

Р. И. ЛУКАШОВ, Е. А. КУРПИК

# **СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

В двух частях

Часть 1

Минск БГМУ 2023

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

**Р. И. Лукашов, Е. А. Курпик**

# **СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Рекомендовано Учебно-методическим объединением  
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию  
в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования,  
обучающихся по специальности 1-79 01 08 «Фармация»

В двух частях

Часть 1



Минск БГМУ 2023

УДК 615.014:004.057.2(075.8)  
ББК 52.8я73  
Л84

Рецензенты: канд. фарм. наук, зам. гл. технолога РУП «Белмедпрепараты» Л. В. Дьячкова; каф. организации и экономики фармации с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

**Лукашов, Р. И.**

Л84 Стандартизация лекарственных средств : пособие. В 2 ч. Ч. 1 / Р. И. Лукашов, Е. А. Курпик. – Минск : БГМУ, 2023. – 159 с.

ISBN 978-985-21-1246-8.

Рассматриваются вопросы управления, обеспечения и контроля качества лекарственных средств на этапах фармацевтического производства, дистрибьюции, розничной и оптовой реализации, хранения, а также система государственных учреждений, обеспечивающих контроль качества лекарственных средств, в том числе вопросы работы аккредитованных лабораторий, контроля качества лекарственных средств промышленного производства и аптечного изготовления. Затронуты вопросы фармацевтического консультирования.

Предназначено для студентов фармацевтического факультета, магистрантов, аспирантов, докторантов, слушателей факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, провизоров-специалистов, уполномоченных лиц производителей лекарственных средств, специалистов системы контроля и обеспечения качества лекарственных средств.

УДК 615.014:004.057.2(075.8)  
ББК 52.8я73

ISBN 978-985-21-1246-8 (Ч. 1)  
ISBN 978-985-21-1247-5

© Лукашов Р. И., Курпик Е. А., 2023  
© УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», 2023

## СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

АФС — активная фармацевтическая субстанция  
Госстандарт — Государственный комитет по стандартизации Республики Беларусь  
ГОСТ — Межгосударственный стандарт  
Госфармнадзор — Государственный фармацевтический надзор в сфере обращения лекарственных средств  
ГП — государственное предприятие  
ГУ — государственное учреждение  
ГФ — Государственная фармакопея  
ДКИ — доклиническое (неклиническое) исследование  
ДСД — допустимая (разрешенная) суточная доза  
ЕАЭС — Евразийский экономический союз  
ЕС — Европейский союз  
ЕЭК — Евразийская экономическая комиссия  
ИП — индивидуальный предприниматель  
ИСО — Международная организация по стандартизации  
КАЛ — контрольно-аналитическая лаборатория  
КИ — клиническое исследование (испытание)  
КК — контроль качества  
КО — количественное определение  
КОЕ — колониеобразующая единица  
ЛП — лекарственный препарат  
ЛРС — лекарственное растительное сырье  
ЛС — лекарственное средство  
ЛФ — лекарственная форма  
ЛФФА — Лаборатория фармакопейного и фармацевтического анализа  
МВД — Министерство внутренних дел  
МЗ — Министерство здравоохранения  
МИ — медицинское изделие  
НАП — Надлежащая аптечная практика  
НД — нормативный документ  
НПА — нормативный правовой акт  
НПП — Надлежащая производственная практика  
НПЦ — научно-практический центр  
НС — наркотическое средство  
ОЗ — организация здравоохранения  
ПВ — психотропные вещества  
ППК — паспорт письменного контроля  
РДИ — раствор для инъекций  
РКАЛ — Республиканская контрольно-аналитическая лаборатория

РНПЦ — Республиканский научно-практический центр  
РУП — республиканское унитарное предприятие  
СМ — Совет Министров  
СО — стандартный образец  
СОП — стандартная операционная процедура  
СТБ — Государственный стандарт Республики Беларусь  
ТАА — товары аптечного ассортимента  
ТИ — технологическая инструкция  
ТКП — технический кодекс установившейся практики  
ТНПА — технический нормативный правовой акт  
ТР — технический регламент  
УЗ — учреждение здравоохранения  
УП — унитарное предприятие  
ФС — фармацевтическая субстанция  
ФСК — фармацевтическая система качества  
ЦЭИЗ — Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении  
ЮЛ — юридическое лицо  
EDQM — European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, Европейский директорат по качеству лекарственных средств и здравоохранению  
EMA — European Medicines Agency, Европейское агентство по лекарственным средствам  
EUDRA — European Union Drug Regulating Authorities, Органы регулирования лекарственных средств Европейского Союза  
FDA — Food and Drug Administration, Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств  
GCP — Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика  
GDP — Good Distribution Practice, Надлежащая дистрибьюторская практика  
GMP, НПП — Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика  
GSP — Good Storage Practice, Надлежащая практика хранения  
GVP — Good Pharmacovigilance Practice, Надлежащая практика фармаконадзора  
GXP — Надлежащие фармацевтические практики  
ICH — International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, (предназначенных) для применения человеком  
IEC — Международная электротехническая комиссия  
ISO, ИСО — International Organization for Standardization, Международная организация по стандартизации  
Ph. Eur. — Европейская фармакопея

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Современные тенденции развития фармацевтической отрасли постоянно ставят перед специалистами новые проблемы в управлении, обеспечении и контроле качества лекарственных средств на всех этапах их обращения: от фармацевтической разработки до медицинского применения или уничтожения. При этом система, поддерживающая качество, эффективность и безопасность лекарственных средств, жестко регламентируется нормативными правовыми актами.

В настоящее время в Республике Беларусь действуют в данной области национальные и наднациональные (Евразийского экономического союза) нормативные и технические нормативные правовые акты. В условиях двойного подчинения важно разобраться в тех аспектах регулирующего законодательства, что остались в действии по национальным принципам и какие постепенно трансформируются в наднациональный уровень.

При этом важно понимать, что контроль качества лекарственных средств не ограничивается только проверкой готовой продукции, а включает всеобъемлющую систему: от контроля качества сырья через промежуточную продукцию до готовой лекарственной формы. Каждый этап данной системы жестко регламентирован, все отклонения фиксируются, риски просчитываются, дефекты качества устраняются.

Будущему провизору важно понимать также вопросы, включающие создание лекарственных препаратов, проведение всех необходимых исследований для обеспечения эффективности, безопасности и качества продукции, регистрацию лекарственных препаратов, разработку нормативных документов по качеству и показателей качества продукции.

## СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАК ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

**NB!** До 20 ноября 2020 г. в Республике Беларусь действовал Закон Республики Беларусь от 20.07.2006 г. № 161-З «О лекарственных средствах» (в ред. 29.06.2016 г. № 386-З). С **20 ноября 2020 г.** вступила в силу новая редакция от 13.05.2020 г. № 13-З, в соответствии с которой Закон называется «Об обращении лекарственных средств». Введен термин **«лекарственный препарат»** (теперь это конкретное лекарственное средство (ЛС) в виде определенной лекарственной формы (ЛФ), например: «ибупрофен в капсулах»). Приводится новое определение для термина **«лекарственное средство»**. Теперь оно объединяет понятия ФС и ЛП, например: «ибупрофен» может быть фармацевтической субстанцией (ФС), а может быть лекарственным препаратом (ЛП) (таблетки, капсулы, раствор для инъекций (РДИ), порошок/суспензия для внутреннего применения, крем). Таким образом, ФС — это ЛС до придания ему определенной ЛФ, а ЛП — это ЛС после придания ему ЛФ. Ниже приведены некоторые «старые» и «новые» определения.

*Таблица 1*

Термин	«Старое» определение	«Новое» определение
Лекарственное средство	Вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной ЛФ применяемые для медицинской профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или внешнего применения	Средство, представляющее собой или содержащее вещество либо комбинацию веществ, вступающее в контакт с организмом человека, предназначенное для лечения, медицинской профилактики заболеваний человека либо восстановления, коррекции или изменения физиологических функций его организма посредством фармакологического, иммунологического либо метаболического воздействия или для диагностики заболеваний и состояний человека
Лекарственный препарат	—	ЛС в виде ЛФ (если идет речь про оригинальные и воспроизведенные, то это не ЛС, а ЛП)
Лекарственная форма	Придаваемый ЛС вид, определяющий его состояние, с учетом способа применения для достижения оптимальной эффективности ЛС	Состояние ЛП, соответствующее способам его введения и медицинского применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта
Фармацевтическая субстанция	Вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или	ЛС, предназначенное для промышленного производства и аптечного изготовления ЛП

Термин	«Старое» определение	«Новое» определение
	биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью, используемые для промышленного производства, аптечного изготовления ЛС	
Вспомогательное вещество	Вещество или комбинация нескольких веществ, не обладающие фармакологической активностью и используемые в процессе промышленного производства, аптечного изготовления ЛС для придания ему определенной ЛФ	Вещество, за исключением ФС (активных ФС), входящее в состав ЛП для придания ему необходимых свойств

**УЧЕБНАЯ ДИСЦИПЛИНА «СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»,  
ЕЕ ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ, СВЯЗЬ С ДРУГИМИ УЧЕБНЫМИ ДИСЦИПЛИНАМИ.**

**ПРИНЦИПЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.**

**ОБЪЕКТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ. ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И ПРОЦЕССЫ  
ЕГО ОБРАЩЕНИЯ КАК ОБЪЕКТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ**

Согласно Закону от 05.01.2004 г. № 262-З «О техническом нормировании и стандартизации» (ред. 05.01.2022 г. № 148-З) действуют основные термины и их определения.

**Стандартизация** — деятельность установлению технических требований к объектам стандартизации в целях их многократного и добровольного применения в отношении постоянно повторяющихся существующих или потенциальных задач, направленная на достижение оптимальной степени упорядочения в определенной области, связанной с объектами стандартизации, и основным результатом которой является разработка технических кодексов установившейся практики (ТКП), общегосударственных классификаторов, стандартов, технических условий.

Проще говоря, стандартизация — это деятельность по установлению единых (унифицированных, стандартных) требований к чему-либо. Получается, что стандартизация ЛС устанавливает единые требования к качеству ЛС на всех этапах обращения, а именно в виде систем управления, обеспечения и контроля качества (КК).

В новой редакции Закона «Об обращении лекарственных средств» расширяется определение термина «обращение лекарственных средств».

**Обращение ЛС** — разработка, доклинические (неклинические) исследования (ДКИ), клинические исследования (испытания) (КИ), экспертиза, инспектирование (фармацевтическая инспекция), регистрация, фармаконадзор, КК, промышленное производство, аптечное изготовление,



хранение, транспортировка, ввоз, вывоз, реализация, отпуск, медицинское применение, возврат производителю или поставщику, уничтожение ЛС.

Таким образом, на каждом из этапов обращения действуют определенные требования к качеству ЛС. Значит, объекты стандартизации ЛС — это ЛС и этапы его обращения.

**Стандартизация ЛС** (как учебная дисциплина) — учебная дисциплина, содержащая систематизированные научные знания о системах управления, обеспечения и КК ЛС на всех этапах его обращения в рамках надлежащих фармацевтических практик (GXP) и других нормативных правовых актов (НПА).

**Цель** учебной дисциплины: формирование систематизированных научных знаний о системах управления и обеспечения качества ЛС, процедуре их государственной регистрации и о КК ЛС на всех этапах их обращения согласно требованиям НПА.

**Задачи** учебной дисциплины заключается в знании и применении:

- принципов разработки оригинальных и воспроизведенных ЛП;
- порядка доказательства безопасности и эффективности ЛС на этапах доклинических и клинических исследований, а также оценки эквивалентности воспроизведенных ЛП;
- разработки и валидации аналитических методик с целью их включения в фармакопейные статьи;
- алгоритма процедур регистрации ЛС;
- порядка проведения КК ЛС до поступления в реализацию и находящихся в обращении на территории Республики Беларусь;
- порядка обеспечения качества ЛС на этапах промышленного производства, оптовой и розничной реализации;
- подходов к стандартизации ЛС промышленного производства и аптечного изготовления.

**Связь с другими учебными дисциплинами:** стандартизация ЛС базируется на знаниях, полученных при изучении фармацевтической химии, фармацевтической разработки с основами биофармации, промышленной технологии ЛС, организации и экономики фармации, аналитической химии, основ медицинской статистики, управления и экономики фармацевтического предприятия и фармацевтической биотехнологии.

**Стандартизация ЛС** (как практическая составляющая) — деятельность по установлению требований в целях их всеобщего и многократного применения в отношении постоянно повторяющихся задач, направленная на достижение оптимальной степени упорядочения в сфере обращения ЛС.

Стандартизация ЛС основывается на следующих принципах:

- обязательности соблюдения технических регламентов (ТР) Республики Беларусь и Евразийского экономического союза (ЕАЭС);

- добровольность применения ТКП и государственных стандартов (например, СТБ), если иное не установлено НПА;
- доступности текстов ТР, ТКП, государственных стандартов (например, СТБ), общегосударственных классификаторов, их проектов, информации о них для заинтересованных лиц;
- приоритетность использования международных стандартов, межгосударственных и других региональных стандартов;
- использование современных достижений науки и техники;
- обеспечение права участия юридических и физических лиц, технических комитетов по стандартизации в разработке ТР, ТКП, государственных стандартов (например, СТБ).

