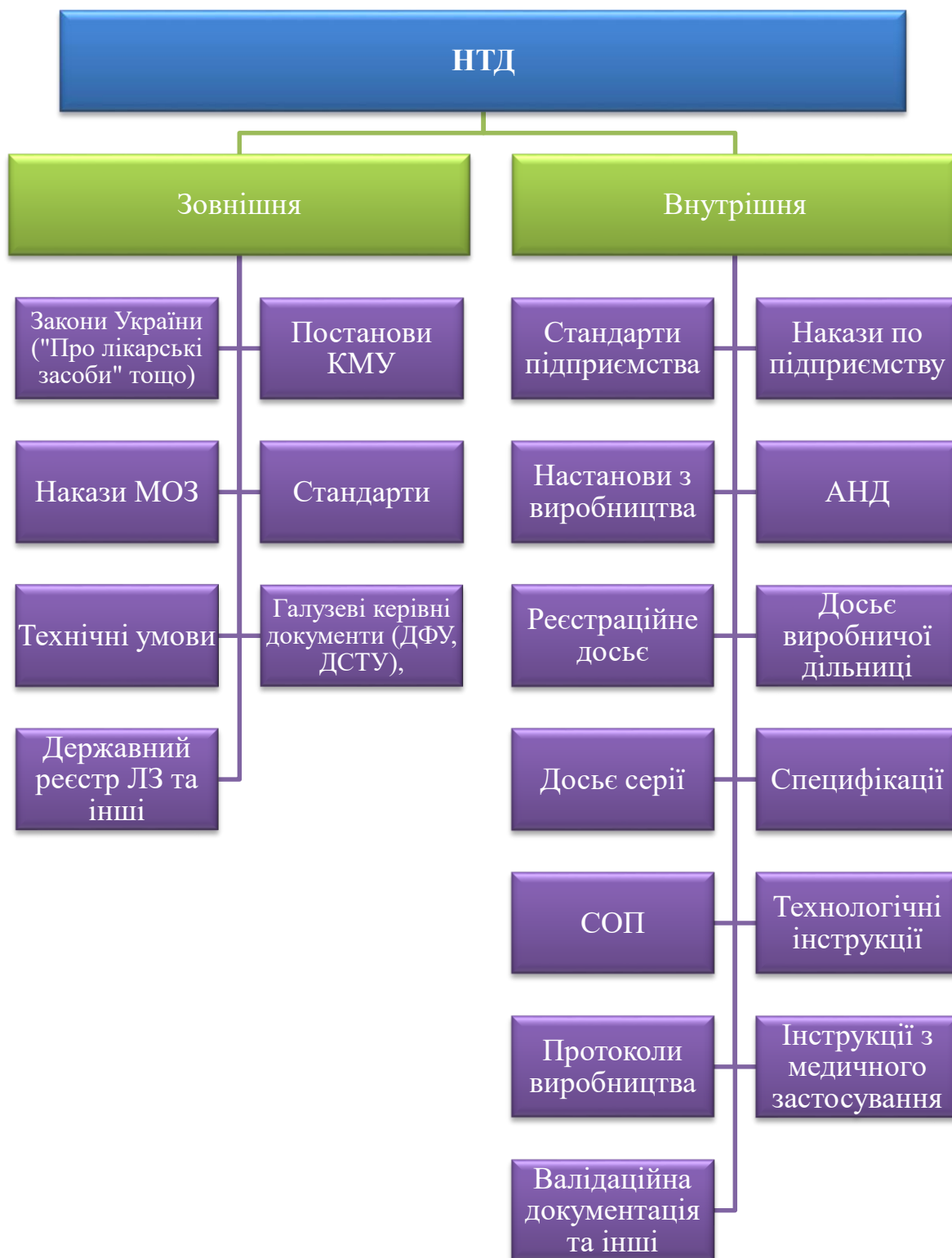


Рис. 1.9. Види НТД

До зовнішніх документів відносять Закони України про лікарські засоби, Постанови КМУ, Накази МОЗ, Стандарти, Технічні умови, Галузеві керівні документи (ДФУ, ДСТУ), Державний реєстр ЛЗ, інші.

До внутрішніх – Стандарти підприємства, накази по підприємству, Настанови з виробництва, АНД, Реєстраційне досьє, Досьє виробничої дільниці, серії, Специфікації, СОП, Технологічні інструкції, Протоколи виробництва, Інструкції з медичного застосування, Валідаційна документація та інші.

Відповідно до Ліцензійних умов, виробництво лікарських засобів здійснюється за наявності затверджених ліцензіатом: досьє виробничої дільниці або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань, виробничої рецептури із відповідними технологічними та іншими інструкціями, затвердженими виробником, з додержанням вимог Державної фармакопеї України та/або інших нормативно-технічних документів, які встановлюють вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і термінів зберігання та методів контролю якості лікарського засобу. Виробництво лікарських засобів здійснюється з додержанням вимог зазначених документів та вимог належної виробничої практики, гармонізованої із законодавством ЄС.

Робота фармацевтичних підприємств відзначається суворою регламентацією та плануванням виробництва. Виробництво лікарських препаратів здійснюється на підставі НТД, що представлена у вигляді технологічного та технічного регламентів. Вимоги цих регламентів гарантують якість продукції, що випускається, раціональне й безпечне здійснення технічних процесів, збереження обладнання, виключення причин виникнення аварій і забруднення навколишнього середовища.

**Технологічний регламент виготовлення лікарського засобу** - нормативний документ, в якому визначено технологічні методи, технічні засоби, норми та нормативи виготовлення лікарського засобу; (Закон України «Про лікарські засоби»).

Технологічний регламент поширюється на виробництво конкретного лікарського препарату в умовах, продиктованих технічним регламентом.

**Технічний регламент** – це нормативний документ, в якому для конкретного комплексу технологічного устаткування викладено умови, що

забезпечують випуск напівпродуктів або лікарських засобів окремої лікарської форми заданої якості.

Дія технічного регламенту охоплює підготовку виробничих (лабораторних, дослідно-промислових та промислових) приміщень і персоналу до роботи; створення необхідних санітарно-гігієнічних умов виробництва; виконання вимог, пов'язаних з охороною праці, технікою безпеки, пожежною безпекою, охороною навколишнього середовища; кваліфіковану ефективну експлуатацію устаткування, що гарантує одержання лікарських засобів відповідно до вимог НТД.

Залежно від стадії розробки продукції, ступеня освоєння технології виробництва або мети здійснюваних робіт регламенти бувають двох категорій: технологічні тимчасові регламенти (ТТР) та технологічні промислові регламенти (ТПР).

За тимчасовими технологічними регламентами виконують лабораторні й дослідно-промислові роботи, виготовляють пробні партії лікарських засобів для проведення доклінічних і клінічних досліджень. ТТР є документом на право одержання дозволу до медичного застосування лікарських препаратів і затвердження тимчасової фармакопейної статті.

За ТТР дозволяється реєструвати і робити разові та промислові серії лікарських препаратів для оптової реалізації при невеликих обсягах виготовлення продукції. Термін дії ТТР до трьох років.

У відповідності з технологічними промисловими регламентами здійснюється серійне виробництво хіміко-фармацевтичної продукції; ТПР є основним документом для реєстрації лікарського препарату в Україні. Термін дії ТПР не більше п'яти років.

## **Список літератури**

### ***Нормативно-законодавчі документи***

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>

2. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>

### ***Основна***

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

2. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів. Навчальний посібник / К. І. Сметаніна. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 376 с.

### ***Додаткова***

1. GMP и чистые помещения [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://gmpua.com/CleanRoom/Design/GMP\\_AND\\_CleanRooms.pdf](https://gmpua.com/CleanRoom/Design/GMP_AND_CleanRooms.pdf)

2. Бережко Ю. Изучение переноса / распространения АФИ при выполнении технологических операций в условиях фармацевтического производства [Електронний ресурс] / Ю. Бережко, С. Костанда // Фармацевтическая отрасль. – 2020. - № 1. – Режим доступу: <https://promoboz.com/journal/2020/1-78-fevral/izuchenie-perenosa-rasprostraneniya-afi-pri-vypolnenii-tehnologicheskikh-operatsij-v-usloviyah-farmatsevticheskogo-proizvodstva/>

3. Кузьміна Г.І. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Г. І. Кузьміна, А. П. Строкань. – Вісник Хмельницького національного університету. – 2013. – №3. – С. 144-147.

4. Практикум з промислової технології лікарських засобів для студентів спеціальності «Фармація» / О. А. Рубан, Д. І. Дмитрієвський, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій [та ін.]; За ред. О. А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2015. – 374 с.

5. Чаттерджи Б. Как достигается качество в фармацевтическом производстве? «Фарма 4.0»: фармацевтическое производство – от молекулы до готового препарата [Електронний ресурс] / Б. Чаттерджи // Фармацевтическая отрасль. – 2020. - № 1. – Режим доступу: <https://promoboz.com/journal/2020/1-78-fevral/kak->

[dostigaetsya-kachestvo-v-farmatsevticheskom-proizvodstve-farma-4-0-farmatsevticheskoe-proizvodstvo-ot-molekuly-do-gotovogo-preparata/](#)

## **Тема 2. Належна аптечна практика. Основні документи, що регламентують аптечне виробництво**

**Форма і тривалість заняття:** семінарське (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** вивчення нормативного законодавства, що регламентує права та обов'язки фармацевтичного фахівця, є важливим аспектом у роботі провізорів спеціальності «Організація і управління фармацією», тому важливим є вивчити основні вимоги та елементи належної аптечної практики в Україні та їх застосування у рамках фармацевтичної діяльності провізора, пов'язаної з забезпеченням населення, лікувально-профілактичних закладів лікарськими препаратами, у тому числі відпуск безрецептурних та рецептурних препаратів.

### **Питання для контролю знань**

1. Сучасний стан впровадження належної аптечної практики в Україні. Вимоги належної аптечної практики.
2. Основні елементи належної аптечної практики.
3. Діяльність провізора, що пов'язана з виготовленням екстемпоральних лікарських засобів. Основні документи, що регламентують аптечне виробництво.
4. Особливості виписування та експертизи рецептів на лікарські засоби, що виробляються в аптеці.

### **Інформаційний матеріал**

*Сучасний стан впровадження належної аптечної практики в Україні.  
Вимоги належної аптечної практики.*

**Належна аптечна практика** (Good Pharmaceutical Practice, GPP) – сукупність правил з роздрібною реалізацією лікарських засобів, їх зберігання,

контролю якості, виготовлення в умовах аптеки, відпуску, раціонального використання за принципами клінічної доцільності та економічної доступності в інтересах пацієнта, дотримання яких забезпечує якість лікарських засобів на всіх етапах їх закупівлі, виготовлення, зберігання та роздрібної реалізації, а також передбачає реалізацію відповідального самолікування.

Стандарти якості аптечних послуг розроблені Міжнародною фармацевтичною федерацією та ВООЗ. У загальному випадку стандарти належної аптечної практики ґрунтуються на забезпеченні якості фармацевтичних послуг і містить рекомендації з розробки національних стандартів для забезпечення постачання, удосконалення призначення й використання ЛП.

Вперше документ, який став базою для розробки національних стандартів Належної аптечної практики, був розроблений МФФ і прийнятий на консультативній нараді в Токіо в 1993 році. ВООЗ та МФФ у 1996 г. прийняли рекомендації з розробки і впровадження стандартів належної аптечної практики в громадських і лікарняних аптеках. Вони були оновлені в 1997 р., 2011 р. з урахуванням постійних змін, що відбуваються на фармацевтичному ринку та консультацій із 120 національними членами МФФ.

Спільна Настанова, прийнята ВООЗ та МФО «Лікарські засоби. Належна аптечна практика. Стандарти якості аптечних послуг» розроблена у 2013 р, дає наступне визначення НАП:

**Належна аптечна практика** - це аптечна практика, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів, в наданні оптимальної допомоги, заснованої на принципах доказової медицини.

Настанови ВООЗ та МФФ не встановлюють обов'язкових вимог для виконання, оскільки умови аптечної практики в різних країнах значно відрізняються. Вони лише визначають межі, в яких національні фармацевтичні організації розробляють свої стандарти.

Належна аптечна практика передбачає підвищення вимог до фармацевтичного персоналу. Провізори відіграють важливу роль в поліпшенні доступу до охорони здоров'я і усунення розриву між користю від ліків і реальною цінністю. Крім того, все більш складна роль фармацевтичних працівників у системі охорони здоров'я і вимагає постійного підтримання компетенцій провізорів як професіоналів, які володіють сучасними навичками і досвідом. Фармацевтичні фахівці повинні володіти інформацією про основні медичні та фармацевтичні особливості кожного пацієнта. Тому провізору необхідна незалежна, всебічна, об'єктивна та свіжа інформація про методи лікування та лікарські засоби, що застосовуються. Отримання такої інформації суттєво полегшується у випадках, коли пацієнт обирає собі для користування одну певну аптеку або має на руках своє фармакотерапевтичне досє.

У якому б закладі не практикував фармацевт, він бере на себе персональну відповідальність за підтримання на належному рівні та оцінку власної кваліфікації протягом усього професійного життя.

Повинна існувати система, яка уповноважує фармацевта звітувати про побічні явища, помилки фармакотерапії, недоліки у якості препаратів або виявлення фальсифікованих продуктів. Ці звіти мають містити інформацію щодо використання ліків, отриману від пацієнта або медичного працівника, безпосередньо або через фармацевта.



Рис. 2.1. Основні види діяльності, з яких складається НАП

### ***Основні елементи належної аптечної практики.***

Місією фармацевтичної практики є сприяння поліпшенню здоров'я і допомога пацієнтам з проблемами здоров'я з метою найкращого застосування лікарських засобів (рис. 2.2).

