

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМХІМІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

до самостійної роботи
провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація»
частина I

Запоріжжя
2017

УДК 615.4(075.8)
Ф 24

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
(протокол № 5 від «25» травня 2017 р.)
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

Авторський колектив:

Смойловська Г. П., Малюгіна О. О., Мазулін О.В., Дуюн І.Ф.

Рецензенти:

Каплаушенко Андрій Григорович - доктор фармацевтичних наук, доцент завідувач кафедри фізколоїдної хімії Запорізького державного медичного університету,.

Бушуєва Інна Володимирівна - професор кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації Запорізького державного медичного університету доктор фармацевтичних наук, професор.

Фармацевтична технологія : навчальний посібник до самостійної роботи провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація». Ч. 1 / Г. П. Смойловська, О.О. Малюгіна, О.В. Мазулін, І.Ф. Дуюн. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. – 97 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**: І частина до самостійної роботи провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» складений відповідно до типової програми провізорів-інтернів та робочою програмою «Фармацевтична технологія». У посібнику надана інформація про сучасний стан та перспективи розвитку фармацевтичної галузі та діючі нормативні акти щодо виробництва ліків в аптечних та промислових умовах. Важливим є надання знань про біофармацевтичні аспекти виготовлення окремих лікарських форм при виготовленні лікарських засобів.

УДК 615.4(075.8)

Розглянуто та затверджено:

на методичному засіданні кафедри фармакогнозії, фармхімії і технології ліків
(протокол № 24 від 10.04 2017 р.);
ЦМК з фармацевтичних дисциплін
(протокол № 8 від « 18 » квітня 2017 р.)

©Запорізький державний медичний університет, 2017

ЗМІСТ

Вступ	4
Перелік скорочень	5
Тема 1. Сучасний стан та перспективи виробництва вітчизняних лікарських препаратів	6
Тема 2. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики (GPP)	22
Тема 3. Впровадження стандартів GMP в сучасне виробництво. Належна практика зберігання фармацевтичної продукції	38
Тема 4. Біофармація - теоретична основа виробництва і раціонального застосування лікарських препаратів	55
Тема 5. Фармакоекономіка як сучасна наука	69
Тема 6. Інформаційна діяльність у роботі провізора	81

ВСТУП

Друге видання начального посібника «Фармацевтична технологія» для самостійної роботи провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» І частина розроблено згідно з типовим навчальним планом, затвердженим МОЗ України, робочим навчальним планом інтернатури зі спеціальності «Загальна фармація» та робочою програмою «Фармацевтична технологія».

Навчальний посібник доповнений та дорацьований у зв'язку з виходом другого видання Державної фармакопеї України; Настанов СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек», СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки» та СТ-Н МОЗУ 42-4.0-2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

Перспективи виробництва вітчизняних лікарських препаратів визначаються вимогами сучасної фармакотерапії та повинні сприяти створенню максимально ефективних з лікувальної точки зору лікарських препаратів з урахуванням принципів біофармації, що є плідними й за результатами фармакоекономічних досліджень.

У кожній темі самостійної роботи визначені: тема, мета заняття, питання для самостійного вивчення та інформаційний матеріал, в якому стисло висвітлено вивчаємі питання. До кожної теми надан перелік основних літературних джерел, які рекомендуються для використання при підготовці до теми заняття. Більш повному освоєнню курсу сприяє проробка тестових завдань, щоскладені на основі інформаційного матеріалу та дозволяють здійснювати контроль рівня засвоєних знань.

- GMP – Належна виробнича практика
- GPP – Належна аптечна практика
- АТХ – анатоміко-терапевтична хімічна класифікація
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ВМС – високомолекулярні сполуки
- ДФУ – Державна Фармакопея України
- ДР – діюча речовина
- ЛЗ – лікарський засіб
- ЛП – лікарський препарат
- ЛР – лікарська речовина
- ЛФ – лікарська форма
- МКХ – міжнародна класифікація хвороб
- МНН – міжнародною непатентованою назвою
- МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;
- ПАР – поверхнево-активна речовина
- ПЕГ – поліетиленгліколь
- ФС – Фармакопейна стаття
- ФО – фармацевтична опіка

Тема 1. Сучасний стан та перспективи виробництва вітчизняних лікарських препаратів.

Форма проведення заняття: самостійне

Мета заняття: ознайомити провізорів-інтернів із державною програмою виробництва ліків, вивчити номенклатуру лікарських препаратів пролонгуючої дії та з заданими фармако-кінетичними властивостями.

Питання для самопідготовки

1. Державна програма виробництва ліків.
2. Лікарські препарати пролонгуючої дії та з заданими фармакокінетичними властивостями.

Інформаційний матеріал

Державна програма виробництва ліків

Державна політика у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів спрямовується на підтримку наукових досліджень, створення та впровадження нових технологій, а також 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

Державне нормування виробництва лікарських препаратів являє собою комплекс вимог, узаконених відповідними документами, до якості лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів, технологічного процесу і лікарських препаратів як до готового продукту.

Вимоги до виробництва лікарських засобів визначає центральний орган виконавчої влади з питань охорони здоров'я, виходячи з принципів системи забезпечення якості.

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 (стаття 10 Закону України «Про лікарські засоби»).

Підставою для видачі ліцензії на виробництво ЛЗ є наявність відповідної матеріально-технічної бази, кваліфікованого персоналу (кваліфікації в окремого громадянина в разі індивідуального виробництва), а також умов щодо контролю за якістю лікарських засобів, що вироблятимуться. Відповідність матеріально-технічної бази, кваліфікації персоналу, а також умов щодо контролю за якістю лікарських засобів, що вироблятимуться, встановленим вимогам та заявленим у поданих заявником документах для одержання ліцензії характеристикам підлягає обов'язковій перевірці до видачі ліцензії за місцем провадження діяльності органом ліцензування у порядку, визначеному центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я.

Згідно зі статтею 55 Основ законодавства про охорону здоров'я виробництво нових лікарських засобів та імунобіологічних препаратів для медичних цілей допускається з дозволу центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я після встановлення їх лікувальної або профілактичної ефективності. Якість ЛЗ повинна відповідати вимогам ДФУ 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. Загалом фармацевтичною діяльністю (у т.ч. виготовленням та виробництвом ЛЗ) можуть займатися тільки особи, що одержали

відповідну фахову освіту і відповідають єдиним кваліфікаційним вимогам (стаття 74).

Згідно статті 11 Закону України «Про лікарські засоби» встановлені загальні вимоги до виробництва лікарських засобів, які дозволяють використовувати діючі, допоміжні речовини і пакувальні матеріали, дозволені до застосування центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я. Виробництво лікарських засобів повинно здійснюється за технологічним регламентом з додержанням вимог ФС та інших державних стандартів, технічних умов з урахуванням міжнародних норм щодо виробництва лікарських засобів. У разі зміни діючої, допоміжної речовини виробник лікарського засобу зобов'язаний здійснити реєстрацію ЛЗ.

Маркування, що наноситься на етикетку, зовнішню та внутрішню упаковку лікарського засобу, повинно містити такі відомості: назву лікарського засобу; назву та адресу його виробника; реєстраційний номер; номер серії; способи застосування; дозу діючої речовини в кожній одиниці та їх кількість в упаковці; термін придатності; умови зберігання; запобіжні заходи. Лікарські засоби, призначені для клінічних досліджень, повинні мати позначення «Для клінічних досліджень». До кожного лікарського засобу, що реалізується, повинна додаватися інструкція про застосування ЛЗ, яка містить: назву лікарського засобу; загальну характеристику; відомості про фармакологічні властивості; показання для застосування; протипоказання; взаємодію з іншими лікарськими засобами; способи застосування та дози; побічну дію; запобіжні заходи; форми випуску; умови та строки зберігання; умови відпуску (стаття 12 Закону України «Про лікарські засоби»).

Виробництво лікарських засобів здійснюється як серійно, що потребує державної реєстрації цих ліків, так і в умовах аптек, як за рецептами лікаря, так і за прописами, які затверджуються в установленому в Україні порядку. При промисловому виробництві основним документом, що регламентує діяльність фармацевтичних підприємств є Настанова 42-4.0-2016. Лікарські засоби. Належна

виробнича практика, Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики» та деякі інші настанови та накази МОЗУ, що регламентують деякі аспекти виготовлення ЛЗ.

Правила, що нормують умови виготовлення лікарських препаратів в аптеках, регламентуються:

- статтями ДФУ:
 - ✓ Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках
 - ✓ Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках (з таблицями максимальних терапевтичних доз ФАІ для дорослих)
 - ✓ М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках
 - ✓ Порошки, виготовлені в аптеках
 - ✓ Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках
- наказами МОЗ України:
 - ✓ Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек»
 - ✓ Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.06 р. «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів»
 - ✓ Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів»
 - ✓ Наказ МОЗ України № 460 від 17.08.07 р. «Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів»
- Настановами МОЗ України:
 - ✓ Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг.

- ✓ Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек»
- ✓ Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки»

Держава створює умови щодо розвитку конкурентного середовища для стимулювання підвищення рівня виробництва при збереженні пріоритетності, економічної доступності лікарських засобів для пацієнта.

На даний час розроблена «Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр.» згідно якої основними напрямками формування асортименту лікарських засобів для вітчизняного виробництва з врахуванням економічної доцільності та можливості є імпортозамінюючі лікарські засоби у вигляді генеричних або біологічно подібних лікарських засобів та розвиток напрямку щодо модифікованих лікарських засобів – створення препаратів другого, третього та четвертого поколінь з відомих діючих речовин.

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.

Лікарські препарати пролонгуючої дії та з заданими фармакокінетичними властивостями

Лікарські форми з модифікованим вивільненням – це група лікарських форм зі зміненим, у порівнянні зі звичайною формою, механізмом та характером вивільнення.

За допомогою контролю процесу доставки лікарських засобів, можна керувати терапевтичним ефектом, уникнути передозування, небажаних побічних ефектів та взаємодії, при цьому покращивши споживчі характеристики лікарського засобу та комплайентність пацієнтів до терапії.

Лікарські засоби з модифікованим вивільненням застосовуються у таких галузях медицини, як кардіологія, ендокринологія, онкологія, офтальмологія та ін., у яких актуальним також є питання комбінованої терапії, поліпрагмазії та взаємодії лікарських засобів.

Лікарські форми з модифікованим вивільненням класифікують за:

- 1) Технологією створення;
- 2) Механізмом вивільнення;
- 3) Кінетикою вивільнення;
- 4) За характеристикою носіїв, що використовуються;
- 5) За модифікацією терапевтичного ефекту.

Монолітні системи створюються на основі матрикса різних фізико-хімічних властивостей. Матрикс може бути розчинним, нерозчинним, але здатним до набухання, біодеградації та/ або утворенню біоерозій. У якості матрикса використовуються інертні речовини (полімери, комплекси), що утворюють тримірну сітку, у якій розподілена лікарська речовина.



Схема 1.1. ЛЗ з модифікованим вивільненням (класифікація за технологією створення та механізмом вивільнення)

Системи з гідрофільним матриксом – це особливий тип матриксних систем, в основі яких лежить гідрофільний матрикс, що здатний вбирати значну кількість води без розчинення. Гідрофільний матрикс використовується для вивільнення гідрофільних ЛЗ з молекулярною вагою 250-2000.

Системи з гідрофобним матриксом використовуються для вивільнення ліпофільних ЛЗ та утворені на основі нерозчинного матриксу на основі восків, парафінів, поліетиленів, поліпропіленів, силіконових гум та ін. Гідрофобні матрикси здатні до набухання, при цьому в них утворюються мікроканали та мікропори, через які вивільняється лікарська речовина. Гідрофобні матрикси піддаються біодеградації.

Лікарський засіб може бути з'єднаний з матриксом фізичним або хімічним способом, що визначає кінетику процесу вивільнення. Якщо лікарська речовина розчинена або диспергована у матриксі, основним механізмом вивільнення ЛЗ з таких систем є дифузія, але кінетика

нульового порядку досягається лише у випадку, коли вивільнення також контролюється біодеградацією матрикса або при використанні змішаних систем.

Лікарський засіб може бути з'єднаний з матриксом хімічним способом, утворивши полімер-біоактивний комплекс. Такий комплекс може використовуватись для транспортування лікарського засобу, модифікації вивільнення та розподілу або створення депо у місці введення.

Вибір матрикса залежить від способу застосування лікарських форм. Для створення пероральних лікарських форм застосовуються водорозчинні матрикси, для підшкірних систем та імплантатів – такі, що піддаються біодеградації. Нерозчинні матрикси використовуються для імплантаційних лікарських систем.

Резервуарні системи складаються з оболонки (мембрани) та ядра, у якому знаходиться лікарська речовина. Вивільнення лікарських речовин обумовлене властивостями оболонки. Основними механізмами є дифузія крізь пори мембрани.

Завдяки властивостям оболонки, можна досягнути:

- Уповільненого вивільнення;
- Відтермінованого вивільнення;
- Цілеспрямованого вивільнення (напр. кишковорозчинні оболонки);
- Преривчастого (пульсуючого) вивільнення (за рахунок багат шарових оболонок).

У резервуарній системі лікарський засіб може знаходитись також у вигляді мікрочастинок (пеллет), що розміщені у матриксі або капсулі (спансулі).

Особливістю таких систем є стабільність в умовах шлунково-кишкового тракту. Вони здебільшого являють собою суміш лікарської речовини і осмотичного агента, оточену напівпроникною мембраною.

Осмотичні системи класифікують на осмотичні системи з генеричним осмотичним насосом та осмотичні системи з елементарним осмотичним насосом.

Генерична осмотична система складається з пристрою з внутрішнім резервуаром, що містить ЛЗ та оточений непроникною оболонкою, та зовнішнього резервуару, що містить осмотичну речовину та оточений напівпроникною оболонкою. При потраплянні води до зовнішнього резервуару, він розширюється та збільшує тиск на резервуар з лікарською речовиною, в результаті чого потік ЛР витискується через отвір з постійною швидкістю, яка контролюється діаметром отвору (іноді ще модулятором потоку). Ця система використовується для імплантаційних лікарських форм.

Елементарний осмотичний насос використовується для пероральних лікарських форм (таблеток).

Одним з напрямків розвитку нанотехнологій у фармації є використання наночастинок магнітного матеріалу для створення фармацевтичних препаратів з магнітокерованими властивостями. Магнітокеровані (контрольовані) - це терапевтичні системи, що піддаються керуванню ззовні за допомогою магніту. Магнітні наночастки можуть складатися з феро-, феррімагнітних або суперпарамагнітних матеріалів, основна перевага яких в можливості безконтактного управління їх переміщенням у організмі із застосуванням зовнішнього магнітного поля. Найбільш широке застосування у медицині знаходять наночастинки на основі заліза оксидів зі структурою шпінелі (магнетит, маггеміт). Магнітні наночастки з терапевтичною метою рідко застосовують у чистому вигляді. Зазвичай їх інкапсулюють або поміщають у біоінертні матриці (різні органічні сполуки або полімери, у тому числі природного походження) з метою зниження можливого токсичного впливу магнітної фази, підвищення її фізико-хімічної стійкості і створення можливості іммобілізації на поверхні таких капсул або матриць лікарських препаратів. Капсулювання зазвичай проводять у суспензіях ультрадисперсних феро-, феррі- та суперпарамагнітних частинок, що містять. Важливою властивістю магнітних наночастинок є можливість здійснювати їх локальний нагрів високочастотним магнітним полем для ініціації механізму десорбції/декапсулювання ліків або для проведення магнітної гіпертермії.

стабілізуючі реагенти і одержали назву «магнітні рідини».

До складу таких систем входить ЛР, магнітні речовини як наповнювачі або магнітні носії, полімерна матриця, за допомогою якої кріпляться ЛР і магнітні речовини, оболонка.

Можуть випускатися у вигляді суспензій, таблеток, капсул й ін. ЛФ.

Осмотичні системи використовуються для забезпечення контрольованого, пульсуючого та відтермінованого вивільнення.



Схема 1.2. Лікарські форми з модифікованим вивільненням

Лікарські форми з контрольованим вивільненням – лікарські форми, швидкість вивільнення лікарських речовин з яких суворо визначена і не залежить від біологічних умов. ЛФ з контрольованим вивільненням характеризуються зміною часу та швидкості вивільнення у залежності від необхідного терапевтичного ефекту та повинні відповідати наступним вимогам:

- процес вивільнення описується відомою математичною залежністю;

- вивільнення ЛР здійснюється за заданою програмою з встановленою швидкістю;

- процес вивільнення не залежить від патологічних або фізіологічних факторів та визначається лише параметрами самої системи.

До таких лікарських форм відносять шлунково-кишкові терапевтичні системи (GITS), системи кінетики нульового порядку (ZOK, SODAS), імплантаційні терапевтичні системи, системи безперервного підшкірного введення інсуліну та ін.

Якщо будь-яка з цих умов не виконується, ЛФ відноситься до пролонгованих.



Схема 1.3. Пролонговані лікарські форми

Пролонговані ЛФ також повинні відповідати певним вимогам:

1) забезпечувати оптимальну концентрацію діючої речовини без значимих коливань протягом тривалого часу;

2) допоміжні речовини, що містяться у їх складі, повинні бути нешкідливими для організму та повністю виводитися;

3) використовувані технології повинні бути простими та доступними.

До таких лікарських форм можна віднести більшість пероральних ЛФ з модифікованим вивільненням (ретард та ін.), а також ЛФ для парентерального та імплантаційного введення (депо, ліпосомальні ЛФ).

На даний час в Україні зареєстровано таблетки з модифікованим вивільненням (Алфірум, Діаглізид MR, Диклак Id, Хелекс SR, Фелодіп, Гліклазид MR СЕРВ'Є, Гліклада, Хелекс Sr, Везомні, Панмікрон-МВ); таблетки, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням (Бронхомакс, Кларітро Сандоз Х1, Омнимакс, Тарка, Фероградумет, Камірен ХL, Акутер-Сановель, Індапен SR, Равел® SR, Триметазидин MR СЕРВ'Є, Сорбіфер Дурулекс, Карвідон–MR, Карметадин, Предуктал® MR), капсули та капсули тверді з модифікованим вивільненням (Базетам, Тамсол, Ранопрост, Омнипрост, Таніз, Фокусин, Омнік, Флосин, Аденорм, Глогем TP), пластирі трансдермальні (Фентаніл М Сандоз, Дюрогезік®, Вольтарен® пластир 24 години, Диклобене, Евра®, Ніквітин, Нікоретте, Нікотинелл).