**ОРГАНЫ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ  
И УПРАВЛЕНИЕ В ОБЛАСТИ ТЕХНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ  
И СТАНДАРТИЗАЦИИ. СТАНДАРТ КАК ТЕХНИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ  
ПРАВОВОЙ АКТ. ВИДЫ, ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ СТАНДАРТОВ  
И ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К НИМ. ВАРИАНТЫ ПРИМЕНЕНИЯ  
МЕЖДУНАРОДНЫХ СТАНДАРТОВ**

В Республике Беларусь действует Закон от 05.01.2004 г. № 262-З «О техническом нормировании и стандартизации» (ред. 05.01.2022 г. № 148-З), согласно которому государственное регулирование в области технического нормирования и стандартизации осуществляется Президентом Республики Беларусь, Советом Министров (СМ) Республики Беларусь, Государственным комитетом по стандартизации Республики Беларусь (Госстандарт), иными республиканскими органами государственного управления, например, Министерством здравоохранения (МЗ), Национальным банком Республики Беларусь в пределах их компетенции.

**Стандарт** — документ (технический нормативный правовой акт — ТНПА), разработанный в процессе стандартизации на основе согласия большинства заинтересованных субъектов технического нормирования и стандартизации и содержащий технические требования к объектам стандартизации.

***Виды стандартов:***

1) международный стандарт — стандарт, принятый международной организацией по стандартизации (стандарты ИСО, ВОЗ);

2) региональный стандарт — стандарт, принятый региональной организацией по стандартизации (стандарты ЕАЭС, ЕМА);

Межгосударственный стандарт (ГОСТ) — региональный стандарт, принятый Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации Содружества Независимых Государств. ГОСТы вводят

в действие в Республике Беларусь постановлением Госстандарта и затем применяют в качестве государственных стандартов.

3) национальный стандарт — стандарт, являющийся ТНПА Республики Беларусь (все ТКП, например, ТКП 030-2017 (33050) «Надлежащая производственная практика», все СТБ, например, СТБ ISO 9001-2015 «Системы менеджмента качества. Требования»);

4) стандарт организации — стандарт, являющийся ТНПА Республики Беларусь, утвержденный юридическим лицом (ЮЛ) или индивидуальным предпринимателем (ИП) Республики Беларусь, и содержащий технические требования к объектам стандартизации, действие которых распространяется только на ЮЛ или ИП, утвердивших этот стандарт (например, Стандарт качественного обслуживания посетителей аптечной сети «Белфармация»).

В стандарт как нормативный технический документ, как правило, включают следующие элементы:

- титульный лист;
- предисловие;
- содержание;
- введение;
- наименование;
- область применения;
- нормативные ссылки;
- термины и определения;
- обозначения и сокращения;
- основные нормативные положения с их подробным изложением или отсылкой к оригинальному источнику;
- приложения;
- библиография;
- библиографические данные.

**Требования, предъявляемые к стандартам.** Государственные стандарты разрабатываются, как правило, техническими комитетами по стандартизации, а при их отсутствии — любыми иными заинтересованными лицами. Государственные стандарты основываются на современных достижениях науки и техники. В качестве основы могут использоваться международные стандарты, межгосударственные и другие региональные стандарты, прогрессивные стандарты иностранных государств, иные документы в области технического нормирования и стандартизации, их проекты, за исключением случаев, когда такие документы, их проекты могут быть непригодными или неэффективными:

- для защиты жизни, здоровья и наследственности человека;
- охраны окружающей среды;

– предупреждения действий, вводящих в заблуждение потребителей продукции, работ и услуг относительно их назначения, качества или безопасности;

– обеспечения энергоэффективности, рационального использования ресурсов (ресурсосбережения).

Государственные стандарты в зависимости от объекта стандартизации могут содержать технические требования:

- к объектам стандартизации;
- правилам приемки продукции, работ, услуг, методикам (методам) контроля, проведения испытаний и исследований, измерений;
- технической и информационной совместимости, а также взаимозаменяемости продукции;
- технической, технологической и иной документации;
- качеству и безопасности продукции, работ и услуг, рациональному использованию ресурсов (ресурсосбережению);
- охране окружающей среды;
- энергоэффективности;
- к терминологии, символике, упаковке, маркировке или этикеткам и правилам их нанесения;
- а также метрологические и другие общие технические, технологические и организационно-методические требования.

Уведомление о разработке проекта государственного стандарта размещают на официальном сайте Госстандарта. Затем там же размещают проект стандарта для рассмотрения и представления отзывов на этот проект (60–90 календарных дней). После этого размещают уведомление о завершении рассмотрения. Доработанная (окончательная) редакция проекта размещается на сайте и далее подлежит нормативно-технической экспертизе, по итогам которой принимается решение об утверждении государственного стандарта. Применение государственных стандартов осуществляется на добровольной основе, если иное не установлено НПА.

**ВЕДУЩИЕ МИРОВЫЕ СТАНДАРТЫ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ.  
СТАНДАРТЫ МЕЖДУНАРОДНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ  
(ИСО) И НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА (НПП).  
ОСНОВНЫЕ ОТЛИЧИЯ СТАНДАРТОВ ИСО (ISO) И НПП (GMP).  
ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕДОСТАТКИ СТАНДАРТОВ ИСО.  
СТАНДАРТЫ ИСО, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

ЛС является особым товаром (видом продукции), качество которого конечный потребитель (пациент) самостоятельно не может установить (кроме случаев грубого несоответствия, например, раскрошенная таблетка). Поэтому важно обеспечить качество, эффективность и безопасность ЛС

на всех этапах их обращения, особенно при производстве. В результате в фармацевтической отрасли возникла жесткая система стандартов надлежащей производственной практики (НПП) (Good Manufacturing Practice — GMP), которая представляет собой один из главных элементов в системе обеспечения качества ЛС. Первый международный документ ВОЗ, посвященный GMP, появился в 1967 г. Стандарты GMP в подавляющем большинстве стран, в которых они введены, носят обязательный характер.

Кроме стандартов GMP существуют стандарты Международной организации по стандартизации (ИСО), или International Organization for Standardization (ISO). ИСО является неправительственной международной организацией. Членами ИСО являются национальные органы по стандартизации (в Республике Беларусь это Госстандарт — полноправный член ИСО с 1993 г.), которые представляют интересы своей страны в ИСО, а также представляют ИСО в своей стране. Основная задача ИСО — содействие разработке повсеместно признаваемых стандартов в целях обеспечения международного обмена товарами и услугами. Стандарты ИСО впервые были выпущены только в 1979 г. (опубликованы в 1987 г.) Техническим комитетом, созданным по предложению Британского института стандартов, и продолжают обновляться по сегодняшний день. Создание подобных стандартов связано с необходимостью перехода от КК готовой продукции к управлению качеством в процессе производства.

**Основные отличия стандартов GMP и ИСО** заключаются в следующем:

1) *отрасль* — стандарты GMP разрабатывались и разрабатываются только для фармацевтической и пищевой продукции, в то время как стандарты ИСО могут «обслуживать» все остальные отрасли, начиная с производства детских игрушек и заканчивая производством самолетов, то есть все, кроме электротехники и электроники, относящихся к компетенции Международной электротехнической комиссии (стандарты ИЕС);

2) *развитие производства* — GMP не предполагают постоянного расширения ассортимента и внесения изменений в процесс производства продукции. Допускаются только изменения, которые «не должны препятствовать прогрессу и внедрению новых методов производства». В GMP не заложена идея постоянного улучшения производственного процесса и обновления ассортимента. Идеалом GMP является производство продукции в стабильных условиях. Это, в первую очередь, связано с необходимостью обеспечения однородности внутри производимых серий и между несколькими (в идеале — между всеми) сериями одного и того же наименования ЛП. Стандарты ИСО, наоборот, подразумевают постоянное улучшение качества продукции, расширение ее ассортимента;

3) *обязательность применения* — сертификация по системе ИСО является добровольной, сама организация ИСО не выдает сертификаты, об-

щей системы выдачи сертификатов ИСО не существует, а в каждой стране вопрос получения сертификатов решается по-разному. С 2015 г. в Республике Беларусь введено обязательное инспектирование на предмет соответствия GMP (в 2005–2015 гг. оно было добровольным);

4) *детальность изложения* — стандарты GMP были разработаны ранее стандартов ИСО, поэтому они более детализированы, их формулировки подробно и точно изложены.

В ИСО было разработано более 24 300 международных стандартов. Некоторые примеры: ИСО 216 — формат бумаги, ИСО 3166 — коды стран, ИСО 8601 — формат даты и времени, ИСО 14000 — экологический менеджмент, ИСО 31000 — управление рисками. Стандартизация ЛС изучает требования к качеству, а среди стандартов ИСО системам качества посвящена серия ИСО 9000, аудиту систем менеджмента качества — ИСО 19011, аккредитации лабораторий — ИСО 17025.

**Стандарты серии ИСО 9000** — это пакет документов по созданию систем качества и обеспечению качества.

В 2015 г. была выпущена пятая версия стандартов ИСО 9000. Стандарты ИСО 9000 «Системы менеджмента качества. Основные положения и словарь» и ИСО 9004 «Системы менеджмента качества. Рекомендации по улучшению деятельности» определяют общие требования к системе качества и модели управления качеством и являются справочными.

Стандарты ИСО 9001, ИСО 9002, ИСО 9003 являются фундаментальными документами системы качества. Получившаяся система стандартов ISO 9001-9003 обладает определенной вложенностью, то есть каждый последующий стандарт определяет систему качества для более узкой области, нежели предыдущий.

**ИСО 9001** «Системы менеджмента качества. Требования». Модель обеспечения качества на стадиях разработки, проектирования, производства, монтажа и обслуживания. Для организаций, занятых разработкой и производством.

**ИСО 9002** «Системы качества. Модель обеспечения качества при производстве, монтаже и обслуживании». Стандарт применяется в условиях, когда требования к продукции устанавливаются с точки зрения уже разработанного проекта. В этих случаях необходимо подтвердить возможности изготовителя (поставщика) в части производства, монтажа и обслуживания продукции. Для организаций, занятых только производством.

**ИСО 9003** «Системы качества. Модель обеспечения качества на стадии контроля и испытания готовой продукции». Эта модель устанавливает возможности и обязанности изготовителя (поставщика) в части окончательного контроля и испытаний поставляемой продукции. Для организаций, занятых только КК готовой продукции.

Как видно из трёх стандартов, ИСО 9001 является наиболее обширным. В нем определены системы качества, которые распространяются на все возможные виды деятельности предприятия, ИСО 9002 в меньшей степени описывает эту систему, исключив из рассмотрения деятельность по проектированию, ISO 9003 еще в меньшей степени, чем ИСО 9002, описывает систему, не затрагивая проектную, производственную и послепродажную деятельность.

**ИСО 9004** «Системы менеджмента качества. Руководство по улучшению деятельности».

**ИСО 19011** «Руководящие указания по проведению аудита систем менеджмента».

**ИСО 17025** «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий».

Вместе стандарты ИСО образуют согласованный комплекс правил по системе менеджмента качества, содействующий взаимопониманию в национальной и международной торговле. В настоящее время эти стандарты используются более чем в 90 странах.

*Преимущества стандартов ИСО:*

- дополнительное повышение рейтинга и имиджа организации;
- конкурентные преимущества;
- доверие клиентов и партнеров;
- система ИСО 9001 при грамотном построении и дальнейшем выполнении всех требований обеспечит упорядочивание деятельности организации (планирование, контроль) и, как следствие, улучшит финансовые показатели;
- возможность участвовать в тендерах, где наличие сертификата ИСО — одно из условий;
- возможность выхода на международный рынок.

*Недостатки стандартов ИСО:*

- значительное количество отчетов, протоколов, анкет и т. п.;
- слишком общие понятия (универсальная система, но без конкретики);
- отсутствие простоты в реализации;
- высокая стоимость процедуры подтверждения соответствия.

**Варианты применения международных стандартов:**

- 1) *непосредственного* применения — дословный адаптированный перевод международного стандарта;
- 2) *незначительные* изменения международного стандарта, касающиеся национальных особенностей законодательства в стране;
- 3) *значительные* изменения текста стандарта, существенная переработка, использование только основных тезисов для разработки собственного стандарта;
- 4) метод *ссылки* на стандарт.

**ГРУППОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.  
ПОНЯТИЕ О БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**Качество** товара (работы, услуги) — совокупность свойств и характеристик товара (работы, услуги), относящихся к его способности удовлетворять установленные или предполагаемые потребности покупателей (безопасность, функциональная пригодность, эксплуатационные характеристики, надежность, экономические, информационные характеристики и т. п.).

ЛС должно удовлетворять потребности потребителей (пациентов), то есть должно быть эффективным, безопасным, качественным и доступным. Это и есть *групповые показатели качества* ЛС как товара.

1. **Безопасность** — к ней относят токсичность, нежелательные реакции.

*Таблица 2*

«Старое» определение (ранее — безопасность ЛС)	«Новое» определение (теперь — безопасность ЛП)
положительная характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе его эффективности и оценке риска причинения вреда жизни и здоровью человека	характеристика ЛП, основанная на достаточной доказательной базе, подтверждающей отсутствие недопустимого риска, связанного с возможностью причинения вреда и (или) нанесения ущерба здоровью человека, при соблюдении требований по медицинскому применению, транспортировке, хранению

2. **Эффективность** — «работает» или «не работает».