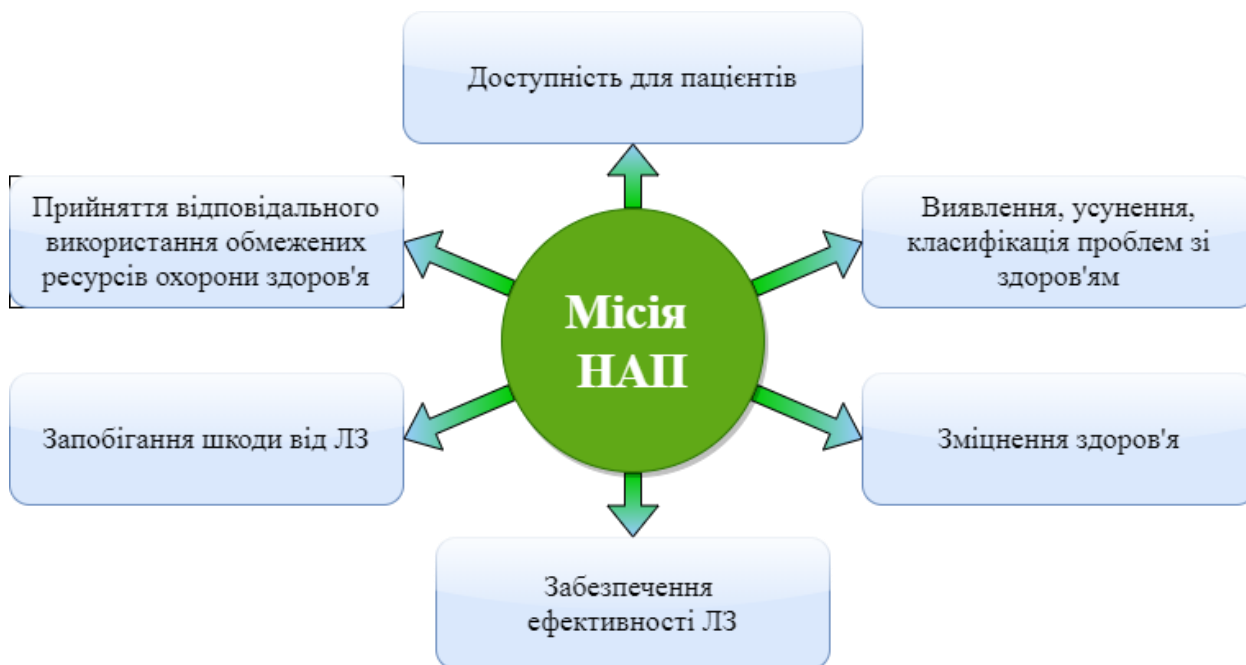


Рис. 2.2. Основні принципи НАП

У рамках концепції GPP наголошується більш інтенсивне співробітництво «лікар – хворий – провізор», що дозволяє оптимізувати використання ЛП і покращити результати лікування. Провізори повинні бути визнані медичними професіоналами, які допомагають пацієнтам впоратися з проблемами зі здоров'ям.

Провізори разом з іншими працівниками охорони здоров'я та з хворими беруть на себе колективну відповідальність за результат лікування. Вони несуть відповідальність за багатьма аспектами процесу використання лікарських засобів, кожен з яких важливий для досягнення результатів лікування.

Основні елементи GPP пов'язані з виконанням фармацевтичними працівниками їх професійних обов'язків та допомогти пацієнтам з проблемами здоров'я (рис. 2.3).



Рис. 2.3. Основні елементи НАП

Для кожного з основних елементів GPP розрізняють види діяльності, вимоги, кваліфікацію працівників, методи оцінки, для яких мають бути розроблені стандарти. Настанови ВООЗ та МФФ не встановлюють обов'язкових вимог для виконання, оскільки умови аптечної практики в різних країнах значно відрізняються. Вони лише визначають межі, в яких національні фармацевтичні організації розробляють свої стандарти.

Впровадження GPP служить інструментом зміни аптечної практики і має велике значення, оскільки воно:

- зосереджене на профілактиці захворювань більше, ніж на лікуванні;
- орієнтовано на пацієнта;
- вимагає дотримання професійної етики;
- акцентує увагу на значенні інформування пацієнтів щодо правильного застосування ліків;
- заохочує раціональне виписування лікарських засобів;
- забезпечує високий професіоналізм фахівців.

ВООЗ рекомендує, розглядати наступні ролі та функції фармацевтичного працівника (рис. 2. 4):

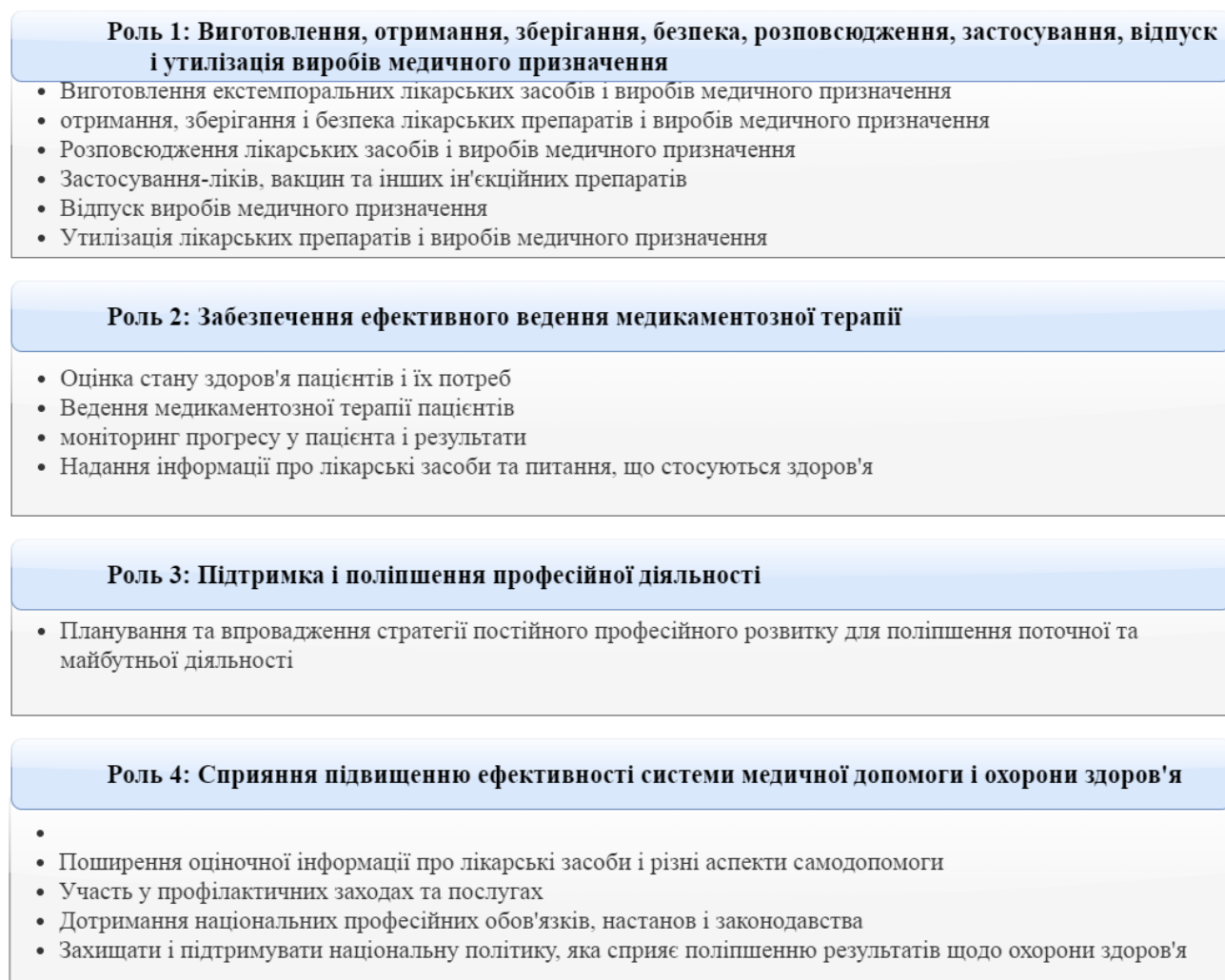


Рис. 2.4 Функції фармацевтичного працівника

*Діяльність провізора, що пов'язана з виготовленням екстемпоральних лікарських засобів. Основні документи, що регламентують аптечне виробництво.*

У рамках функції, пов'язаної з виготовленням екстемпоральних лікарських засобів, НАП регламентує, що:

- Фармацевти повинні гарантувати, що приміщення для виготовлення лікарських засобів належним чином підготовлені, щоб забезпечити зручність

приготування екстемпоральних препаратів і зберігання їх таким чином, щоб звести до мінімуму можливість помилки в прийомі ліків, забезпечити чистоту і безпеку лікарських засобів.

- Фармацевти повинні гарантувати, що лікарські засоби, виготовлені за рецептом лікаря, виготовлені відповідно до прописів і стандартів якості сировини, устаткування, процесів обробки, в тому числі стерильності.

Також фармацевти повинні гарантувати, що належні умови зберігання забезпечені для всіх лікарських засобів, особливо підконтрольних речовин, які застосовуються в аптеці або закладі охорони здоров'я.

Відповідно сучасним уявленням, процес виробництва охоплює частину життєвого циклу лікарського засобу від отримання субстанцій та пакувальних матеріалів до відпуску лікарського засобу кінцевому споживачу.

Виготовлення лікарських засобів в умовах аптек регламентується чинним законодавством України.

Закон України «Основи законодавства про охорону здоров'я» визначає правові, організаційні, економічні та соціальні засади охорони здоров'я в Україні, регулюють суспільні відносини у сфері охорони здоров'я. Визначає ряд основних понять у галузі. Відповідно до Закону України «Основи законодавства про охорону здоров'я» (стаття 55), якість лікарських засобів та імунобіологічних препаратів повинна відповідати вимогам Державної Фармакопеї України і технічним умовам, затвердженим у встановленому порядку. Контроль за якістю лікарських засобів та імунобіологічних препаратів, що виготовляються підприємствами України, здійснюється центральним органом виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю якості та безпеки лікарських засобів.

Закон України «Про лікарські засоби» регулює правовідносини, пов'язані зі створенням, реєстрацією, виробництвом, контролем якості та реалізацією лікарських засобів, визначає права та обов'язки підприємств, установ, організацій і громадян, а також повноваження у цій сфері органів виконавчої влади і посадових осіб. Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби», виробництво лікарських засобів здійснюється фізичними або юридичними

особами на підставі ліцензії, що видається в порядку, встановленому законодавством. У додатку до ліцензії зазначається перелік форм лікарських засобів, дозволених до виробництва ліцензіату, а також особливі умови провадження діяльності.

Отримання ліцензії на провадження діяльності з виготовлення лікарських засобів, у тому числі з виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки, регламентується Законом України «Про ліцензування видів господарської діяльності» від 02.03.2015 № 222-VIII та Постанова КМУ від 30.11.2016 № 929 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)», що органічно пов'язані з постановою Кабінету Міністрів України від 5 серпня 2015 р. № 609 «Про затвердження переліку органів ліцензування та визнання такими, що втратили чинність, деяких постанов Кабінету Міністрів України» та постановою Кабінету Міністрів України від 05.06.2019 № 465 «Про затвердження критеріїв, за якими оцінюється ступінь ризику від провадження господарської діяльності у сфері виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) та у сфері контролю якості лікарських засобів і визначається періодичність здійснення планових заходів державного нагляду (контролю) Державною службою з лікарських засобів та контролю за наркотиками», наказом МОЗ України від 28.10.2002 N 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я» та деякими іншими.

Наказ МОЗ України від 15.05.2006 N 275 «Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптекних закладів» містить основні вимоги до санітарно-протиепідемічного режиму та особистої гігієни працівників суб'єктів господарювання, що здійснюють виробництво (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптеки, оптову, роздрібну торгівлю лікарськими засобам.

Наказ МОЗ України від 19 липня 2005 року № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і вироби медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» затверджує правила виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби, у т. ч. екстемпоральні.

Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» регламентує основні засади виготовлення екстемпоральних лікарських засобів, вимоги до виробництва лікарських засобів в умовах аптек, вимоги до приміщення та обладнання, вимоги до працівників, підготовку та контроль якості води для ін'єкцій, основні моменти внутрішньоаптечного контролю якості тощо.

Настанови «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» та «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек» докладно описують вимоги до організації процесу виготовлення екстемпоральних лікарських форм, містять інструкції щодо особливостей виготовлення та зберігання лікарських форм, що виготовляються в аптеках.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011 доповнює інші документи та описує основні принципи організації належного зберігання лікарських засобів.

Наказ МОЗ України від 24 квітня 2015 року № 242 «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів» визначають загальні вимоги поводження з лікарськими засобами, що не підлягають подальшому використанню, з метою недопущення їх подальшого обігу і попередження негативного впливу на здоров'я людини та навколишнє природне середовище.

Державна Фармакопея України – це правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів (Закон України «Про лікарські засоби», ст. 2). Вимоги

ДФУ, висунуті до ЛЗ, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України незалежно від їх форми власності, які виробляють, зберігають, контролюють і реалізують ЛЗ.

Монографії на лікарські форми, що виробляються в аптеках, містить том 3 ДФУ 2.0, монографії на окремі лікарські засоби – доповнення 2.

***Особливості виписування та експертизи рецептів на лікарські засоби, що виробляються в аптеці.***

В аптеках лікарські засоби виготовляються за рецептом лікаря або на вимогу ЛПЗ.

Наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 затверджені:

1. Правила виписування рецептів на ЛЗ і виробу медичного призначення
2. Порядок відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділі
3. Інструкція про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків
4. Установлена Форма журналу обліку отруйних, сильнодіючих та комбінованих лікарських засобів, що підлягають предметно-кількісному обліку в закладах охорони здоров'я.

Під час відпуску рецептурного лікарського засобу спеціаліст має в рамках своїх можливостей та повноважень у першу чергу перевірити вірність виписування рецепту (рис. 2.5).

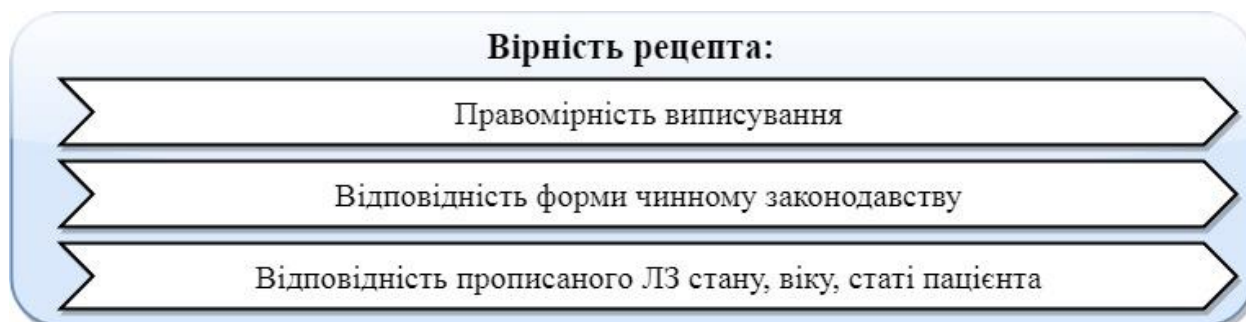


Рис. 2.5. Перевірка вірності приписуваного рецепту

Рецепти на лікарські засоби, крім наркотичних (психотропних), і вироби медичного призначення виписуються на рецептурних бланках ф-1. Рецепти на наркотичні (психотропні) ЛЗ в чистому вигляді або в суміші з індиферентними речовинами виписуються на спеціальних рецептурних бланках ф-3.