Тестовий контроль

1. До пролонгованих лікарських форм відносяться:

- A. таблетки з періодичним вивільненням лікарської речовини із запасу
- B. шлунково-кишкові терапевтичні системи (GITS)
- C. системи кінетики нульового порядку (ZOK, SODAS)
- D. імплантаційні терапевтичні системи
- E. системи безперервного підшкірного введення інсуліну

2. Як класифікуються лікарські форми з модифікованим вивільненням за ступеням керування процесом:

- A. монолітні, резервуарні, насосні
- B. дифузійні, осмотичні, магнітні

- С. з пролонгованим та контрольованим вивільненням
- Д. за часом настанням та тривалістю ефекту
- Е. з безперервним, переривчастим, відтермінованим, пульсуючим вивільненням

3. Як класифікуються лікарські форми з модифікованим вивільненням за технологією створення:

- А. монолітні, резервуарні, насосні
- В. дифузійні, осмотичні, магнітні
- С. з пролонгованим та контрольованим вивільненням
- Д. за часом настанням та тривалістю ефекту
- Е. з безперервним, переривчастим, відтермінованим, пульсуючим вивільненням

4. Як класифікуються лікарські форми з модифікованим вивільненням за механізмом вивільнення:

- А. монолітні, резервуарні, насосні
- В. дифузійні, осмотичні, магнітні
- С. з пролонгованим та контрольованим вивільненням
- Д. за часом настанням та тривалістю ефекту
- Е. з безперервним, переривчастим, відтермінованим, пульсуючим вивільненням

5. Як класифікуються лікарські форми з модифікованим вивільненням за кінетикою вивільнення:

- А. монолітні, резервуарні, насосні
- В. дифузійні, осмотичні, магнітні
- С. з пролонгованим та контрольованим вивільненням
- Д. за часом настанням та тривалістю ефекту
- Е. з безперервним, переривчастим, відтермінованим, пульсуючим вивільненням

6. Який нормативний документ регламентує промислове виробництво лікарських засобів:

- А. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг.
- В. Настанова 42-4.5:2015. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек

С. Настанова 42-4.5:2015. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки

Д. Настанова 42-4.0-2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика

Е. Настанова 42-8.5:2015. Лікарські засоби. Належні практики фармнагляду

7. Яким Законом України встановлені загальні вимоги до виробництва лікарських засобів:

А. «Про лікарські засоби»

В. «Основи законодавства України про охорону здоров'я»

С. «Про ліцензування видів господарської діяльності»

Д. «Про загальну безпечність нехарчової продукції»

Е. «Про ціни і ціноутворення»

8. Який документ регламентує аптечне виробництво лікарських засобів:

А. Настанова 42-4.0-2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика

В. Настанова 42-8.5:2015. Лікарські засоби. Належні практики фармнагляду

С. Настанова 42-5.0:2014. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції

Д. Настанова 42-1.2:2013. Лікарські засоби. Належна практика промоції

Е. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг

9. Терапевтичні системи, що піддаються керуваннюм ззовні за допомогою магніту, називають:

А. трансдермальні

В. сіліконові

С. флотируючі

Д. магнітокеровані

Е. мукоадгезивні

10. Група лікарських форм, що характеризуються зміненим, у порівнянні зі звичайною формою, механізмом вивільнення, називаються:

- A. пероральні лікарські форми
- B. парентеральні лікарські форми
- C. ректальні лікарські форми
- D. інгаляційні лікарські форми
- E. лікарські форми з модифікованим вивільненням

Перелік літературних джерел

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod1_ns.pdf
2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod2_s.pdf
3. Лекарственные формы с регулируемым высвобождением. Часть 1. Системы доставки: учебное пособие / В. В. Гордеева, Г. И. Аксенова, И. Б. Васильев, И. А. Мурашкина. – Иркутск : ИГМУ, 2012. – 51 с.
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. - Режим доступу: http://airm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf
5. 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
6. Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.06 р. - Режим доступу : <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0642-06>

7. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. - Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0069-03>
8. Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 490 від 17.08.07 р. - Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1007-07>
9. 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>
10. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. - Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>
11. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України від 04.04.1996 р. — Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/print1360005360446510>
12. Сысуев Б. Б. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификации / Б. Б. Сысуев, И. В. Плетнева // Вестник ВолгГМУ. – 2014. – Вып. 4 (52). – С. 7-12.

Тема 2. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики (GPP)

Форма проведення заняття: самостійне

Мета заняття: Вивчити основні вимоги та елементи належної аптечної практики в Україні щодо раціонального застосування ліків та нормативною документацією, що регламентують діяльність провізора з забезпеченням безпечного, ефективного та економічного самолікування.

Питання для самопідготовки

1. Основні напрямки раціонального застосування лікарських препаратів, що забезпечує ефективність та безпеку лікарської терапії.
2. Чинні законодавчі та нормативні акти, що регламентують права та обов'язки фахівця з перевірки правильності прописування рецептів і відпуску ліків різних фармакотерапевтичних груп.
3. Напрямки діяльності провізора, що пов'язані з забезпеченням безпечного, ефективного та економічного самолікування.
4. Напрямки діяльності провізора, що пов'язані з застосуванням безрецептурних лікарських препаратів.

Інформаційний матеріал

Раціональне застосування лікарських препаратів що забезпечує ефективність та безпеку лікарської терапії.

За визначенням ВООЗ, раціональне використання лікарських засобів (ЛЗ) – це таке їх застосування, коли хворі отримують препарати згідно з клінічною необхідністю, в дозах, що відповідають індивідуальним потребам, впродовж адекватного періоду часу і з найменшими витратами для себе і суспільства

У світі понад 50% ЛЗ призначають, відпускають або реалізують недоцільно, половина хворих застосовують їх не належним чином, а третина населення світу не мають доступу до необхідних медикаментів.

До найбільш поширених видів нераціонального використання ЛЗ відносяться (ВООЗ, 2002):

- одночасне призначення хворому великої кількості препаратів (поліпрагмазія);
- неадекватне використання антибактеріальних препаратів, часто при небактеріальних інфекціях;
- надмірне застосування ін'єкцій у випадках, коли для лікування більш підходять пероральні форми препаратів;
- недотримання положень клінічних настанов при призначенні препаратів;
- неправильне застосування препаратів (самолікування), у тому числі рецептурних.

Недостатній доступ до ліків і використання їх в неадекватних дозах чинять значний вплив на рівень захворюваності і смертності, особливо при лікуванні дитячих інфекцій і хронічних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, епілепсії, психічних порушень. Невиправдане або надмірне використання препаратів викликає необґрунтовані додаткові витрати самих хворих, завдає істотної шкоди їх здоров'ю (несприятливі результати терапії, розвиток побічних реакцій). Зайве використання антибіотиків сприяє підвищенню резистентності мікроорганізмів, ін'єкції нестерильних умовах – до інфікування гепатитом, Снідом та іншими захворюваннями, що передаються з кров'ю. Також, нераціональне використання ліків нерідко підвищує попит серед хворих на певні медикаменти, призводить до вичерпання матеріальних ресурсів і втраті пацієнтами довіри до системи охорони здоров'я.

Для вирішення проблеми нераціонального використання ЛЗ необхідно регулярно моніторувати їх призначення, відпустку і застосування хворими, щоб встановити:

- тип нераціонального використання (з метою розробки стратегії зміни конкретної ситуації);
- кількість випадків нераціонального використання (для уявлення про масштаби проблеми і оцінки використовуваних стратегій);

- причини нераціонального використання (для вибору відповідних ефективних стратегій щодо їх усунення).

Досить часто для нераціонального використання ліків існують цілком певні причини, такі як некваліфікованість лікаря, брак незалежної інформації, необмежена доступність препаратів, надмірна та агресивна реклама препаратів, фінансова мотивація їх продажу.

Щоб вивчити проблеми, які виникають при використанні конкретних препаратів при певних захворюваннях, особливо в клініках, проводять дослідження споживання ліків. Застосовувані в соціології кількісні методики (обговорення, інтерв'ю, спостереження, спеціальні анкети) використовують для оцінки причин нераціонального застосування ліків. Отримані таким чином дані використовують для вироблення відповідних заходів щодо поліпшення ефективності застосування лікарських засобів.

ВООЗ спільно з партнерами проводить різні міжнародні курси з навчання фахівців оцінки використання ліків і проведення заходів, що сприяють більш раціонального застосування лікарських препаратів.

До ключових заходів, що сприяють раціональному використанню лікарських засобів, відносять:

- надання повної інформації про ліки;
- професіоналізм провізора та лікаря;
- використання клінічних керівництв (протоколів);
- взаємозв'язок: лікар – провізор - пацієнт;
- запобігання використанню корисливих фінансових інтересів.

Чинні законодавчі та нормативні акти, що регламентують права та обов'язки фахівця з перевірки правильності прописування рецептів і відпуску ліків різних фармакотерапевтичних груп.

З метою реалізації права громадян України на охорону здоров'я держава забезпечує доступність найнеобхідніших лікарських засобів, захист громадян у разі заподіяння шкоди їх здоров'ю внаслідок застосування лікарських засобів за медичним

призначенням, а також встановлює пільги і гарантії окремим групам населення та категоріям громадян щодо забезпечення їх лікарськими засобами в разі захворювання (стаття 3 Закону України про «Лікарські засоби» від 04.04.1996 р.). На території України можуть реалізовуватись лише зареєстровані лікарські засоби, крім випадків, передбачених цим Законом (стаття 20 Закону України про «Лікарські засоби» від 04.04.1996 р.).

Громадяни забезпечуються лікарськими засобами та імунобіологічними препаратами через заклади охорони здоров'я (у т.ч. аптеки), які мають право на це відповідно до Закону України про «Охорону здоров'я» від 19.11.1999 р.

Реалізація (відпуск) лікарських засобів громадянам здійснюється за рецептами та без рецептів лікарів. Забороняється реалізація (відпуск) громадянам неякісних лікарських засобів або таких, термін придатності яких минув або на які відсутній сертифікат якості, що видається виробником (стаття 21 Закону України про «Лікарські засоби» від 04.04.1996 р.).

Реалізація (відпуск) громадянам лікарських засобів за рецептом лікаря здійснюється у порядку, встановленому центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я (стаття 21 Закону України про «Лікарські засоби» від 04.04.1996 р.).

Правила виписування рецептів регламентується Наказом МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів». Згідно з цим Наказом:

1. З аптек, їх структурних підрозділів та аптечних складів може здійснюватися відпуск лікарських засобів, лише зареєстрованих в Україні в установленому порядку, крім лікарських засобів, що виготовлені в умовах аптеки та оприбутковані в установленому порядку, за наявності завіреної постачальником відповідно до

законодавства копії сертифіката якості виробника, який зберігається у суб'єкта господарської діяльності.

2. Безрецептурні лікарські засоби відпускаються з аптек, аптечних пунктів, аптечних кіосків.

3. Рецептурні лікарські засоби відпускаються за рецептами медичних працівників з аптек та аптечних пунктів. Відпуск рецептурних лікарських засобів з аптечних кіосків забороняється.

4. Лікарські засоби, виготовлені суб'єктом господарювання в умовах аптеки, відпускаються в роздріб через його аптеки, аптечні пункти.

6. Лікувально-профілактичним закладам лікарські засоби, вироблені медичного призначення відпускаються згідно з вимогами-замовленнями, порядок оформлення яких визначено цими Правилами.

7. Рецепт, який виписано з порушенням вимог Правил та/або у дозі, яка перевищує вищий одноразовий прийом без відповідного оформлення Рецепта, та/або містить несумісні лікарські засоби, вважається недійсним. На такому Рецепті проставляється штамп «Рецепт недійсний» і повертається хворому.

9. Відпуск лікарських засобів здійснюється з урахуванням норм відпуску, визначених у п. 1.22 Правил. Усі інші лікарські засоби відпускаються з аптек у вказаній в Рецепті кількості.

При необхідності допускається порушення вторинної промислової упаковки для відпуску меншої кількості лікарського засобу.

Порушення первинної упаковки лікарського засобу не дозволяється.

10. Забороняється відпускати з аптек за рецептами ветеринарних лікарів лікарські засоби, що підлягають предметно-кількісному обліку.

11. Рецепти на лікарські засоби, які підлягають предметно-кількісному обліку в закладах охорони здоров'я, вартість яких підлягає державному відшкодуванню, та ті, за якими ліки

відпущені безоплатно чи на пільгових умовах, залишаються і зберігаються в аптеці.

12. На Рецептах, крім перелічених у п. 11 цього Порядку, при відпуску за ними лікарських засобів, проставляється штамп «Відпущено» і повертаються хворому. Відпуск лікарських засобів за Рецептами із штампом «Відпущено» заборонено. У разі відпуску меншої, ніж виписано в Рецепті, кількості лікарського засобу ставиться штамп «Відпущено» і робиться відмітка про кількість відпущеного лікарського засобу. За такими рецептами ліки відпускаються до досягнення кількості, призначеної лікарем.

13. При відпуску виготовлених в умовах аптеки лікарських засобів, що містять отруйні, наркотичні (психотропні) лікарські засоби, хворим замість Рецепта видається сигнатура з жовтою смугою у верхній частині і написом чорним шрифтом на ній «Сигнатура».

14. Калію перманганат відпускається з аптек і аптечних пунктів без рецепта, тільки у розфасованому у споживчу упаковку вигляді, 3-5 грам на один відпуск, за наявності ліцензії на право провадження господарської діяльності з придбання, зберігання, перевезення, відпуску прекурсорів списку 2 таблиці IV Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 06.05.2000 № 770. Відпуск хворим інших прекурсорів, віднесених до таких відповідно до законодавства, забороняється.

15. Термін зберігання Рецептів та вимог-замовлень в аптеках:

15.1. Рецепти на відпущені лікарські засоби, що виписані на спеціальних рецептурних бланках ф-3, зберігаються в аптеках протягом п'яти років (не враховуючи поточного року).

15.2. Рецепти (ф-1) на лікарські засоби, відпущені безоплатно чи на лікарські засоби, вартість яких підлягає державному відшкодуванню, зберігаються в аптеках протягом трьох років (не враховуючи поточного року).

15.3. Рецепти на лікарські засоби, які підлягають предметно-кількісному обліку (за винятком лікарських засобів, виписаних на

спеціальних рецептурних бланках ф-3), зберігаються в аптеках протягом одного року (не враховуючи поточного року).

15.4. Вимоги-замовлення зберігаються протягом трьох років (не враховуючи поточного року).

15.5. По закінченні терміну зберігання всі Рецепти та вимоги-замовлення підлягають знищенню у встановленому законодавством порядку.

16. Лікарські засоби та вироби медичного призначення належної якості, відпущені з аптек та їх структурних підрозділів, поверненню не підлягають, про що розмістити оголошення в залі обслуговування.

17. В аптеках та їх структурних підрозділах забороняється реклама рецептурних лікарських засобів. У залі обслуговування населення на вітринах, у скляних та відкритих шафах тощо дозволяється розміщувати лікарські засоби, що відпускаються без Рецепта, та ті, що відпускаються за Рецептом з обов'язковою позначкою «Відпуск за рецептом лікаря».

18. У разі відсутності лікарського засобу, виписаного медичним працівником, пацієнту, за його згодою, може бути запропоновано лікарський засіб за іншою торговельною назвою, але з такою самою діючою речовиною (за міжнародною непатентованою назвою), формою відпуску та дозуванням, як і лікарський засіб, виписаний у Рецепті. Зазначена норма не поширюється на лікарські засоби, які відпускаються безоплатно і на пільгових умовах, та ті, що підлягають предметно-кількісному обліку.

19. Функціональні харчові продукти (біологічно-активні добавки) та харчові продукти для спеціального дієтичного споживання (використання) повинні бути розміщені в торговельному залі на окремому стенді, стелажі, відділі тощо, з обов'язковим зазначенням про те, що вони є спеціальними харчовими продуктами та не зареєстровані як лікарські засоби в установленому порядку.

Перелік лікарських засобів, що дозволено відпускати з аптечних підрозділів без рецепта, постійно корегується. На даний

час регулюється Наказом МОЗ України № 41 від 19.01.2017 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» та включає 3118 найменування лікарських препаратів.

Також при відпуску безрецептурних лікарських засобів провізор повинен дотримуватися Наказу від 16.05.2011 р. № 284 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)», який включає 32 додатка для лікування різноманітних хворобливих станів.

Діяльність провізора, що пов'язана з забезпеченням безпечного, ефективного та економічного самолікування.

З кожним роком зростає кількість людей, які приходять до аптеки не за рекомендацією лікаря, а самостійно, уникаючи відвідування поліклініки. Більшість з них самостійно лікує простудні, вірусні, шлунково-кишкові, нервові хвороби, а інколи і гіпертонію, больовий синдром та інші. Поширення самолікування пов'язано з великою кількістю різноманітної реклами, недовірою до лікарів, доступністю великої кількості лікарських засобів. На даний час хворі все частіше звертаються за рекомендаціями до провізорів (фармацевтів).

Поняття «відповідального самолікування» проголошене ВООЗ в 1979 р. та має на увазі розподіл відповідальності між людиною-споживачем безрецептурних препаратів, лікарем і аптечним працівником. І останній є ключовою фігурою в цьому ланцюжку, приймаючи на себе функції надання первинної медичної допомоги при виборі безрецептурного препарату і консультуванні споживача. Тому головною задачею провізора є забезпечення насамперед безпечного та ефективного самолікування, що досягається застосуванням основ фармацевтичної опіки.

Фармацевтична опіка – це частина медичного забезпечення, яке в рамках своєї компетенції здійснюють фармацевти, покращуючи якість життя пацієнтів.

Збільшення тривалості життя в державі, збільшення затрат на медичне забезпечення при невисоких економічних показниках сприяють самолікуванню – лікуванню легких захворювань або підтримці здоров'я за допомогою без рецептурних ліків по своїй ініціативі, при цьому відповідальність лягає на пацієнта, який може звертатися за консультацією до лікаря або фармацевта. Щоб пацієнт, затративши мінімальні засоби, одержав максимальну користь, фармацевту треба бути консультантом і контролером самолікування, тобто здійснювати фармацевтичну опіку.