*Таблица 3*

«Старое» определение (ранее — эффективность ЛС)	«Новое» определение (теперь — эффективность ЛП)
характеристика степени положительного влияния ЛС на предупреждение, течение или продолжительность заболевания, предотвращение беременности, восстановление нормальной жизнедеятельности организма человека и компенсацию его функциональных возможностей, нарушенных в результате заболевания	совокупность характеристик ЛП, обеспечивающих достижение профилактического, диагностического или лечебного эффекта либо восстановление, коррекцию или изменение физиологических функций организма человека

3. **Качество** — проводят испытания (КК) и смотрят, соответствует ли ЛС требованиям нормативного документа по качеству или нет.

*Таблица 4*

«Старое» определение	«Новое» определение (качество ЛС)
определение отсутствовало (подразумевалось соответствие ЛС требованиям нормативной документации)	совокупность свойств и характеристик ФС, ЛП, обеспечивающая их соответствие целевому назначению для медицинского применения



**Нормативный документ по качеству** — документ производителя ЛС, устанавливающий требования к КК ЛС, содержащий показатели качества и описание методов и аналитических методик, используемых при КК ЛС.

*Аналитическая методика* — последовательность операций, посредством которых определяется свойство объекта.

*Методика испытания* — последовательность операций, посредством которых определяется показатель качества ЛС.

*Показатель качества ЛС* — качественная или количественная характеристика физико-химического свойства ЛС.

*Качественное ЛС* — ЛС, соответствующее требованиям нормативной документации по всем показателям качества.

*Некачественное ЛС* — ЛС, не соответствующее требованиям нормативной документации хотя бы по одному показателю качества. Подлежат изъятию из обращения, возврату производителю или поставщику либо уничтожению.

В соответствии с новой редакцией Закона «Об обращении ЛС», при признании ЛС некачественным осуществляется инспектирование (фармацевтическая инспекция) его промышленного производства на предмет соответствия требованиям НПП (ЛС, изготовленного в аптеке — его аптечного изготовления на предмет соответствия требованиям Надлежащей аптечной практики (НАП) и фармакопейных статей Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ Республики Беларусь)).

*Субстандартное ЛС* — ЛС, качество которого находится под сомнением, и при невозможности проведения дополнительных испытаний оно относится к некачественному ЛС.

*Фальсифицированное ЛС* — ЛС, умышленно снабженное недостоверной информацией о его составе и (или) производителе, а также недостоверной информацией обо всех этапах цепи поставки ЛС. Подлежат изъятию из обращения и уничтожению. По данным ВОЗ, на мировом фармацевтическом рынке 59 % фальсифицированных ЛС не содержат ФС. В Республике Беларусь с 2004 г. не было выявлено ни одного фальсифицированного ЛС.

**4. Доступность ЛС** — наличие достаточного ассортимента ЛС, достаточное количество аптек, цена, наличие входящих в основной перечень ЛС, льготное, в том числе бесплатное, обеспечение ЛС.

**СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.  
СИСТЕМА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.  
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ СИСТЕМАМИ УПРАВЛЕНИЯ, ОБЕСПЕЧЕНИЯ  
И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.  
ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ  
КАЧЕСТВОМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Особенностью современных подходов к менеджменту качества является то, что требования предъявляются не к качеству продукции напрямую, а к системе менеджмента, которая призвана обеспечивать предсказуемый и стабильный уровень качества продукции (работ, услуг). Поэтому для выполнения требований стандартов (ИСО, GMP и др.), то есть требований по качеству, разрабатываются **системы менеджмента качества (СМК)**, которые рассматривают на 3 уровнях.

1. Система **управления качеством** — часть общей системы управления, включающая организационную структуру, планирование, ответственность, методы, процедуры, процессы, ресурсы, необходимые для обеспечения качества продукции (работ, услуг). Основные направления:

- разработка НПА;
- аккредитация организаций на проведение ДКИ и ОЗ на право проведения КИ;
- проведение регистрации ЛС;
- контроль нежелательных реакций на ЛП;
- лицензирование и инспектирование фармацевтической деятельности;
- международное сотрудничество, гармонизация требований к ЛС.

2. Система **обеспечения качества** — комплекс мероприятий, проведение которых должно гарантировать соответствие ЛС его назначению. Например, система обеспечения качества в аптеке включает (по НАП):

- наличие необходимых работников, помещений, оборудования и других технических средств, документов системы обеспечения качества, учетных документов;
- соблюдение правил фармацевтической технологии при изготовлении ЛС, сроков годности, условий хранения, правил розничной реализации (отпуска), требований по КК ЛС, изготовленных в аптеке (больничной аптеке), по упаковке и маркировке ЛС;
- осуществление приёмочного контроля, а также КК ЛС, изготовленных в аптеке (больничной аптеке).

3. Система **контроля качества** — совокупность мероприятий, посредством которых организуется и проверяется соответствие требованиям нормативной документации, то есть непосредственно что-то контролируют. Например, в аптеке различают 3 вида контроля: 1) приёмочный; 2) КК ЛС, изготовленных в аптеке; 3) контроль при реализации (отпуске) ЛС. Система КК является частью системы обеспечения качества.

## **СИСТЕМА НАДЛЕЖАЩИХ ПРАКТИК. ВИДЫ НАДЛЕЖАЩИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРАКТИК, ДЕЙСТВУЮЩИХ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ И ЕВРАЗИЙСКОМ ЭКОНОМИЧЕСКОМ СОЮЗЕ**

Надлежащие фармацевтические практики (GXP) представляют собой стандарты, которые обеспечивают качество ЛС на протяжении всех этапов и процессов его обращения и включают (по новой редакции Закона «Об обращении ЛС»):

**Правила надлежащей лабораторной практики** ЕАЭС, утверждаемые решением Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК) и представляющие собой совокупность требований к организации, планированию и проведению ДКИ ЛС, оформлению результатов и КК указанных исследований.

К ним относится Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

**Правила надлежащей клинической практики** ЕАЭС, утверждаемые решением Совета ЕЭК и представляющие собой совокупность этических и научных требований к планированию, проведению, реализации, мониторингу, аудиту, документированию, анализу и представлению результатов КИ ЛП, обеспечивающих защиту прав, безопасность и благополучие субъектов исследования и получение в рамках КИ ЛП надежных и достоверных данных.

К ним относится Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».

**НПП**, утверждаемую МЗ Республики Беларусь и представляющую собой совокупность правил по организации промышленного производства и КК ЛС.

Она регламентируется ТКП 030-2017 (33050) «Надлежащая производственная практика» (утвержден постановлением МЗ Республики Беларусь от 19.06.2017 г. № 64).

**Правила НПП** ЕАЭС, утверждаемые решением Совета ЕЭК и представляющие собой совокупность правил по организации промышленного производства и КК ЛС, производимых для поставки на рынок ЕАЭС.

К ним относится Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

**Правила надлежащей дистрибьюторской практики** ЕАЭС, утверждаемые решением Совета ЕЭК и представляющие собой совокупность правил по организации и функционированию системы обеспечения качества, гарантирующих качество ЛС на протяжении всех этапов цепи по-

ставки, включая приобретение, хранение и транспортировку, от производителя до ЮЛ и ИП, осуществляющих промышленное производство, реализацию ЛС, а также до ОЗ и иных организаций, осуществляющих медицинскую деятельность.

К ним относится Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 80 «Об утверждении Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза».

**НАП**, утверждаемую МЗ и представляющую собой совокупность правил по аптечному изготовлению, КК, контролю за сроками годности, упаковке и маркировке, условиям хранения, фармацевтическому консультированию и реализации, отпуску ЛС, включая требования к помещениям, оборудованию и классификации аптек по категориям.

Она регламентируется постановлением МЗ Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 «Об утверждении Надлежащей аптечной практики» (ред. 20.01.2023 г. № 11).

**Надлежащую практику хранения ЛС**, утверждаемую МЗ и представляющую собой совокупность правил по организации хранения ЛС, включая требования к помещениям и оборудованию, в целях обеспечения качества и сохранности ЛС.

Она регламентируется постановлением МЗ Республики Беларусь от 23.10.2020 г. № 88 «Об утверждении Надлежащей практики хранения ЛС» (введена в Республике Беларусь впервые).

**Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС**, утверждаемые решением Совета ЕЭК и представляющие собой совокупность правил по организации и осуществлению держателями регистрационных удостоверений и МЗ деятельности по фармаконадзору.

К ним относится Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» (в ред. 19.05.2022 г. № 81).

# ОБЕСПЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

## ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**НПП** (или GMP) — совокупность правил по организации промышленного производства и КК ЛС.

**Валидация** — действия, которые доказывают, что определенная методика, процесс, оборудование, исходные материалы, деятельность или система действительно приводят к ожидаемым результатам.

**Квалификация** — действия, удостоверяющие, что конкретное оборудование работает правильно и действительно ведет к ожидаемым результатам.

Термин «валидация» является более широким и включает в себя термин «квалификация».

**Исходные материалы** — любое вещество, используемое при производстве ЛС, за исключением упаковочных материалов.

**Готовая продукция** — ЛС, которое прошло все стадии технологического процесса, включая укладку в окончательную упаковку.

**Нерасфасованная продукция** (bulk product) — любая продукция, прошедшая все стадии технологического процесса за исключением окончательной упаковки.

**Промежуточная продукция** — частично обработанные исходные и упаковочные материалы, которые должны пройти последующие стадии производства прежде, чем стать нерасфасованной продукцией.

**Серия, партия** — 1) определенное количество исходных и упаковочных материалов или продукции, подвергаемое обработке в одном или в ряде последовательных технологических процессов таким образом, чтобы рассчитывать на однородность продукции; 2) все единицы данной ЛФ, которые произведены из одного исходного количества материала и прошли одну и ту же серию производственных операций или операцию по стерилизации; 3) при непрерывном технологическом процессе все единицы, произведенные в данный период времени.

Термин «серия» больше относится к производству и обозначает товар одного типа. Термин «партия» больше относится к поставкам и обозначает товар от одного производителя к одному покупателю;

**Производитель** — организация, осуществляющая деятельность по производству ЛС.

**Производственная площадка** — территориально обособленный комплекс производителя ЛС, предназначенный для выполнения всего процесса производства ЛС или его определенной стадии.

Например: ОАО «Белмедпрепараты» имеет 4 производственные площадки: в Минске на ул. Фабрициуса и ул. Маяковского, в Скиделе и Лиде.

**Производство** — все операции по закупке исходных и упаковочных материалов и продукции, технологическому процессу, КК, выдаче разрешения на выпуск, хранению, реализации ЛС и по их соответствующему контролю.

**Технологический процесс** — все операции, связанные с производством ЛС, начинающиеся с приемки исходных материалов, продолжающиеся обработкой и упаковкой и завершающиеся получением готовой продукции.

Термин «производство» является более широким и включает в себя термин «технологический процесс».

**Упаковка** — все операции, включая фасовку и маркировку, которые необходимо пройти нерасфасованной продукции, чтобы стать готовой продукцией.

**Чистая зона** — зона, в которой контролируется производственная среда на наличие контаминирующих частиц и микроорганизмов, построенная и эксплуатируемая таким образом, чтобы уменьшить проникновение, образование и сохранение контаминантов внутри зоны.

**Радиофармацевтический лекарственный препарат (РФЛП)** — ЛП, содержащий в готовом для применения состоянии один или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов) в качестве действующего вещества или в составе действующего вещества.

**Лекарственное растительное средство** — ЛС, содержащее в качестве активных компонентов исключительно лекарственное растительное сырье и (или) средства на его основе.

**Лекарственное растительное сырье (ЛРС)** — свежие или высушенные растения, водоросли, грибы или лишайники либо их части, цельные или измельченные, используемые для производства ЛС.

**Растительная ФС** — субстанция, получаемая после обработки растительного сырья с помощью таких методов, как экстракция, дистилляция, отжим, фракционирование, очистка, концентрирование и ферментация.

К таким субстанциям относятся мелкоизмельченное / порошкообразное растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и обработанные вытяжки.

**Лекарственный растительный препарат** — ЛП, содержащий в качестве активных компонентов исключительно ЛРС и (или) препараты на его основе.

## ТРЕБОВАНИЯ К ПРОМЫШЛЕННОМУ ПРОИЗВОДСТВУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ. СТАНДАРТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Промышленное производство ЛС осуществляется: 1) на основании **лицензии** (специального разрешения) на осуществление фармацевтической деятельности (Указ Президента Республики Беларусь от 01.09.2010 г. № 450 «О лицензировании отдельных видов деятельности» (ред. 27.05.2021 г. № 200); 2) в соответствии с требованиями НПП (сертификат GMP). В Республике Беларусь действуют 2 GMP.

1. НПП, утвержденная МЗ Республики Беларусь (GMP Республики Беларусь): ТКП 030-2017 (33050) «Надлежащая производственная практика» (утвержден постановлением МЗ Республики Беларусь от 19.06.2017 г. № 64).

2. Правила НПП ЕАЭС, утвержденные решением Совета ЕЭК (GMP ЕАЭС — для ЛС, производимых для поставки на рынок ЕАЭС): решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС».

Соответствие промышленного производства ЛС требованиям НПП (GMP Республики Беларусь) подтверждается **сертификатом**, выдаваемым МЗ по результатам инспектирования (фармацевтической инспекции).

Соответствие промышленного производства ЛС требованиям Правил НПП ЕАЭС (GMP ЕАЭС) для ЛС, производимых для поставки на рынок ЕАЭС, подтверждается **сертификатом**, выдаваемым уполномоченным органом государства — члена ЕАЭС.