Рецепти ф-1 та ф-3 можуть також виписуватись у формі електронного документа - електронного рецепта. Електронний рецепт створюється, зберігається та передається через інформаційну (інформаційно-телекомунікаційну) систему, доступ до якої надається уповноваженим особам суб'єкта господарювання, що здійснюють виписування електронного рецепта, та уповноваженим особам суб'єкта господарювання, що здійснюють відпуск лікарського засобу за електронним рецептом відповідно до вимог чинного законодавства у сфері електронного документообігу, електронного цифрового підпису та захисту інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах. Рецепт, створений комп'ютерним набором, який було роздруковано та підписано власноруч чи за допомогою факсиміле, не вважається електронним рецептом.

Електронний рецепт для пацієнта може бути створений, переданий, збережений і перетворений електронними засобами у візуальну форму, яка відтворює інформацію, що зазначається на рецептурних бланках форм № 1 (ф-1) та № 3 (ф-3). Візуальною формою електронного рецепта є відображення даних, які він містить, електронними засобами або на папері у формі, придатній для сприйняття його змісту людиною. Така форма не є Рецептом.

Забороняється нанесення на рецептурний бланк будь якої інформації (у тому числі і рекламної), за винятком номера страхового поліса (за необхідності).

На рецептурних бланках ф-1 дозволяється виписувати не більше трьох найменувань лікарських засобів.

Одне найменування лікарського засобу виписується у разі:

- призначення пільговим категоріям населення на бланку ф-1;
- які підлягають предметно-кількісному обліку;
- призначення лікарських засобів, вартість яких підлягає державному відшкодуванню.

Рецепти на лікарські засоби, які підлягають предметно-кількісному обліку, що відпускаються на пільгових умовах чи безоплатно, крім наркотичних (психотропних) лікарських засобів, виписуються у 2 примірниках на бланку ф-1.

У разі виписування безоплатно чи на пільгових умовах наркотичних (психотропних) лікарських засобів поряд з виписуванням Рецепта на бланку ф-3 виписуються додатково Рецепти на бланку ф-1.

Спосіб застосування ліків пишеться державною мовою або мовою міжнародного спілкування відповідно до чинного законодавства із зазначенням дози, частоти, часу та умов прийому. Забороняється обмежуватися загальними вказівками типу «Зовнішнє», «Відомо» тощо.

Рецепт повинний бути виписано чітко і розбірливо з обов'язковим заповненням належної інформації, передбаченої формою бланка Рецепта. Виправлення в Рецепті не дозволяються. У разі виявлення в електронному рецепті помилки такий електронний рецепт вважається недійсним та анулюється в інформаційній (інформаційно-телекомунікаційній) системі особою, що виписала електронний рецепт, або іншою уповноваженою суб'єктом господарювання особою.

Рецепт може містити специфічні вказівки, помітки медичного працівника («Хронічно хворому», «За спеціальним призначенням»), які повинні бути додатково завірені його підписом та печаткою.

Рецепти на лікарські засоби, виписані на рецептурних бланках ф-1, а також еквівалентні ним електронні рецепти, дійсні протягом одного місяця з дня виписування.

Перелік лікарських засобів, що дозволено відпускати з аптечних підрозділів без рецепта, постійно коригується. На даний час регулюється Наказом МОЗ України 18.04.2019 № 876 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів».

Особливості заповнення Рецептів на лікарські засоби, що виготовляються в умовах аптеки:

1) рецепти на лікарські засоби, які виготовляються в аптеці, заповнюються в розгорнутому вигляді;

2) назви наркотичних (психотропних) та отруйних лікарських засобів пишуться на початку Рецепта, далі - усі інші лікарські засоби (інгредієнти);

3) при виписуванні наркотичних (психотропних), отруйних та сильнодіючих лікарських засобів у дозах, що перевищують вищі одноразові дози, медичний працівник зобов'язаний написати дозу цього засобу словами і поставити знак оклику;

4) кількість твердих та сипучих лікарських засобів зазначається у грамах (0,001; 0,01; 0,5; 1,0), рідких - у мілілітрах, грамах, краплях;

5) за потреби негайного відпуску хворому ліків у верхній частині Рецепта проставляється позначка «cito» (швидко) або «statim» (негайно);

6) на зворотньому боці рецептурного бланка проставляються штамп аптеки, яка виготовила лікарський засіб, номер лікарської форми індивідуального виготовлення. У графах «Перевірив», «Відпустив», «Прийняв», «Виготовив» зазначаються прізвища, ініціали та проставляються підписи фармацевтичних працівників, які заповнюють ці графи.

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи:*

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>
2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. - Режим доступу: <https://bit.ly/39O1GHv>
3. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. – Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>

4. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) [Електронний ресурс] : Міжнародний документ від 01.01.2011. - Режим доступу: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897\\_009](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897_009)
5. Основи законодавства про охорону здоров'я [Електронний ресурс] : Закон України від 19.11.1992. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>
6. Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.06 р. - Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0642-06#Text>
7. Про затвердження критеріїв, за якими оцінюється ступінь ризику від провадження господарської діяльності у сфері виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) та у сфері контролю якості лікарських засобів і визначається періодичність здійснення планових заходів державного нагляду (контролю) Державною службою з лікарських засобів та контролю за наркотиками [Електронний ресурс] : Постанова КМУ від 05.06.2019 № 465. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/465-2019-%D0%BF#Text>
8. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) [Електронний ресурс]: Постанова КМУ від 30.11.2016 № 929. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF#Text>
9. Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 28.10.2002 № 385. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0892-02#Text>

10. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0509-19#Text>
11. Про затвердження переліку органів ліцензування та визнання такими, що втратили чинність, деяких постанов Кабінету Міністрів України [Електронний ресурс]: Постанова КМУ від 5 серпня 2015 р. № 609. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/609-2015-%D0%BF#Text>
12. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>
13. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу : <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>
14. Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 24 квітня 2015 року № 242. –
15. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України від 04.04.1996 р. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
16. Про ліцензування видів господарської діяльності [Електронний ресурс]: Закон України від 02.03.2015 № 222-VIII. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/222-19#Text>

***Основна:***

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во

- «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 1092
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.

**Тема самостійної роботи 1. Аналіз ринку лікарських засобів та дієтичних добавок України. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології.**

**Форма і тривалість заняття:** самостійна робота (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** сформувані загальні уявлення про ринок лікарських засобів та дієтичних добавок в Україні. Ознайомити слухачів з класифікацією дієтичних добавок, представлених на фармацевтичному ринку України, та особливості їх обігу. Систематизувати знання про досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології та новітні лікарські форми, представлені на фармацевтичному ринку України. Знання стану фармацевтичного ринку України та особливостей асортименту окремих груп лікарських засобів і дієтичних добавок має велике значення у діяльності провізорів спеціальності «Організація і управління фармацією»

### **Питання для контролю знань**

1. Аналіз ринку лікарських засобів України.
2. Поняття про дієтичні добавки, їх класифікацію та особливості обігу. Аналіз ринку дієтичних добавок в Україні.
3. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології.

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Аналіз ринку лікарських засобів України***

Лікарський засіб - будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка

може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу.

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

Український ринок ліків включає як виробництво лікарських засобів і виробів медичного призначення, так й оптовий і роздрібний продаж продукції через аптечні мережі, експорт та імпорт лікарських засобів.

В Україні зареєстровано близько 13 тис. лікарських засобів, що охоплюють усі фармакологічні групи. З них понад 10 тис. складають готові лікарські засоби. У тому числі близько 3,8 тис. вітчизняного виробництва та 9 тис. іноземного виробництва.

Із рекомендованого ВООЗ Примірного переліку основних лікарських засобів, необхідних для задоволення базових потреб охорони здоров'я країн, що розвиваються, в Україні відсутні 32% необхідних препаратів. У загальному обсязі продажів фармацевтичної продукції в Україні на лікарські засоби припадає близько 65%, на вироби медичного призначення – близько 30%, решта – на косметичну продукцію.

Фармацевтичний ринок України є переважно ринком медикаментів генериків. Частка ринку лікарських засобів, що припадає на оригінальні препарати, становить лише близько 6% у кількісному та до 19% у вартісному вираженні. Це відрізняє український фармацевтичний ринок від ринків країн з розвинутою економікою та високим рівнем захисту прав власності, де частка інноваційних препаратів значно вища. Переважна більшість оригінальних препаратів, що перебувають в обігу на ринку України – імпорتنі препарати.

Основними імпортерами є Німеччина, Індія, Франція, Угорщина, Італія, Словенія та інші країни.

Іноземні компанії домінують в сегментах, де вони мають захисні патенти на продукти, де існують технологічні бар'єри у виробництві препаратів, а також у випадках, коли для вітчизняних компаній відсутня економічна доцільність входу на ринок. Всі інші сегменти ринку з різною швидкістю опановуються вітчизняною індустрією.

На сьогодні промислове виробництво фармацевтичної продукції в Україні здійснюють 116 підприємств. Найбільшими українськими виробниками фармацевтичної продукції є: ПАТ «Фармак», «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Корпорація «Артеріум» («Київмедпрепарат», «Галичфарм»), Корпорація «Стірол», «Дарниця», «Здоров'я», «Лекхім» тощо.

На частку п'яти основних компаній-виробників припадає більше 50% виробленої у країні продукції. За 2017-2019 роки найбільш успішними компаніями-виробниками на українському фармацевтичному ринку були ПАТ «Фармак», Sanofi, «Артеріум», «Дарниця», Bayer. Серед відчизняних виробників ТОП-5 склали ПАТ «Фармак», Корпорація «Артеріум», ФК «Дарниця», ФК «Здоров'я», ФК «Юрія-Фарм». Нажаль, промислове виробництво лікарських засобів в Україні на сьогодні все ще лишається низькотехнологічним, хоча все більше виробників отримує сертифікати відповідності умов виробництва вимогам GMP. Так, у 2016 році були сертифіковані Борщагівський ХФЗ, ПАТ «Фармак», ТОВ «Юрія-Фарм», у 2017- «Дарниця» і «Технолог», у 2018 сертифікати отримали Синбіасфарма та Укрветпромстач. Протягом останніх років українські підприємства-виробники фармацевтичної продукції поступово нарощували обсяги експортних поставок. У світовому рейтингу експортерів фармпродукції в 2017 році Україна займала 61-у сходинку з показником \$0,18 млрд. Це свідчить про значний експортний потенціал української фарміндустрії, чиє виробництво 5 сертифіковане за GMP.

Найбільшими українськими виробниками, які експортують свою продукцію є: ПАТ «Фармак», Корпорація «Артеріум», Корпорація «Здоров'я», ПАТ НВЦ

«Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Фармацевтична компанія «Дарниця».

Згідно з Постановою КМУ від 08.08.2012 р. № 793 «Порядок здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну» (<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/793-2012-%D0%BF>), фармацевтичні препарати не можуть бути імпортовані в Україну без підтвердження відповідності умов їх виробництва вимогам належної виробничої практики (GMP).

Наказом МОЗУ від 27.12.2012 за №1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики» було затверджено Порядок проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP. Порядок розроблено у рамках дії Закону України «Про лікарські засоби», а також з урахуванням вимог директив Європейського Парламенту та Ради Європейського Союзу.

### *Поняття про дієтичні добавки, їх класифікацію та особливості обігу.*

#### *Аналіз ринку дієтичних добавок в Україні*

ДФУ 2.0 визначає поняття «дієтичні добавки» наступним чином:

**Дієтичні добавки (ДД)** – це вітаміни, вітаміно-мінеральні або трав'яні добавки окремо та/або в поєднанні у формі таблеток, порошків тощо, які приймаються орально разом з їжею або додаються до їжі в межах фізіологічних норм для додаткового порівняно із звичайним харчуванням вживання цих речовин; дієтичні добавки також містять різні речовини або суміші речовин, у тому числі протеїни, вуглеводи, амінокислоти, їстівні масла та екстракти рослинних і тваринних матеріалів, живі мікроорганізми та/або їх метаболіти, що вважаються необхідними або корисними для харчування та загального здоров'я людини (рис. 3.1).

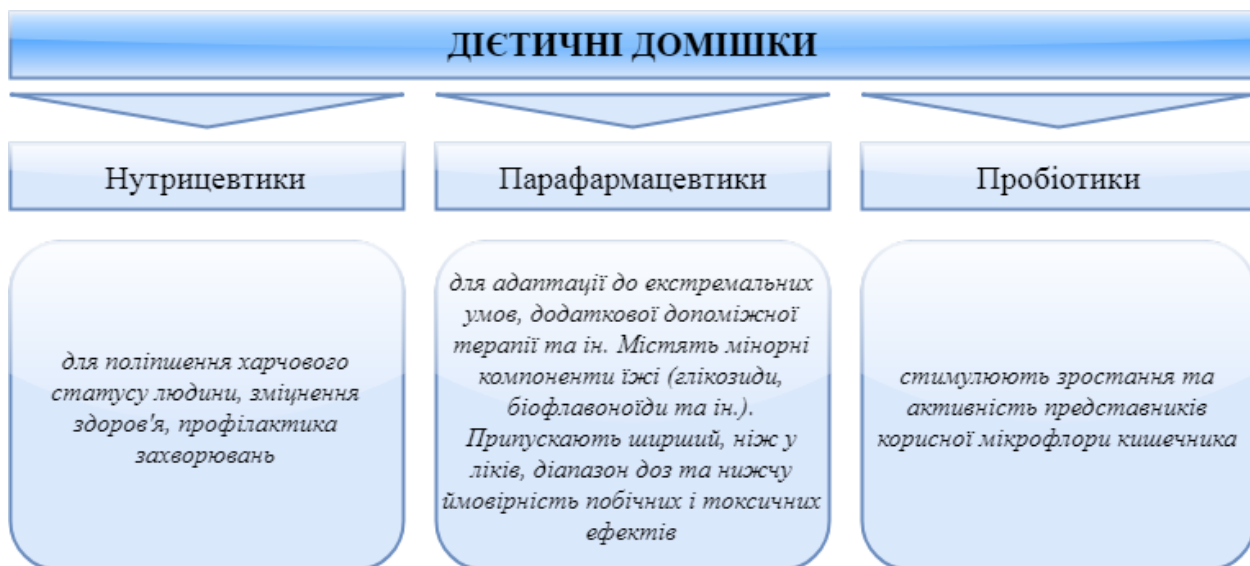


Рис. 3.1. Класифікація дієтичних добавок

Нутрицевтики – біологічно активні добавки до їжі, що вживають для корекції хімічного складу людини (додаткові джерела білка, амінокислот, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин, харчових волокон тощо (рис. 3.2). Кінцевою метою використання нутрицевтиків є поліпшення харчового статусу людини, зміцнення здоров'я й профілактика ряду захворювань.

Нутрицевтики виробляються з використанням не фармацевтичних, а харчових технологій.

Парафармацевтики – біологічно активні добавки до їжі, що рекомендуються для зміцнення здоров'я й профілактики різних захворювань, але не для їх лікування. Парафармацевтики поділяються за дією, що вони виявляють у організмі людини, та за походженням основних компонентів дієтичних добавок.