Здійснюючи фармацевтичну опіку при відпустці безрецептурних препаратів, провізор бере на себе відповідальність за:

- визначення симптомів;
- забезпечення індивідуального підходу до призначення лікарського препарату (з урахуванням статі, віку, супутніх захворювань, лікарських взаємодій);
- ефективність і безпеку лікарської терапії;
- оптимальний фармакоеконічний вибір ОТС-препарату;
- кінцевий результат лікарської терапії.

В рамках ФО фармацевт:

- 1) є дистриб'ютором ліків;
- 2) надає фармакотерапевтичні консультації;
- 3) здійснює нагляд за побічними ефектами.

Головною метою клінічних фармацевтів є оптимізація ефективного лікування пацієнтів, особливо хворих ризик-груп і тих, хто потребує тривалого медикаментозного лікування. Важливо знати при цьому фармакодинамічні й фармакокінетичні властивості препаратів для досягнення найкращих результатів при підборі індивідуального лікування хворих.

Навіть при володінні повної інформації пацієнту, немає гарантії, що він її зрозумів. Професійний текст анотації розрахований на розуміння людини з певною медичною або фармацевтичною освітою. На фоні росту популярності серед населення концепції самолікування зростає необхідність

професійної підготовки провізорів як експертів з вибору та застосування ОТС-препаратів.

Функція аптечного робітника при реалізації відповідального самолікування пов'язана з роз'ясненням можливих наслідків безконтрольного застосування лікарських засобів, уточнення протипоказань та попередження про можливі побічні дії, порадити звернутися до лікаря.

Існують правила відповідального самолікування:

1. Самолікування не може бути довгим. Якщо хвороба триває, потрібна допомога лікаря.

2. Терапію без консультації лікаря потрібно починати з прийому мінімально допустимої дози.

3. Неприпустимо одночасний прийом багатої кількості ліків, так як вони вступають у взаємодію в організмі.

4. Кожний організм індивідуальний, що потрібно враховувати при виборі лікарських засобів.

5. Не можна приймати ліки при перших проявах симптоматики. Необхідно встановити причину недомагання.

6. Якщо в процесі лікування проявляються нові симптоми – необхідно звернутися до лікаря.

7. Не можна вибирати препарати, спираючись тільки на їх рекламу. Треба вивчити усю інформацію, представлену виробником в анотації до лікарського засобу.

8. Не припустимий безконтрольний прийом дієтичних добавок та гомеопатичних препаратів.

Провізор, у свою чергу, повинен задати питання щодо тривалості недомагання, які препарати хворий вже приймав та запропонувати відвідати лікаря.

Є випадки, при яких самолікування не припустимо. Це втрата свідомості або параліч будь-яких частин тіла, недомагання у період вагітності та лактації, болі в області серця або болі неясної етіології в області груднини та животу. При таких випадках, провізор повинен обов'язково рекомендувати відвідати лікаря або визвати швидку медичну допомогу.

Таким чином, фармацевтична опіка є комплексною програмою взаємодії провізора і пацієнта протягом усього періоду лікарської терапії, починаючи від моменту відпуску ліків до повного закінчення їх дії. Фармацевтична опіка має на увазі прийняття провізором відповідальності перед конкретним пацієнтом за результат лікування лікарськими препаратами.

Діяльність провізора, що пов'язана з призначенням, застосуванням безрецептурних лікарських засобів.

На даний час існує визначені критерії (відповідно до Директиви 2001/83/ЕС Європейського парламенту), на підставі яких лікарські препарати відносять до рецептурних або без рецептурних.

I. Критерій перший. Відпустці по рецепту підлягають лікарські препарати, що можуть представляти пряму або непряму погрозу для здоров'я споживача у випадку їхнього використання без лікарського контролю навіть при їхньому правильному застосуванні.

II. Критерій другий. Відпуску за рецептом лікаря підлягають лікарські препарати, що можуть представляти пряму або непряму загрозу для здоров'я людини при тривалому застосуванні або порушенні умов раціонального прийому.

III. Критерій третій. Відпуску за рецептом лікаря підлягають лікарські препарати, якщо в їхній склад входять субстанції, дія і/або побічні ефекти яких вимагають подальшого вивчення.

IV. Критерій четвертий. Відпуску за рецептом підлягають лікарські препарати, що лікар звичайно призначає їх для парентерального застосування. При розгляді питання, чи застосуємо даний критерій до препарату, варто враховувати наступний фактор: лікарські препарати, призначені для парентерального застосування, звичайно відносять до категорії відпускаються за рецептом, оскільки існують додатковий ризик і складність, зв'язані зі шляхом уведення лікарського препарату.

Для здійснення фармацевтичної опіки при відпустці безрецептурних препаратів в аптеці провізор повинний виконати наступний алгоритм дій:

- встановити, для лікування якого саме симптому здобувається лікарський препарат;

- визначити (на підставі розпиту пацієнта), чи не є даний симптом проявом захворювання, що вимагає обов'язкового лікарського втручання;

- визначити фармакологічну (фармакотерапевтичну) групу препаратів для лікування даного симптому;

- вибрати серед лікарських препаратів визначеної групи оптимальний препарат для даного пацієнтів.

Після вибору безрецептурного препарату фармацевтична опіка включає наступні рекомендації і консультації для пацієнта:

- вибір оптимальної лікарської форми і шляхи введення;

- правила використання різноманітних лікарських форм;

- особливості індивідуального дозування;

- особливості взаємодії даного лікарського препарату з іншими лікарськими засобами;

- особливості взаємодії даного лікарського препарату з їжею, алкоголем і ніотином;

- про час доби, оптимальному для прийому даних ліків;

- про можливий несприятливий вплив ліків на функції органів і систем людини;

- про умови збереження конкретних ліків.

Для виконання вищевказаного алгоритму провізор повинний уміти:

- ініціювати діалог з пацієнтом для одержання достатніх даних про його захворювання;

- задавати ключові питання для з'ясування стану пацієнта;

- бути підготовленим до розпізнавання специфічних станів, симптомів розповсюджених захворювань;

- протягом короткого часу, задавши 3-4 ключових питання, прийняти рішення про можливість самолікування;

- переконати хворого в необхідності обмеженого терміну лікування і потреби консультації лікаря при триваючих несприятливих симптомах з боку здоров'я;

- переконати хворого при виявленні «загрозливих» симптомів у необхідності відвідування лікаря;
- забезпечувати конфіденційність зведень про стан пацієнта;
- добре орієнтуватися в номенклатурі ОТС-препаратів;
- знати хімічні, фармацевтичні і фармакологічні властивості ОТС-препаратів;
- надавати об'єктивну інформацію про ліки і передавати їх в доступній для пацієнта формі;
- використовувати додаткові джерела інформації про ліки для задоволення насущних потреб пацієнта;
- допомагати пацієнтам здійснювати відповідальне й адекватне самолікування;
- надавати консультації споживачам для здійснення ними усвідомленої турботи про своє здоров'я.

Тестовий контроль

1. В аптеку звернувся пацієнт с проханням порекомендувати препарат від болю в горлі. Який з перелічених нижче препаратів потрібно порекомендувати провізору згідно з принципами фармацевтичної опіки при симптоматичному лікуванні болю в горлі:

- A. Азитромицин
- B. Макропен
- C. Декваліній
- D. Сумаamed
- E. Біопарокс

2. Скільки визначено критеріїв, на підставі яких лікарські препарати відносять до рецептурних або без рецептурних:

- A. один
- B. два
- C. три
- D. чотири
- E. п'ять

3. Яким наказом потрібно керуватися провізору під час відпуску лікарських препаратів за рецептом лікаря:

- A. Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р.
- B. Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.1993 р.
- C. Наказ МОЗ України № 283 від 18.05.2015 р.
- D. Наказ МОЗ України № 275 від 15.05.2006 р.
- E. Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р.

4. Розподіл відповідальності між людиною-споживачем безрецептурних препаратів, лікарем і аптечним працівником, називається:

- A. медична опіка
- B. фармацевтична опіка
- C. валеологія
- D. профілактика
- E. відповідальне самолікування

5. В аптеку звернувся пацієнт з проханням порекомендувати препарат при шкірних висипах. Який з перелічених нижче препаратів потрібно порекомендувати провізору згідно з принципами фармацевтичної опіки при симптоматичному полегшенні проявів алергії:

- A. Фенкарол
- B. Ніксар
- C. Рупафін
- D. Кетотифен
- E. Сінафлан

6. Назвіть причини нераціонального використання ліків:

- A. неадекватна реклама препаратів
- B. доступність препаратів
- C. невеликий авторитет лікаря
- D. фінансова зацікавленість доктора
- E. все перелічене

7. Яким наказом потрібно керуватися провізору під час проведення фармацевтичної опіки та відпуску безрецептурних препаратів:

- A. Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р.
- B. Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.1993 р.

- C. Наказ МОЗ України № 275 від 15.05.2006 р.
- D. Наказ МОЗ України № 283 від 18.05.2015 р.
- E. Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р.

8. Частина медичного забезпечення, яка в рамках своєї компетенції здійснюють фармацевти, покращуючи якість життя пацієнтів, називається:

- A. медична опіка
- B. фармацевтична опіка
- C. валеологія
- D. профілактика
- E. відповідальне самолікування

9. В аптеку звернувся пацієнт з проханням порекомендувати препарат, що сприяє відмові від тютюнокуріння. Який з перелічених нижче препаратів потрібно порекомендувати провізору згідно з принципами фармацевтичної опіки:

- A. Авіоплант
- B. Кетотифен
- C. Віолон
- D. Ніквітин
- E. Юнітрон

10. В аптеку звернувся пацієнт з проханням порекомендувати препарат для лікування головного болю. Який з перелічених нижче препаратів потрібно порекомендувати провізору згідно з принципами фармацевтичної опіки при симптоматичному лікуванні головного болю:

- A. Ібупрофен
- B. Фентаніл
- C. Золдіар
- D. Німесулід
- E. Кетанов

Перелік літературних джерел

1. Гала Л. О. Аптеки як заклади охорони здоров'я в контексті належної аптечної практики / Л. О. Гала // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики. – 2012. – № 1. – С. 91–94.
2. 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
3. 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 № 41 від 19.01.2017 р. - Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0194-17>
4. 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>
5. Про затвердження протоколів провізора (фармацевта) [Електронний ресурс] : Наказ № 284 від 16.05.2011 р. - Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131011_0875.html
6. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України від 04.04.1996 р. — Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/print1360005360446510>
7. Фармацевтична опіка : навч. посіб. для студ. фарм. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. закл. IV рівня акредитації спец. "Клін. фармація" та інтернів-клінічних провізорів / О. С. Хухліна [та ін.]. - 2-ге вид., допов. та випр. - Вінниця : Нова книга, 2014. - 520 с.

Тема 3. Впровадження стандартів GMP в сучасне виробництво. Належна практика зберігання фармацевтичної продукції

Форма проведення заняття: самостійне

Мета заняття: вивчити основні вимоги належної виробничої практики в Україні стосовно виробництва біологічно діючих речовин, біологічних лікарських препаратів та медичних газів.

Питання для самопідготовки

1. Виробництво біологічно діючих речовин, біологічних лікарських препаратів.
2. Виробництво медичних газів.
3. Документи, що пов'язані з належною виробничою практикою

Інформаційний матеріал

Виробництво біологічних діючих речовин та біологічних лікарських препаратів.

Виробництво біологічних ДР та біологічних ЛП має визначені специфічні риси, які впливають із природи продукції та типу процесів. Характер виробництва, контролю і застосування біологічних ЛП потребує особливих застережних заходів.

Виробництво біологічних діючих речовин та біологічних ЛП пов'язано з біологічними процесами й матеріалами, такими як культивування клітин або екстракція речовин із живих організмів. Цим біологічним процесам властива варіабельність, тому діапазон і характер супутніх продуктів змінюється. Внаслідок цього, принципи управління ризиками для якості є особливо важливими для такого класу матеріалів і мають бути використані для розробки стратегії контролю на всіх етапах виробництва, щоб мінімізувати варіабельність і зменшити можливість контамінації та перехресної контамінації. Оскільки матеріали та умови обробки, використовувані при процесах культивування, призначені для створення умов для

росту специфічних клітин і мікроорганізмів, це надає можливість для росту сторонніх контамінуючих мікроорганізмів. Крім того, багато продуктів мають обмежену здатність витримувати великий набір методів очищення, особливо методів призначених для інактивації вірусів. Ключовими факторами для мінімізації випадків такої контамінації є планування процесів, конструкція обладнання, технічних засобів, систем постачання, умов підготовки і додавання буферів і реагентів, відбір проб і навчання операторів.

Виробництво також має відповідати характеристикам, викладеним у реєстраційному досьє та досьє досліджуваного ЛЗ для клінічних випробувань (наприклад, число генерацій між посівною культурою або банком клітин).

Для біологічних матеріалів, що не можуть бути стерилізовані (наприклад, шляхом фільтрації), обробку слід здійснювати в асептичних умовах, щоб звести до мінімуму внесення контамінантів. Якщо вони існують, з питань валідації специфічних методів виробництва (наприклад, видалення або інактивації вірусів) слід керуватися відповідними нормативними документами, зокрема, настановою CPMP/BWP/268/95 «Note for Guidance on Virus Validation Studies: The Design, Contribution and Interpretation of Studies Validating the Inactivation and Removal of Viruses». Контроль пов'язаний із біологічними аналітичними методиками, які більш варіабельні, ніж фізико-хімічні визначення. Тому при виробництві біологічних діючих речовин і біологічних ЛП важливим є надійність процесу виробництва.

Біологічні діючі речовини та лікарські засоби мають відповідати нормативному документу «Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Products».

Персонал (включаючи співробітників, які проводять очищення, технічне обслуговування чи контроль якості), який працює в зонах, де виробляють біологічні діючі речовини та біологічні ЛП й проводять їх випробування, повинен проходити навчання та періодичне повторне навчання, відповідно до специфіки виконуваної роботи та

вироблюваної продукції, включаючи всі спеціальні застережні заходи для захисту продукції, персоналу та довкілля.

Співробітники з будь-якими змінами у стані здоров'я, що можуть не сприятливо вплинути на якість продукції, повинні припинити роботу у виробничій зоні.

Приміщення та обладнання.

Класифікація виробничих та складських приміщень, а також процесів і навколишнього середовища має бути призначена для запобігання контамінації продукції сторонніми речовинами.

Якщо процеси не є закритими, і внаслідок цього існує вплив на продукт з боку навколишнього середовища приміщення (наприклад, під час додавання добавок, середовищ, буферів, газів, маніпуляцій у процесі виробництва високотехнологічних ЛП), мають бути заходи контролю на місці, у тому числі засоби контролю систем постачання та навколишнього середовища, засновані на принципах управління ризиками для якості.

При роботі з живими клітинами, що є стійкими у виробничому середовищі, необхідно використовувати спеціально призначені виробничі зони, які слід використовувати також для виробництва патогенних організмів (тобто, рівень біологічної безпеки 3 або 4).

Заходи та процедури, необхідні для ізоляції (тобто, безпеки для на вколишнього середовища і оператора) не мають суперечити тим, що потрібні для якості продукції. Устаткування для обробки повітря має бути спроектоване, сконструйоване та обслуговуватися таким чином, щоб звести до мінімуму ризик перехресної контамінації між різними виробничими зонами. Може бути необхідним спеціальне устаткування для зони. Рішення щодо використання систем постачання повітря без рециркуляції слід приймати з урахуванням принципів управління ризиками для якості.

Роботу зі стерильною продукцією необхідно проводити в зонах із підвищеним тиском, але в особливих зонах у точках локалізації патогенних мікроорганізмів має бути знижений тиск, що застосовується з метою ізоляції.

Обладнання, використовуване для роботи з живими організмами та клітинами, має бути сконструйоване таким чином, щоб запобігти будь-якій контамінації під час роботи. Де це можливо, слід використовувати системи «очищення на місці» та «обробка паром на місці» («стерилізація на місці»).

У виробництві ряду біологічних лікарських препаратів використовуються багато видів тварин. Їх можна розділити на 2 основні види за типом джерела:

а) живі тварини для виробництва: вакцин проти поліомієліту (мавпи), імунних сироваток від зміїної отрути та правця (коні, вівці та кози), алергенів (кішки), вакцин проти сказу (кролі, миші та хом'яки), трансгенних препаратів (кози, велика рогата худоба).

б) тканини і клітини тварин, вилучені посмертно і отримані від таких установ як бойні: ксеногенні клітини з тканин і клітин тварин, поживні клітини для підтримки росту при виробництві деяких високотехнологічних ЛП, продукти бойні для одержання ферментів, антикоагулянтів та гормонів.

У випадках спостереження хвороб у тварин-донорів слід провести дослідження стосовно їх придатності та придатності тварин, що були у контакті з ними, для подальшого використання. Особливу увагу слід приділяти запобіганню та моніторингу інфекцій цих захворювань у тварин, які є джерелом / тварин-донорів. Заходи мають охоплювати джерела постачання, технічні засоби, пасовища, процедури біологічної безпеки, режими випробувань, контроль матеріалів підстилок та кормів.

Вихідні матеріали та сировина.

Джерело, походження і придатність біологічних вихідних матеріалів та сировини (кріопротекторів, реактивів, поживних середовищ, буферів, сироваток, ферментів, цитокінів, факторів росту) мають бути чітко визначені. Якщо необхідні випробування займають багато часу, то допускається почати обробку вихідних матеріалів до одержання результатів цих випробувань. У таких випадках видача дозволу на випуск готової продукції залежить від задовільних результатів цих випробувань. Слід оцінити ризик контамінації

вихідних матеріалів і сировини при їх проходженні по всьому ланцюгу постачання, особливу увагу приділяючи трансмісивній губчастій енцефалопатії.

Якщо необхідна стерилізація вихідних матеріалів та сировини, її необхідно здійснювати, за можливістю, термічним способом. При необхідності для інактивації біологічних матеріалів також можуть застосовуватися й інші придатні способи (наприклад, опромінення та фільтрація).