Производитель ЛС в срок не позднее чем через 12 месяцев после принятия решения о выдаче специального разрешения (лицензии) на осуществление фармацевтической деятельности должен получить сертификат, подтверждающий соответствие промышленного производства ЛС требованиям GMP. В последующем не реже 1 раза в 3 года производитель должен обеспечить возможность осуществления инспектирования (фармацевтической инспекции) промышленного производства ЛС для подтверждения соответствия требованиям GMP.

Проведение и техническое обеспечение инспектирования (фармацевтической инспекции) промышленного производства ЛС на соответствие требованиям GMP Республики Беларусь и GMP ЕАЭС осуществляется государственным учреждением «Государственный фармацевтический надзор в сфере обращения лекарственных средств «Госфармнадзор».

При осуществлении промышленного производства ЛС производитель:

1) внедряет и поддерживает функционирование ФСК, позволяющей обеспечивать соответствие производимых ЛС целевому назначению для

медицинского применения, документам, составляющим регистрационное досье / программам (протоколам) КИ;

2) гарантирует использование в процессе промышленного производства ЛП только ФС, произведенных в соответствии с требованиями GMP страны-производителя ФС;

3) обеспечивает соблюдение требований Правил надлежащей дистрибьюторской практики ЕАЭС (GDP ЕАЭС) при оптовой реализации ЛС;

4) незамедлительно информирует МЗ Республики Беларусь о случаях выявления фальсифицированных ЛС, соответствующих наименованиям ЛС, производимых им;

5) в случае установления несоответствия качества производимых ЛС проводит расследование с выявлением и устранением причин и информирует МЗ Республики Беларусь о результатах расследования, а также обеспечивает осуществление инспектирования (фармацевтической инспекции) (обязательно после выявления некачественного ЛС);

6) обеспечивает поддержание в актуальном состоянии сведений относительно промышленного производства ЛС, содержащихся в документах, представленных для лицензирования фармацевтической деятельности в части работ и услуг по промышленному производству ЛС и их оптовой реализации.

**Запрещается** промышленное производство ЛС:

1) *не включенных* в Государственный реестр ЛС Республики Беларусь, за исключением: ЛС, предназначенных для проведения ДКИ; осуществления государственной регистрации или регистрации в рамках ЕАЭС; ЛС, предназначенных для промышленного производства только на экспорт, а также предназначенных для КИ;

2) при *отсутствии* (истечения срока действия) *сертификата GMP* (Республики Беларусь или ЕАЭС), в том числе ЛС, предназначенных для промышленного производства только на экспорт, а также предназначенных для КИ.

Другие ТНПА, регламентирующие производство ЛС в Республике Беларусь:

– ТКП 429-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок подготовки воды для фармацевтических целей;

– ТКП 450-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Надлежащая практика выращивания, сбора, хранения ЛРС;

– ТКП 451-2012 (02041) Производство лекарственных средств. Требования к качеству ЛС растительного происхождения;

– ГОСТ ИСО 14644-1-2002 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 1. Классификация чистоты воздуха;

– СТБ ISO 14644-2-2013 Чистые помещения и связанные с ними контролируемые среды. Часть 2. Требования к испытаниям и мониторингу для подтверждения постоянного соответствия ГОСТ ИСО 14644-1-2002 и др.



**ЗНАЧЕНИЕ ТКП 030-2017 «НАДЛЕЖАЩАЯ ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ПРАКТИКА» ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. РУКОВОДЯЩИЙ ПЕРСОНАЛ В ОБЛАСТИ КАЧЕСТВА В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ НПП**

ТКП 030-2017 (33050) «Надлежащая производственная практика» (утвержден постановлением МЗ Республики Беларусь от 19.06.2017 г. № 64), то есть GMP Республики Беларусь, определяет общие требования к их производству и КК ЛС. Применяется в отношении ЛС, производимых в Республике Беларусь для продажи на внутреннем рынке и с целью экспорта, а также ЛС, импортируемых в Республику Беларусь.

Содержит 3 части и 19 приложений:

- часть I — производство ЛП;
- часть II — производство ФС;
- часть III — документы, связанные с GMP (досье производственной площадки, управление рисками, ФСК, паспорта (сертификаты) качества).

В 19 приложений входят: 16 обязательных — стерильные ЛС, биологические, радиофармацевтические, медицинские газы, ЛС из растительного сырья, отбор проб, жидкие и мягкие ЛФ, аэрозоли, компьютеризированные системы, ионизирующее излучение, ЛС для КИ, ЛС из донорской крови/плазмы, квалификация и валидация, подтверждение соответствия серии, выпуск по параметрам, контрольные и архивные образцы; 2 рекомендуемых — ветеринарные, иммунологические ветеринарные; 1 — оставлено.

Распространяется на:

- 1) все серийные производства ЛП, включая отдельные его стадии, такие как фасование, упаковка или маркировка;
- 2) производство ЛП для КИ;
- 3) производство ФС, входящих в состав ЛП.

Не распространяется:

- 1) на производство, фасование, переупаковку или перемаркировку, если эти процессы осуществляются исключительно в аптеках для розничной реализации или медицинского применения;
- 2) цельную донорскую кровь и плазму;
- 3) ЛС в упаковке «ангро» и вспомогательные вещества.

Основные элементы, за счет которых достигается выполнение требований GMP:

- 1) управление качеством;
- 2) персонал;
- 3) помещения и оборудование;
- 4) документация;
- 5) производство;
- 6) КК;

7) деятельность, передаваемая для выполнения другому лицу (аутсорсинг);

8) претензии, дефекты качества и отзывы продукции;

9) самоинспекция.

К **руководящему персоналу** в области качества на фармацевтическом предприятии относят:

1) уполномоченное лицо;

2) руководителя производственного отдела;

3) руководителя отдела КК.

**Уполномоченное лицо** — должностное лицо производителя, на которое возлагается ответственность за качество производимых и выпускаемых в реализацию ЛС, гарантирующее, что каждая серия (партия) ЛС произведена и проверена в соответствии с требованиями GMP, иными актами законодательства, а также регистрационным досье.

Производитель ЛС назначает уполномоченное лицо, имеющее высшее образование и стаж работы по соответствующему виду работ и услуг, связанных с промышленным производством ЛС. Уполномоченное лицо проходит аттестацию для подтверждения его соответствия требованиям, установленным МЗ Республики Беларусь. Уполномоченные лица, прошедшие аттестацию, включаются в Реестр уполномоченных лиц производителей ЛС Республики Беларусь.

Обязанности Уполномоченного лица:

– для ЛС, произведенных на территории Республики Беларусь, должно гарантировать, что каждая серия была произведена и проверена в соответствии с законодательством Республики Беларусь и в соответствии с требованиями регистрационного досье на ЛС;

– для ЛС из третьих стран независимо от того, были ли они произведены на территориях государств-членов ЕАЭС, должно гарантировать, что каждая производственная серия подверглась в Республике Беларусь полному качественному и количественному анализу по крайней мере всех активных веществ в соответствии с требованиями регистрационного досье.

**!** Уполномоченное лицо *перед выпуском любой серии* должно документально подтвердить, что все необходимые операции выполнены и каждая серия соответствует установленным требованиям.

Обязанности **руководителя производства** включают:

– обеспечение соответствия производства и хранения продукции утвержденной документации для обеспечения требуемого качества;

– утверждение инструкций, относящихся к производственным операциям, и обеспечение их строгого выполнения;

– обеспечение оценки и подписания производственных документов уполномоченным на это персоналом;

- обеспечение и гарантию квалификации, надлежащего содержания, эксплуатации и технического обслуживания помещений и оборудования в своем подразделении;

- обеспечение и гарантию проведения соответствующей валидации;

- обеспечение и гарантию проведения необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала своего подразделения.

Обязанности **руководителя отдела КК** включают:

- одобрение или отклонение, если считает это необходимым, исходных и упаковочных материалов, а также промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции;

- обеспечение проведения всех необходимых испытаний и оценки соответствующих записей;

- утверждение спецификаций, процедур по отбору проб, методик испытаний и других процедур по КК;

- одобрение специалистов, привлекаемых к проведению испытаний по контракту, и осуществление контроля за ними;

- обеспечение и гарантию квалификации, надлежащего содержания, эксплуатации и технического обслуживания помещений и оборудования в своем подразделении;

- обеспечение и гарантию проведения соответствующей валидации;

- обеспечение и гарантию проведения необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала своего подразделения.

## **ПРИНЦИПЫ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРЕДПРИЯТИИ СОГЛАСНО GMP. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА КАЧЕСТВА (СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА) И ЕЕ ГАРАНТИИ.**

### **ОБЗОР КАЧЕСТВА ПРОДУКЦИИ И УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ**

Производитель должен производить ЛС таким образом, чтобы гарантировать их соответствие своему назначению, требованиям регистрационного досье и (или) протоколу КИ и минимизировать риск для пациентов, связанный с безопасностью, качеством и эффективностью ЛС. Система управления качеством является всеобъемлющей и охватывает персонал от высшего руководства до персонала различных подразделений фармацевтического предприятия, а также поставщиков и организаций оптовой торговли.

Концепция International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use — ICH (Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, (предназначенных) для применения человеком): качество ЛС зарождается и подтверждается при фармацевтической разработке, обеспечивается на этапе переноса технологии и при промышленном производстве, оценивается и совершенствуется на протя-

жении всего жизненного цикла продукта. Данная концепция поддерживается тремя руководствами — ICH Q8 «Фармацевтическая разработка», ICH Q9 «Управление рисками по качеству» и ICH Q10 «Фармацевтическая система качества». Руководство ICH Q10 включено в главу II, а руководство ICH Q9 — в главу III части III GMP (часть про документы).

Для обеспечения реализации этих принципов создается всесторонне разработанная и правильно функционирующая ФСК, включающая в себя: 1) GMP (производство + КК); 2) управление рисками для качества. Эта система должна быть оформлена документально (руководство по качеству), а ее эффективность проконтролирована. ФСК распространяется на все структурные подразделения предприятия и затрагивает деятельность все сотрудников. Ответственность за функционирование ФСК несут держатель лицензии на фармацевтическую деятельность и Уполномоченное лицо.

**Руководство по качеству** включает описание ФСК, в том числе: 1) политику в области качества; 2) описание сферы применения ФСК; 3) определение процессов в рамках ФСК, а также их последовательности, взаимосвязи (карты процессов, графики потоков); 4) описание ответственности руководства в рамках ФСК.

#### ***Цели ФСК:***

– достичь реализации продукции (создать, внедрить и поддерживать систему, которая обеспечивает поставку продукции с показателями качества, соответствующими потребностям пациентов, медицинских работников, уполномоченных органов, а также внутренних и внешних потребителей);

– установить и поддерживать контролируемое состояние (системы мониторинга и контроля эффективности процесса и качества продукции);

– способствовать постоянному улучшению (выявлять и внедрять методы улучшения качества продукции и процессов, снижения их нестабильности, обеспечивая таким образом постоянное удовлетворение потребностей в отношении качества, например, система корректирующих и предупреждающих действий).

По результатам организации ФСК составляют **обзоры качества продукции**, которые являются основой для управления рисками по качеству продукции. Обзор качества продукции включает обзор:

– исходных и упаковочных материалов (отмечая полученные от новых поставщиков) и отдельный обзор прослеживаемости цепи поставки ФС;

– критических точек контроля в процессе производства и результатов контроля готовой продукции;

– всех серий, которые не соответствовали установленным спецификациям, и результатов соответствующих расследований;

– всех существенных отклонений или несоответствий, связанных с ними расследований;

- всех изменений, внесенных в процессы или аналитические методики;
- поданных, утвержденных или отклоненных изменений в регистрационное досье;
- результатов мониторинга стабильности и любых неблагоприятных тенденций;
- всех связанных с качеством продукции возвратов, претензий, отзывать;
- достаточности любых проведенных корректирующих и предупреждающих действий в отношении производства или оборудования;
- пострегистрационных обязательств при получении новых регистрационных удостоверений или внесения изменений в регистрационные досье;
- состояния квалификации оборудования и технических средств.

Обзоры качества следует оформлять документально и проводить, как правило, ежегодно. По итогам обзоров должны оценивать их результаты и делать выводы о необходимости осуществления корректирующих и предупреждающих действий или проведения повторной валидации в рамках ФСК.

**Оценка рисков** связана с результатами обзоров качества и касается критических точек, в которых высока вероятность нарушения качества. По результатам оценки рисков пристальное внимание приковано к таким точкам с целью уменьшения случаев нарушения качества.

### **ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ НПП К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ДОКУМЕНТАЛЬНОЕ ОФОРМЛЕНИЕ ПРОЦЕДУР И РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Система контроля качества** — совокупность мероприятий, посредством которых организуется и проверяется соответствие ЛС требованиям нормативных документов (НД), то есть проводят испытания по конкретной методике испытаний. Система КК входит в состав ФСК.

КК является частью НПП (та часть GMP, которая связана с отбором проб, проведением испытаний на соответствие спецификациям, документированием и выдачей разрешений на выпуск). Поэтому система КК на фармацевтическом производстве гарантирует, что фактически проведены все необходимые испытания и что материалы не будут разрешены для использования, а готовая продукция не будет допущена к реализации или поставке до тех пор, пока их качество не будет признано удовлетворительным.