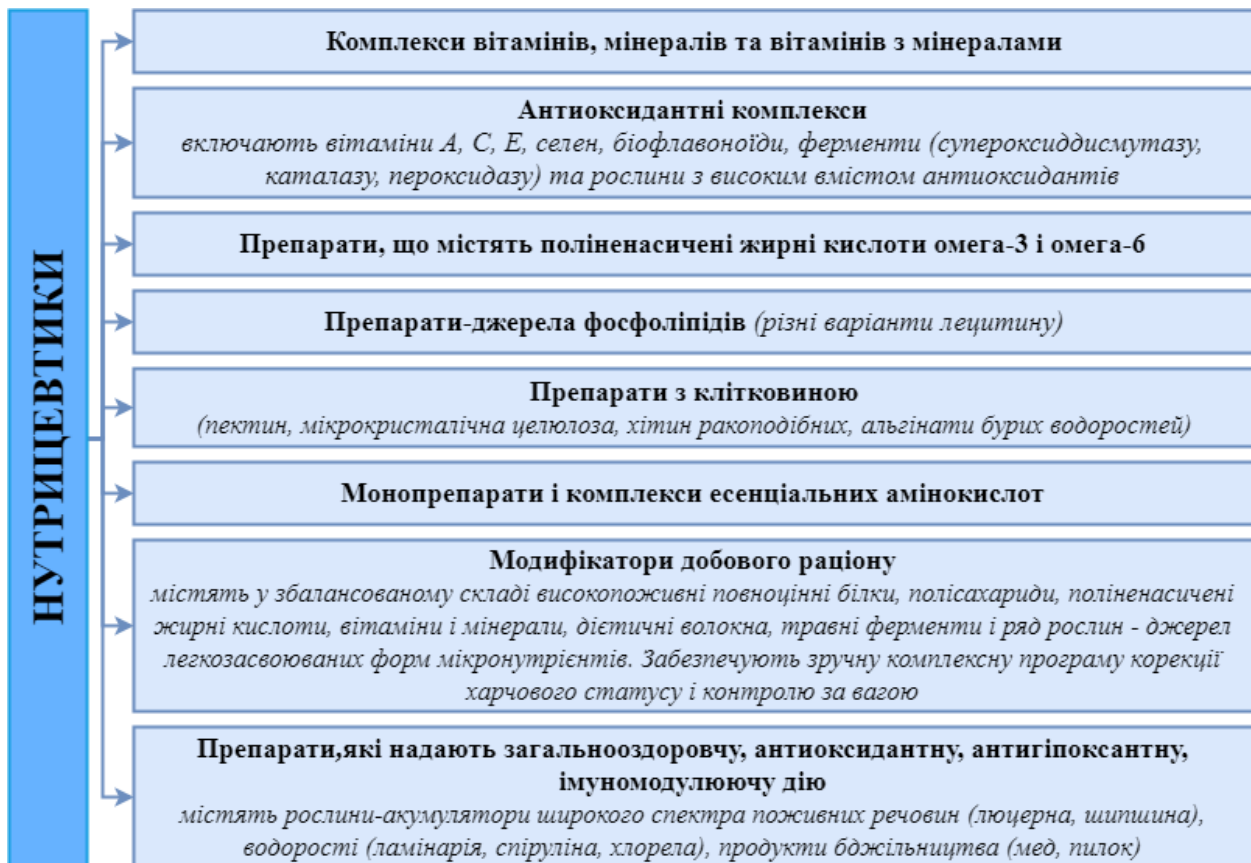


Рис. 3.2. Класифікація нутрицевтиків



Рис. 3.3. Покоління пробіотиків

Пробіотики – біологічно активні добавки до їжі, до складу яких входять живі мікроорганізми та/або їх метаболіти. Вони стимулюють зростання та активність представників корисної мікрофлори кишечника, приносячи тим самим підтримання її нормального стану. Пробіотики представлені препаратами п'яти поколінь (рис. 3.3).

На фармацевтичному ринку України широко представлені різні групи пробіотиків. Переважають препарати, що містять біфідобактерії, лактобактерії, дріжджі.

Основними аспектами створення функціональних продуктів є вибір групи населення, для якої призначений харчовий продукт. Дія таких продуктів обумовлена біологічними та фармакологічними властивостями. До функціональних відносять збагачені вітамінами, харчовими волокнами, мікроелементами продукти. Тобто, дієтичні добавки та функціональні харчові продукти використовують практично ідентичні групи БАР.

Функціональні харчові продукти поділяють на три групи:

- натуральні, які від природи містять велику кількість БАР (вівсяні висівки, фрукти);
- харчові продукти, в яких рівень БАР збільшується технологічно (знежирене або спеціально оброблене молоко, соки);
- харчові продукти, збагачені нетиповим для них набором БАР (соки з ехінацеєю).

За призначенням функціональні харчові продукти поділяють на дієтичні, направлені на лікування аліментарно-залежних захворювань, профілактичного призначення (ожиріння, серцево-судинних захворювань), спеціалізовані, спрямовані на одну функцію (для спортсменів), збагачені.

Харчовий продукт для спеціальних медичних цілей призначений для часткової або повної заміни звичайного раціону харчування пацієнтів з обмеженою, ослабленою або порушеною здатністю приймати, перетравлювати,

засвоювати звичайні харчові продукти або певні поживні речовини, що містяться в них, або їх метаболіти. Харчові продукти для 10 спеціальних медичних цілей також можуть призначатися для повного або часткового годування пацієнтів з іншими потребами, які неможливо задовольнити шляхом модифікації звичайного раціону харчування.

Спеціальні продукти харчування для спортсменів характеризуються високими біологічними властивостями і зазвичай є концентратами.

На сьогодні обіг дієтичних добавок в Україні регулюється наступним нормативними актами:

1. Закон України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів»

2. Закону України «Про якість та безпеку харчових продуктів та продовольчої сировини» від 23 грудня 1997 року № 771/97-ВР

Дієтичні добавки є безрецептурним засобом, тому вони не повинні містити: наркотичні, психотропні, сильнодіючі та отруйні речовини; не фармакопейну рослинну сировину та рослинну сировину, яка не застосовується в харчуванні. Не дозволяється застосовувати у їх виробництві рослинну та тваринну сировину, отриману за допомогою генної інженерії.

Вміст кожного вітаміну у рекомендованій щоденній кількості має бути від 15% від референтної щоденної кількості споживання. Максимальний вміст має бути науково обґрунтований та максимально безпечний.

Повинна проводитися процедура підтвердження відповідності органолептичних, біологічних, фізичних та хімічних параметрів і властивостей, специфічних для даного виду дієтичного продукту, тим параметрам і властивостям, які зазначені на етикетці.

Рекламування харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок забороняється без попереднього погодження тексту реклами із МОЗ України.

Реалізація харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок дозволяється через мережу аптечних закладів та спеціальні відділи магазинів.

Ринок дієтичних домішок в Україні відноситься до таких, що постійно зростають. В Україні виробництво ДД у 2019 році зросло на 8,3% у порівнянні з 2018 роком. Слід відмітити, що ринок дієтичних домішок в Україні переважно імпортозалежний – доля ДД вітчизняного виробництва складає менше 30%.

### *Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології.*

Державна політика у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів спрямовується на підтримку наукових досліджень, створення та впровадження нових технологій, розвиток виробництва високоефективних та безпечних лікарських засобів, забезпечення потреб населення ліками належної якості та в необхідному асортименті шляхом ведення Державного реєстру лікарських засобів України із забезпеченням публічного доступу до нього осіб, здійснення відповідних загальнодержавних програм, пріоритетного фінансування, надання пільгових кредитів, встановлення податкових пільг тощо.

Основними завданнями розвитку фармацевтичної промисловості є:

- підтримка вітчизняних виробників лікарських засобів, стимулювання створення технологічних парків з розробки та виробництва інноваційних лікарських засобів;
- стимулювання розробки та виробництва основних лікарських засобів та підтримка експорту вітчизняних ліків, в тому числі за рахунок відпрацювання додаткових механізмів фінансування вітчизняних розробок;
- запровадження механізму державного замовлення при закупівлях лікарських засобів за бюджетні кошти;

➤ гармонізація процедури реєстрації імунологічних та біотехнологічних препаратів та виробів медичного призначення з Європейською системою;

➤ вжиття заходів щодо мінімізації регуляторних процедур у фармацевтичному секторі шляхом скорочення платних послуг в сфері обігу лікарських засобів;

➤ внесення змін до законодавства, які передбачають можливість здійснення моніторингу цін та державного регулювання цін, лікарських засобів і медичної продукції, які придбаваються за державні кошти.

Фармацевтична технологія ліків - це наука про теоретичні основи та виробничі процеси переробки лікарських засобів у лікарські препарати (ліки) шляхом надання їм певної лікарської форми на основі встановлених фізичних, хімічних, механічних та інших закономірностей.

Для фармацевтичної промисловості, як і для інших галузей виробництва, характерна зміна поколінь продукції, що випускається:

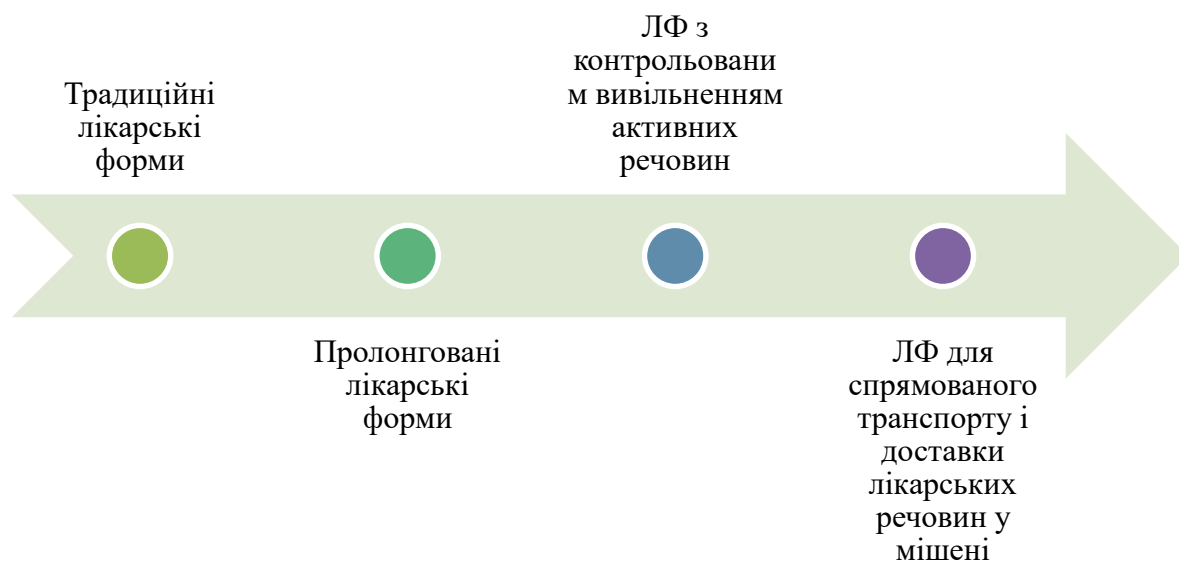


Рис. 3.4. Наступність поколінь лікарських засобів

Деякі вчені виділяють п'яте покоління ліків – генну терапію, яку пов'язують із спрямованою доставкою терапевтичних агентів у генетично уражені клітини методами генної інженерії та нанотехнології.

Лікарські форми (дозовані форми) з відстроченим вивільненням – лікарські форми з модифікованим вивільненням, з яких вивільнення діючої речовини або речовин відбувається з відстроченням. До ЛФ з відстроченим вивільненням належать кишковорозчинні лікарські форми.

Лікарські форми (дозовані форми) з модифікованим вивільненням – лікарські засоби, з яких вивільнення діючої речовини або речовин відбувається інакше, ніж з лікарських форм із традиційним вивільненням, що застосовуються тим самим шляхом. До лікарських форм із модифікованим вивільненням належать лікарські форми (дозовані форми) з пролонгованим і пульсуючим вивільненням.

Лікарські форми (дозовані форми) з пролонгованим вивільненням (лікарські форми зі сповільненим вивільненням) – лікарські форми з модифікованим вивільненням, з яких вивільнення діючої речовини або речовин відбувається повільніше, ніж з лікарських форм із традиційними вивільненням, що застосовуються тим самим шляхом.

Лікарські форми (дозовані форми) з пульсуючим вивільненням – лікарські форми з модифікованим вивільненням, з яких вивільнення діючої речовини або речовин відбувається послідовно.

Лікарські форми (дозовані форми) з традиційним вивільненням (лікарські форми (дозовані форми) з негайним вивільненням) – лікарські засоби, з яких вивільнення діючої речовини або речовин навмисне не модифіковано підбором спеціального складу і/або методами виробництва.

Одними з найпоширеніших типів сучасних лікарських засобів, що активно розвивається, є терапевтичні системи.

Терапевтичні системи - ліки нового типу, які, на відміну від традиційних, характеризуються пролонгованою дією, контрольованим вивільненням діючих

речовин та їх цільовим транспортом до мішені. Іншими словами, це пристрої, що містять АФІ, елемент, що контролює їх вивільнення за повною терапевтичною програмою, та платформу, на якій розміщена система. Застосування терапевтичних систем дає можливість зменшити курсову дозу ЛР.

Терапевтичні системи мають частково або повністю характеризуватися:

- пролонгованою дією;
- регульованим або програмованим вивільненням ЛР;
- цільовим транспортом ЛР до органу-мішені.

До «ідеальної» терапевтичної системи висувається ряд вимог:

- простота отримання;
- стабільність при зберіганні та прийманні (у т. ч. стерильність);
- відсутність токсичності та алергенності;
- забезпечення захисту активних речовин від деградації;
- акумулювання ЛЗ в місці дії і вивільнення його в терапевтичній дозі;
- біодеградування при мінімальній токсичності тощо.

Здебільшого терапевтична система складається з елементів, представлених на рис. 3.6.



Рис. 3.6. Елементи терапевтичної системи

При розробці систем спрямованого транспорту ліків, які забезпечують їх доставку безпосередньо до місць їх дії, використовують носії різних поколінь (рис. 3.7).