Стосовно продуктів для генної терапії :

а) для продуктів, що містять вірусні вектори, вихідними матеріалами є компоненти, з яких отримують вірусні вектори, тобто головна посівна культура вірусів або плазмиди для трансфекції пакувальних клітин, а також головний банк клітин лінії пакувальних клітин;

б) для продуктів, що містять плазмиди, невірусні вектори і генетично модифіковані мікроорганізми (крім вірусів та вірусних векторів), вихідними матеріалами є компоненти, використовувані для створення клітин продуцентів (плазміда, бактерії носії) та головний банк рекомбінантних мікробних клітин;

с) для генетично модифікованих клітин вихідними матеріалами є компоненти, використовувані для отримання генетично модифікованих клітин, тобто, вихідні матеріали для виробництва вектора, а також препарати клітин людини або тварини;

д) починаючи від системи банків для виробництва векторів або плазмід, використовуваних для переносу генів, слід застосовувати принципи GMP. Якщо в процесі виробництва як фідерні (поживні) клітини використовують клітини людини або тварин, має бути належний контроль щодо джерела постачання, проведення випробувань, транспортування та зберігання, у тому числі контроль за дотриманням вимог чинного законодавства України щодо якості та безпеки стосовно донорства, одержання, випробування, обробки, консервування, зберігання та дистрибуції тканин та клітин людини.

Посівні культури та банки клітин необхідно зберігати і використовувати таким чином, щоб звести до мінімуму ризик їх

контамінації (наприклад, зберігати в герметичних контейнерах у паровій фазі рідкого азоту) або зміни. Заходи контролю при зберіганні різних посівних культур та/або клітин в тій самій зоні або обладнанні мають перешкоджати переплутуванню та запобігати перехресній контамінації з огляду на інфікуючу природу матеріалів.

Умови зберігання та обробки запасів слід контролювати відповідно до таких самих процедур і параметрів. Не слід повертати у запас контейнери, що раз узяті із системи управління посівною культурою / банком клітин.

Принципи роботи.

Мають бути визначені, валідовані та задокументовані критичні параметри операцій або інші вихідні параметри, що впливають на якість продукції; слід показати, що їх підтримують в межах вимог.

Стратегія контролю щодо внесення предметів і матеріалів у виробничі зони має бути заснована на принципах управління ризиками для якості. При веденні процесів в асептичних умовах внесення термостійких предметів та матеріалів у чисту зону або чисту/ізолювану зону бажано здійснювати через двосторонній автоклав або піч. Термолабільні предмети та матеріали слід вносити через повітряний шлюз з блокуванням дверей, де вони мають пройти ефективні процедури санітарної обробки поверхні. Дозволяється стерилізація предметів та матеріалів в інших місцях за умови, що їх упаковка містить кількість шарів, яка відповідає числу стадій для вступу в чисту зону, і що їх вносять через шлюз з дотриманням відповідних заходів перестороги шляхом санітарної обробки поверхні.

Необхідно довести здатність поживних середовищ забезпечувати ріст, щоб продемонструвати їх придатність для передбачуваного застосування. Якщо можливо, середовища слід стерилізувати на місці.

Додавання матеріалів або культур у ферментери або інші посудини, а також відбір проб необхідно здійснювати в ретельно контрольованих умовах, щоб запобігти контамінації.

Слід проявляти обережність у підготовці, друку, зберіганні та застосуванні етикеток на первинному та вторинному пакуванні, включаючи будь-який спеціальний текст щодо препарату для конкретного пацієнта або зазначення щодо генно-інженерного походження вмісту. У разі високотехнологічних лікарських препаратів (ATMPs) для аутологічного використання на вторинному (зовнішньому) пакуванні або, за його відсутності, на первинному пакуванні має міститися інформація щодо ідентифікації пацієнта та зазначення «тільки для аутологічного використання». Слід підтвердити стійкість етикетки до ультранизьких температур зберігання, якщо такі температури використовують.

Виробництво медичних газів.

Медичний газ (medicinal gas) - будь-який газ або суміш газів, що визначені як лікарський засіб / лікарський препарат.

Виробництво медичних газів здійснюють в закритому обладнанні. Контамінація продукції з навколишнього середовища є мінімальною. Однак може виникати ризик контамінації у разі повторного використання контейнерів.

Весь персонал, задіяний у виробництві та дистрибуції медичних газів, має пройти належне навчання з питань GMP, що є специфічними для цього виду продукції. Персонал має усвідомлювати критично важливі аспекти та потенційну небезпеку для пацієнтів через таку продукцію.

Балони та пересувні кріогенні ємності слід перевіряти, готувати, наповнювати та зберігати у зонах, відокремлених від тих, де проводиться робота з немедичними газами; не допускається переміщення балонів / пересувних кріогенних ємностей між цими зонами. Приміщення мають бути достатньої площі для операцій з виробництва, випробування та зберігання, щоб запобігти будь-якому ризику переплутування.

Приміщення мають бути спроектовані таким чином, щоб забезпечувати:

- а) окремі марковані зони для різних газів;

б) чітку ідентифікацію та відокремлення балонів / пересувних кріогенних ємностей на різних стадіях процесу .

Порожні та наповнені балони / кріогенні ємності для використання вдома після сортування або технічного обслуговування слід зберігати під накриттям, захищеними від несприятливих погодних умов. Наповнені балони / пересувні кріогенні ємності слід зберігати таким чином, щоб гарантувати їх доставку у чистому стані, що відповідає тим умовам, в яких їх будуть використовувати. Відповідно до реєстраційного досьє слід забезпечити спеціальні умови зберігання.

Обладнання має бути спроектоване таким чином, щоб гарантувати, що належним газом наповнюють належний контейнер. Як правило, не має бути перехресних з'єднань між трубопроводами, по яких проходять різні гази. Якщо такі з'єднання необхідні (наприклад, обладнання для наповнення сумішшю газів), за допомогою кваліфікації слід гарантувати відсутність ризику перехресної контамінації між різними газами.

Резервуари та цистерни мають бути призначені тільки для одного газу певної якості. Однак медичні гази можна зберігати або транспортувати в тих самих резервуарах, інших контейнерах, використовуваних для проміжного зберігання, або у тих самих цистернах, що використовуються для немедичних газів, за умови, що якість останніх щонайменше еквівалентна якості медичного газу, та забезпечується дотримання норм GMP.

Колектори для наповнення мають бути призначені тільки для одного медичного газу або для певної суміші медичних газів.

Операції з ремонту та технічного обслуговування обладнання (включаючи очистку та прочищення) не мають несприятливо впливати на якість медичних газів. У методиках мають бути описані заходи, що необхідно вжити після операцій з ремонту та технічного обслуговування, пов'язаних з порушенням цілості системи. Спеціально має бути доказано, що обладнання вільне від будь-якої контамінації, яка може вплинути на якість готового препарату перед видачею дозволу на його використання, про що оформлюється

протоколи. Дані, включені до протоколів щодо кожної серії балонів / пересувних кріогенних ємностей, мають забезпечувати можливість простеження кожного наповненого контейнера стосовно операцій з наповнення. Як правило, має бути зафіксована така інформація:

a) найменування препарату;

b) номер серії;

c) дата й час операції з наповнення;

d) ідентифікація особи, яка виконувала кожний важливий етап (очищення ліній, отримання, підготування перед наповненням, наповнення тощо);

e) посилання на номер(и) серії газу (газів), використаного(их) для операції з наповнення.

f) використане обладнання (наприклад, колектор для наповнення);

g) кількість балонів / пересувних кріогенних ємностей до наповнення, включаючи ідентифікаційні дані кожної ємності та місткість за водою;

h) операції, що виконані до наповнення;

i) ключові параметри, необхідні для забезпечення належного наповнення за стандартних умов;

j) результати відповідних перевірок для гарантії того, що балони / пересувні кріогенні ємності були наповнені;

k) зразок етикетки серії;

l) специфікація готового препарату та результати випробувань з контролю якості;

m) кількість відбракованих балонів / пересувних кріогенних ємностей з зазначенням їх ідентифікаційних даних та причин відбракування;

n) детальні дані щодо будь-яких проблем та незвичних подій, а також підписаний дозвіл на будь-яке відхилення від інструкцій з наповнення;

o) підтвердження сертифікації Уповноваженою особою, дата і підпис.

Переміщення криогенних або зріджених газів з місця первинного зберігання має відбуватися у відповідності з валідованими процедурами, розробленими для запобігання можливості контамінації. Передаточні шланги, що використовуються для наповнення резервуарів та цистерн, мають бути обладнані засобами для з'єднання, специфічними для даної продукції.

Перед наповненням балонів та пересувних криогенних ємностей серія газу (газів) мають бути визначені, проконтрольовані відповідно до специфікацій та затверджені до наповнення.

Балони, пересувні криогенні ємності та клапани мають відповідати встановленим технічним специфікаціям та відповідним вимогам реєстраційного досьє. Вони мають бути призначені тільки для одного медичного газу або даної суміші медичних газів.

Балони, пересувні криогенні ємності та клапани слід перевіряти перед першим використанням у виробництві та обслуговувати належним чином. Перевірки, здійснювані перед наповнюванням, мають включати:

a) перевірка балонів проводиться згідно з встановленою процедурою для гарантування наявності остаточного надлишкового тиску для кожного балона.

b) перевірка видалення етикеток попередньої серії;

c) перевірка того, що всі пошкоджені етикетки щодо препарату були видалені та замінені;

d) зовнішній візуальний огляд кожного балона, пересувної криогенної ємності та клапана на наявність вищерблень, зварювальних пропалень, відколів, інших пошкоджень та контамінації будь-якими маслами або мастилами; при необхідності має бути проведене очищення;

e) перевірка вихідного патрубку кожного балона або пересувної криогенної ємності на відповідність типу засобу для з'єднання конкретному газу, що наповнюється;

f) перевірка дати наступного випробування клапана;

g) перевірка балонів або пересувних криогенних ємностей для гарантування того, що проведені всі випробування згідно з

національними або міжнародними вимогами (наприклад, випробування гідростатичним тиском або еквівалентне випробування для балонів);

h) перевірка того, що кожний балон має колір відповідно до реєстраційного досьє (кольорове кодування згідно з відповідними національними / міжнародними стандартами).

Слід проводити відповідні перевірки для гарантування того, що кожен балон / пересувна криогенна ємність були правильно наповнені. Після наповнення клапани балонів мають бути закриті ковпачками з метою захисту вихідних патрубків від забруднення. На балони та пересувні криогенні ємності мають бути встановлені пристрої контролю першого відкривання.

Документи, пов'язані з GMP

Основний документ, регламентуючий стандарти GMP є настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». Ця Настанова гармонізована з Настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці. Цей документ підготовлюють виробники лікарських засобів. Він містить спеціальну інформацію щодо політики та діяльності з управління якістю на дільниці, виготовлення та/або контролю якості при проведенні операцій з виробництва лікарських засобів, здійснюваних на цій дільниці, а також про будь-які тісно взаємопов'язані роботи у сусідніх та прилеглих спорудах.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ІСН Q9) установлює принципи і положення (рекомендації) щодо системного підходу до управління ризиками для якості в рамках фармацевтичної системи якості та управління якістю у фармацевтичній промисловості.

СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ІСН Q10). Ця настанова установлює положення (рекомендації) щодо системи управління якістю для фармацевтичної промисловості (фармацевтичної система якості). Вона поширюється на фармацевтичні системи якості, застосовні для фармацевтичної

розробки та виробництва лікарських речовин (активних фармацевтичних інгредієнтів) та лікарських препаратів, включаючи біотехнологічні та біологічні препарати, протягом життєвого циклу продукції.

СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011 Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії. У цьому документі викладено міжнародні гармонізовані вимоги щодо змісту сертифікату серії для лікарського засобу.

Кожну серію лікарського засобу, переміщувану між країнами, що мають угоди щодо GMP, необхідно супроводжувати сертифікатом серії, виданим виробником країни-експортера. У рамках Угоди про взаємне визнання всі виробничі дільниці мають бути розташовані у країні, де видають сертифікат, або у іншій країні-члені МРА, якщо діють двосторонні угоди. У рамках угоди про оцінювання відповідності та прийнятності промислової продукції між ЄС та Ізраїлем (що діє на цей час) всі дільниці з контролю якості мають бути розташовані в Ізраїлі або ЄС. Такий сертифікат має бути виданий після повного якісного та кількісного аналізу для всіх діючих речовин та інших відповідних інгредієнтів для гарантії того, що якість препаратів відповідає всім вимогам торгової ліцензії країни-імпортера. Сертифікат серії має засвідчувати, що серія відповідає специфікаціям та вироблена відповідно до торгової ліцензії країни-імпортера; у сертифікаті мають бути наведені детальні специфікації на препарат, посилання на аналітичні методи, отримані результати аналітичних випробувань, а також заява про те, що протоколи виробництва, пакування та контролю якості серії переглянуто, а також підтверджено відповідність GMP. Сертифікат серії має бути підписаний особою, відповідальною за підтвердження того, що серія є прийнятною для випуску у продаж або для постачання/експорту.

СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2016 Лікарські засоби. Деякі положення стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів. Ця настанова установлює деякі положення (рекомендації) щодо діючих речовин, що експортують в

Україну для виробництва лікарських препаратів для людини, зокрема, форму письмового підтвердження стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва таких лікарських препаратів.

СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 Лікарські засоби. Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування. Ця настанова містить положення (рекомендації) щодо встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів для людини за допомогою технічних засобів загального користування. Мета цього документу – рекомендувати підхід для визначення науково обґрунтованого порогового значення для окремих діючих речовин, щоб застосовувати його для ідентифікації ризиків.

СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини. Ця настанова установлює положення (рекомендації) стосовно формалізованого загального оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини. Ця настанова поширюється на загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідних правил GMP для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини. Допоміжною речовиною є будь-який компонент лікарського препарату, крім діючої речовини та пакувального матеріалу. Ця настанова не поширюється на речовини, що додають для стабілізації діючих речовин та що не можуть існувати самі по собі.

Тестовий контроль

1. Яка з перелічених настанов установлює рекомендації щодо системи управління якістю для фармацевтичної промисловості:

А. Лікарські засоби. Належна аптечна практика

- В. Лікарські засоби. Належна практика зберігання
- С. Лікарські засоби. Деякі положення стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів.
- Д. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості*
- Е. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості

2. Настанова «Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини» застосовується для оцінки якості:

- А. лікарських речовин
- В. допоміжних речовин*
- С. стабілізаторів
- Д. специфічних розчинників
- Е. пакувальних матеріалів

3. Які джерела отримання продуктів генної терапії:

- А. нетрансгенні рослинного походження
- В. трансгенні рослинного походження
- С. нетрансгенні культури тканин
- Д. тканини донорського походження*
- Е. продукти ферментації

4. Назвіть джерела отримання ферментів:

- А. нетрансгенні рослинного походження
- В. трансгенні рослинного походження
- С. нетрансгенні культури тканин
- Д. віруси або бактерії
- Е. продукти ферментації*

5. Балони з медичними газами повинні мати певну окраску згідно стандартам. Який колір має балон з медичним кислородом?

- А. червоний
- В. чорний
- С. блакитний*
- Д. жовтий
- Е. зелений

6. При роботі з живими клітинами потрібно застосовувати обладнання з рівнем біологічної безпеки не менше:

- A. першого
- B. другого
- C. третього *
- D. четвертого
- E. при виробництві не потрібно враховувати рівень біологічної безпеки

7. Яким документом потрібно оформлювати операції з наповнення балонів медичними газами:

- A. сертифікатом
- B. протоколом*
- C. інструкцією
- D. рецептурою
- E. методикою

8. При використанні високотехнологічних лікарських препаратів для аутологічного використання на зовнішньому пакуванні обов'язково має міститися наступна інформація:

- A. тільки для зовнішнього застосування
- B. тільки для аутологічного використання*
- C. генномодифікованих продукт
- D. зберігати у прохолодному місці
- E. не для продажу

9. Балони з медичними газами повинні мати певну окраску згідно стандартам. Який колір має балон з медичним азотом?

- A. червоний
- B. чорний*
- C. блакитний
- D. жовтий
- E. зелений

10. У якому випадку при виробництві медичних газів дозволяються перехресні з'єднання між трубопроводами:

- A. для виробництва будь-якого газу медичного однокомпонентного
- B. для виробництва сумішей газів*

- С. для проведення аналізу якості газу медичного
- Д. для проведенні очищення трубопроводів
- Е. ні в якому разі не дозволяється перехрестне з'єднання трубопроводів

Перелік літературних джерел

1. Лікарські засоби. Деякі положення стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2016. – Режим доступу : http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.6_2016.pdf
2. Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011. – Режим доступу : http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2015/08/GMP_2015.pdf
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. - Режим доступу: http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf
4. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. – Режим доступу : <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42422011.pdf>
5. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10). [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – Режим доступу: <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42432011.pdf>
6. Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016. – Режим доступу : http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.8_2016.pdf
7. 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://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>

Тема 4. Біофармація - теоретична основа виробництва і раціонального застосування лікарських препаратів.

Форма проведення заняття: самостійне

Мета заняття: вивчити основні напрямки використання лікарської рослинної сировини при різних клінічних ситуаціях.

Питання для самопідготовки

1. Біофармацевтичні аспекти пероральних таблеток.
2. Біофармацевтичні аспекти капсульованих препаратів.
3. Біофармацевтичні аспекти мазей.

Інформаційний матеріал

Біофармацевтичні аспекти пероральних таблеток.

Біофармацевтичні дослідження дають можливість дати наукові пояснення ролі технологічних процесів, способів отримання лікарських препаратів. На даний час доведено, що від способу отримання лікарського препарату залежить стабільність лікарської речовини, швидкість її вивільнення з лікарської форми, інтенсивність всмоктування і в кінцевому підсумку його терапевтична ефективність.

Завдяки популярності таблеток, їх переважному застосуванню порівняно з іншими лікарськими формами, вони на даний час є однією з основних лікарських форм, і являються найбільш вивченими у біофармацевтичному відношенні. Дослідженню піддаються всі стадії отримання таблеток з метою з'ясування впливу постадійних операцій на їх фізико-механічні властивості і фармакотерапевтичну ефективність. Особливо ретельно вивчаються такі операції як грануляція, пресування, сушка.