**Основные требования**, предъявляемые к КК на фармацевтическом производстве (отдел КК):

- должны быть в наличии соответствующие помещения и оборудование, обученный персонал и утвержденные методики для отбора проб,

контроля и испытаний исходных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции;

- проведение отбора проб исходных и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции назначенным персоналом в соответствии с утвержденными методиками;

- методы испытаний должны пройти валидацию;

- должны быть составлены записи, документально подтверждающие, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Любые отклонения должны быть полностью оформлены документально и расследованы;

- готовая продукция должна содержать ФС, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу, должна иметь требуемую чистоту, должна быть вложена в надлежащую упаковку и правильно маркирована;

- записи, оформленные по результатам контроля и испытаний материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, должны быть официально сопоставлены с требованиями спецификаций;

- ни одна серия продукции не может быть разрешена для реализации или поставки до того, как Уполномоченное лицо не удостоверит ее соответствие требованиям, установленным при государственной регистрации;

- сохранять достаточное количество контрольных образцов исходных и упаковочных материалов и готовой продукции.

Проведение и результаты всех операций в рамках функций отдела КК требуют документального оформления. Выделяют регламентирующие (инструкции, указания, требования) и регистрирующие (записи, отчеты) документы. **Основными видами документации** в отделе КК являются:

- **спецификации** — документы, содержащие подробные требования, которым должны соответствовать исходные и упаковочные материалы и продукция, использующиеся или получаемые при производстве;

- **стандартные операционные процедуры** (СОП) — документы, содержащие требования к выполнению определенных операций. Например, процедуры, описывающие отбор проб, проведение испытаний;

- **записи** — свидетельства, подтверждающие выполнение различных действий для доказательства соответствия инструкциям, для произведенных серий также содержат историю каждой серии продукции, включая информацию о ее реализации. Например, процедуры и записи калибровки и квалификации измерительных приборов и технического обслуживания оборудования;

- **сертификаты анализа** — документы (паспорта, аналитические листки, другие документы), содержащие резюме результатов испытаний образцов продукции или материалов вместе с оценкой соответствия установленной спецификации;

– **отчеты** — документы, отражающие выполнение конкретных заданий, проектов или расследований вместе с результатами, выводами и рекомендациями;

– **досье на серию** — все документы, связанные с производством конкретной серии готовых ЛС, содержащие историю производства серии и все факты, имеющие отношение к качеству готовой продукции.

## **ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ, ЕГО РОЛЬ И ФУНКЦИИ. ПОМЕЩЕНИЯ, ПЕРСОНАЛ И ОБОРУДОВАНИЕ ОТДЕЛА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА**

**Отдел контроля качества** организуется с целью проведения мероприятий, посредством которых проверяется соответствие выпускаемой продукции требованиям НД, то есть выполняет функции системы КК.

**Функции** отдела КК:

- утверждение письменных инструкций, методик и других документов;
- контроль за окружающей средой на производстве;
- контроль за соблюдением правил производственной гигиены;
- валидация процессов;
- обучение персонала;
- утверждение и контроль за поставщиками исходных материалов;
- утверждение и контроль за производителями, работающими по контракту;
- определение условий хранения материалов, продукции и контроль за их соблюдением;
- хранение протоколов (досье);
- постоянный контроль соответствия требованиям правил GMP;
- проведение инспекций, расследований и отборов проб с целью выявления факторов, способных повлиять на качество продукции.

**Персонал** отдела КК составляют руководитель, его заместитель, аналитики, микробиологи, вспомогательный персонал. Периодически проводится обучение сотрудников, повышение их квалификации и аттестация.

**Помещения** отдела КК должны включать аналитические и микробиологические лаборатории, которые оборудованы в соответствии с теми видами анализа, которые там проводятся, и должны соответствовать требованиям ГОСТ ISO/IEC 17025-2019.

Помещения и условия окружающей среды должны быть пригодными для осуществления лабораторной деятельности и не должны оказывать негативное влияние на достоверность получаемых результатов. Воздействия, которые могут негативно влиять на достоверность результатов, включают микробиологическое загрязнение, пыль, электромагнитные помехи, излучение, влажность, электроснабжение, температура, шум и вибрацию.

Помещения, в которых размещаются аналитические приборы, должны удовлетворять условиям эксплуатации оборудования. Помещения, где расположены весы, должны быть максимально удалены от источников вибрации, электромагнитного излучения. Помещения, в которых проходит пробоподготовка, а также комнаты, в которых устанавливается хроматографическое оборудование, должны быть оснащены эффективной вытяжной вентиляцией. Спектральные приборы, хроматографическое оборудование, комнаты для пробоподготовки должны быть разделены. Хранение архивных образцов, реактивов, стандартов должно быть организовано в различных помещениях.

Как правило, лаборатории КК должны быть отделены от производственных зон. Это особенно важно для лабораторий по контролю биологических и радиофармацевтических ЛС, которые должны быть также отделены друг от друга.

Лаборатории должны быть спроектированы таким образом, чтобы соответствовать требованиям к проводимым в них работам. Во избежание перепутывания и перекрестной контаминации они должны иметь достаточную площадь. Необходимо выделить площади для хранения образцов и записей.

Особые требования предъявляются к лабораториям, в которых проводятся работы со специфическими веществам (например, биологическими или радиоактивными материалами).

Точность и рабочий диапазон весов и других средств измерений должны соответствовать контрольным операциям, в которых они используются. Калибровка и поверка весов и других средств измерений, регистрирующих и контрольных приборов должна проводиться с определенной периодичностью. Необходимо оформлять и сохранять записи таких испытаний.

Для предотвращения возможности случайной перекрестной контаминации лабораторное оборудование не должно перемещаться между зонами. Оборудование имеет учетную карточку, на которой указывается его наименование, изготовитель, марка, заводской и инвентарный номер, даты изготовления, получения и ввода в эксплуатацию, данные о калибровке и поверке, данные о ремонте.

#### **ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ ИСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ, ПРОМЕЖУТОЧНОЙ, НЕРАСФАСОВАННОЙ И ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИИ**

Отдел КК проводит отбор образцов всех видов продукции (исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной нерасфасованной и готовой продукции) и последующие их испытания в соответствии с утвержденными методиками.



Методики испытаний должны быть валидированными. Лаборатория, которая использует методику испытаний и не выполняла ее первоначальную валидацию, должна доказать пригодность методики испытаний.

Полученные результаты должны быть документированы. Результаты параметров, определенных в качестве показателей качества или как критические, и все вычисления необходимо проверять на согласованность друг с другом и оценивать для них тенденции.

Особое внимание следует уделять качеству лабораторных реактивов, мерной посуды, титрованных растворов, стандартных образцов (СО) и питательных сред. Их следует готовить и контролировать в соответствии с документированными процедурами.

СО должны быть признаны пригодными для использования по назначению. Их квалификация в качестве таковых должны быть однозначно установлена и документирована. В качестве первичных СО предпочтительно использование фармакопейных СО из официально признанных источников. Использование вторичных СО разрешено, если была продемонстрирована и документирована их прослеживаемость до первичных СО.

Лабораторные реактивы, растворы, СО и питательные среды, должны быть маркированы с указанием даты приготовления и, где применимо, вскрытия, и подписи исполнителя. На этикетках должны быть указаны сроки годности реактивов и питательных сред, а также особые условия их хранения. Для титрованных растворов необходимо также указывать дату последнего установления титра и соответствующий последний действующий коэффициент поправки.

Использованные микробиологические среды и штаммы должны быть подвергнуты деконтаминации в соответствии с СОП и утилизированы таким образом, чтобы предотвратить перекрестную контаминацию и сохранение остатков. Пригодность всех питательных сред должна проверяться перед их использованием.

Животных, используемых для контроля компонентов, материалов или продукции, следует помещать в карантин перед работой с ними. Животные должны быть идентифицированы. Необходимо вести соответствующие записи, отражающие историю их использования.

При выборе поставщиков исходных материалов проводят тщательный анализ их деятельности, отзывов и опыта работы. Для исходных материалов, поступающих на фармацевтическое предприятие, предусмотрен входной КК, по результатам которого материал допускается к дальнейшим стадиям технологического процесса или отклоняется. По его итогам оформляются листки входного КК. До получения результатов КК исходные материалы находятся в карантинной зоне.

В процессе производства по утвержденным методикам проводится отбор проб нерасфасованной и промежуточной продукции, особенно

в критических точках производства. Результаты контроля показывают соответствие продукции утвержденным спецификациям или же ее несоответствие. Итоги контроля предусматривают переход на следующую производственную стадию.

Контроль готовой продукции заключается в ее анализе согласно требованиям НД. До формирования результатов этого контроля продукция находится в карантине. По итогам КК готовая продукция одобряется с ее последующей отгрузкой со склада или отклоняется.

Карантин — статус веществ, материалов, продукции, изолированных физически или другими эффективными способами, до принятия решения об их последующем одобрении или отклонении. При обозначении статуса продукции в складских зонах, как правило, применяется принцип «светофора»: зеленый цвет — отгрузка разрешена, желтый — находится на рассмотрении, красный — отгрузка запрещена.

На хранение закладываются архивные образцы, которые хранятся не менее 1 года после даты истечения срока годности серии или в течение 3 лет после реализации серии в зависимости от того, какой срок является более длительным. Следует хранить архивные образцы в количестве, достаточном для проведения как минимум 2 полных анализов в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или при ее отсутствии в соответствии со спецификацией (нормативным документом по качеству). Архивные образцы ФС с установленной датой повторных испытаний следует хранить в течение 3 лет после того, как серия была полностью реализована производителем.

# ОБЕСПЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ОПТОВОЙ РЕАЛИЗАЦИИ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ДИСТРИБЬЮТОРСКОЙ ПРАКТИКИ

## ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Реализация ЛС** — продажа или иные способы отчуждения ЛС.

**Оптовая реализация (дистрибуция)** — деятельность, связанная с приобретением, хранением, ввозом, вывозом, реализацией (за исключением реализации населению) без ограничения объемов, транспортировкой, уничтожением ЛС.

Оптовая реализация осуществляется по оптовым ценам, розничная — по розничным (оптовая цена плюс торговая надбавка).

**Надлежащая дистрибуторская практика (GDP)** — часть системы обеспечения качества, гарантирующая качество ЛС на протяжении всех этапов цепи поставки, включая хранение и транспортировку, от производителя до субъектов, осуществляющих производство, оптовую реализацию, розничную реализацию / отпуск населению ЛС, включая организации, осуществляющие медицинскую деятельность.

**Дистрибутор** — организация оптовой реализации, имеющая разрешительный документ на осуществление дистрибуции, в том числе на хранение и транспортировку ЛС, и осуществляющая деятельность по их дистрибуции.

**Склад** — комплекс специализированных помещений, оборудования, технических средств, предназначенных для приемки, хранения, реализации ЛС и обеспечивающий их сохранность и качество.

**Сохранность ЛС** — создание технических и организационных мер, обеспечивающих качества и количество хранящихся ЛС.

**Хранение ЛС** — процесс размещения ЛС в складских помещениях, содержание и уход за ними с целью обеспечения их качества и количества с момента поступления до реализации.

**Первичная упаковка** — упаковка, непосредственно соприкасающаяся с ЛС.

**Вторичная (потребительская) упаковка** — упаковка, в которую помещается ЛП в первичной упаковке для реализации потребителю.

**Термогигрометр** — электронное устройство, предназначенное для фиксирования температуры и относительной влажности.

**Термосумка (термоконтейнер)** — изделие из материалов с термоизолирующими свойствами, позволяющее поддерживать определенные температурные режимы, применяемое для хранения, перемещения (транспортировки) ЛС.

**Хладоэлемент** — пластиковая емкость, герметически закрывающаяся пробкой, заполненная водой / водно-солевым раствором, или заполненный гелем герметичный пластиковый пакет, используемый для поддержания постоянной температуры при транспортировке или хранении ЛС в термоконтейнере.

## **ТРЕБОВАНИЯ К ДИСТРИБЬЮЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

Дистрибуция ЛС осуществляется ЮЛ и ИП на основании специального разрешения (лицензии) на осуществление фармацевтической деятельности (Указ Президента Республики Беларусь от 01.09.2010 г. № 450 «О лицензировании отдельных видов деятельности» (ред. 27.05.2021 г. № 200) в соответствии с **требованиями** двух стандартов.

**1. Надлежащая практика хранения (GSP Республики Беларусь):** Постановление МЗ Республики Беларусь от 23.10.2020 г. № 88 «Об утверждении Надлежащей практики хранения лекарственных средств» (введена в Республике Беларусь впервые).

**2. Правила надлежащей дистрибьюторской практики ЕАЭС (GDP ЕАЭС):** Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 80 «Об утверждении Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза».

Ранее действующая Надлежащая практика оптовой реализации (постановление МЗ Республики Беларусь от 15.01.2007 г. № 6) упряднена.

При дистрибуции также действуют требования следующих НПА:

– постановление СМ Республики Беларусь от 22.12.2009 г. № 1677 «Об утверждении Положения о порядке хранения, транспортировки, изъятия из обращения, возврата производителю или поставщику, уничтожения ЛС» (ред. 29.09.2020 г. № 565);

– постановление МЗ Республики Беларусь от 02.12.2013 г. № 114 «Об утверждении санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования к транспортировке, хранению и использованию иммунобиологических ЛС...» и др.