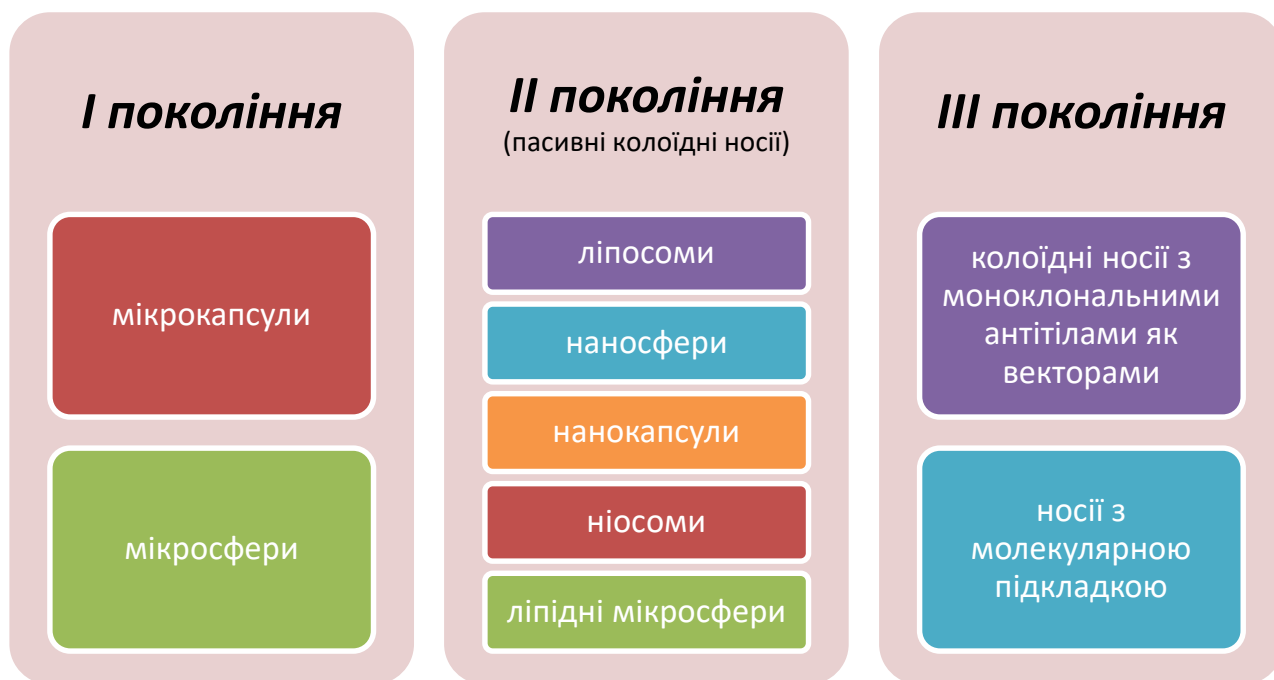


Рис. 3.7. Покоління носіїв спрямованого транспорту ліків

Вони мають наступні особливості (рис. 3.8):



Рис. 3.8. Особливості носіїв спрямованого транспорту

Сучасні лікарські форми отримують з застосуванням методів біотехнології та генної інженерії.

Біотехнологія – наука про використання живих організмів і біологічних процесів у техніці та промисловому виробництві.

Існує декілька напрямків біотехнологічного виробництва (рис. 3.9).

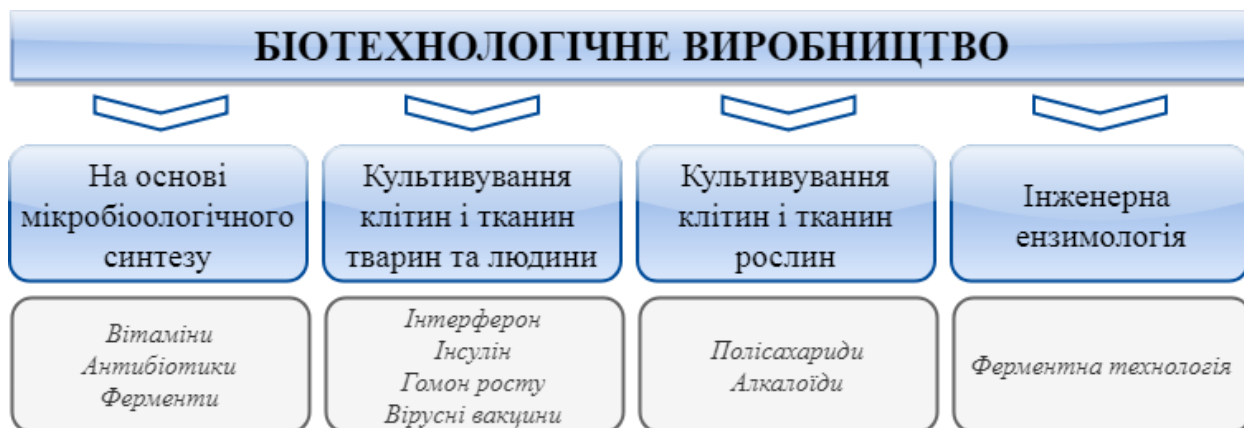


Рис. 3.9. Напрямки біотехнологічного виробництва

Інженерна ензимологія (ферментна технологія) – гілка біотехнології, що вивчає біотехнічні процеси, в яких використовується каталітична дія ферментів в ізольованому стані або в складі клітин для отримання відповідних цільових продуктів.

Культивування клітин і тканин тварин та людини – сучасна наукоємна технологія, що застосовується в генній інженерії (застосування моноклональних антитіл, отриманих методами гібридомної технології), біотехнології (отримання противірусних препаратів, вакцин, діагностикумів, клітин-продуцентів), процес вирощування окремих клітин (культур клітин) у контрольованих умовах *in vitro*.

**Мікробіологічний синтез** – це отримання корисних для людини речовин на основі культивування мікроорганізмів. Така методика застосовується для отримання алкалоїдів, амінокислот, антибіотиків, антиоксидантів, вітамінів, білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, коферментів, органічних кислот, пігментів, полісахаридів, ростових гормонів рослин, стероїдів, ферментів та багато інших.

**Генна інженерія** – розділ молекулярної генетики, що з’явився завдяки розшифровці генетичного коду та виявленню його властивостей, та є сукупністю прийомів, методів та технологій, які дозволяють *in vitro* (поза організмом) отримувати, змінювати та переносити генетичну інформацію з одного організму в інший, створюючи таким чином нові комбінації генетичного матеріалу.

Одним з яскравих прикладів препаратів генної терапії є препарат «Золгенсма» (ZOLGENSMA® (onasemnogene aberavovect-xioi)) для лікування спінальної м’язової атрофії у дітей до 2 років, що призначена для впливу на генетичну причину захворювання шляхом заміни гену, що не працює або відсутній. Ген доставляється за допомогою вірусного вектора (рис. 3.10). Особливістю цього препарату є необхідність лише одного введення, що у певній мірі виправдовує фантастично велику ціну препарату.

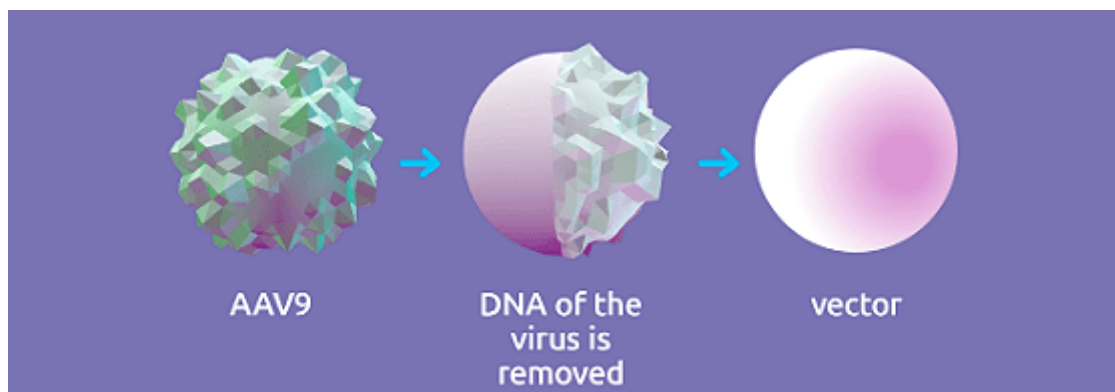


Рис. 3.10. Схема створення вектора

Також розвиваються і нові методи виробництва – активно досліджується можливість 3D-друку лікарських засобів, одна «надрукована» лікарська форма вже впроваджена у застосування. Такий метод має широкі перспективи для індивідуалізації дозування та біофармацевтичних властивостей ліків.

Таким чином, зберігається тенденція індивідуального режиму дозування лікарських речовин, а також тенденція вибіркості дії на патологічно змінені ділянки організму.

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи:*

1. Порядок здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну [Електронний ресурс] : Постанова КМУ від 08.08.2012 № 793. Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/793-2012-%D0%BF>
2. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 27.12.2012 №1130. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>
3. Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів [Електронний ресурс] : Закон України від 23.12.1997 № 771/97-ВР - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80#Text>
4. Про якість та безпеку харчових продуктів та продовольчої сировини [Електронний ресурс]: Закон України від 23 грудня 1997 року № 771/97-ВР. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2809-15#Text>

### *Основна*

1. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.

### *Додаткова:*

1. Аналіз ринку БАДів України. 2020 рік [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://pro-consulting.ua/ua/issledovanie-rynka/Analiz-rynka-BADov-v-Ukraine-2020-god>
2. Аналіз фармацевтичного і аптечного ринку України. 2020 рік [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://pro-consulting.ua/ua/issledovanie-rynka/analiz-farmaceuticheskogo-i-aptechnogo-rynka-ukrainy-2020-god>

3. Експортні горизонти для українських ліків [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.epravda.com.ua/projects/farmak/2020/03/16/657996/>
4. Євлаш В. В. Наукові аспекти формування якості дієтичних добавок, що містять гемове залізо, та кондитерських виробів із їх використанням [Електронний ресурс] : монографія / В. В. Євлаш, В. О. Акмен. – Харків : ХДУХТ, 2015. – Режим доступу: <http://elib.hduht.edu.ua/bitstream/123456789/208/1/%D0%90%D0%BA%D0%BC%D0%B5%D0%BD%20%D0%92.%D0%9E.%2C%20%D0%84%D0%B2%D0%BB%D0%B0%D1%88%20%D0%92.%D0%92.%2B.pdf>
5. Федонюк, Л. Я. Нанотехнології в медицині. Сучасність та перспективи / Л. Я. Федонюк, Д. І. Остафійчук, М. О. Шаповалов // Буковин. мед. вісн : Український науково-практичний журнал. - 2015. - Т. 19, N 3. - С. 267-269.
6. Інфографічний довідник «Фармацевтика України 2019» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://eba.com.ua/infografichnyj-dovidnyk-farmatsevyka-ukrayiny-2019/>
7. Украинский розничный рынок лекарственных средств по итогам 2019 года [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://thepharma.media/analytic/analysis/22637-ukrainskij-roznicnyj-rynok-lekarstvennyh-sredstv-po-itogam-2019-goda>
8. Что такое украинская фарма. Фарма – новый IT для Украины [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://project.liga.net/projects/pharma\\_innovations/](https://project.liga.net/projects/pharma_innovations/)

## **Тема самостійної роботи 2. Належна практика зберігання лікарських засобів**

**Форма проведення заняття:** самостійне (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** покращити та систематизувати знання провізорів стосовно основних аспектів умов та особливостей зберігання фармацевтичної продукції на основі уявлення про перебіг основних процесів, які відбуваються у ліках під час зберігання; узагальнити відомості про основні положення належної практики зберігання лікарських засобів з чинними нормативними актами, що регламентують збереження фармацевтичної продукції.

### **Питання для самопідготовки**

1. Процеси, що відбуваються в ліках при зберіганні: загальні закономірності.
2. Забезпечення умов зберігання лікарських препаратів у відповідності з вимогами GSP.
3. Умови зберігання лікарських препаратів у відповідності з вимогами ДФУ та інших нормативних документів.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

*Процеси, що відбуваються в ліках при зберіганні: загальні закономірності*

Якість лікарського засобу є дуже важливою характеристикою ліків. Період часу, протягом якого лікарський препарат відповідає затвердженій специфікації, якщо він зберігається при умовах, що вказані на етикетці контейнеру, називається терміном зберігання або терміном придатності лікарського засобу.

На кожному пакуванні препарату обов'язково вказується дата закінчення терміну його придатності, тобто дата, що зазначає час, до якого серія цього препарату, як очікується, буде відповідати затвердженій специфікації при зберіганні у визначених умовах. Після закінчення цієї дати препарат не можна застосовувати. Це пов'язано зі змінами, які відбуваються при зберіганні препарату, що впливають на їх властивості та фармакологічну активність.

Процеси, що відбуваються у лікарських засобах при зберіганні за їх природою класифікують: на фізичні, хімічні та біологічні (рис. 4.1). Умовність цієї класифікації полягає в тому, що усі зміни, що відбуваються з лікарським засобом, взаємопов'язані.

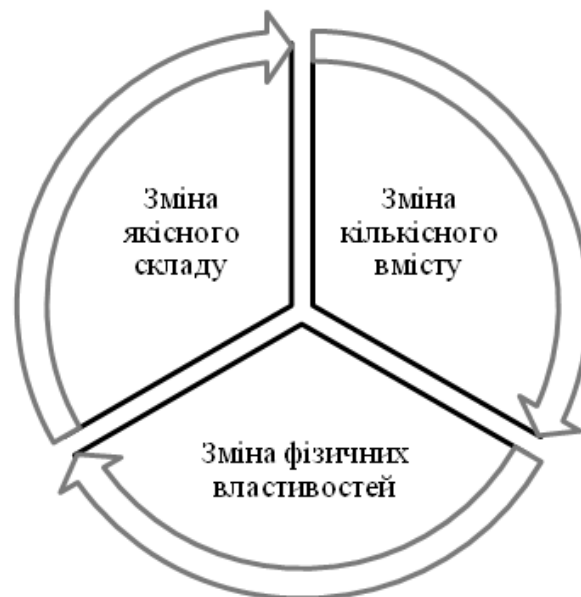


Рис. 4.1. Зміни, що відбуваються у лікарських засобах під час зберігання

Хімічні перетворення можуть бути причиною зміни фізичних властивостей, водночас як фізичні зміни стають причиною небажаних хімічних процесів. Біологічні ж процеси супроводжуються як хімічними, так і фізичними перетвореннями.

До *фізичних процесів*, що відбуваються під час зберігання, відносять укрупнення частинок дисперсної фази, розшаровування, зміну консистенції, випаровування, сублімацію тощо (рис. 4.2). Наприклад, у процесі зберігання

лікарських засобів, що містять леткі сполуки, останні повільно випаровуються, що призводить до зміни фізичних властивостей та якісного та/або кількісного складу препарату.