Біологічна доступність лікарських речовин у таблетках забезпечується за рахунок розпадання таблетки при зіткненні з травними соками. При її попаданні до ШКТ виявляється вплив на зерна грануляту і далі на первинні часточки лікарських і допоміжних

речовин, які розчиняються в травних соках і у відповідності зі своїми властивостями абсорбуються в шлунку або тонкій кишці. Таким чином, розпадання і розчинення таблетки відносяться до важливих показників її якості, так як вони пов'язані з ефективністю терапевтичної дії на організм.

Розпадання - це такий стан таблетки, коли вона набуває дрібнодисперсний стан при зіткненні з рідиною. Фактори, які впливають на руйнування таблеток, мають велике значення для процесу абсорбції. До таких факторів належать: розмір часточок, характер наповнювачів та зв'язувальних речовин, кількість і тип розпушувачів, спосіб їх введення до таблеткової маси, наявність ПАР, змащувальні компоненти таблеткової маси, тип грануляції (або її відсутність при прямому пресуванні), тиск пресування, у деяких випадках матеріал покриття і т. п. ДФУ регламентує проведення досліджень розпадання таблеток згідно статті 2.9.1.

Розчинення характеризує процес вивільнення лікарської речовини з лікарської форми. Випробування на розчинення встановлює величину швидкості переходу лікарської речовини з лікарської форми в розчин протягом певного часу. На розчинність таблеток впливають такі чинники: розмір часточок, допоміжні речовини, їх співвідношення між собою і технологічні параметри процесу таблетування. У ДФУ тест на «Розчинення» для твердих дозованих форм проводиться відповідно до статей 2.9.3., де приводяться різні методики проведення розчинення в залежності від часу вивільнення: із традиційним вивільненням, із пролонгованим вивільненням, із відстроченим вивільненням. Також у Фармакопеї регламентується випробування на власне розчинення (для визначення ступеня власного розчинення чистих твердих речовин після пресування).

У таблетках як і в інших лікарських формах, біодоступність залежить від розміру часточок. Порошкоподібні лікарські речовини є полідисперсними системами, що складаються з частинок різних форм і розмірів. У процесі приготування таблеток часточки лікарської речовини зменшуються при подрібненні на початку виробничого

процесу. Волога грануляція сприяє збільшенню частинок і зменшенню питомої поверхні. Якщо необхідно, щоб збереглися первинні розміри часточок, то використовують грануляційну рідину (лікарська речовина в ній повинна бути нерозчинна, так як при розчиненні в грануляційній рідині з подальшим випаровуванням утворюються кристали, які більші за первинні), або ж потрібно уникнути вологої грануляції. Збільшення часток не так очевидно при сухій грануляції або прямому пресуванню негранульованих сумішей. Крім того, при безпосередньому формуванні таблеток змінюється розмір гранульованих зерен, оскільки при великому тиску преса вони кришаться. Найбільш старий метод визначення розміру порошків і гранул здійснюється методом просіювання (ДФУ 2 видання, стаття 2.9.38). Також ДФУ регламентує визначення розміру частинок методом лазерної дифракції (стаття 2.9.31) та опис частинок за допомогою оптичної мікроскопії (стаття 2.9.37).

Особливо значення має такий чинник як допоміжні речовини, що мають певні фізико-хімічні властивості, які можуть вступати в взаємодію як із біологічно активними речовинами, так і з такими елементами зовнішнього середовища як вміст шлунково-кишкового тракту, лімфа, між тканинна рідина та інші. Тому потрібно враховувати їх можливий вплив на фізико-хімічні властивості лікарських форм, а особливо, на фармакокінетику лікарської речовини. Вибір допоміжних речовин вимагає ретельного дослідження для забезпечення як стабільності препарату, так і досягнення максимального терапевтичного ефекту.

Як допоміжні використовують: розріджувачі (наповнювачі), розпушувачі, зв'язувальні речовини, антифрикційні (ковзні, змашувальні, протиприлипальні), коригувальні речовини, стабілізатори, плівкоутворюючі. Всі ці речовини з біофармацевтичних позицій значимі і в різному ступені впливають на розпадання, розчинення таблеток.

Наповнювачі вводяться до складу таблеткових сумішей для досягнення необхідної маси препаратів з малим вмістом лікарських речовин (від 0,001 до 0,01 г). До них відносять молочний цукор,

натрію хлорид, глюкозу, натрію гідрокарбонат, похідні целюлози та ін. Вони визначають стабільність лікарських речовин, ступінь і швидкість їх засвоєння, органолептичні властивості таблеток. Якості наповнювачів рекомендується використання крохмалю, маніту, сорбіту. Лактозу застосовують разом з крохмалем. Для подовження часу розпадання таблеток - модифікований крохмаль.

Зв'язувальні речовини вводяться до складу таблеткової маси для забезпечення міцності гранул і таблеток (для зволоження при грануляції) та впливають на швидкість розчинення. До них відносяться вода, спирт етиловий, цукровий сироп, крохмальний клейстер, розчини ВМС (желатину, полівінілового спирту, метилцелюлози та ін.).

Розпушуючі речовини сприяють швидкому механічному руйнуванню таблетки в шлунку або кишечнику при зіткненні з травними соками. До них відносяться крохмаль і його похідні, агар-агар, кислота альгінова і її солі, суміші натрію карбонату з кислотами лимонної або виннокамяній, ПАР-Спен, твін-80 і ін.

При руйнуванні таблетки відбувається різке збільшення сумарної поверхні частинок, що призводить до пропорційного прискоренню процесу всмоктування лікарської речовини. Звідси випливає, що для прискорення процесу резорбції лікарської речовини і наближення моменту настання необхідного терапевтичного ефекту бажано, щоб таблетка під час вступу до шлунково-кишкового тракту розпадалася в міру можливості на більш дрібні частинки.

Такі зволожувачі як крохмальний клейстер, розчин желатину збільшують час розпадання таблеток. Найкраще розпадання серед в'язких рідин забезпечують розчини полімерів метилцелюлоза, полівінілпіролідон, оксипропилметилцелюлоза та ін..

Ковзкі речовини (тальк, магній стеарат, кальцій стеарат) є гідрофобними речовинами, що також збільшують час розпадання таблеток за рахунок затрудненого проникнення травних рідин у пористу структуру таблетки. Раніше стеарати та тальк вводили до таблеткованої маси, що вимагало їх значних кількостей для забезпечення технологічного завдання придання антиадгезивних

властивостей, потім ними стали опудрювати грануляти, що дозволяло знизити їх кількість, але призводило до утворення гідрофобної плівки на гранулах. На даний час таблеткові преси забезпечуються додатковими пристроями для опудрювання пуансонів, у результаті кількість ковзких речовин скорочується до 0,1%. При цьому не страждає біодоступність, і підвищується економія процесу. Також для усунення явища збільшення часу розпадання до таблеткованої суміші додають набухаючі речовини: натрій крохмаль гліколят, натрій-кроскармелозу та ін.

Теоретично і досвідченим шляхом обґрунтовано необхідність раціонального селективного підходу до використання стадій таблетування при приготуванні таблеток. Так вибір способу грануляції при отриманні таблеткованих препаратів впливає на ступінь цілості речовин у лікарській формі. Особливо це стосується таблеткових сумішей, які містять антибіотики, що руйнуються при застосуванні у виробництві вологої грануляції. Також умови грануляції впливають на процес розпадання таблеток у ШКТ. Процес пресування таблеток також позначається на швидкості вивільнення препарату з лікарської форми та порушує час всмоктування, тобто проникнення лікарських речовин через клітинні мембрани, а потім в кров і лімфу.

Біофармацевтичні аспекти капсульованих препаратів

Капсули – це тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості, звичайно капсула містить одну дозу діючої речовини (згідно ДФУ). На біологічну доступність капсульованих препаратів впливають основні і допоміжні речовини, а також методи одержання капсул.

Оболонка капсули виготовлена з желатину або інших речовин. До складу оболонок капсул, крім желатину, включають інші допоміжні речовини:

пластифікатори - для додання еластичності (гліцерин, сорбіт, ПЕГ, поліпропілен, гексантропол);

консерванти - для запобігання мікробної контамінації (ніпагін, ніпазол, кислоти саліцилова, сорбінова, калій метабісульфіт);

ароматизатори – для корекції запаху (ефірні олії, фруктові есенції)

барвники, що додають естетичний вигляд (титану діоксид, заліза оксид, бета-каротин);

гідрорегулятори - для збереження необхідної вологості капсул (похідні крохмалю, поліпептиди, олігосахариди);

дезінтегранти – для швидкого вивільнення лікарських речовин або введення газів до капсульної маси (твіні, амінокислоти, натрію гідрокарбонат).

Желатинова оболонка капсули повільно звільняє діючу речовину та забезпечує її повноцінне всмоктування.

Для виготовлення капсул потрібна менша кількість машинного обладнання в зв'язку зі зменшенням етапів виробництва, менша кількість застосовуваних аналітичних методик при проведенні необхідних аналізів.

У м'яких і твердих капсулах можна капсулювати препарати у незмінному вигляді, не піддаючи їх вологості грануляції, термічній обробці, тиску, як при виробництві таблеток. Крім того, число факторів, що впливають на процеси вивільнення і всмоктування ЛР з капсул, значно менше, ніж для інших лікарських форм.

Згідно ДФУ для проведення біофармацевтичних досліджень проводиться визначення на розпаданні (стаття 2.9.1). Для капсул кишковорозчинних також проводиться тест на розчинення для твердих дозованих форм (стаття 2.9.3).

Механізми розпаданні твердих і м'яких желатинових капсул відрізняється. На швидкість розчинення лікарських препаратів у твердих капсулах впливає її вміст, допоміжні речовини та їх кількість. Для м'яких капсул кінетика розчинення пов'язана з початком вивільнення вмісту. По мірі розчинення оболонки відбувається поступове виділення вмісту капсул, тоді як для твердих капсул після швидкого розчинення оболонки починається уповільнений розпад вмісту залежно від його структури та складу.

Час вивільнення вмісту м'яких желатинових капсул залежить від характеру желатинової оболонки і методу одержання. Найшвидше вивільняються речовини з капсул, які готують крапельним методом. Капсули, що отримані методом пресування, мають більш товсту стінку і відповідно час розчинення. У м'якій капсулі вміст найчастіше перебуває у рідкому стані, тому речовина легко всмоктується. Тверді капсули заповнюють твердим (порошки, гранули, мікрокапсули) або рідкими компонентами. При використанні гранул або мікрокапсул в якості наповнювачів капсул, потрібно враховувати, то вони можуть містити допоміжні речовини: ковзкі, зв'язувальні або інші компоненти, що у свою чергу впливають на подальше розчинення гранульованої маси або мікрокапсули.

Біофармацевтичні аспекти мазей

Створення нових ліків у формі мазей, вдосконалення їх виробництва неможливо без біофармацевтичних досліджень і врахування ролі факторів, які впливають на ступінь вивільнення речовин, швидкість, повноту всмоктування та призначення мазі. Головним у вирішенні цього питання є принципи біофармації на підґрунті добору оптимального складу лікарської форми і використання раціональних технологічних процесів.

На фармакокінетичну активність мазей істотний вплив має фізико-хімічний стан лікарських речовин (проста хімічна модифікація, поліморфізму, ступень подрібнення частинок та ін.). Від простої хімічної модифікації залежить, головним чином, розчинність речовин та їх фізико-хімічні властивості. Існує багато лікарські речовини, що здатні утворювати різноманітні поліморфні структури, які обумовлюють біонееквівалентність ліків. В інших випадках допоміжні речовини можуть бути причиною утворення поліморфних структур лікарських речовин. Фармакокінетична активність лікарських речовин значною мірою залежить від ступеня їх дисперсності. Так, кортикостероїди та сульфаніламідиди швидше вивільняються з мазей і всмоктуються через шкіру, будучи подрібненими до мікроіонізованого стану. З підвищенням

дисперсності частинок збільшується здатність речовини дифундувати з носія, що призводить до збільшення його концентрація на кордоні мазь - шкірний покрив.

Великий вплив на ступінь вивільнення лікарських речовин з мазей чинять їх спорідненість до води або масла (фільність) і природа носія. Мазева основа має чималий вплив на стан, властивості, відповідну реакцію і перебіг патологічного процесу на ділянці шкіри або слизової, на яку вона нанесена. У той же час основа вступає в складну взаємодію з введенням до її складу лікарською речовиною, підвищуючи або знижуючи її стабільність, сприяючи або перешкоджаючи його вивільненню та всмоктуванню, що, в свою чергу, посилює або послаблює його фармакологічну дію та впливає на прояв побічних ефектів лікарської речовини. Тобто, мазева основа є найважливішим проміжним компонентом двох складових: лікарська речовина - організм. Некваліфіковано підібрана основа замість допомоги хворому може завдати великої шкоди, бо недостатньо ефективно вивільняється лікарську речовину та не забезпечує відповідний терапевтичний рівень. І навпаки, застосування ефективних стабільних абсорбційних основ з метою надання резорбтивної дії також може привести до небажаних результатів (розвитку побічних реакцій та інше). У той же час оптимальне поєднання носія і лікарської субстанції з урахуванням призначення мазі (місцевої або системної дії) може при використанні мінімальних доз діючої речовини забезпечити стійкий і необхідний ефект при мінімальній побічній дії.

Встановлено, що речовини, погано розчинні і нерозчинні у воді (норсульфазол, левоміцетин, тетрациклін, анестезин), гірше вивільняються з гідрофобних мазевих основ порівняно з гідрофільними. Ступінь вивільнення речовин наростає зі збільшенням гідрофільності основи. За ознакою вивільнення і всмоктування лікарських речовин мазеві основи можна розташувати в такому порядку: розчини і гелі гідрофільних ВМС - емульсійні основи типу о / в - емульсійні основи типу в / о - абсорбційні основи - гідрофобні основи. Разом з тим слід зазначити, що абсорбція лікарських речовин

не завжди корелює з їх дифузії з мазей. Мазі, що містять вітаміни А, С, сульфаніламід, левоміцетин та інші антибіотики, проявляють більшу дію при виготовленні їх з основ що є гелями поліетиленоксиду. Тестостерон краще всмоктується з мазей на емульсійної основі типу в / о в порівнянні з гелями і емульсіями типу о / в. Саліцилова кислота краще всмоктується з мазей на емульсійних основах типу м / о. Малоефективні мазі йоду, окису цинку на гідрофільних основах у порівнянні з мазями на жировій основі.

Всмоктування лікарських речовин з мазей, як правило, значно зростає при наявності в їх складі «активаторів» всмоктування (етилловий, цетиловий спирти, цетилпальмітат, цетілмерістат, диметилсульфоксид, диметилформамід, терпентинова олія, ПАР). Вони можуть підвищити проникнення лікарських речовин через шкіру, розчиняючи ліпідні компоненти шкірного покриву або збільшуючи термодинамічну активність лікарських субстанцій у роговому шарі. При введенні ліків через шкіру, її роговий шар діє як ліпофільний бар'єр, який істотно обмежує швидкість проникнення лікарських речовин. Швидкість їх дифузії може бути збільшена шляхом зміни структури захисного шару (епідермісу) шкіри за рахунок розчинення ліпідів або підвищення розчинності лікарських речовин, що поліпшує їх здатність дифундувати через шкіру. На всмоктування лікарських речовин з мазей через шкіру також впливає рН. Тобто, фармакокінетична активність лікарських речовин у мазі залежить від природи, властивостей і кількісних співвідношень компонентів маzewої основи та інших факторів.

Також ефективність мазей часто пов'язана з технологією її приготування (введення в основу, порядку змішування компонентів та інше). Саліцилова кислота краще вивільняється з мазі при змішуванні її з часткою готової основи, а не з будь-яким з компонентів. Крім того, швидкість вивільнення саліцилової кислоти з мазі вище в разі змішування її з основою при кімнатній температурі, ніж при температурі плавлення основи. Вивільнення саліцилової кислоти збільшується, коли її розчиняють в основі, а не вводять в основу суспензійним способом. Отже, виготовлення ефективної

можна тільки після комплексу всебічних біофармацевтичних досліджень.

Оцінка вивільнення лікарських речовин з визначається здатністю основи вивільняти лікарські речовини. На даний час розроблено багато різних методів по визначенню вивільнення лікарських речовин мазевими основами. Їх можна розділити на модельні досліди *in vitro* (основані на фізико-хімічних і мікробіологічних дослідженнях) та біологічні методи *in vivo* (на живих організмах або ізольованих органах).

Фізико-хімічні і мікробіологічні методи. До цієї групи методів відносять метод агарових пластинок, коли невелику кількість випробуваної мазі наносять на агаровий гель, який містить реактив, що утворює забарвлені сполуки з лікарською речовиною. По мірі дифузії лікарської речовини з мазі пофарбована зона гелю збільшується. Лінійними розмірами цієї зони і може бути виміряна ступінь дифузії речовини з мазі.

Якщо діючі речовини мазі виявляють антисептичні або бактерицидні властивості, застосовують мікробіологічний тест. Певна кількість мазі наносять на агаровий гель, що містить стандартну культуру мікроорганізму, та спостерігають. Мікроорганізми на живильному середовищі не ростуть там, де на них впливає лікарська речовина, що дифузії з мазі. Таким чином, навколо мазі утворюється зона, яка відсутня при застосуванні невідповідної маzewої основи.

Найбільш часто використовуються методи прямої дифузії, коли маzewа основа знаходиться в безпосередньому контакті з середовищем (розчином, гелем), до якої має дифундувати лікарська речовина.

При застосуванні хроматографічного методу застосовують фільтрувальний папір, зволожений розчином індикатора. Мазь розміщують у центрі фільтрувального паперу в невеликому циліндрі, відкритому з обох боків. Швидкість дифузії визначається шляхом вимірювання відстані від зовнішнього краю мазі до зовнішнього краю пофарбованої зони на фільтрувальному папері.

Також застосовують тест для визначення вивільнення лікарських речовин з мазей методом дифузії через мембрану, коли мазь відділяється від дифузійного середовища напівпроникною мембраною (наприклад, целофановою).