Согласно требованиям GSP Республики Беларусь помещения склада ( $S \geq 100 \text{ м}^2$ ) должны быть последовательно взаимосвязаны, исключать пересечение технологических потоков и располагаться в следующей последовательности:

- 1) помещение (зона) / рампа для погрузочно-разгрузочных работ с зоной для очистки тары;
- 2) помещение приемки ЛС;
- 3) помещение (помещения) для хранения ЛС;
- 4) зона для хранения контрольных образцов;

- 5) помещение (зона) комплектации заказов;
- 6) помещение (зона) для карантинного хранения ЛС;
- 7) помещение (зона) отгрузки ЛС;
- 8) помещение (зона) для хранения ЛС, требующих особых условий хранения (термолабильных ЛС, наркотических средств (НС), психотропных веществ (ПВ) и их прекурсоров и других);
- 9) помещение (зона) для хранения изъятых из обращения некачественных, фальсифицированных ЛС, ЛС с истекшим сроком годности, ЛС, реализация которых приостановлена, возвращенных ЛС.

Административно-бытовые помещения (служебные помещения, гардероб и комната для приема пищи, в том числе совмещенные, санузел) должны быть отделены от помещений для хранения ЛС. Зоны для хранения ЛС могут выделяться в общем помещении для хранения ЛС при отсутствии отдельного изолированного помещения и должны иметь четкое обозначение. Зона для карантинного хранения ЛС может быть выделена в помещении приемки ЛС.

Оптовая реализация (дистрибуция) осуществляется:

- ЮЛ и ИП, имеющим лицензию на фармацевтическую, медицинскую, ветеринарную деятельность;
- государственным ОЗ, учреждениям образования и социального обслуживания и Белорусскому Обществу Красного Креста;
- научно-исследовательским организациям для научно-исследовательских работ;
- воинским частям (учреждениям) Вооруженных Сил Республики Беларусь и другим воинским формированиям, органам внутренних дел, органам и подразделениям по чрезвычайным ситуациям;
- Государственному комитету судебных экспертиз;
- базам хранения медицинской техники и имущества.

Допускается дистрибуция безрецептурных ЛП ЮЛ, не имеющим лицензии на осуществление фармацевтической, медицинской деятельности, для собственного использования в соответствии с инструкциями по медицинскому применению (листочками-вкладышами) без права последующей реализации.

Соответствие дистрибуции ЛС требованиям GDP ЕАЭС подтверждается документом, выдаваемым МЗ Республики Беларусь по результатам инспектирования (фармацевтической инспекции) Госфармнадзором. Положение о порядке проведения инспектирования на соответствие GDP ЕАЭС и выдачи заключения по его результатам утверждено постановлением СМ Республики Беларусь от 01.04.2020 г. № 191 (ред. 25.03.2022 г. № 175).

Обязательное инспектирование всех дистрибьюторов введено в 2020 г. Ежегодный план инспектирования размещен на сайте Госфармнадзора.

По состоянию на 17.06.2022 заключения МЗ Республики Беларусь о соответствии GDP ЕАЭС выданы 34 белорусским дистрибьюторам.

Правила GDP ЕАЭС вступили в силу 6 мая 2017 г. и применяются в отношении всех лиц, участвующих в дистрибуции ЛС, включая дистрибьюторов и производителей ЛС, независимо от ведомственной принадлежности и формы собственности. После вступления в силу новой редакции закона «Об обращении ЛС» 20 ноября 2020 г. GDP ЕАЭС официально признается надлежащей дистрибьюторской практикой вместо GDP Республики Беларусь (Надлежащей практики оптовой реализации, ранее утвержденной постановлением МЗ Республики Беларусь 15.01.2007 г. № 6). Требования к аптечному складу, которые ранее регламентировались Надлежащей практикой оптовой реализации, теперь можно найти в Надлежащей практике хранения Республики Беларусь (GSP Республики Беларусь).

### **СТРУКТУРА НАДЛЕЖАЩЕЙ ДИСТРИБЬЮТОРСКОЙ ПРАКТИКИ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА. ЭЛЕМЕНТЫ СИСТЕМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА НА АПТЕЧНОМ СКЛАДЕ, ИХ ГАРАНТИИ**

Правила GDP ЕАЭС включают 3 части:

- часть I — общие положения;
- часть II — определения;
- часть III — основная часть, описывающая элементы, за счет которых достигается выполнение требований GDP:

- 1) управление качеством;
- 2) персонал;
- 3) помещения и оборудование;
- 4) документация;
- 5) процесс дистрибуции ЛС;
- 6) претензии, возврат, подозрения в фальсификации и отзыв ЛС из обращения;
- 7) деятельность, передаваемая на аутсорсинг;
- 8) самоинспекция дистрибьюторов;
- 9) транспортировка.

**Цель GDP:** соблюдение надлежащих условий хранения, транспортировки и распространения, необходимых для обеспечения качества, безопасности и эффективности ЛС по всей цепи поставки, а также предотвращения риска проникновения фальсифицированных ЛС в цепь поставки. Соблюдение требований GDP обеспечит контроль цепи поставки и позволит сохранить качество и целостность ЛС.

Дистрибьюторы создают и поддерживают систему качества — совокупность всех элементов системы, направленной на внедрение политики в области качества и обеспечения достижения целей в области качества.

Должна быть полностью документирована (руководство по качеству), ее эффективность — подвергаться мониторингу и анализу. Все части системы качества должны быть надлежащим образом обеспечены компетентным персоналом, достаточным количеством помещений, оборудования и технических средств.

Система качества должна гарантировать, что:

- ЛС приобретаются, хранятся, транспортируются, поставляются или экспортируются с соблюдением требований GDP ЕАЭС;

- обязанности руководства организации четко определены;

- ЛС доставляются надлежащим получателям в согласованный период времени;

- документальное оформление действий осуществляется в ходе выполнения или непосредственно после завершения соответствующих действий;

- отклонения от установленных процедур документально оформляются и в их отношении проводятся расследования;

- необходимые корректирующие и предупреждающие действия предпринимаются для устранения отклонений и предупреждения их появления в соответствии с принципами управления рисками для качества.

**Управление рисками для качества** — систематический процесс оценки, контроля, обмена информацией и обзора рисков для качества ЛС. Может проводиться как перспективно, так и ретроспективно. Деятельность по управлению рисками стала обязательной для всех дистрибьюторов ЛС после введения в действие GDP ЕАЭС в 2017 г.

Систему качества дистрибьютора можно рассматривать на 3 уровнях:

1) **система управления качеством** — методы и виды деятельности для выполнения требований по качеству, направленные на управление процессом, устранение причин неудовлетворительного функционирования на всех этапах жизненного цикла ЛС. Включает организационную структуру, процедуры, процессы и ресурсы, а также действия, необходимые для обеспечения сохранения качества и целостности поставляемых ЛС и невозможности их фальсификации в процессе хранения / транспортировки;

2) **система обеспечения качества** — совокупность всех организационных мероприятий, проведенных в целях удовлетворения требованиям качества ЛС в соответствии с их назначением. Включает наличие необходимых работников, помещений, оборудования и других технических средств; СОП, учетных документов; соблюдение сроков годности, условий хранения, правил дистрибьюции ЛС.

3) **система КК** — совокупность мероприятий, посредством которых организуется и проверяется соответствие ЛС требованиям НД. Включает контроль при приемке, включая последующий отбор образцов для КК, контроль при хранении, дистрибьюции; самоинспекции.

Ответственность за функционирование системы качества несет руководитель организации. Руководством назначается ответственное лицо для обеспечения внедрения и поддержания в актуальном состоянии системы качества.

### **ОТВЕТСТВЕННОЕ ЛИЦО ДИСТРИБЬЮТОРА: ТРЕБОВАНИЯ, ОБЯЗАННОСТИ**

**Ответственное лицо** должно обладать необходимой квалификацией (предпочтительно фармацевтическим образованием), опытом и знаниями в области надлежащей дистрибьюции. В отдельных случаях может иметь нефармацевтическое образование: при дистрибьюции радиофармацевтических ЛП — в области радиобиологии, ядерной физики или радиофизики, при дистрибьюции медицинских газов — физико-технического профиля (профиль образования ответственного лица должен быть установлен руководством по качеству дистрибьютора исходя из его номенклатуры товарных позиций ЛС). Ответственное лицо должно выполнять свои обязанности лично. Доступ к контактам с ответственным лицом должен быть обеспечен в постоянном режиме. Ответственное лицо может делегировать часть своих обязанностей, но не ответственность. Ответственное лицо должно выполнять свои обязанности таким образом, чтобы дистрибьютор мог подтвердить соблюдение GDP ЕАЭС.

К **обязанностям** ответственного лица относятся:

- обеспечение внедрения и поддержания системы управления качеством;
- концентрация на управлении установленной деятельностью и на обеспечении точности и качества записей;
- обеспечение внедрения и поддержания программ первичного и последующего обучения для всего персонала, вовлеченного в процесс дистрибьюции;
- координирование и своевременная организация отзыва ЛС из обращения;
- обеспечение эффективной работы с претензиями покупателей (получателей);
- утверждение поставщиков и получателей;
- утверждение передачи на аутсорсинг деятельности, потенциально влияющей на соблюдение GDP;
- обеспечение проведения самоинспекций в соответствии с установленной периодичностью и подготовленной программой, а также принятия необходимых корректирующих мер;
- хранение необходимых записей, относящихся к делегированным обязанностям;



- принятие решений относительно возвращенных, отозванных, отклоненных, признанных недоброкачественными, фальсифицированных ЛС;
- одобрение возвращения ЛС в категорию пригодных для реализации.

### **ПРОЦЕСС ДИСТРИБЬЮЦИИ: ПРИНЦИПЫ, КАТЕГОРИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ОЦЕНКА ПОСТАВЩИКОВ И ЗАКАЗЧИКОВ (ПОКУПАТЕЛЕЙ)**

Процесс дистрибьюции ЛС основывается на следующих принципах:

- 1) не должна быть утрачена идентичность ЛС;
- 2) соблюдение требований, указанных на упаковке ЛС;
- 3) необходимые меры для минимизации риска проникновения фальсифицированных ЛС в цепь реализации.

Дистрибьюции подлежат следующие **категории ЛС**:

- зарегистрированные в соответствии с законодательством Республики Беларусь;
- зарегистрированные в соответствии с законодательством ЕАЭС;
- незарегистрированные и (или) ввозимые (вывозимые) в соответствии с законодательством Республики Беларусь.

Дистрибьютор обязан получать ЛС только от организаций (от поставщиков), имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность (промышленное производство / дистрибьюция ЛС) и подтверждение соответствия требованиям надлежащей практики (GMP / GDP). Мероприятия по оценке и одобрению поставщиков должны быть выполнены до приобретения ЛС в соответствии с утвержденной процедурой, а их результаты должны оформляться документально и периодически проверяться.

Дистрибьютор обязан удостовериться, что поставка ЛС осуществляется только организациям (заказчикам (получателям)), имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность и иные законные основания для осуществления деятельности, относящейся к обращению ЛС на рынке ЕАЭС. Дистрибьютор отслеживает осуществляемые сделки и проводит расследования в отношении любых отклонений в цепочке реализации НС, ПВ и других опасных веществ.

### **ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ПРИЕМКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА АПТЕЧНОМ СКЛАДЕ**

Приемка включает подготовительные операции, разгрузку автотранспорта, собственно приемку по количеству и качеству и размещение по местам хранения.

**Подготовительные операции** подразумевают подготовку помещений приемки и хранения для поступающих ЛС (термолабильные — в холодильные камеры; НС, ПВ — в специально оборудованные помещения

с сейфами (металлическими шкафами); ЛС списка «А» — в сейфы (металлические шкафы); радиофармацевтические ЛП — в специально оборудованные помещения), а также средств малой механизации для перемещения ЛС и поддонов для размещения на них ЛС.

Перед **разгрузкой** ЛС с автотранспорта необходимо проверить условия транспортировки и получить у водителя товаросопроводительные документы (накладные, сертификаты анализа). После разгрузки поступившие ЛС размещают в помещении приемки. При необходимости проводится очистка транспортной тары от загрязнений в специально выделенной зоне.

Собственно **приемка** ЛС производится по количеству и качеству в соответствии с постановлением СМ Республики Беларусь от 03.09.2008 г. № 1290 «Об утверждении Положения о приемке товаров по количеству и качеству» (ред. 30.12.2020 г. № 772).

Сроки приемки **по количеству**:

– товар, поставляемый продавцом без тары, в открытой или поврежденной таре, принимается покупателем по количеству в момент получения его от продавца или от перевозчика / в момент вскрытия опломбированных и разгрузки неопломбированных транспортных средств и грузовых мест, но не позднее сроков, установленных действующими на транспорте правилами / договором перевозки;

– грузовые места по массе брутто и количеству мест в исправной закрытой таре — как предыдущий пункт;

– товар в исправной закрытой таре по массе нетто и количеству товарных единиц в каждом грузовом месте — одновременно со вскрытием тары, но не позднее 10 дней, а скоропортящемуся товару — не позднее 24 часов с момента доставки груза продавцом / при вывозе груза покупателем со склада продавца.

Сроки приемки товара **по качеству** (на складе покупателя):

– при поступлении товара из другого населенного пункта — не позднее 20 дней, а скоропортящегося товара — не позднее 24 часов после его получения от перевозчика / поступления на склад покупателя;

– при поступлении товара из данного населенного пункта — не позднее 10 дней, а скоропортящегося товара — не позднее 24 часов после его получения от перевозчика / поступления на склад покупателя.

В случае обнаружения в ходе приемки товаров недостачи, ненадлежащего качества товара или его порчи срок приемки прерывается для вызова представителя продавца и продолжает исчисляться после возобновления приемки.