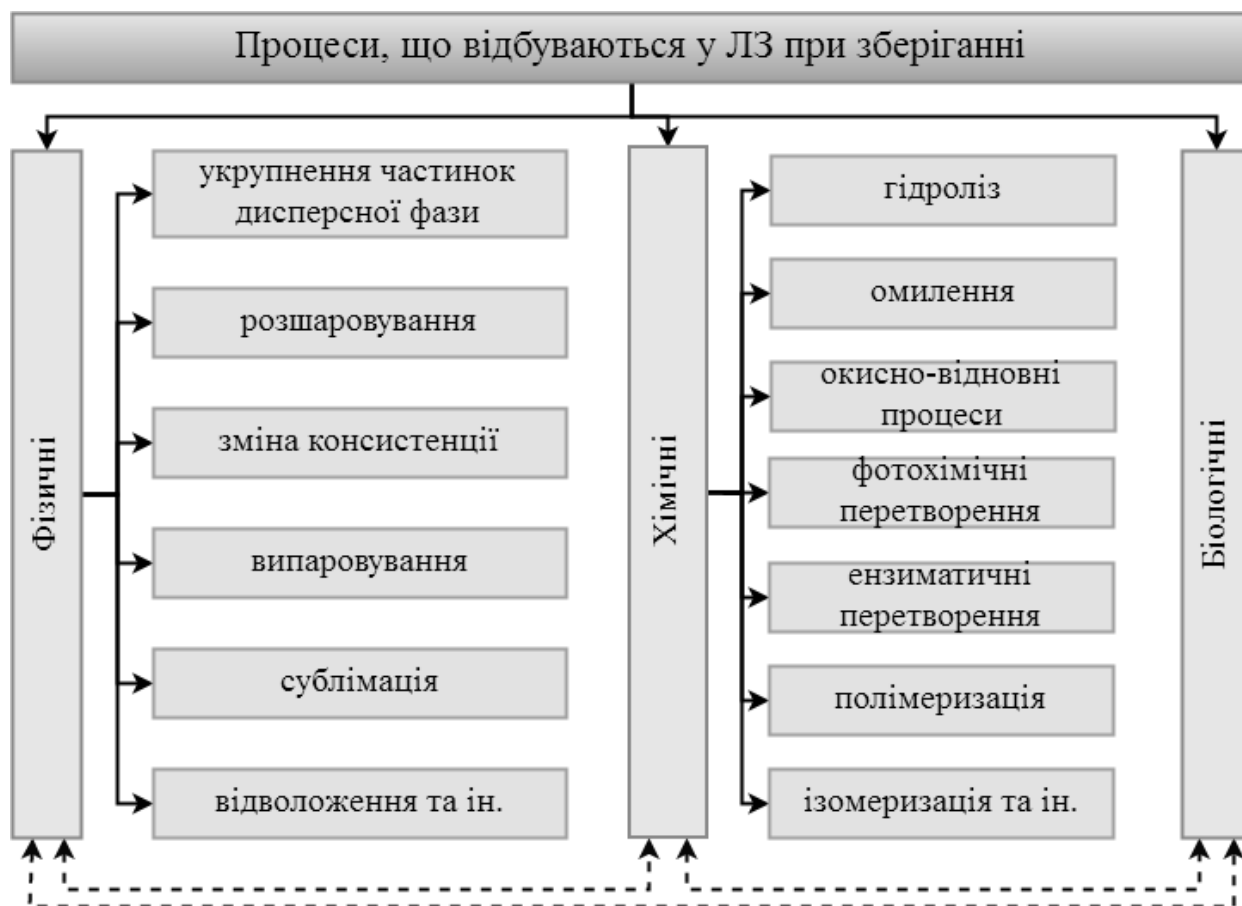


Рис. 4.2. Процеси, що відбуваються у ЛЗ при зберіганні

*Хімічні процеси* призводять до зміни якісного складу препарату, перетворенню одних речовин на інші за допомогою різних хімічних реакцій: гідролізу, омилення, окисно-відновних процесів, фотохімічних та ензиматичних перетворень, полімеризації, ізомеризації та ін. Так, ензиматичні перетворення біологічно активних речовин у лікарській рослинній сировині, які інтенсифікуються при її відволоженні та нагріванні, призводять до зменшення їх концентрації.

**Біологічні процеси** зумовлюються життєдіяльністю мікроорганізмів та часто призводять до небажаних хімічних реакцій, зміни зовнішнього вигляду лікарської форми та втрати якості. Найчастіше лікарські препарати забруднюються сапрофітами, які широко розповсюджені у зовнішньому середовищі та мають великий набір ферментів, завдяки яким здатні руйнувати складні речовини. Дріжджові та нитчасті гриби руйнують глікозиди та алкалоїди, кислоту аскорбінову, глюкозу, вітаміни. Крім руйнування індивідуальних сполук під впливом мікроорганізмів спостерігаються зміни лікарських форм та галенових препаратів. Під впливом мікроорганізмів інтенсивно відбувається псування мазевих основ, їх компонентів та мазей. Також, самі мікроорганізми, потрапивши до лікарської форми можуть здійснювати негативний вплив на організм пацієнта.

При зберіганні лікарських засобів дуже важливим є взаємодія лікарських засобів та матеріалу пакування. Згідно вимог Належної практики зберігання, всі матеріали та лікарські засоби слід зберігати в контейнерах, що не чинять негативного впливу на їх якість та забезпечують належний захист від зовнішніх факторів. Найбільш застосовуваним матеріалом для виготовлення первинного пакування для багатьох лікарських засобів є скло різних марок. Скло як складний сплав при тривалому контакті з водою або водними розчинами (особливо при нагріванні) виділяє зі своєї поверхні окремі складові частини, тобто піддається процесу вилужування. При цьому стає можливим:

- ✓ випадіння вільних основ алкалоїдів з їхніх солей;
- ✓ осадження речовин із колоїдних розчинів у результаті зміни рН;
- ✓ осадження гідроксидів або оксидів металів з їх солей;
- ✓ гідроліз сполук, що мають складну естерну будову;
- ✓ оптична ізомеризація активних речовин зі зміною їх фізіологічної активності;
- ✓ окиснення речовин, чутливих до дії кисню в нейтральному або слабколужному середовищі;

✓ утворення осадів важкорозчинних кальцієвих та інших солей.

Хімічна стійкість скла та його склад мають суттєвий вплив на якість лікарського засобу і мають враховуватись при виборі первинного пакування, а також при оцінці впливу на якість розчину зовнішніх факторів.

### ***Забезпечення умов зберігання лікарських препаратів у відповідності з вимогами GSP.***

Зберігання лікарських засобів здійснюється згідно Настанови «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» (СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011, наказ МОЗ України від 03.10.2011 № 634), який розроблено на основі нормативних документів ВООЗ «Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)» та ЄС CPMP/QWP/609/96/Rev 2.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» доповнює настанову «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» та застосовується для організації належного зберігання лікарських засобів при їх виробництві, оптовій та роздрібній реалізації, для аудиту, інспектування, сертифікації відповідних суб'єктів господарювання та ліцензування виробництва лікарських засобів, їх оптової та роздрібної торгівлі.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» регламентує такі аспекти виробництва, що стосуються зберігання лікарських засобів, персоналу, приміщень і обладнання, аспекти зберігання поверненого товару, зберігання підчас відправки та транспортування, аспекти відкликання продукції (рис. 4.3).

Настанова регламентує, що на кожній ділянці зберігання повинна бути достатня кількість кваліфікованого персоналу, що пройшов відповідне навчання щодо належної практики зберігання, чинних регуляторних вимог, процедур та безпеки відповідно до закріплених обов'язків. Також вказується на необхідність застосування персоналом захисного або робочого одягу відповідно до діяльності, що здійснюється.



Рис. 4.3. Аспекти, що регламентує GSP

Згідно вимог GSP, матеріали та продукція повинні зберігатися у належних приміщеннях, які відповідають усім вимогам Належної практики зберігання та чинного законодавства.

Температурний режим, вологість та санітарні умови у приміщеннях для зберігання матеріалів та лікарських засобів повинні бути належним чином забезпечені та контролюватися зі встановленою періодичністю.

Матеріали та лікарські засоби не слід розміщувати на підлозі. Вони повинні розміщуватись на належній відстані для забезпечення можливості прибирання та інспектування.

Лікарські засоби та матеріали, які є відбракованими, поверненими, відкликаними або такими, термін придатності яких минув, слід зберігати у належним чином обладнаній карантинній зоні таким чином, щоб запобігти їх використанню.

Високоактивні чи радіоактивні матеріали, наркотичні та інші шкідливі, чутливі та/або небезпечні речовини і лікарські засоби, а також речовини, щодо яких існує особливий ризик безпеки, пожежі чи вибуху (наприклад, легкозаймисті рідини та тверді речовини, гази, що знаходяться під тиском) слід зберігати у спеціально призначеній зоні із відповідними додатковими заходами щодо безпеки та охорони.

Поводитись з матеріалами та лікарськими засобами слід таким чином, щоб запобігти їх контамінації, переплутуванню та перехресній контамінації.

Матеріали та лікарські засоби слід зберігати в умовах, які забезпечують підтримання їх якості. Необхідно дотримуватись правила «першим отриманий / першим відпущений».

Наркотичні ЛЗ слід зберігати згідно з відповідними положеннями чинного законодавства та чинних регуляторних вимог щодо наркотиків.

Умови зберігання лікарських засобів та матеріалів мають відповідати зазначеній у маркуванні інформації, яка базується на результатах випробувань стабільності та враховує температуру зберігання і відносну вологість повітря. При зберіганні лікарські засоби повинні бути захищені від впливу сторонніх запахів та інших забруднень, а також інтенсивного освітлення. Приміщення для зберігання мають бути сухими та добре вентильованими. Для лікарських засобів, які слід зберігати у спеціальних умовах, мають бути відповідні інструкції зі зберігання.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» регламентує також вимоги до документації, що супроводжує процес зберігання.

Для усіх дій у зонах зберігання повинні бути наявні письмові інструкції та протоколи для документування, у яких фіксуються методики зберігання, рух матеріалів та ЛЗ та ін.

Для кожного матеріалу та ЛЗ повинна бути наявна достатня інформація щодо рекомендованих умов зберігання та застережень, яких слід дотримуватися, а також дати повторних випробувань.

Всі матеріали та лікарські засоби зберігаються у контейнерах, що не чинять негативного впливу на якість лікарського засобу (матеріалу) та забезпечують належний захист від зовнішніх факторів. Контейнери повинні бути чітко марковані відповідно до чинного законодавства.

Усі запаси повинні періодично контролюватися на наявність застарілих матеріалів та ЛЗ. Лікарські засоби, термін придатності яких закінчився, не можна ні продавати, ні постачати, ні використовувати. Вони повинні зберігатися окремо від інших ЛЗ.

Повернені товари слід зберігати у карантинній зоні.

Матеріали і лікарські засоби слід транспортувати таким чином, щоб не порушувати їх цілісність, а також щоб:

- не була втрачена можливість ідентифікації;
- не були контаміновані іншими речовинами і самі не контамінували їх;
- вжиті відповідні засоби для запобігання ушкодженням і крадіжкам;
- зберігалися у належних умовах і не зазнали надмірного впливу високої або низької температури, світло, волога та ін.

При транспортуванні також слід дотримуватись визначених умов зберігання. Лікарські засоби які потребують зберігання в умовах контрольованої температури, слід транспортувати в таких же умовах з використанням відповідним чином пристосованих технічних засобів.

Умови зберігання лікарських препаратів засновуються на оцінці досліджень стабільності, що проводяться відносно готового препарат. Докладні відомості про умови, що рекомендуються для таких досліджень стабільності,

наведені в Настанові 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності».

Умови зберігання лікарських засобів та АФІ мають бути такими, щоб споживач міг їх дотримуватись.

При маркуванні лікарських препаратів, що присутні на ринку України, застосовуються точні формулювання:

- «Зберігати при температурі нижче 25°C» або «Зберігати при температурі нижче 30°C»;
- «Зберігати в холодильнику» або «Зберігати і транспортувати охолодженим»;
- «Зберігати в морозильній камері» або «Зберігати і транспортувати в морозильній камері»;
- додаткові:
  - «Не охолоджувати»;
  - «Не заморожувати».

Інші зазначення в маркуванні допускаються тільки в тих випадках, якщо цього не можна уникнути, а також, якщо документально підтверджено, що наведені вище основні умови зберігання є невідповідними. Альтернативна пропозиція має бути підтверджена відповідними даними. Умови зберігання мають бути досяжними на практиці.

Деякі лікарські засоби, не зважаючи на те, що зберігаються у підходящому контейнері, вимагають особливих вказівок на упаковці для забезпечення збереження якості під час зберігання (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Спеціальні зазначення відносно умов зберігання.

Якщо потрібне додаткове попередження, наприклад, «Зберігати в оригінальній упаковці», то у короткій характеристиці до препарату і інструкції для медичного застосування зазначення «Для цього препарату не потрібні будь-які спеціальні умови зберігання» слід замінити на формулювання «Для цього лікарського препарату не потрібні будь-які спеціальні температурні умови зберігання».

***Умови зберігання лікарських препаратів у відповідності з вимогами ДФУ та інших нормативних документів***

У Державній фармакопеї України не виділено безпосередньо розділ зберігання лікарських засобів. Але у розділі «Загальні статті на лікарські засоби» у кожній статті виділено спеціальна частина ЗБЕРІГАННЯ, у якій описано певні особливості зберігання стосовно даної лікарської форми (рис. 3). Описані у ДФУ лікарські засоби слід зберігати таким чином, щоб запобігти їхньому забрудненню і, по можливості, розкладанню.

Як витікає з схеми, загальною вимогою ДФУ 2.0 при зберігання лікарських форм є забезпечення умов для збереження належної мікробіологічної чистоти.

Деякі загальні монографії на лікарські форми не містять розділу зберігання. Це пов'язано, у першу чергу, із залежністю умов зберігання таких лікарських форм від їх складу та особливостей пакування. Так, наприклад, лікарські засоби, що знаходяться під тиском, слід берегти від впливу світла, підвищеної температури, механічних пошкоджень, що пов'язано з особливостями пакування, властивостями, що обумовлені хімічним складом діючих речовин, такі засоби можуть різнитися дуже сильно, тому така загальна стаття не містить розділу «зберігання».

У ДФУ 2.0 у розділі «зберігання» використовується такі вказівки:

- «У повітронепроникному контейнері». Продукт має зберігатися у повітронепроникному контейнері.
- «У захищеному від світла місці». Ця вимога забезпечуються виготовленням первинного або вторинного пакування із матеріалу, який достатньою мірою поглинає світло, здатне спричинити фотохімічне перетворення, або лікарська речовина має зберігатися в місці, яке виключає можливість попадання такого світла.

Таким чином, вимоги ДФУ 2.0 доповнюються та уточнюються вимогами Належних практик, служачи, у першу чергу методичними вказівками для організації умов зберігання лікарських засобів та АФІ, а також для визначення належних умов зберігання у процесі досліджень стабільності.

Певні аспекти зберігання регламентуються також іншими нормативними актами: наказ МОЗ України від 16.09.1993 р. № 44 «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення» (має рекомендаційний характер), Наказ МОЗ України від 16.12.2003 р. № 584 «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах» та ін.