Методи з хімічної (фізико-хімічної) детекції. При цих методах для оцінки вивільнення лікарської речовини спостерігають:

- дифузію у гідрофобному середовищі,
- дифузію у водному середовищі у формі гідрогелю,
- проникнення в рідку середу.

При дифузії у гідрофобному середовищі, зразок мазі наноситься на площу, позначену на фільтрувальному папері, який кладеться на розчин, який представляє рецепторну фазу. Ступінь дифузії речовини визначається кількісно у рецепторній фазі.

Дифузія у водному середовищі. Техніка дифузії в середовищі у формі гідрогелю аналогічна техніці дослідів з мікробіологічної індикацією на полотнах живильного середовища. Зразок мазі повинен мати дуже тісний контакт з гелем, оскільки фазова реакція повинна бути виразною, а межа кольорової зони - чіткою.

Недоліком цих методів є той факт, що вимір діаметра пофарбованої зони пов'язано з великою експериментальною похибкою.

Тестовий контроль

1. Біофармацевтичні дослідження мазей спрямовані на вивчення біологічної дії мазей в залежності:

- A. від фармацевтичних факторів
- B. від часу застосування лікарського препарату
- C. від технологічного обладнання
- D. від дії навколишнього середовища
- E. від впливу людського фактору

2. Дифузія лікарської речовини з мазі до організму людини відбувається за рахунок:

- A. транспорту проти градієнту концентрації
- B. транспорту через пори мембрани

- C. розчинення на поверхні мембрани
- D. зв'язування з білками-носіями
- E. дифузій лікарської речовини з мазі не відбувається

3. За яким параметром проводиться оцінка якості мазі з позиції біофармацевтичних досліджень:

- A. оцінюються розчинність лікарської речовини
- B. оцінюється температура плавлення основи
- C. оцінюється ступень подрібнення лікарської речовини
- D. оцінюється показник густини маzewої основи
- E. оцінюється здатність основи вивільняти лікарські речовини

4. Біологічна доступність таблеток та капсул визначається наступним методом:

- A. титрометричним
- B. спектрофотометричним
- C. мікробіологічним
- D. фармакокінетичним
- E. дифузійним

5. При виробництві таблеток застосовують різні допоміжні речовини. Які з них відповідають за розпадання:

- A. наповнювачі
- B. розпушувачі
- C. антифрикційні речовини
- D. коригувальні речовини
- E. стабілізатори

6. Становище таблетки, коли вона набуває дрібнодисперсний стан при зіткненні з рідиною, називають:

- A. розпушення
- B. грануляція
- C. розпадання
- D. розчинення
- E. зволоження

7. Тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості, називаються:

- A. капсули

- В. таблетки
- С. гранули
- Д. пастилки
- Е. пілюлі

8. Величина швидкості переходу лікарської речовини з лікарської форми в розчин протягом певного часу характеризується здатністю таблеток до:

- А. розчинення
- В. розпадання
- С. зволоження
- Д. зв'язування
- Е. набухання

9. При якому температурному режимі проводиться фармако-технологічне випробування «Розпадання таблеток і капсул» згідно ДФУ:

- А. 12 ± 2 °С
- В. 20 ± 2 °С
- С. 25 ± 2 °С
- Д. 37 ± 2 °С
- Е. 42 ± 2 °С

10. Порошки класифікуються за ступенем здрібненості. Який розмір порошку характерен для дрібного ступеню здрібненості?

- А. менше 125 мкм
- В. від 125 до 180 мкм
- С. від 180 до 355 мкм
- Д. від 355 до 500 мкм
- Е. більше 500 мкм

Перелік літературних джерел

1. Биофармация : учеб. для студентов фармац. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец [и др.]; под ред. А. И. Тихонова. - Х. : Золотые страницы, 2003. - 240 с.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. Т. 1. / ДП "Укр. наук. фармакоп. центр якості лікарських засобів". – 2-е вид. – Х. : ДП "Укр. наук. фармакоп. центр якості лікарських засобів", 2015. – 1128 с.
3. Практикум по биофармации : учеб. пособие / А. И. Тихонов, Е. Е. Богуцкая, Т. Г. Ярных, А. М. Котенко. - Х. : Золотые страницы, 2003. - 96 с.
4. 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, 2012. – Ч. 1. - 694 с.
5. 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.
6. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев [та ін.]. ; за ред. І. М. Перцева. - 2-е вид., перероб. та доп. - Вінниця : Нова книга, 2007. - 728 с.

Тема 5. Фармакоекономіка як сучасна наука.

Форма проведення заняття: самостійне

Мета заняття: покращити знання з фармакоекономіки, фармакоекономічних досліджень, фармакоекономічного аналізу, формулярної системи. Оволодіти методами фармакоекономічного аналізу.

Питання для самопідготовки

1. Значення фармакоекономічних досліджень для забезпечення раціонального застосування лікарських засобів.
2. Значення фармакоекономічного аналізу для оцінки витрат на альтернативні методи профілактики, діагностики, лікування захворювань та стандартизації лікарського забезпечення хворих.
3. Фармакоекономічні дослідження – основа наукового обґрунтування вибору методів лікування, складання формулярів, списків лікарських засобів безкоштовного та пільгового відпуску.

Інформаційний матеріал

Значення фармакоекономічних досліджень для забезпечення раціонального застосування лікарських засобів

Фармакоекономіка – прикладна фармацевтична наука, метою якої є економічна оцінка ефективності використання ресурсів охорони здоров'я, спрямованих на фармакотерапію, інші медичні та фармацевтичні послуги.

Також фармакоекономіку визначають як методологію порівняльної оцінки медичних технологій (методів профілактики, діагностики та лікування, в т.ч. з використанням ЛП), на основі всебічного комплексного аналізу результатів їх застосування та економічних витрат та як дисципліну, що використовує економічні та фінансові категорії у процесі пошуку, відкриття, створення, розробки, виробництва, маркетингу та реалізації лікарських засобів.

Мета фармакоеконіміки: оцінка ефективності використання ресурсів охорони здоров'я, спрямованих на фармакотерапію, інші медичні та фармацевтичні послуги.

Завдання фармакоеконіміки: сприяння раціональному використанню лікарських препаратів.

Предмет фармакоеконіміки: результати медичних технологій та фінансові витрати на їх використання, у тому числі результати та економічні витрати на проведення фармакотерапії, безпечність та ефективність ЛЗ, фармакоепідеміологічна статистика, документація рендомізованих клінічних випробувань ЛЗ, фармацевтичне забезпечення пацієнтів, аналіз застосування та визначення потреби у ЛЗ та ін.

Об'єкт фармакоеконіміки: ефективність терапії, що виражена у біологічних параметрах здоров'я та витрати на неї, у тому числі:

1. Витрати в охороні здоров'я (оплата ліків, служб, зарплата лікарів);

2. Результати лікування:

-біологічні (кількість серцевих нападів, астматичних приступів; захворюваність, частота та важкість ускладнень, смертність);

-економічні (зменшення валового національного доходу);

-суспільні (суспільні асигнування, якість життя, вигода).

У фармакоеконіміці поняття витрати включає не тільки вартість обладнання або лікарських засобів, що необхідно придбати, але також і вартість їх призначення та застосування, моніторингу терапії та ін. витрат. Класифікація та визначення витрат наведені на схемі 5.1.

Значна частина прямих медичних послуг безпосередньо залежить від місця надання послуг. Розрахунок витрат на лікування можна проводити як у національній валюті, так і у доларах США, але для більшої зручності порівняння рекомендується розрахунок проводити у доларах США. Розраховувати витрати на лікування можна на 1 койко-день, на 1 пацієнта за певний період часу, на 1 пацієнта на курс лікування та на 1 пацієнта у межах клініко-статистичних груп, виділених у відповідності до МКБ-10.

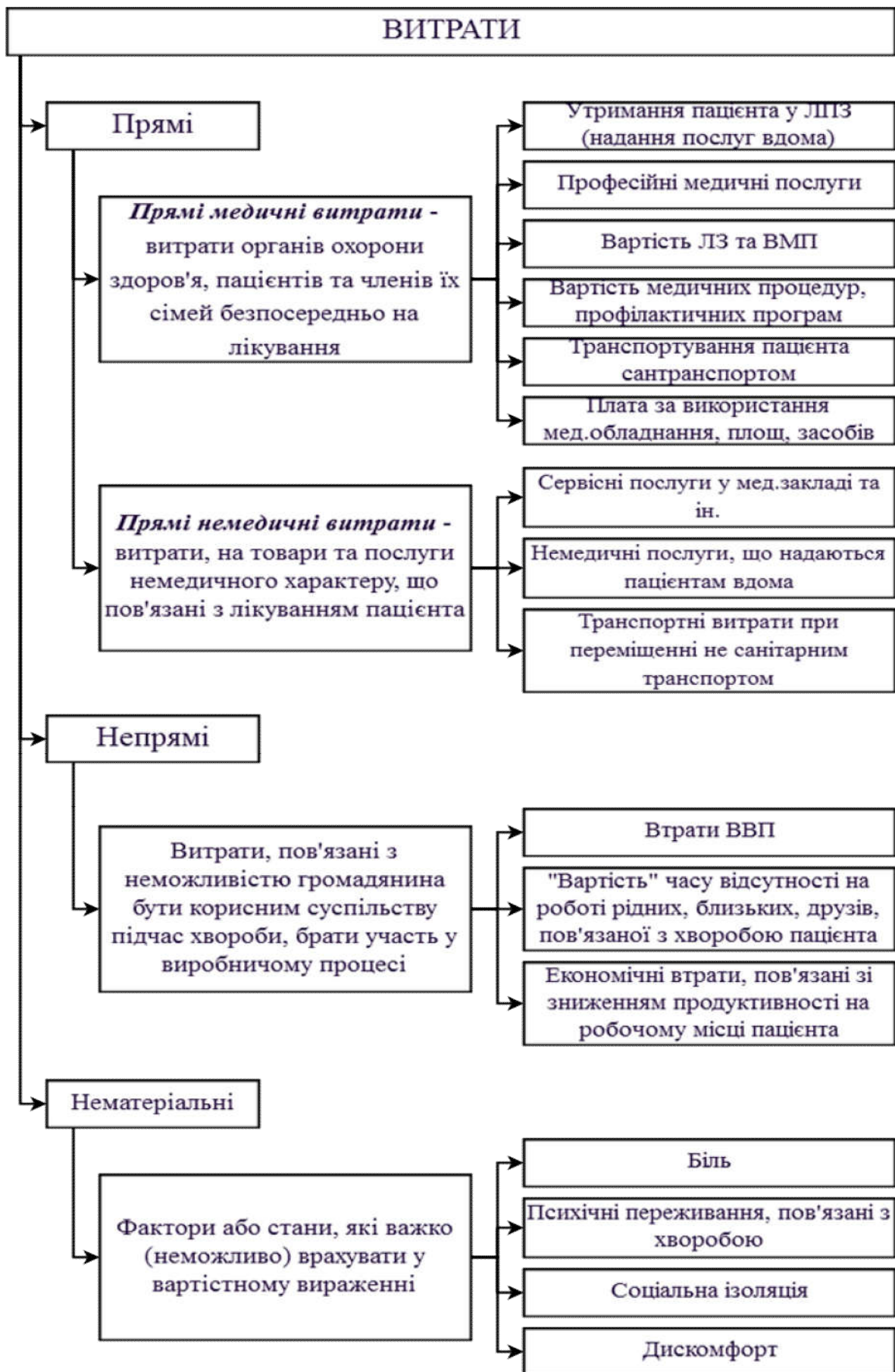


Схема 5.1. Класифікація витрат у фармакоеконومیці

Непрямі витрати – величина, яка дуже сильно варіюється у залежності від місця дослідження та діагнозу. При таких захворюваннях, як залежності, психічні розлади та інші, які вимагають постійної уваги оточуючих та додаткових витрат на забезпечення безпеки або побуту пацієнтів, непрямі затрати будуть значними та можуть зростати з часом.

Нематеріальні («невловимі») витрати, у свою чергу, часто не враховуються у фармакоеконічних дослідженнях у зв'язку з відсутністю надійних методів їх врахування.

Фармакоеконічні дослідження – це вивчення ефективності фармакотерапії при певній медичній технології, встановлення її терапевтичної та економічної відмінностей від альтернативної. При цьому одна з технологій пов'язана з фармакотерапією, інша, може, крім фармакотерапії, включати певні лікувальні заходи (наприклад, масаж, рефлексотерапія тощо). Одночасно оцінюються витрати на ці альтернативні медичні технології.

Системні дослідження з фармакоеконіки охоплюють три основні напрями:

- опрацювання теоретичних засад науки, її методології;
- розробка фармакоеконічних методик та їх апробація;
- навчально-методичне забезпечення підготовки фахівців з питань фармакоеконіки.

Основними споживачами результатів фармакоеконічних досліджень є:

1. експерти – вчені і фахівці, яким необхідні об'єктивні економічні докази при порівнянні даних за ефективністю і безпечністю препаратів для внесення їх у відповідні переліки, формуляри лікарських засобів;

2. керівники і фахівці державних і регіональних підрозділів охорони здоров'я, яким треба визначати оптимальні бюджетні асигнування під час реалізації територіальних програм охорони здоров'я з використанням фармакоепідеміології;

3. спеціалісти фармацевтичних і дистриб'юторських компаній, метою яких є проведення оптимальної цінової політики впровадження лікарських засобів на фармацевтичний ринок.

Результати проведених фармакоеконімічних досліджень ЛЗ дозволяють дати відповідь на питання: які відмінності набуваються хворим реально у результаті лікування різними препаратами. У свою чергу отримані дані дозволяють підібрати оптимальну та стандартизовану схему терапії.

Значення фармакоеконімічного аналізу для оцінки витрат на альтернативні методи профілактики, діагностики, лікування захворювань та стандартизації лікарського забезпечення хворих.

Фармакоеконімічний аналіз – це інструмент фармакоеконімічного дослідження, сукупність способів та прийомів, що дозволяють виявити та оцінити витрати та переваги при порівнянні медичних та фармацевтичних об'єктів.

Фармакоеконімічний аналіз вивчає фінансові ресурси, медичні технології і терапевтичні результати (Тріада Донабедіана). Включення ефекту фармакотерапії відрізняє фармакоеконіміку від простої економічної оцінки ЛЗ, бо враховуються результати лікування для охорони здоров'я населення.

Основні напрями використання фармакоеконімічного аналізу

- визначення можливості внесення лікарського засобу до списку Основних лікарських засобів, формулярного списку;
- визначення розмірів і напрямів відшкодування витрат на ЛЗ;
- розрахунок витрат на один збережений рік життя, очікуваної якості;
- встановлення системи розподілу ліків, найбільш вигідна для хворого;
- визначення можливості покращити якість життя хворого при виборі найбільш оптимальної фармакотерапії;
- визначення найбільш раціональної фармакотерапії при конкретному захворюванні - стандартизація схем лікування;

- економічне обґрунтування розробки і впровадження лікарського засобу фармацевтичними виробниками;

- пошук найбільш оптимального (ідеального) лікарського засобу для індивідуального хворого.

Міжнародне товариство фармакоекономічних досліджень (ISPOR) рекомендує такий алгоритм проведення фармакоекономічного дослідження:

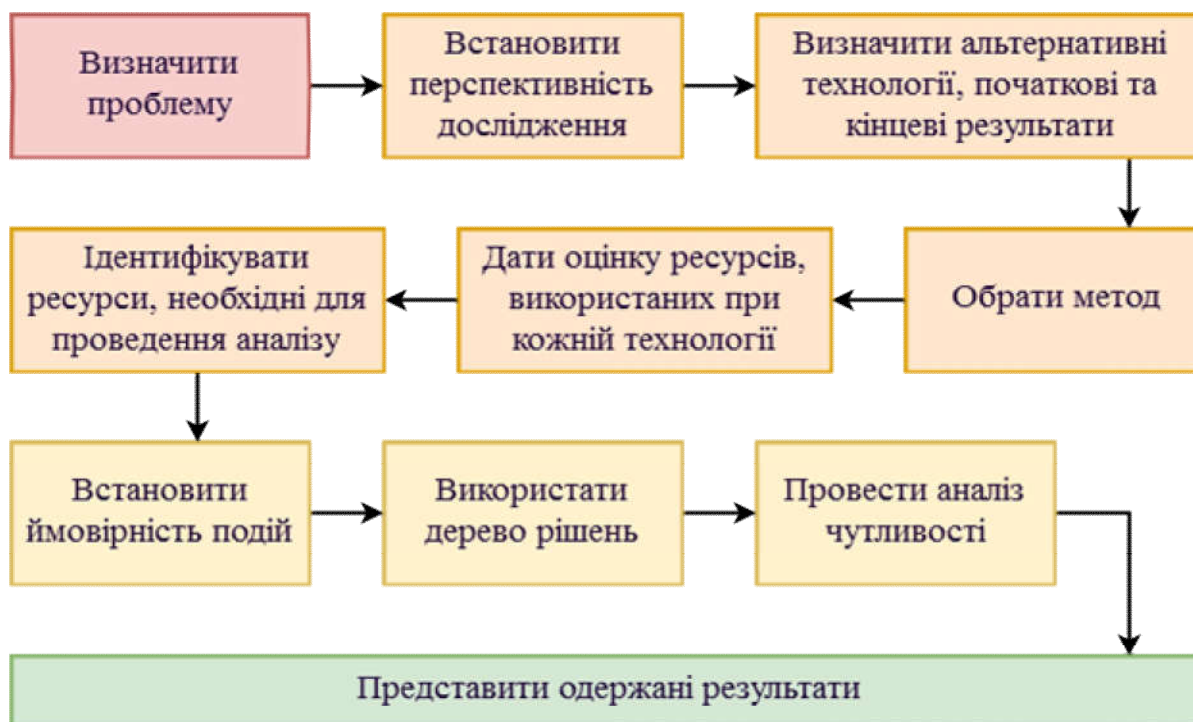


Схема 5.2. Етапи фармакоекономічного дослідження

За даними закордонних дослідників впровадження фармакоекономічного аналізу в систему охорони здоров'я та лікарське забезпечення дозволяє зменшити вартість медичних послуг, фармакотерапії на 10-20% без зниження ефективності лікування завдяки використанню більш ефективних, безпечних ліків, дотримання хворими вимог фармакотерапії.