Основные задачи операции по приемке ЛС (GDP ЕАЭС):

1) проверка соответствия принимаемых ЛС товаросопроводительной документации (товарно-транспортные накладные (ТТН));

2) проверка получения ЛС от утвержденного поставщика;

3) проверка отсутствия видимых повреждений, которые могли возникнуть в процессе транспортировки.

ЛС, требующие специальных условий хранения / мер безопасности, принимаются в первую очередь и после выполнения необходимой проверки незамедлительно перемещаются в соответствующую зону хранения:

– ЛС, для хранения которых требуются особые условия (термолабильные), следует незамедлительно направить в места хранения, обеспечивающие требуемые условия (холодильная камера).

– ЛС, для хранения которых требуются специальные меры безопасности (НС, ПВ, ЛС списка «А», а также радиофармацевтические ЛП), незамедлительно передаются в специально оборудованные помещения хранения.

В случае несоответствия какого-либо из показателей оформляется акт, а поступившая серия (партия) ЛС хранится отдельно от других ЛС.

В соответствии с постановлением МЗ Республики Беларусь от 01.03.2010 г. № 20 «О проведении контроля качества ЛС до поступления в реализацию, а также ЛС находящихся в обращении на территории Республики Беларусь» (ред. 30.03.2021 г. № 26), каждая ввозимая в Республике Беларусь серия (партия) ЛС до поступления в реализацию подлежит КК по всем / отдельным показателям / только по показателю «Описание» нормативного документа по качеству. Соответственно, на аптечном складе необходимо осуществить **отбор образцов** каждой поступившей серии (партии) ЛС и далее провести их КК в аккредитованной испытательной лаборатории. На основании письменного заявления образцы ЛС отбираются работником лаборатории в присутствии представителя / комиссии данного ЮЛ (дистрибьютора). Образцы ЛС отбираются в количестве, достаточном для проведения не менее 2 испытаний. Отбор образцов оформляется актом отбора образцов ЛС в 2 экземплярах.

#### **ТРЕБОВАНИЯ К ХРАНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА АПТЕЧНОМ СКЛАДЕ. ОСОБЕННОСТИ ХРАНЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Хранение ЛС регламентируется Надлежащей практикой хранения (GSP Республики Беларусь), утвержденной постановлением МЗ Республики Беларусь от 23.10.2020 г. № 88. В GSP Республики Беларусь можно найти как универсальные требования к хранению ЛС, так и конкретные требования к хранению ЛС на аптечном складе / складе для хранения ЛС (п. 10 и 13).

**Универсальные требования к хранению ЛС** (склады, аптеки, ОЗ). Хранение ЛС должно осуществляться в предназначенных для этих целей помещениях (помещении) / части помещения (зоне). Помещения для хра-

нения ЛС оборудуются системами электроснабжения, отопления, вентиляции, кондиционирования (при необходимости) / системами воздушного теплообмена для поддержания оптимального микроклимата. В помещениях для хранения ЛС должно быть естественное и (или) искусственное освещение, а также должна быть обеспечена защита ЛС от попадания прямых солнечных лучей. Техническая укрепленность и оснащенность средствами противопожарной защиты и автоматической пожарной сигнализацией должны соответствовать законодательству о пожарной безопасности, а для хранения НС, ПВ техническая укрепленность помещений — законодательству об обороте НС, ПВ.

Отделка помещений для хранения ЛС (поверхности стен, потолков) должна допускать возможность проведения влажной уборки с использованием моющих и дезинфицирующих средств. Полы помещений для хранения ЛС должны иметь покрытия, устойчивые к воздействию средств механизации (при использовании на складах) и влажной уборки с использованием моющих и дезинфицирующих средств, которые должны быть безопасными. При этом должен быть исключен риск загрязнения этими средствами ЛС, находящихся на хранении. В помещениях для хранения ЛС запрещается хранение пищевых продуктов, табачных изделий, напитков, за исключением питьевой воды, для личного использования. Для хранения моющих и дезинфицирующих средств, промаркированного инвентаря и материалов, применяемых для уборки помещений и обработки оборудования, должно быть выделено отдельное помещение, зона и (или) шкаф (шкафы). Защита помещений для хранения ЛС от грызунов и насекомых должна обеспечиваться проведением комплексных инженерно-строительных, дератизационных и дезинсекционных мероприятий с осуществлением профилактического контроля вредителей.

Помещения для хранения ЛС должны быть оснащены средствами измерений для регистрации температуры и относительной влажности окружающей среды, прошедших государственную поверку (термогигрометры и (или) другие электронные устройства). В помещениях для хранения ЛС возможна установка автоматизированных систем мониторинга окружающей среды (температуры и относительной влажности). В каждом помещении (зоне) для хранения ЛС необходимо контролировать температуру и относительную влажность воздуха, которые должны регистрироваться не реже 1 раза в сутки в картах (журналах) учета температуры и относительной влажности воздуха, которые ведутся отдельно на каждое средство измерения и располагаются по месту нахождения средства измерения в текущем и следующем за ним году. При наличии валидированной автоматизированной электронной системы регистрации температуры и относительной влажности, обеспечивающей сохранность данных в течение 3 лет, допускается не осуществлять регистрацию температуры и от-

носительной влажности в картах. Оборудование (средства измерения) для контроля температуры и относительной влажности воздуха должно быть размещено по результатам анализа температурного картирования в точках наиболее значительного колебания температуры.

ЛС в помещениях для их хранения должны размещаться в шкафах, на стеллажах, подтоварниках, поддонах в первичной, во вторичной упаковке / групповой упаковке этикеткой (маркировкой) наружу. Не допускается размещение ЛС на полу без поддона. Поддоны могут располагаться на полу в один ряд / на стеллажах в несколько ярусов в зависимости от высоты стеллажа. Не допускается размещение поддонов с ЛС в несколько рядов по высоте без использования стеллажей. Размещение шкафов, стеллажей и другого оборудования должно обеспечивать доступ к ЛС, свободный проход персонала и возможность проведения погрузочно-разгрузочных работ и уборки оборудования, стен, пола помещений.

ЛС должны храниться отдельно от медицинских изделий (МИ) и других товаров аптечного ассортимента (ТАА).

ЛС, не имеющие соответствующих документов, разрешающих их реализацию, должны храниться в помещении (зоне) для карантинного хранения ЛС.

ФС следует хранить в помещениях / шкафах с учетом их агрегатного состояния (раздельно жидкие, сыпучие, газообразные) отдельно от ЛП и ЛРС.

**Требования к аптечным складам и складам для хранения ЛС.** ЛС в помещениях для хранения ЛС аптечных складов и складов для хранения ЛС размещаются с учетом указанных производителем условий хранения на упаковке при рациональном использовании площадей, возможности применения погрузочно-разгрузочных средств и создания безопасных условий труда работников. ЛС, хранящиеся на стеллажах, подтоварниках, поддонах, полках, в шкафах, сейфах аптечного склада, должны быть идентифицированы с помощью стеллажных карт. При использовании компьютерных технологий допускается размещение ЛС по алфавитному принципу, по кодам.

Особенность регистрации параметров окружающей среды: при хранении термолабильных ЛС должен осуществляться непрерывный контроль температурного режима.

Принцип отгрузки: отгрузка ЛС с аптечного склада должна быть организована таким образом, чтобы ЛС с меньшим сроком годности отгружались в первую очередь (FEFO — first expire first out).

Ранее, согласно Надлежащей практике оптовой реализации (в данный момент отменена), на аптечном складе было необходимо осуществлять контроль за сроками годности ЛС и отражать в учетных документах информацию о ЛС с остаточным сроком годности менее 1 года (торговое

наименование ЛС, наименование производителя, № серии (партии), количество по состоянию на первое число каждого месяца и срок годности). В аптеке, в отличие от склада, необходимо регистрировать в учетных документах информацию о ЛС с остаточным сроком годности менее 6 месяцев.

**Требования к хранению отдельных групп ЛС.** В зависимости от физических и физико-химических свойств ЛС, а также воздействия на них различных факторов внешней среды устанавливаются соответствующие требования к организации их хранения.

**ЛП, требующие защиты от действия света,** маркировка которых содержит указание «Хранить в защищенном от света месте», должны храниться в помещениях / специально оборудованных зонах, шкафах, обеспечивающих защиту от попадания прямых солнечных лучей.

**ФС, требующие защиты от действия света,** следует хранить в первичной упаковке из светозащитных материалов / в темном помещении (исключающем проникновение дневного света) / в шкафах с плотно пригнанными дверцами.

**ЛП, требующие защиты от действия влаги,** маркировка которых содержит указание «Хранить в защищенном от влаги месте», должны храниться при температуре воздуха от +15 °С до +25 °С и относительной влажности воздуха не более 60 % в воздухо непроницаемой (влагонепроницаемой) упаковке.

Маркировка «Хранить в защищенном от влаги месте» есть на упаковке многих ЛП. Несмотря на то, что обычный норматив влажности составляет 30–80 % (постановление МЗ Республики Беларусь от 01.10.2012 г. № 154), получается, что для подобных ЛП допустимые пределы влажности составляют 30–60 %.

**ФС, требующие защиты от воздействия влаги,** следует хранить в плотно закупоренной упаковке из материалов, непроницаемых для паров воды (стекла, металла, алюминиевой фольги и других материалов). Для поддержания низкого содержания влаги при хранении ФС могут использоваться специальное оборудование / осушающие вещества при условии исключения их прямого контакта с ФС. ФС с выраженными гигроскопическими свойствами («очень легко растворимые в воде» — глюкоза, глицерин, дифенгидрамина гидрохлорид, кальция хлорид) следует хранить в стеклянной упаковке с герметичной закупоркой, залитой сверху парафином.

**ФС, изменяющие свои свойства под влиянием газов атмосферного воздуха** (кислород или углерода диоксид — аминофиллин, магния оксид, цинка оксид), должны храниться в герметичной упаковке из материалов, непроницаемых для газов, по возможности заполненной доверху.

**ЛС, требующие защиты от улетучивания,** должны храниться в условиях, защищающих их от улетучивания и высыхания, а именно в герметически закупоренной упаковке из непроницаемых для улетучива-

ющихся веществ материалов или в соответствии с требованиями, указанными производителем на упаковке:

- собственно летучие ФС (йод, йодоформ, камфора, ментол, метилсалицилат), эфирные масла;
- растворы и смеси летучих веществ (растворы аммиака, формальдегида);
- ФС, разлагающиеся с образованием летучих продуктов (йодоформ, водорода пероксид, натрия гидрокарбонат);
- ФС (кристаллогидраты), содержащие кристаллизационную воду;
- ЛП, содержащие летучий растворитель (настойки, экстракты спиртовые и другие спиртосодержащие растворы);
- ЛРС, содержащие эфирные масла.

При этом ФС, содержащие кристаллизационную воду (кристаллогидраты), должны храниться как гигроскопические ФС (в стеклянной упаковке с герметичной укупоркой, залитой сверху парафином).

**Пахучие ФС** (деготь березовый, ихтиол, камфора, ксероформ, ментол, фенол, растворы формальдегида), эфирные масла следует хранить в отдельном помещении / шкафу в плотно укупоренной воздухонепроницаемой упаковке.

**Красящие ФС** (бриллиантовый зеленый, рибофлавин, фурацилин) следует хранить в отдельном помещении / шкафу либо на отдельной полке шкафа в плотно укупоренной упаковке.

**Термолабильные ЛС** следует хранить в специально оборудованных помещениях (холодильных камерах) или в помещениях для хранения ЛС с достаточным количеством холодильного оборудования. Допускается хранение термолабильных ЛС разных наименований в холодильных камерах или ином холодильном оборудовании на одном уровне при условии исключения возможности их перепутывания. В холодильном оборудовании должна быть установлена температура, соответствующая температурному режиму хранения находящихся в них ЛС (согласно указаниям на упаковке). Температурные режимы хранения ЛС приведены в ГФ Республики Беларусь. Не допускается хранение термолабильных иммунологических ЛП на дверной панели холодильника.

Качество термолабильных иммунологических ЛП, безопасность и эффективность их применения обеспечивается функционированием **системы холодовой цепи**. При аварийных ситуациях в холодовой цепи (отключение электроснабжения или другие неисправности в электросети, а также поломка холодильного оборудования) необходимо обеспечить перемещение термолабильных ЛП в термосумки (термоконтейнеры), укомплектованные хладоэлементами. Хладоэлементы размещаются так, чтобы отсутствовал прямой контакт с ЛП. Повторное использование не охла-

жденных до определенной температуры либо поврежденных хладоэлементов не допускается.

Таким образом, при хранении и транспортировке иммунологических ЛП необходимо соблюдать холодовую цепь. **Холодовая цепь** — бесперебойно функционирующая система мер, обеспечивающая оптимальный температурный режим хранения и транспортировки иммунологических ЛП на всех этапах пути их следования от производителя ЛС до потребителя.

В соответствии с постановлением МЗ Республики Беларусь от 02.12.2013 г. № 114 «Об утверждении санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования к транспортировке, хранению и использованию иммунобиологических ЛС...» различают 4 уровня холодной цепи:

- первый уровень — предприятие-производитель иммунологических ЛС;
- второй уровень — аптечные склады ЮЛ и ИП всех форм собственности;
- третий уровень — больничные аптеки;
- четвертый уровень — ОЗ и иные организации всех форм собственности, имеющие прививочные кабинеты.