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи:*

1. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. – Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>
2. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0509-19>
3. Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 677 від 29.09.2014 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>
4. Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 16.12.2003 р. № 584. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04#Text>
5. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 16.09.1993 р. № 44. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0044282-93#Text>

### *Основна:*

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 1092
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.
5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. фтів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.
6. Фармацевтическая технология экстенпоральных лекарственных средств [Текст] : учеб. для фарм. вузов и ф-тов / В. В. Гладышев [и др.] ; под ред. В. В. Гладышева ; МЗ Украины, Запорозж. гос. мед. ун-т, Кафедра технологии лекарств. - Д. : Экономика, 2014. - 374 с.

***Додаткова:***

1. Валеология : учебник для вузов / Э. Н. Вайнер. – 9-е изд.: Флинта : Наука; Москва; 2011. [Электроний ресурс]. – Режим доступа: [https://lib.rin.ru/book/valeologija-uchebnik-dlja-vuzov\\_eduard-naumovich-vajner/text/](https://lib.rin.ru/book/valeologija-uchebnik-dlja-vuzov_eduard-naumovich-vajner/text/)
2. Толочко В. М. Фармацевтичне законодавство: до питань упровадження елементів належної аптечної практики в аптечні заклади / В. М. Толочко, А. В. Кайдалова // Укр. вісн. психоневрології: Науково-практичний журнал. – 2010. – Т. 18, № 2, Додаток. – С. 79–80.

## **Тема самостійної роботи 3. Інноваційні лікарські препарати та генерики**

**Форма проведення заняття:** самостійне (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** систематизувати та закріпити теоретичні знання про інноваційні та генеричні препарати. Сформувати на системне уявлення про біосиміляри, їх роль на ринку біопрепаратів та вимоги до виробництва біосимілярів що дозволить орієнтуватися у сучасному асортименті біопрепаратів.

### **Питання для самопідготовки**

1. Інноваційні лікарські препарати
2. Генеричні лікарські засоби.
3. Біосиміляри.

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Інноваційні лікарські препарати***

У зв'язку з динамічним розвитком фармацевтичного ринку дедалі частіше постає питання щодо оригінальних і генеричних препаратів, їхніх спільних рис і відмінностей.

Оригінальним називається раніше невідомий, тобто вперше створений та випущений на фармацевтичний ринок фірмою-розробником або патентовласником лікарський препарат, який пройшов повний цикл доклінічних і клінічних випробувань та має патентний захист активних компонентів на певний період часу.

Згідно з Наказом МОЗУ від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи

матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення».

**Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб** – лікарський засіб, що був уперше у світі зареєстрований на основі повного комплексу документів щодо його якості, безпеки та ефективності (повної реєстраційної інформації).

Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами (FDA, США) класифікує інноваційний препарат з двох позицій:

- нова активна речовина (хімічна субстанція), яка раніше не використовувалась

- відома активна речовина, яка застосовується в іншій дозі або іншим способом надходить до організму (наприклад, модифіковані лікарські препарати), тобто створення нових лікарських форм з поліпшеними фармакокінетичними властивостями, що дозволяє приймати ліки однократно і отримувати високу підтримуючу концентрацію препарату в організмі протягом тривалого часу, що дозволяє забезпечити відповідний фармакотерапевтичний ефект.

Тому існує й інше визначення для оригінальних препаратів.

**Інноваційний або оригінальний препарат (бренд)** – це нова активна субстанція або вже відомий фармакологічний продукт при новому показанні до його застосування.

Прикладом є препарат «Аріфон ретард» (виробник «Серв'є»), який зарекомендував себе як ефективний антигіпертензивний препарат. В інноваційному препараті Аріфон ретард зменшено дозування і змінена лікарська форма. За рахунок гідрофільного матриксу активна речовина поступово надходить в плазму, забезпечуючи концентрацію активної речовини в крові, що дозволяє стабільно контролювати артеріальний тиск і уникати його коливань. Препарат знижує частоту дозозалежних побічних ефектів (на 62% ризик гіпокаліємії) при збереженні високої антигіпертензивної ефективності.

Оригінальний препарат найчастіше унікальний в своєму роді і не має аналогів у компаній-конкурентів. Коли ж патентний захист знімається і

з'являються аналоги, цей препарат коштуватиме дорожче всіх інших (наприклад, Ренітек є найдорожчим з препаратів еналаприлу, так як є оригінальним препаратом).

Оригінальні препарати коштують дорого. Прогрес у створенні інноваційних препаратів йде в ногу з новітніми технологіями в галузі неорганічної та органічної хімії, біотехнології, генної інженерії. Процес розробки та впровадження нового лікарського препарату потребує участі багатьох висококваліфікованих спеціалістів, великих коштів (1 млн доларів і більше) і часу (від 5 до 10 і більше років).

Першим етапом є пошук та отримання нових речовин (синтезованих або виділених із природних джерел) або їх комбінацій. У сучасних умовах особливе значення має цілеспрямований синтез біологічно активних речовин, використання комп'ютерного прогнозування видів їхньої фармакологічної активності.

Бурхливий розвиток молекулярної біології, комп'ютерної хімії, як і еволюція форм та методів фармацевтичної хімії зараз докорінно змінив підходи до створення нових лікарських засобів, які трансформувалися і були об'єднані у систему наукових досліджень – *drug design* (конструювання ліків) з використанням комп'ютерних технік. Але й при *drug design* основний момент спрямовано на синтез сполук-лідерів, що можуть виступати кандидатами на лікарські засоби.

При розробці ліків також враховується можливість покращення фармацевтичних і фармакокінетичних властивостей активної сполуки для того, щоб зробити його зручним для застосування й введення до лікарської форми. При цьому використовують різні підходи:

– створення біоізостерних сполук (біоізостер – хімічна група, здатна замінити іншу хімічну групу, не суттєво змінивши при цьому тривимірну молекулярну структуру і тим самим фізіологічну активність);

– створення проліків (pro-drugs) – сполук, які не проявляють виразної фізіологічної активності, але здатні перетворюватися на активні сполуки шляхом ферментативної реакції або хімічним (без участі білкового каталізатора) шляхом (азатіоприм, який є проліком 6-меркаптопурину, еналаприл);

– створення м'яких ліків (soft drugs) – сполук, фармакологічний ефект яких локалізований у визначеному місці (створення протиглаукомних лікарських засобів);

– біфармакофорний підхід, що полягає у створенні подвоєних ліків (twin drugs) – фізіологічно активних сполук, молекула яких містить дві ковалентно з'єднані фармакофорні групи. Класичним прикладом такого підходу є симетрична бінарна молекула BDHP, активність якої приблизно в 10 разів більша, ніж активність її моноскладової – нітрендипіну (антагоніста кальцієвих каналів). Крім того, подвоєні ліки можуть містити неідентичні молекулярні фрагменти. Так, можлива побудова складних бінарних структур (double drug), які вміщують декілька функціонально значущих частин молекули (фармакофорних угруповань з різними біологічними механізмами впливу). Наведені групи об'єднують терміном co-drug;

– селективна оптимізація побічних ефектів відомих засобів. Стратегія цього підходу базується на факті, що всі ліки впливають на велику кількість рецепторів/ферментів (відомих і невідомих) (поліфармакологічний підхід). На певні рецептори/ферменти лікарські засоби можуть впливати сильно, а на інші – слабо чи взагалі не впливати. Селективна оптимізація побічної активності передбачає модифікацію структури активної речовини з метою посилення ефекту на ті рецептори/ферменти, на які вона діяла слабо, та зменшення або усунення попередньої основної дії.

Останнім часом впроваджено ряд новітніх технологій, які радикально змінили початковий етап створення лікарських засобів. Серед них: комбінаторна хімія (combinatorial chemistry); тотальний високоефективний скринінг (high throughput screening – HTS); віртуальний скринінг (Virtual Screening);

молекулярне моделювання (Molecular Modelling); автоматизація процесів синтезу, очистки та скринінгу (Automation).

На другому етапі виконується комплекс доклінічних досліджень, які мають відповідати вимогам Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice / GLP) та починаються з фармакологічного скринінгу на тваринах та/або культурах тканин, клітин, що дає змогу виявити сполуки-лідери; визначення їх гострої токсичності; фармацевтичних досліджень фізико-хімічних властивостей.

Наступний етап доклінічного вивчення передбачає з'ясування специфічної фармакологічної дії на різних моделях захворювань у лабораторних тварин двох-трьох видів порівняно з відомими лікарськими препаратами; поглиблені токсикологічні дослідження (гострої токсичності для різних видів тварин; хронічної токсичності, зокрема загальної та специфічної: мутагенності, канцеро- та тератогенності, ембріо- та фетотоксичності, алергенних властивостей); фармакокінетичні дослідження; створення прийнятної лікарської форми, нормативно-технічної документації.

Якщо результати доклінічних досліджень «фармакологічних препаратів» переконують у нешкідливості та ефективності потенційного лікарського засобу в експериментальних тварин, результати передаються у Державний експертний центр МОЗ України (в інших країнах – у відповідні компетентні органи) для вирішення питання щодо проведення клінічних випробувань. Вони необхідні з огляду на те, що є суттєві міжвидові відмінності чутливості до ліків у тварин в порівнянні з людиною. Тому потрібен обґрунтований клінічний висновок про ефективність, безпечність і переваги нового препарату над аналогами.

Клінічні випробування проводяться з дозволу МОЗ за принципами Належної клінічної практики (Good Clinical Practice / GCP) на підставі інформованої згоди пацієнтів і проходять 4 фази:

I фаза - на 20-80 здорових добровольцях;

II - на 200-600 пацієнтах із захворюванням, для лікування якого призначений препарат;

III - велике рандомізоване контрольоване плацебо або порівняльне дослідження на 2-10 тисячах і більш великих групах хворих, мета яких визначення ефективності та безпеки нового препарату. За результатами 3-ї фази (розширених клінічних випробувань), у разі високої ефективності та відсутності серйозних побічних реакцій, приймається рішення щодо дозволу застосування нового лікарського препарату.

Якщо препарат зареєстровано й він з'явився на полицях аптек, настає 4-та фаза, яка передбачає дослідження щодо розширення показань, удосконалення режимів дозування й схем лікування, а також уважне спостереження в рамках системи фармаконагляду за побічними реакціями за умов повсякденного клінічного використання.

Препарат має затверджену при реєстрації міжнародну непатентовану назву і торгову (фірмову) назву, під якою його випускає виробник.

Таким чином, створення та впровадження оригінального препарату потребує значних витрат. Вони віддзеркалюються у ціні оригінального препарату, яка зазвичай вища, ніж у генеричних препаратів.

У різних державах термін, протягом якого інші виробники не мають права випускати препарати, що містять оригінальні активні фармацевтичні інгредієнти, зазвичай становить від 12 до 25 років. У США діє 12-річний термін патентного захисту для лікарських засобів біологічного походження і 20-річний - для препаратів, отриманих шляхом хімічного синтезу. У країнах Євросоюзу термін дії патенту може бути збільшений до 25 років.

Крім того, до інноваційних препаратів відноситься й розробка багатокомпонентних препаратів, кожен компонент котрого - це ЛЗ зі встановленою, на підставі принципів медицини доказів, ефективністю і безпекою (мультипіллі). Прикладом може служити фіксована комбінація амлодипіну та аторвастатину, найпотужнішого з існуючих на сьогодні статинів,

що значно знижують вміст ліпопротеїдів атерогенного класу і тригліцеридів. Препарат відноситься до гіполіпідемичним лікарським засобам. Препарат перерозподіляє холестерин від ліпопротеїдів низької щільності в ліпопротеїди високої щільності, тобто в антиатерогенні «хороші» ліпопротеїди. Інший приклад: гіполіпідемічний засіб езотімід (блокує всмоктування холестерину в шлунково-кишковому тракті) у комбінації з ще одним потужним статинів – симвастатином (ВІТОРИН).

### ***Генеричні лікарські засоби***

Після закінчення часу патентного захисту на фармацевтичному ринку з'являються препарати-генерики, які по суті своїй є препаратами-копіями оригінальних. Згідно з даними роздрібного аудиту (IMS Health і DSM Group) частка генериків в даний час складає від 77 до 88% в натуральному вираженні.

Виробникам таких препаратів не потрібно витратити кошти на їх розробку, вони працюють з вже готовим лікарським продуктом, немає необхідності проводити великі дослідження безпеки і ефективності. Саме тому ціна дженерика істотно нижче, хоча вимоги до виробничої частини і оригінала, і генерика повинні бути абсолютно однаковими, але на практиці це не завжди так.

Існує декілька визначень генеричних препаратів, які дещо відрізняються за вмістом.

***Генеричним лікарським засобом*** є лікарський засіб, що має такий самий якісний та кількісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний лікарський засіб, та чия біоеквівалентність з референтним лікарським засобом доведена відповідними дослідженнями біодоступності (Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми).

*Генеричний лікарський засіб (генерик, взаємозамінний)* - лікарський засіб, який має такий самий кількісний та якісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний препарат, та чия взаємозамінність з референтним препаратом доведена на підставі відповідних досліджень (Наказ МОЗУ від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення»)

Особливість досліджень на біоеквівалентність генериків полягає в тому, що вони проводяться на невеликій кількості здорових добровольців при одноразовому введенні максимальної дози. У реальному ж практиці препарат призначають пацієнтам, які мають не тільки безпосередні свідчення для його застосування, а й супутні захворювання, які можуть впливати на терапевтичну ефективність. Тому в ідеалі генеричний препарат повинен пройти дослідження на терапевтичну еквівалентність.

Вимоги до якості і безпеки генериків в Європейському співтоваристві суворі. Щоб генерик був допущений на ринок як препарат з гарантованою якістю, ефективністю та безпекою, потрібно надати:

- ✓ повний склад препарату (активних та допоміжних речовин, комплексоутворювачів та інших інгредієнтів);
- ✓ опис методів виробництва і контролю, що використовувались виробником;
- ✓ результати фармакологічних тестів активної субстанції та кінцевого продукту;
- ✓ ліцензію на виробництво і сертифікат GMP;
- ✓ відомості про біоеквівалентності оригінального препарату - відсутність істотних відмінностей у швидкості і ступеня абсорбції в організмі людини (Європейська асоціація генеричних препаратів - EGA).

Відповідно до вимог FDA відсутність у генерика підтверженої терапевтичної еквівалентності означає, що він не може автоматично використовуватися для заміни оригінального препарату.

Відомості про генеричних препаратах, які отримали дозвіл на маркетинг з оцінками терапевтичної еквівалентності, містяться у виданні «Помаранчева книга» ([www.fda.gov/cder/ob](http://www.fda.gov/cder/ob)). Тим лікарським засобам, які відповідають вимогам терапевтичної еквівалентності, присвоюється код «А», іншим «В».