У світовій практиці застосовуються основні п'ять методів фармакоекономічного аналізу, які відрізняють за метою, способом проведення, ступенем використання для прийняття рішень у системі охорони здоров'я.

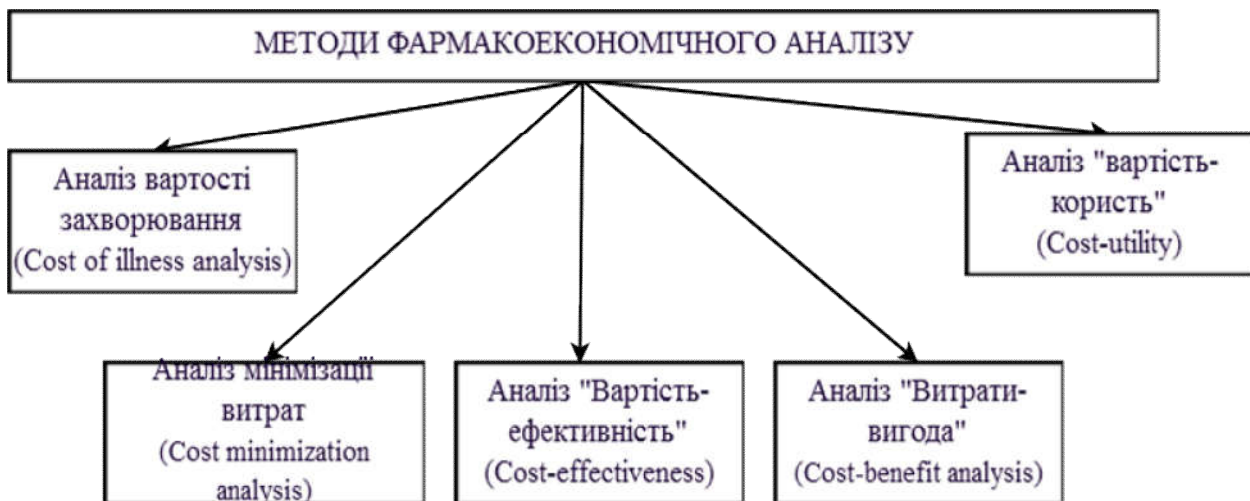


Схема 5.3. Методи фармакогностичного аналізу

Найбільш ревалентну інформацію при прийнятті рішень в галузі охорони здоров'я надають результати таких методів фармакоекономічного аналізу, як «вплив на бюджет» та «витрати-ефективність». Аналіз «вплив на бюджет» доповнює результати методу «вартість-ефективність» і оцінює зміни у бюджетних витратах при використанні нової медичної технології у порівнянні з традиційною. Якщо аналіз «вартість-ефективність» встановлює більш ефективну технологію, то аналіз «вплив на бюджет» визначає можливості бюджетного фінансування цієї ефективної технології у країні. Використовується керівниками національних програм охорони здоров'я для планування бюджету, прогнозування розмірів страхових платежів при впровадженні нової медичної технології. Існують дослідження, які пропонують використовувати синтетичну методику, складену на основі названих, у результаті якої формується 3D-модель, що поєднує зміст та значення обох методів.

Фармакоекономічні дослідження – основа наукового обґрунтування вибору методів лікування, складання формулярів, списків лікарських засобів безкоштовного та пільгового відпуску.

Згідно визначень ВООЗ, раціональне використання лікарських засобів – це метод ефективного застосування ліків, при якому використовуються наступні вимоги:

1. Кожна людина має право вчасно одержати необхідний ЛЗ протягом установленого періоду лікування в ефективній дозі.

2. Людина повинна отримати оптимальний лікарський засіб, тобто з ліків із біоеквівалентною активністю буде обраний найменш вартісний препарат, що з фінансової точки зору хворий витратив на фармакотерапію найменше коштів.

3. Інформація для хворого про призначення та прийом лікарського засобу повинна бути повною, хворий має довіряти лікарському засобу, приймати його згідно призначення та бути повністю інформованим про можливий ризик лікування.

4. Згода хворого дотримуватись вимог прийому, дозування лікарського засобу, тривалості й періодичності лікування, дотримання діяти, способу життя, наприклад, відмова від шкідливих звичок – уживання алкоголю, паління, зловживання кавою тощо.

Фармакоеконімічна оцінка лікарських засобів дозволяє дати відповідь на питання: які відмінності набуваються хворим реально у результаті лікування різними препаратами.

Фармакоеконіміка є важливою складовою частиною страхової системи охорони здоров'я, результати фармакоеконімічного аналізу використовуються для стандартизації медичної допомоги та лікарського забезпечення.

У країнах Заходу за результатами фармакоеконімічних досліджень створюються рекомендації лікування певного захворювання, дотримання вимог яких є обов'язковим при проведенні фармакотерапії. Для Східноєвропейських країн більш прийнятний термін Стандарти (Протоколи) лікування, які затверджуються на законодавчому рівні, тому дотримання їх вимог є обов'язковим для забезпечення належної якості медичної допомоги.

Стандарт (Протокол) лікування – нормативний документ, затверджений на державному рівні гарантований обсяг медичної допомоги і лікарського забезпечення, зокрема, схема прийому лікарського засобу в конкретній лікарській формі, дозі, курсу лікування при певній нозологічній формі захворювання чи при певній клінічній ситуації. Головна мета стандартів лікування – це

раціональна терапія й оптимальне використання економічних фінансів.

Впровадження обов'язкового соціального медичного страхування в Україні вимагає ґрунтовних розробок методології фармакоекономічної оцінки лікарських засобів та внесення її у законодавчі документи, що регламентують фармацевтичне забезпечення хворих, зокрема, із хронічними захворюваннями, пільгових категорій населення. Система державних гарантій медичного обслуговування в Україні повинна передбачати, як доступність профілактичних, діагностичних, лікувальних заходів, так і дотримання їх належної якості.

При створенні Стандартів лікування хворих виникає проблема наукового обґрунтування включення конкретного методу діагностики та лікування до складу обов'язкового переліку заходів, які повинен отримати хворий. Затвердження Стандартів (Протоколів) лікування хворих із конкретним переліком лікарських засобів із доведеною ефективністю, безпечністю, які економічно вигідні в умовах існуючої структури фармацевтичного ринку конкретної держави, дозволяє забезпечити оптимальне лікування хворих, поліпшити показники якості медичної допомоги.

Реєстр медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги діє відповідно до Положення про Реєстр, затвердженого Наказом МОЗ України від 28.09.2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України» та зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2004/22316. База стандартів медичної допомоги в Україні містить чинні документи, затверджені наказами МОЗ України, які регламентують клінічні аспекти надання медичної допомоги у вигляді: стандартів медичної допомоги; клінічних протоколів (а також протоколів надання медичної допомоги); нормативів надання медичної допомоги; методичних рекомендацій, та інших нормативних документів, які можуть бути використані для

визначення лікування, яке має отримати хворий (зокрема, медикаментозного лікування – фармакотерапії).

В Україні також існують Стандарти (Протоколи) провізора/фармацевта щодо відпуску окремих груп лікарських засобів.

Тестовий контроль

1. Головна мета стандартів лікування:

- A. економія бюджетних коштів
- B. економія коштів пацієнта
- C. раціональна терапія й оптимальне використання економічних фінансів
- D. обрання найдорожчого методу терапії, економія бюджетних коштів та збільшення прибутку
- E. Створення національної системи

2. При розрахунку витрат на лікування, клініко-статистичні групи виділяються на основі:

- A. Головної Державної Класифікації
- B. класифікації МКБ-9
- C. класифікації МКБ-16
- D. класифікації МКБ-10
- E. АТХ-класифікації

3. Першим етапом фармакоеконічного дослідження є:

- A. визначення проблеми
- B. представлення результатів
- C. оцінка використаних ресурсів
- D. встановлення ймовірності подій
- E. обрання методу

4. Прикладна фармацевтична наука, метою якої є економічна оцінка ефективності використання ресурсів охорони здоров'я, спрямованих на фармакотерапію, інші медичні та фармацевтичні послуги – це:

- A. Фармакоматематика
- B. Фармакотерапія

- C. Фармакоекономіка
- D. Фармакоекономія
- E. Фармакогнозія

5. До нового методу проведення фармакоекономічного аналізу відносять:

- A. вплив на бюджет
- B. вплив на закупівлі
- C. вартість лікування
- D. економічна оцінка
- E. клінічна оцінка

6. Фармакоекономічні дослідження – це

- A. ефективність терапії, що виражена у біологічних параметрах здоров'я та витрати на неї
- B. вивчення ефективності фармакотерапії при певній медичній технології, встановлення її терапевтичної та економічної відмінностей від альтернативної
- C. сукупність способів та прийомів, що дозволяють виявити та оцінити витрати та переваги при порівнянні медичних та фармацевтичних об'єктів
- D. вид аналізу, який призначений для оцінки дійсної вартості терапії
- E. рівень благополуччя і задоволеності життям (фізичним, психологічним, соціальним станом)

7. Заключним етапом фармакоекономічного дослідження є:

- A. визначення проблеми
- B. представлення результатів
- C. оцінка використаних ресурсів
- D. встановлення ймовірності подій
- E. обрання методу

8. До нематеріальних витрати відносять:

- A. плата за використання медичних засобів та обладнання
- B. професійні медичні послуги
- C. економічні втрати у зв'язку з відсутністю хворого на робочому місці

Д. соціальна ізоляція

Е. сервісні послуги у медичних закладах

9. Нормативний документ, який на державному рівні затверджує гарантований обсяг медичної допомоги і лікарського забезпечення при певній клінічній ситуації – це:

А. Локальний формуляр

В. Регіональний формуляр

С. Рецепт

Д. Рекомендації з лікування

Е. Протокол лікування

10. До суспільних результатів лікування належить такий показник:

А. Смертність

В. Суспільні асигнування

С. Зменшення валового національного доходу

Д. Захворюваність

Е. Кількість серцевих нападів

Перелік літературних джерел

1. Єрмоленко Т. І. Фармакоекономіка в системі охорони здоров'я / Т. І. Єрмоленко, Т. В. Звягінцева, М. В. Зарічкова // Експериментальна і клінічна медицина. - 2009. - № 3. - С. 65-69.

2. Заліська, О. М. Фармакоекономіка: теоретичні й практичні напрями у світі та в Україні / О. М. Заліська, Б. Л. Парновський // Рациональная фармакотерапия. - 2010. - № 4. - С. 14-16.

3. Протоколи провізора (фармацевта) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/mtd/_ppfk.html

4. Реєстр медико-технологічних документів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/>

5. Фармакоекономіка : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко, О. О. Герасимова [та ін.] ; за ред. Л. В. Яковлевої. - Вінниця : Нова книга, 2009. - 208 с.

Тема 6. Інформаційна діяльність у роботі провізора.

Форма проведення заняття: самостійне

Мета заняття: вивчити поняття про фармацевтичну інформацію, її види, джерела отримання та адресатів, на яких направлена отримана фармацевтична інформація.

Питання для самопідготовки

1. Поняття про фармацевтичну інформацію. Види та джерела фармацевтичної інформації.
2. Класифікаційні формулярні, кодові системи.
3. Адресати інформації.

Інформаційний матеріал

Поняття про фармацевтичну інформацію. Види та джерела фармацевтичної інформації.

Фармацевтична інформація – відомості, факти статистичного, нормативного, правового, економічного, управлінського та іншого характеру, а також із галузі наукової фармацевтичної інформації та інформації про лікарські засоби, необхідні для належного здійснення фармацевтичної діяльності.

До неї відносять відомості, які циркулюють у фармацевтичному середовищі з описом фармацевтичних, хімічних, фармакоекономічних і інших властивостей лікарських засобів, відомості про процес виробництва, розподіл і відпуск ЛЗ, процеси управління інформаційними потоками, фінансові процеси і ресурси процесу лікарського забезпечення населення, відомості економічного й інформаційного плану, якими обмінюються різні системи управління. Усі вони об'єднані у систему фармацевтичної інформації.

Система фармацевтичної інформації – це сукупність установ, спеціалістів, інформаційних процесів і технологій, метою яких є збір, обробка, зберігання та забезпечення даними, які одержані фармацевтичною наукою і практикою.

Основними законами, які мають регуляторний вплив на систему фармацевтичної інформації є: Закон України «Про охорону здоров'я», «Про інформацію», «Про лікарські засоби», «Про рекламу», «Про друковані засоби масової інформації (пресу) в Україні», «Про науково-технічну інформацію», «Про телебачення та радіомовлення», «Про інформаційні агентства». Провідним органом у системі виконавчої влади із забезпечення державної політики у сфері охорони здоров'я, санітарного та епідемічного благополуччя населення, створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів і виробів медичного призначення є МОЗ України.

Фармацевтична інформація поділяється на такі види:

- наукова (науково-практична та науково-популярна);
- інформація довідково-енциклопедичного характеру
- нормативно-правова,
- статистична,
- рекламна (інформація про товар),
- санітарно-просвітня.

Також фармацевтична інформація поділяється на зовнішньоекономічну (експорт та імпорт продукції, її конкурентоспроможність); кон'юнктурну (фармацевтичний ринок), комерційну (попит та пропозиція); соціальна (кадрова).

За формою подання інформація може бути текстовою, графічною, звуковою, числовою.

Джерело інформації – означає об'єкт чи суб'єкт, який надає інформацію. Це може бути книга, програма, база даних, лікар, представник фармацевтичної компанії тощо.

Літературні джерела інформації класифікують за наступними критеріями:

- 1) послідовність;
- 2) спосіб опублікування;
- 3) доступність.

За послідовністю літературні джерела інформації класифікують на первинні, вторинні і третинні. Первинні інформаційні джерела (оригінальні) містять первинну інформацію, наприклад, одержані

оригінальні результати конкретного дослідження. Вторинні – містять вторинну інформацію, яка одержана на основі первинних джерел. Це літературний огляд певної проблематики, який може бути поєднаний з бібліографічним оглядом рефератів чи баз даних. Третинні – подають третинну інформацію, тобто огляд даної проблематики на основі багатьох джерел (первинних, вторинних) і особистої оцінки автора. Така інформація є синтезованою і подається в тексті без посилання на використані джерела. Типовим прикладом є підручники й компендіуми.

За способом публікації розрізняють неперіодичні, періодичні, з невстановленою періодичністю. Неперіодичні джерела - це книги, посібники, підручники, дисертаційні роботи або збірники праць. Джерела періодичні (журнали) публікуються з певною періодичністю, мають характерні ознаки (обкладинка, її колір, спеціалізований напрям). Джерела з невстановленою періодичністю виходять із невизначеним часовим інтервалом, переважно як серія публікацій.

Доступність інформаційних джерел поділяється на опубліковані, неопубліковані джерела, стародавня література, фірмова література. Між опублікованими джерелами виділяють публікації, яким було присвоєно число ISBN або ISSN. Інколи є праці, які є результатами досліджень спеціалізованих фірм. Неопубліковані джерела, звичайно, не мають ISBN або ISSN коду. До цієї категорії належать дипломні й дисертаційні роботи.

Цю інформацію споживачі можуть отримати з таких джерел:

Затверджені на державному рівні:

1. Національний перелік основних лікарських засобів – список лікарських засобів, які забезпечують мінімальні потреби базової системи охорони здоров'я, до якого занесені найбільш ефективні, безпечні та найменш витратні ліки, що призначені для лікування пріоритетних для певної країни патологічних станів. На даний час чинним є перелік від 01.02.2012 р., що включає 2682 найменувань.

2. Державні формуляри. Перший випуск було затверджено у 2009 році. Лікарський формуляр, тобто перелік зареєстрованих в Україні

лікарських засобів, що включає ліки з доведеною ефективністю, допустимим рівнем безпеки, використання яких є економічно прийнятним, як складову системи галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я.

3. Державна фармакопея України другого видання (ДФУ 2), яка набула чинності 01.01.2016 р. Фармакопея є документом законодавчого характеру і містить перелік лікарських засобів, що рекомендовані до застосування, з описом їхніх властивостей, методик якісного і кількісного визначення, правил зберігання, а також викладення загальних методів аналізу лікарських засобів, відповідної апаратури тощо.

4. Протоколи провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних ЛЗ, затверджені наказом МОЗ України № 875 від 11.10.2013 р. – призначені для інформаційного забезпечення відпуску безрецептурних лікарських засобів при зверненні пацієнта без рецепта.

Інші типи:

1. Паперові носії інформації:

- інструкції для медичного застосування препаратів;
- періодичні видання (спеціалізовані для фахівців охорони здоров'я та популярні);
- спеціалізована медична і фармацевтична література (монографії, підручники, посібники, методичні рекомендації, тези доповідей та ін.);

– бюлетені лікарських засобів.

2. Електронні носії інформації:

- офіційні сайти ВООЗ, МОЗ України та інших державних органів;
- електронні бази даних, що містять медичну і фармацевтичну інформацію;
- сайти компаній–виробників, дистриб'юторів та реалізаторів фармацевтичної продукції;
- електронні підручники, довідники;
- блоги та соціальні мережі.

3. Телебачення і радіо:

- рекламна інформація про лікарські засоби;
- телевізійні та радіопередачі, присвячені здоров'ю, профілактиці та лікуванню хвороб тощо.

4. Знання та досвід фахівців охорони здоров'я: медичного і фармацевтичного персоналу, медичних і фармацевтичних представників компаній-виробників лікарських засобів.

Розрізняють пасивне отримання фармацевтичної інформації потенціальним споживачем та активний пошук інформації споживачем.

Пасивним є отримання споживачем фармацевтичної інформації під час перегляду або прослуховування реклами лікарських засобів.

Проактивна інформація - це інформація, яка надається суспільству та має обмежуватися загальною інформацією про хвороби та методи профілактики без згадки про конкретні лікарські засоби.

Реферативна інформація – це інформація про хвороби і лікарські засоби, яка є доступною для пацієнтів та усіх громадян в бібліотеках, через мережу Інтернет.

Реактивна інформація про лікарські засоби надсилається у відповідь на запити від пацієнтів і громадян.

Підтримувальна інформація надається при призначенні рецептурних лікарських засобів.

Класифікаційні формулярні, кодові системи.