Центральним питанням проблеми порівняння генериків із оригінальним препаратом є гарантована взаємозамінність. Вона, у свою чергу, базується на еквівалентності. Є три типи еквівалентності, які тісно пов'язані одна з одною: фармацевтична, фармакокінетична (біоеквівалентність) та фармакотерапевтична (терапевтична).

До генерика та референтного препаратів, наприклад, FDA вимагає обов'язкову фармацевтичну еквівалентність, а ЄС та ВОЗ – фармацевтичної еквівалентності або фармацевтичної альтернативності. Фармацевтично альтернативні препарати вміщують одну й ту саме речовину, але можуть бути представлені у різних хімічних модифікаціях (сіль, основа або ізомери), різних лікарських формах або різному дозуванні.

Лікарські засоби є *фармацевтично еквівалентними*, якщо вони містять ту ж саму кількість тієї ж самої діючої речовини (діючих речовин) в тих же лікарських формах та відповідають вимогам однакових або порівнянних стандартів (Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності»)

**Біоеквівалентність** - лікарські засоби біоеквівалентні, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними і якщо їх біодоступність після введення в одній і тій самій молярній дозі подібна до такого ступеня, що ефекти цих лікарських засобів щодо ефективності і безпеки є по суті однакові (Наказ МОЗУ від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що

подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення»).

**Фармакокінетична еквівалентність** означає, що оригінальний препарат і генерик однаково швидко створюють у тканинах організму аналогічні концентрації діючих речовин. Біоеквівалентність із референтним препаратом необхідна для прояву достатньої фармакологічної активності та є обов'язковою умовою реєстрації генерика. В Євросоюзі та США є негативне ставлення до фармакокінетичної еквівалентності як єдиного методу підтвердження взаємозамінності лікарських препаратів.

**Фармакотерапевтична еквівалентність** визначається однаковою терапевтичною ефективністю та переносимістю порівнюваних препаратів.

Іноді трапляються ситуації, коли генерики не є терапевтично еквівалентними оригінальному препарату. Незважаючи на те що інноваційний і відтворений лікарський засіб містять одну й ту ж діючу речовину в однаковому дозуванні і лікарській формі, ефективність і безпека генеричних препаратів можуть мати відчутні відмінності. Основними причинами цього є фармацевтична технологія виробництва лікарського препарату, різні ступінь очищення, види допоміжних речовин (наповнювачі, консерванти, барвники та ін.), їх природа і кількість, поліморфізм, умови зберігання та транспортування препарату. Тому ефективність генеричних препаратів і вираженість їх побічних ефектів може сильно варіювати.

Якість дженериків (генериків) в значній мірі визначається якістю субстанції. Оскільки вартість субстанції становить приблизно половину собівартості виробництва дженериків (генериків), виробники часто закуповують дешевші субстанції в Китаї, Індії та інших країнах. Якість таких субстанцій може бути невисокою внаслідок змін у методах синтезу на менш затратні, що призводить до появи токсичних домішок і продуктів деградації. Наприклад, довгий час різні фірми не могли домогтися тієї ж ефективності

ацетилсаліцилової кислоти, як у фірми Bayer AG - виробника оригінального препарату «Аспірин». Виявилось, що справа не тільки в чистоті сировини, але і в особливому способі кристалізації, що дає в результаті особливі, більш дрібні, кристали ацетилсаліцилової кислоти.

Еналаприлу малеат має дві поліморфні модифікації. Кристалічний склад субстанції залежить від технології синтезу, тому між генеричними препаратами можуть бути відмінності у дії. Крім того, еналаприлу малеат є лабільною речовиною, що може зазнавати гідролізу, рацемізації, циклізації з утворенням неактивних продуктів, а за впливу світла на цю речовину відбувається фотоліз. Це підвищує вимоги до упаковки препарату. Недостатній захист субстанції від дії світла та інших чинників може зумовлювати меншу ефективність.

Фармакологічно активний інгредієнт, може існувати у вигляді кислот, основ, різних солей або ефірів («проста хімічна модифікація») та має різний фармакотерапевтичний ефект. Наприклад, метопролол може бути введеним до складу лікарських форм у вигляді сукцинату («Азопролретард», «Беталок ЗОК»), тартрату («Вазокардин», «Корвітол»), а також fumarату. На ранніх етапах розвитку фармацевтичного виробництва такі відмінності складу препаратів не брали до уваги, виходячи з повної ідентичності активного катіону або аніону. Однак це впливає на фізико-хімічні властивості речовини, може змінювати час розпаду лікарської форми та розчинність активної субстанції і, таким чином, визначати біодоступність при пероральному введенні. Крім того, різні солі можуть відрізнятися за гігроскопічністю, термічною стабільністю і шляхами перетворення. Так, заміна третбутиламінової солі периндоприлу на периндоприлу аргінін («Престаріум») дала змогу збільшити стабільність складу лікарської форми та подовжити термін зберігання.

Велике значення для еквівалентності препаратів має явище оптичної ізомерії. Більшість фармакологічно активних речовин є органічними сполуками, що містять асиметричні атоми вуглецю. Такі сполуки існують у вигляді декількох оптичних ізомерів із однаковим складом атомів однак із їх різним

розташуванням у просторі. За традиційними технологіями одержують суміш ізомерів фармакологічно активних речовин. Оскільки оптичні ізомери не відрізняються за хімічними та фізичними властивостями (окрім напряму обертання площини поляризованого світла), склад суміші неможливо встановити традиційними методами фармацевтичного аналізу. Але можливі відмінності фармакокінетики оптичних ізомерів. Тому на сьогодні все більше препаратів одержують у вигляді певного оптичного ізомеру, вдаючись до оригінальних технологій. Це позитивно позначається на ефективності та безпечності лікарських засобів. Наприклад, S-ізомер амлодипіну виявляє терапевтичну дію в дозі, вдвічі меншій за дозу суміші ізомерів (2,5 мг замість 5 мг). Також, розділення дало змогу позбутися специфічного побічного ефекту (розвитку набряків нижніх кінцівок через порушення постурального вазоконстрикторного рефлексу) у більшості пацієнтів.

Якість препарату залежить не тільки від активної субстанції, але і від допоміжних речовин, так як вони можуть впливати на біодоступність або призводити до розвитку токсичних або алергічних реакцій. Також інші поєднання речовин, використані при створенні відтворених препаратів, не можуть прирівнюватися за ефективністю і безпекою до оригінального препарату і вимагають додаткових досліджень з терапевтичної еквівалентності.

Обрання методу оцінки еквівалентності для конкретного лікарського препарату здійснюється на основі виду лікарської форми та біофармацевтичної характеристики діючої речовини (розчинність і ступінь проникнення).

На сьогодні наявна тенденція до заміни досліджень фармакокінетики *in vivo* на добровольцях випробовуваннями *in vitro* (тести розчинення, проникнення через моношар культури клітин або кишкової перфузії *in situ*) за процедурою «біовейвер». При застосуванні даної процедури, виробник повинен гарантувати пацієнтові високу якість препарату шляхом активного застосування методів послаблення потенційних ризиків для якості та безпеки препарату не тільки при серійному виробництві, но і в ході його розробки. На даний час

процедура «біовейвер» застосовується тільки для твердих лікарських форм орального застосування, не застосовується для сублінгвальних та букальних лікарських форм.

### ***Біосиміляри***

За походженням усі лікарські засоби поділяються на хімічно синтезовані й отримані з біологічної сировини. До біопрепаратів належать гормони, цитокіни, фактори згортання крові, моноклональні антитіла, ферменти, вакцини, препарати, створені з клітин і тканин, які містять біологічні білки, та препарати, отримані за допомогою генно-інженерних та інших технологій.

Біологічні лікарські засоби, подібно до хімічних, також поділяються на оригінальні та подібні до них препарати, однак при цьому біологічно подібні лікарські засоби аж ніяк не можна назвати генериками. На відміну від класичних генериків, біосиміляри не є точним віддзеркаленням оригінальних біологічних лікарських засобів, оскільки розмір і складність структури молекули діючої речовини, а також характер виробничого процесу не дають можливості відтворити точну копію, а тільки подібний до біологічного лікарський засіб. Такі відмінності можуть вплинути на ефективність та безпеку біоподібних лікарських засобів.

Європейської агенції з лікарських засобів (European Medicines Agency - EMA) називає такі продукти «similar biological medicinal products», або «biosimilars», Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration -FDA) - «follow on protein products», а Всесвітня організація охорони здоров'я - «similar biotherapeutic products».

Згідно з EMA, біологічний лікарський препарат - це препарат, активною субстанцією якого є біологічна складова, яка продукується чи екстрагується із біологічного джерела, для характеристики та визначення якості якої необхідний комплекс фізико-хіміко-біологічних випробувань, опис процесу виробництва та

його контролю. А біосиміляр - це версія уже зареєстрованого біологічного лікарського засобу (референтного) із доведеною на основі всебічного порівняння подібністю фізико-хімічних характеристик, ефективності та безпеки.

Біологічна система, яка застосовується у процесі виробництва біологічних лікарських засобів, є мінливою, кінцевий продукт процесу (препарат), також буде мати деякий ступінь мінливості (мікрогетерогенності).

Внаслідок існування неминучих відмінностей у виробничих процесах біосимілярів та оригінальних біологічних лікарських засобів (використання різних експресійних систем, процесів ферментації та очистки, допоміжних речовин), біосиміляри та референтні лікарські засоби не будуть строго ідентичними. Тому основним завданням, що стоїть перед виробником біосимілярів, є доведення достатньої подібності щодо ефективності та безпеки оригінальному лікарському засобу, а також відповідної якості виробничих циклів і самого продукту, оскільки існуючі відмінності можуть стати причиною недостатньої ефективності та підвищеної небезпеки біосимілярів.

Докази подібності біосиміляру отримують поетапно (step by step):

- ✓ Порівняння основних фізико-хімічних та біологічних параметрів та показників якості досліджуваного біосиміляру та референтного препарату.
- ✓ Доклінічні порівняльні дослідження *in vitro* та *in vivo* (залежно від типу біологічної молекули).
- ✓ Порівняльні дослідження фармакокінетичних параметрів та, якщо необхідно, фармакодинамічних параметрів за участю людей.
- ✓ Порівняльні дослідження терапевтичної ефективності та безпеки (включаючи оцінку імуногенності).

Найбільш важливі проблеми безпеки біологічних лікарських засобів пов'язані з їх імуногенністю. Усі біофармацевтичні препарати є біологічно активними молекулами, отриманими з живих клітин, які здатні викликати імунну відповідь. Імуногенність лікарського засобу має різні прояви. Поява

антитіл до лікарського засобу може стати причиною виникнення різних побічних реакцій імунного генезу, крім того, наслідком імуногенності є недостатня ефективність або навіть відсутність ефективності біопрепарату.

Імуногенний потенціал таких лікарських засобів важко передбачити за допомогою хімічного чи структурного. Однак існують певні фактори, які потенційно можуть зумовити імуногенний потенціал лікарського засобу. Наприклад, наявність домішок, структурні зміни в результаті виробничого процесу та/чи умов зберігання можуть підвищити імуногенність.

Оптимальним засобом з'ясування безпеки та ефективності біосимілярів є проведення клінічних випробувань та подальший тривалий моніторинг препаратів при їх медичному застосуванні.

Створення єдиної настанови, яка містила б вимоги до усіх класів біосимілярів, практично неможливе у зв'язку з їхньою складністю, тому регуляторні агентства (ЕМА) створюють окремі настанови з питань доклінічних та клінічних випробувань біосимілярів включно із виробничим процесом і контролем якості та клас-специфічні настанови.

Клінічні дослідження біосимілярів можуть проводитися лише за умови застосування затвердженого референтного препарату в якості контролю і включати доклінічні та клінічні випробування. Однак у кожному разі відрізняється. Наприклад, для біосимілярів інсуліну не вимагається проведення досліджень ефективності їх застосування, оскільки це відносно прості протеїнові молекули. Вважається достатнім лише надання фармакодинамічних та фармакокінетичних даних для доведення їх біоеквівалентності оригінальному лікарському засобу. Водночас, для епоетину альфа, молекула якого набагато складніша порівняно з інсуліном, для виявлення його потенційної імуногенності та безпеки застосування існує необхідність проведення як мінімум двох рандомізованих контрольованих досліджень із залученням більш ніж 300 пацієнтів. Перше з них має бути проведене до реєстрації, а друге після реєстрації лікарського засобу і тривати 12 міс.

Отже, перш ніж бути допущеним на фармацевтичний ринок, будь-який біосиміляр оцінюється шляхом всебічного порівняння з референтним

(оригінальним) лікарським засобом, у тому числі порівняння профілю якості та даних доклінічних і клінічних досліджень із метою доведення подібності їх фізико-хімічних характеристик, безпеки та ефективності.

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи:*

1. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2020/11/nastanova-bioekvivalentnosti-nakaz-06.11.2020-%E2%84%96-2538.pdf>
2. Лікарські засоби. Належна клінічна практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Режим доступу: <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42702008.pdf>
3. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – Режим доступу: [www.dec.gov.ua/site/file\\_uploads/ua/new\\_doc/nlp.doc](http://www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/new_doc/nlp.doc)
4. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення [Електронний ресурс] : наказі МОЗ від 26.08.2005 № 426. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>

### *Додаткова:*

1. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf)

2. Interchangeability of biosimilars: a European perspective / P. Kurki, L. van Aerts, E. Wolf-Holz et al. // *BioDrugs*. – 2017. – № 31. – P. 83-91.
3. Зупанець І. А. Розробка моделі організації клінічних випробувань генеричних лікарських засобів / І. А. Зупанець, М. Г. Старченко, В. Є. Доброва // *Запорізький медичний журнал*. – 2011. - № 4. – С. 23-27.
4. Крищишин А. П. Створення інноваційних лікарських засобів (підходи і методологія) – одне з ключових питань сучасної фармацевтичної освіти / А.П. Крищишин, Д.В. Камінський, Р.Б. Лесик // *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. – 2015. –Т. 13, вип. 1 (49). – С. 49-58.
5. Матвєєва О. В. Біосиміляри. Питання безпеки їх застосування / О. В. Матвєєва, В. Є. Бліхар, В. П. Яйченя // *Український медичний часопис*. - 2012. - № 1. - С. 26-30.
6. Пашков В. Господарсько-правові аспекти промислового виробництва інноваційних лікарських засобів / В. Пашков // *Проблеми господарського права*. – 2011. – Вип. 4 (67). – С. 126–136.
7. Первинний аналіз та пріоритезація ризиків процедури біовейвер / С. Ю. Вісич, С. В. Русанова, Л. М. Андрюкова, О. В. Доровський // *ScienceRise. Pharmaceutical Science*. - 2016. - № 2(2). - С. 51-57.
8. Помаранчева книга [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [www.fda.gov/cder/ob](http://www.fda.gov/cder/ob)

## НОТАТКИ