Забезпечення неупередженої, об'єктивної та доказової інформації про ЛЗ – одне з основних завдань системи охорони здоров'я. Універсальним інструментом реалізації такої національної політики у сфері лікарських засобів є формулярна система.

Формулярна система – це комплекс управлінських методик в охороні здоров'я, яка забезпечує використання раціональних методів і застосування ЛП з метою забезпечення максимально високої якості медичної допомоги та оптимального використання наявних ресурсів.

Запровадження формулярної системи спрямоване на вирішення завдань соціального, клінічного та економічного характеру. Введення обмежувальних формулярних переліків лікарських засобів для закладів охорони здоров'я поширюється на державний сектор охорони здоров'я, де вони можуть сприяти здійсненню принципу соціальної справедливості, що забезпечує основну медичну, в тому числі й медикаментозну, допомогу всьому населенню. Закупівля обмеженої кількості ретельно відібраних лікарських засобів дозволяє більш раціонально використовувати бюджетні кошти.

Формулярна система повинна бути адекватною до вимог часу, має постійно розвиватися і вдосконалюватися. Вона вимагає регулярного перегляду існуючих переліків, довідників та стандартів фармакотерапії на основі нової об'єктивної клінічної доказової інформації та даних, отриманих при аналізі побічних реакцій, та оцінки ефективності застосування лікарських засобів.

Формулярна система є багатофункціональною і має такі складові:

Медична - визначення та розробка методів раціональної фармакотерапії поширених захворювань.

Фармакологічна - забезпечення контролю за правильним використанням лікарських засобів та прийняття заходів для попередження та виправлення ятрогенних помилок.

Соціальна - забезпечення хворих якісним лікуванням.

Економічна - використання клінічно та економічно найбільш ефективних лікарських засобів.

Інформаційна - широке поширення об'єктивної інформації, заснованої на принципах доказової медицини.

Професійно-освітня функція - підвищення компетентності та кваліфікації лікарів різного профілю, клінічних провізорів, провізорів загального профілю, середнього медичного та фармацевтичного персоналу.

Формуляр містить погоджений і прийнятий на міжнародному і/або державному рівні перелік лікарських засобів на основі практичних рекомендацій (стандартів) лікування.

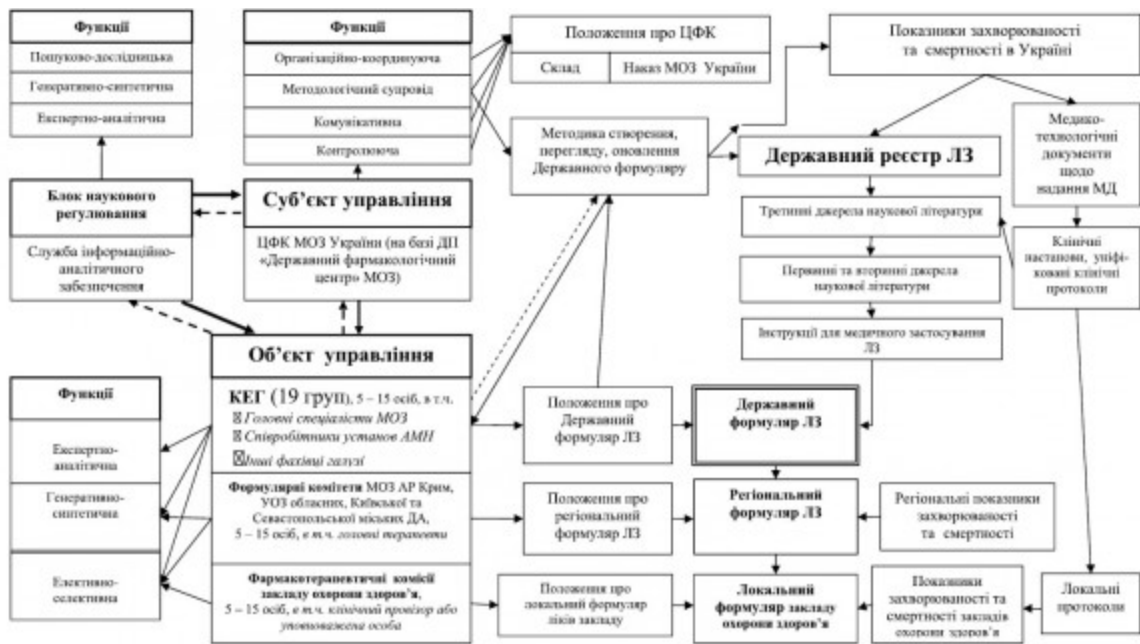


Схема 6.1 Організаційна модель формулярної системи

В Україні Державний формуляр упорядковано за принципом розподілу за напрямками медицини, при яких переважно застосовується фармакотерапія.

Формулярна система України має трьохрівневу організаційну структуру:

1. Державний формуляр (у вигляді формулярного довідника ЛЗ).
2. Формулярні комітети управлінь охорони здоров'я облдержадміністрацій - регіональний формуляр (у вигляді формулярного переліку ЛЗ).
3. Фармакотерапевтична комісія — локальний формуляр закладу охорони здоров'я (у вигляді формулярного переліку лікарських засобів).

На даний час чинним є восьмий випуск Державного формуляру, який прийнято у 2016 р. та містить інформацію щодо фармакотерапевтичної дії, вибору, виписування, особливостей призначення, правил відпуску ЛЗ тощо.

Розробка четвертого випуску Державного формуляра здійснювалась за 21 основними розділами та 9 додатками. Згідно загальноприйнятих міжнародних принципів розробки формулярів

національного рівня всі ліки вказано за міжнародною непатентованою назвою (МНН).

Створення кодових систем – необхідна умова налагодження процесу комунікації між фахівцями охорони здоров'я, державними установами, страховими компаніями, фармацевтичною промисловістю та ін.

Системи класифікаційного кодування застосовуються для заміни назви об'єктів на певні умовні позначення (код) з метою забезпечення зручної та більш ефективної обробки інформації. Будь-яка система класифікаційного кодування містить сукупність знаків і правил для позначення відповідних інформаційних об'єктів. Класифікаційні коди будуються на базі певного алфавіту, що складається з літер, цифр та інших символів. Будь-який код характеризується:

- довжиною - кількістю позицій в коді;
- структурою - порядком розташування символів в коді, які використовуються для позначення класифікаційних ознак.

Процедура присвоєння об'єкту кодового позначення називається кодуванням.

Системи кодування поділяються на дві групи: класифікаційні і реєстраційні.

Класифікаційне кодування проводиться після відповідної класифікації інформаційних об'єктів. Розрізняють послідовне та паралельне кодування.

Реєстраційне кодування використовується для однозначної ідентифікації інформаційних об'єктів і не потребує попередньої класифікації об'єктів. Розрізняють рядкову і серійно-рядкову систему реєстраційного кодування.

У медицині та фармації прийняті такі класифікатори:

Міжнародна класифікація хвороб (МКХ, ICD) - типова система кодування, що застосовується в медицині. МКХ є нормативним документом, що забезпечує єдність методичних підходів та міжнародну верифікацію матеріалів. Її метою є систематизована реєстрація, аналіз, інтерпретація та порівняння даних про смертність та захворюваність, отриманих у різних країнах в різний час.

Використовується для перетворення словесного формулювання діагнозів хвороб та інших проблем, пов'язаних зі здоров'ям, у коди. Основу МКХ складають тризначні коди, які є мінімальною вимогою необхідною для формування статистики для відповідних організацій. Складається з 21-го розділу, кожен з яких містить підрозділи з кодами хвороб і станів. В найбільш сучасній версії МКХ-10 застосовується алфавітно-цифрова система кодування. Наприклад, пневмонія стафілококова кодується J15.2, а бронхопневмонія, не уточнена - J18.0.

Міжнародна класифікація первинної допомоги (ICPC) використовується не тільки для кодування діагнозів, а також для терапевтичних процедур і лабораторних досліджень. ICPC - двокоординатна система. Перша вісь, що надає первинну орієнтацію щодо органів тіла, кодується літерами та включає 17 розділів від А до Z. Діагностичний компонент кодується двома цифрами та розподіляється на 7 компонентів:

01-29 симптоми/скарги

30-49 діагностика/профілактичні служби

50-59 медикаменти/лікування/терапевтичні служби

60-61 результати тестів

62 адміністративні служби

63-69 направлення та інші причини відвідувань

70-99 діагноз/хвороба.

Наприклад, R81 - пневмонія, S50 рецепт.

Анатоміко-терапевтична хімічна класифікація (АТХ) - це акронім для анатомічної (А) системи органів тіла, на яку діє лікарський засіб; терапевтична мета (Т), для якої використовується лікарський препарат; хімічний клас (С), до якого належить препарат. Коди АТХ класифікації лікарських засобів використовуються при проведенні порівняльних статистичних досліджень споживання лікарських засобів на фармацевтичних ринках країн світу. Для кожної готової лікарської форми застосовується лише один код АТХ класифікації лікарських засобів. Відповідно до цієї класифікації усі лікарські препарати поділяються на основні групи п'яти рівнів,

залежно від їх дії на певний анатомічний орган або систему, а також від їх хімічних, фармакологічних і терапевтичних властивостей. На першому рівні нараховується 14 основних груп, кожна з яких, у свою чергу, поділяється на терапевтичні/фармакологічні підгрупи (другий та третій рівні). Четвертий рівень представлений терапевтичними /фармакологічними/ хімічними підгрупами; п'ятий - хімічною речовиною (АФІ). Другий – четвертий рівень лікарські препарати нерідко використовують для визначення фармакологічних підгруп.

Наприклад, структура кодування сумамеду:

J - Протимікробні засоби для системного застосування (головна анатомічна група)

J01 – антибактеріальні засоби для системного застосування (головна терапевтична група)

J01F – макроліди, лінкозаміди та стрептограміни (терапевтична /фармакологічна підгрупа)

J01F A – макроліди (терапевтична/ фармакологічна /хімічна підгрупа)

J01F A10 – азитроміцин (підгрупа хімічних речовин)

Адресати інформації (провізор, фармацевт, лікар, хворий)

Фармацевтична допомога - це діяльність, що має на меті забезпечення населення товарами аптечного асортименту та надання науково-консультаційних послуг медичному персоналові та хворим з питань вибору найбільш ефективних і безпечних лікарських засобів, способів їхнього збереження, використання.

Фармацевтична допомога здійснюється при тісній взаємодії між аптечними працівниками (провізор, фармацевт), лікарськими закладами (лікарями) та хворої людини.

Фармацевтичний працівник як фахівець галузі зобов'язаний інформувати лікаря про лікарські засоби, їх наявність, особливості фармакотерапії, застосування аналогів; надавати лікарю повну інформацію про нові профілактичні, діагностичні та лікарські засоби. При виявленні помилки у прописуванні лікарські засоби, обговорювати їх тільки з медичним працівником. Співпраця

фармацевтичного працівника та лікаря має бути спрямована на вибір найбільш ефективних та доступних лікарських засоби, оптимальної лікарської форми та дози, раціональної схеми лікування та способу їх прийому.

Останнім часом спостерігається тенденція до широкого використання закордоном лікарями електронних призначень/електронних рецептів та відпуску за ними лікарських засобів з аптек. Досвід провідних країн свідчить про численні переваги електронного призначення препаратів, коли точний, зрозумілий і без помилок електронний рецепт безпосередньо від лікаря передається в аптеку через Інтернет. У багатьох країнах Європи вводиться застосування електронних рецептів. Можливість перегляду електронних рецептів допомагає визначити курс медикаментозного лікування і уникнути неправильного поєднання і непотрібного дублювання ліків. Лікар може з усної згоди переглядати електронні рецепти, щоб знати, які ліки пацієнт набув в аптеці. Фармацевт і провізор можуть переглядати електронні рецепти, коли хворий отримує ліки в аптеці. У Білорусі розроблений інший підхід до електронного рецепту. Він представляє собою пластикові картку зі штрих-кодом, на якому зашифровані ПІБ хворого, його персональні дані та інформація про виписані ліки.

Призначаючи препарат, лікар повинен виходити з уявлень не тільки про хвороби, але і про фармакокінетику, біохімії, трансформації, синергізмі, антагонізмі лікарського засобу. У цьому йому досить складно орієнтуватися. Тому в багатьох розвинених країнах основна відповідальність забезпечення безпеки лікарських засобів покладається на клінічного фармацевта. Саме він є ланкою між лікарем і пацієнтом, виконує (в якомусь сенсі) функцію захисника, даючи об'єктивну достовірну інформацію про препарат, забезпечуючи, таким чином, безпеку пацієнта і раціональну фармакотерапію.

Взаємодія між фармацевтичним працівником та хворим пов'язана з наданням пацієнту всієї необхідної інформації про лікарські засоби (спосіб застосування, терміни та частоту, протипоказання,

побічні ефекти, зберігання в домашніх умовах, взаємодію з іншими лікарськими засобами, алкоголем, продуктами харчування) та здійснювати ефективну фармацевтичну опіку з профілактики або лікування того чи іншого захворювання. В той же час, провізор має право в інтересах хворого відмовити у відпуску ЛЗ за відсутності рецепта або коли вік чи стан пацієнта (алкогольне сп'яніння, наркотична залежність, відсутність медичних показань тощо) викликають побоювання, що ЛЗ зашкодить здоров'ю.

Ще одним важливим напрямком діяльності робітників аптечної мережі є інформування відповідних органів про виявлені випадки побічних реакцій при застосуванні ліків і впровадження моніторингу ефективності та безпеки лікарських засобів.

Також інформаційне забезпечення спрямовано на підвищення кваліфікаційного рівня фармацевтичних працівників. Під керівництвом завідувача здійснюється інформаційно-методична робота за наступними формами: надання коротких інформаційних повідомлень про нові ЛЗ та дані щодо доказовості клінічної ефективності ЛЗ, про нові нормативні документи стосовно фармацевтичної діяльності; тематично-орієнтовані конференції та семінари для провізорів (фармацевтів) і лікарів; підготовка інформаційних листів, методичних посібників (таблиць, схем тощо) з питань раціонального вибору ЛЗ, лікарської взаємодії, режиму дозування ЛЗ тощо. За наявності в аптеках єдиної комп'ютерної мережі можливе насичення сайту шляхом створення розділу з клінічної фармації: надання інформації з питань взаємодії, сумісності лікарських засобів, призначення ліків під час вагітності та лактації, застереження щодо їх застосування старшим віковим групам пацієнтів, при захворюваннях печінки та нирок тощо.

Тестовий контроль

1. Які джерела інформації відносяться до первинних:

- A. оригінальні результати конкретного дослідження
- B. підручники
- C. літературні огляди

D. довідники

E. словники

2. Реклама лікарських засобів по телебаченню відноситься до наступного виду інформації:

A. цифрова

B. текстова

C. графічна

D. тактильна

E. періодична

3. Міжнародна класифікація первинної допомоги кодується за допомогою:

A. символів

B. цифр та букв

C. тільки цифр

D. тільки букв

E. штрих-кодів

4. Для чого використовуються коди АТХ класифікації лікарських засобів:

A. для інформаційного забезпечення відпуску безрецептурних лікарських засобів

B. для забезпечення потреб державної системи охорони здоров'я

C. для забезпечення використання раціональних методів лікарських засобів

D. для проведення порівняльних статистичних досліджень споживання лікарських засобів

E. для кодування діагнозів і терапевтичних процедур

5. Яка установа відповідає за випуск Державного формуляра лікарських засобів:

A. Державна служба лікарських засобів та контролю за наркотиками

B. Інститут фармакології та токсикології НАМН України

C. Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України»

D. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

E. Управління охорони здоров'я облдержадміністрації

6. Споживачі отримують фармацевтичну інформацію пасивно за такими умовами:

A. отримання інформації від провізора при купівлі лікарського засобу

B. пошук інформації через довідники лікарських засобів

C. ознайомлення з інструкцією щодо застосування лікарського засобу

D. прослуховування споживачем реклами на радіо

E. пошук споживачем через мережу Інтернет інформації про хворобу

7. Зі скількох розділів складається Міжнародна класифікація хвороб:

A. 4

B. 10

C. 14

D. 17

E. 21

8. Відомості статистичного, нормативного, правового, економічного, управлінського та іншого характеру, а також із галузі наукової фармацевтичної інформації та інформації про лікарські засоби, називається:

A. літературні джерела

B. фармацевтична інформація

C. спеціальна інформація

D. особиста інформація

E. суспільна інформація

9. Які джерела інформації відносяться до третинних:

A. оригінальні результати конкретного дослідження

B. підручники

C. літературні огляди

D. довідники

Е. словники

10. Скільки розділів нараховує Анатоміко-терапевтична хімічна класифікація на першому рівні:

- А. 4
- В. 10
- С. 14
- Д. 17
- Е. 21

Перелік літературних джерел

1. Державний формуляр лікарських засобів – Державний Експертний Центр Міністерства охорони здоров'я України [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/informatsijno-poshukova-sistema-elektronnij-formulyar>
2. Компендіум OnLine [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua/>
3. Лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України від 04.04.1996 р. - Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/print1360005360446510>
4. Основи законодавства України про охорону здоров'я [Електронний ресурс] : Закон від 19.11.1992 № 2801-ХІІ - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>
5. Перелік лікарських засобів згідно Національного переліку основних лікарських засобів і виробів медичного призначення [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_naclist/
6. Про затвердження методичних рекомендацій щодо моніторингу та оцінки дієвості формулярної системи на етапі її впровадження [Електронний ресурс] : Наказ МОЗУ від 28.10.2010 р. № 918. – Режим доступу: (<http://www.apteka.ua/article/65289>)

7. Про інформацію [Електронний ресурс] : Закон України від 02.10.1992 № 2657-ХІІ. - Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/2657-12>
8. Про рекламу [Електронний ресурс] : Закон України від 03.07.1996 № 270/96-ВР. - Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/270/96-%D0%B2%D1%80>
9. Протоколи провізора (фармацевта) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.dec.gov.ua/mtd/_ppfk.html
10. Реєстр медико-технологічних документів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/>

ВІДПОВІДІ НА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

Тема 1.

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

Тема 2.

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

Тема 3.

1D, 2B, 3D, 4E, 5C, 6C, 7B, 8B, 9B, 10B.

Тема 4.

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

Тема 5.

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

Тема 6.

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