Не допускается подвергать замораживанию ЛС, физико-химическое состояние которых после замерзания изменяется и при последующем согревании до комнатной температуры не восстанавливается и имеющие соответствующие указания на упаковке, в инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше) (например, препараты инсулина, адсорбированные иммунологические препараты). Не допускается подвергать замораживанию ЛП, помещенные в первичную упаковку, способную разрушаться при замораживании (ЛП в ампулах, стеклянных флаконах).

**ЛС, обладающие опасными свойствами** (легковоспламеняющиеся и легкогорючие (огнеопасные), взрывоопасные), следует хранить в специально устроенных огнестойких помещениях / зонах, изолированных негоряемыми стенами, аптечных складов, складов для хранения ЛС, оборудованных дополнительными средствами безопасности. На дверях помещения для хранения огнеопасных и взрывоопасных ЛС должны быть сделаны несмываемые надписи: «Огнеопасно», «Взрывоопасно». Помещения (помещение) для хранения огнеопасных и взрывоопасных ЛС в количестве свыше 100 кг должны находиться в отдельно стоящем здании, оборудованном средствами противопожарной защиты и автоматической пожарной сигнализацией, и соответствовать нормам и требованиям законодательства о пожарной безопасности. Помещения (помещение) для хранения огнеопасных и взрывоопасных ЛС должны быть оборудованы негоряемыми и устойчивыми поддонами и стеллажами, рассчитанными на соответствующую нагрузку.



**Огнеопасные ЛС**, способные к образованию взрывчатых смесей, а также склонные к самовозгоранию при контакте с воздухом, водой, горючими веществами / при действии солнечных лучей, должны храниться изолированно в условиях, полностью исключающих возможность такого контакта, а также влияния высоких температур и механического воздействия:

– легковоспламеняющиеся спиртовые растворы, настойки, экстракты, органические масла и другие;

– легкогорючие ФС (сера, глицерин);

– растительные масла — не допускается хранение рядом с отопительными приборами, расстояние от стеллажа до нагревательного элемента не менее 1,5 м;

– ЛРС.

Огнеопасные ЛС должны храниться отдельно от других ЛС в плотно закупоренной, прочной, стеклянной / металлической первичной упаковке, чтобы предупредить испарение жидкостей из упаковки. Не допускается хранение огнеопасных ЛС в полностью заполненной упаковке (степень заполнения должна быть не более 90 % объема). Не допускается совместное хранение огнеопасных ФС с минеральными кислотами (серной и азотной кислотами), сжатыми и сжиженными газами, легкогорючими растительными маслами, серой, а также с неорганическими солями, образующими с органическими веществами взрывоопасные смеси. Хранение емкостей (бутылей) с огнеопасными ФС должно осуществляться в упаковке, предохраняющей от ударов, или в баллоноопрокидывателях в один ряд.

**ФС, обладающие взрывоопасными свойствами** (калия перманганат, серебра нитрат), необходимо хранить в плотно закрытых упаковках при условиях, препятствующих попаданию паров этих ФС в воздух. Допускается хранение взрывоопасных ЛП во вторичной упаковке в шкафу производственного помещения аптеки в количестве, не превышающем сменной потребности. Запрещается хранение взрывоопасных ЛС (то есть как и ФС, так и ЛП) совместно с кислотами и щелочами.

ЛРС должно храниться отдельно от ФС и ЛП. Помещения, в которых осуществляется хранение ЛРС, должны быть хорошо проветриваемыми, защищенными от проникновения в них насекомых и грызунов. На ЛРС распространяются те же требования, что и для ЛС, требующих защиты от действия света и влаги. ЛРС должно храниться таким образом, чтобы избежать перекрестной контаминации и перепутывания, а также не должно препятствовать свободной циркуляции воздуха в помещении. Упакованное ЛРС допускается хранить в штабелях (с использованием поддонов), на стеллажах, в контейнерах стеллажного типа. На каждый штабель или контейнер прикрепляется этикетка с указанием: наименования сырья; наименования поставщика (заготовителя); номера партии (серии); года и месяца сбора (заготовки); даты поступления; срока годности (срока хра-

нения). В отдельной зоне, изолированно от других видов ЛРС, следует хранить следующие виды ЛРС:

- плоды и семена;
- ЛРС, содержащее эфирные масла, а также обладающее запахом, в хорошо укупоренной таре (в том числе в плотно укупоренных мешках, тюках, кипах тканевых).

**ЛС списка «А»** (например, тропикамид, метотрексат, дигоксин) должны храниться:

- в отдельном помещении с ограничением доступа;
- в закрывающихся металлических шкафах, прикрепленных к стене и полу;
- в сейфах.

Ранее перечень ЛС списка «А» был утвержден постановлением МЗ Республики Беларусь от 17.04.2015 г. № 42 (были таблицы с наименованиями, однако из последней редакции постановления от 03.12.2020 г. № 87 таблицы были исключены). Теперь статус «А» можно узнать только на сайте УП «ЦЭИЗ» в Государственном реестре ЛС Республики Беларусь.

Допускается хранение ЛС списка «А» в помещениях, предназначенных для хранения НС и ПВ. При этом хранение термолабильных ЛС списка «А» должно осуществляться в холодильном оборудовании.

**Хранение НС** (морфин, гидроморфон (Морфогезик, Журниста)), **ПВ** (трамадол, клофелин, клоназепам) регламентируется следующими НПА:

- постановление МЗ Республики Беларусь от 28.12.2004 г. № 51 «Об утверждении Инструкции о порядке приобретения, хранения, реализации и использовании НС и ПВ в медицинских целях» (ред. 17.11.2020 г. № 98) — на аптечном складе НС и ПВ хранятся в сейфах или металлических шкафах, прикрепленных к стене или полу; допускается хранение ПВ на стеллажах или поддонах (в аптеке, в отличие от склада, нельзя хранить ПВ на стеллажах или поддонах); хранение термолабильных НС и ПВ — в холодильных камерах / холодильных шкафах;

- постановление Министерства внутренних дел (МВД) Республики Беларусь и МЗ Республики Беларусь от 04.04.2005 г. № 105/9 «Об утверждении Инструкции о требованиях к технической укрепленности и оснащению техническими системами охраны помещений, предназначенных для хранения НС и ПВ» — в помещении хранения НС, ПВ на аптечном складе должно быть 3 рубежа сигнализации (1-й — по периметру помещения, 2-й — объем и площадь помещения, 3-й — непосредственное место хранения).

Таким образом, для хранения НС, ПВ на аптечном складе должно быть специально оборудованное помещение с тремя рубежами охранной сигнализации, внутри которого НС, ПВ хранятся в сейфах или металлических шкафах, прикрепленных к стене или полу.

Некоторые категории ЛС на аптечном складе хранятся отдельно с ограничением доступа и предупредительной надписью «Запрещены к реализации и использованию» в соответствующем закрытом помещении / зоне или запирающемся шкафу:

- забракованные испытательной лабораторией (некачественные, фальсифицированные ЛС);
- с истекшим сроком годности;
- ЛС, реализация и медицинское применение которых приостановлено;
- ЛС, изъятые из обращения;
- возвращенные на аптечный склад покупателями.

Перечисленные категории ЛС в аптеках и ОЗ, в отличие от аптечного склада, могут храниться в закрытой емкости на отдельной полке шкафа.

### **РАБОТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ, ЗАБРАКОВАННЫМИ ИСПЫТАТЕЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИЕЙ**

В 2020 г. некоторые функции Республиканской контрольно-аналитической лаборатории (РКАЛ) переданы ГУ «Государственный фармацевтический надзор в сфере обращения лекарственных средств «Госфармнадзор», которое официально функционирует в Республике Беларусь с 1 мая 2020 года.

В соответствии с постановлением СМ Республики Беларусь от 22.12.2009 г. № 1677 (в ред. 19.09.2022 г. № 625) при определенных случаях ЛС подлежат приостановлению реализации и медицинского применения либо изъятию из обращения.

*Таблица 5*

<b>Приостановление реализации и медицинского применения</b>	
1. Выявление испытательной лабораторией несоответствий ЛС регистрационному досье по упаковке, маркировке, инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу), документу, подтверждающему его качество	В течение 24 часов направляет письменное сообщение в Госфармнадзор и другие испытательные лаборатории с приложением копии протокола испытаний
2. Подозрение УП «ЦЭИЗ» на неблагоприятное изменение соотношения «польза–риск» при медицинском применении ЛП	В течение 72 часов направляет письменное сообщение в Госфармнадзор
3. Поступление в Госфармнадзор письменного сообщения от уполномоченных органов других государств о выявлении на их территории некачественного или фальсифицированного ЛС	Госфармнадзор в срок, не превышающий 2 часов после получения сообщения, проводит анализ наличия в обращении на территории Республики Беларусь той же серии (партии) ЛС, которая указана в письменном сообщении, и при ее наличии осуществляет отбор образцов данного

<b>Изъятие из обращения</b>	
	лекарственного средства у ЮЛ или ИП, участвующего в обращении. Отобранные образцы лекарственных средств направляются в испытательные лаборатории для проведения контроля качества
1. Выявление испытательной лабораторией некачественного (не соответствующего хотя бы 1 показателю нормативному документу по качеству) / фальсифицированного ЛС	Испытательная лаборатория в срок, не превышающий 2 часов после его выявления, направляет в Госфармнадзор, другие испытательные лаборатории письменное сообщение о выявлении некачественного или фальсифицированного ЛС с приложением копии протокола испытаний
2. Установление УП «ЦЭИЗ» неблагоприятного соотношения «польза–риск» при медицинском применении ЛП	В течение 24 часов направляет в Госфармнадзор письменную информацию об установлении неблагоприятного соотношения «польза–риск»
3. Выявление ЛС с истекшим сроком годности	Подлежит изъятию из обращения покупателем, поставщиком / производителем не позднее срока, позволяющего использовать данное ЛС по назначению до истечения срока годности, указанного на упаковке. Далее подлежит уничтожению
4. Получение Госфармнадзором письменного сообщения производителя / держателя регистрационного удостоверения о признании ими данного ЛС некачественным / фальсифицированным	Подлежит изъятию из обращения поставщиком, производителем или держателем регистрационного удостоверения. Далее подлежит уничтожению

С учетом требований законодательства в Республике Беларусь каждая серия (партия) ЛС подлежит КК в испытательной лаборатории на соответствие: 1) нормативному документу по качеству (по всем показателям / отдельным показателям / только по показателю «Описание»); 2) регистрационному досье (по упаковке, маркировке, инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу)); 3) документу, подтверждающему качество ЛС (наличие сертификата качества серии (партии) ЛС, выданного заводом-изготовителем).

Так, при выявлении *испытательной лабораторией* (например, Брестской КАЛ) несоответствий ЛС регистрационному досье или документу, подтверждающему качество ЛС (такое ЛС подлежит приостановлению реализации и медицинского применения), либо при выявлении некачественного / фальсифицированного ЛС (такое ЛС подлежит изъятию из обращения) испытательная лаборатория направляет в течение 24 часов письменное сообщение в Госфармнадзор и другие испытательные лаборатории с приложением копии протокола испытаний серии (партии) ЛС.

Другие испытательные лаборатории в срок не более 24 часов после получения письменного сообщения и копии протокола испытаний:

- направляют поставщикам, которым ранее были выданы протоколы испытаний, письменное сообщение об отзыве ранее выданного им протокола испытаний и необходимости его возврата в лабораторию в срок не более 24 часов после получения письменного сообщения;

- сообщают в Госфармнадзор информацию о поставщиках, которым ранее были выданы протоколы испытаний / о том, что испытания указанного ЛС ими не проводились.

**Госфармнадзор** после получения указанной информации в срок не более 24 часов направляет в МЗ Республики Беларусь письменное сообщение с проектом решения о приостановлении реализации и медицинского применения ЛС либо проектом решения об изъятии из обращения ЛС.

**МЗ Республики Беларусь** после рассмотрения проекта решения о приостановлении либо проекта решения об изъятии в срок, не превышающий 48 часов, принимает соответствующее решение (решение о приостановлении реализации и медицинского применения ЛС / решение об изъятии из обращения ЛС), которое направляется:

- поставщикам, производителю и держателю регистрационного удостоверения ЛС;

- главным управлениям по здравоохранению областных исполнительных комитетов и комитету по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета;

- Государственному таможенному комитету (в случае принятия решения об изъятии фальсифицированного ЛС);

- МВД (в случае принятия решения об изъятии фальсифицированного ЛС);

- иным государственным организациям, подчиненным МЗ Республики Беларусь.

Информация о решениях о приостановлении реализации и медицинского применения ЛС, решениях об изъятии из обращения ЛС размещена на официальном сайте Госфармнадзора.

Госфармнадзор обеспечивает:

- ведение информационной базы о выявленных на территории Республики Беларусь некачественных и фальсифицированных ЛС;

- обмен информацией о выявленных на территории Республики Беларусь некачественных и фальсифицированных ЛС с уполномоченными органами государств — членов ЕАЭС и других государств в соответствии с международными обязательствами Республики Беларусь.

**Поставщик, производитель и держатель регистрационного удостоверения** после получения решения о приостановлении / решения об изъятии обеспечивают:

– направление в течение 24 часов **покупателям** и в Госфармнадзор письменного уведомления о приостановлении реализации и медицинского применения ЛС / уведомление об изъятии из обращения ЛС факсом или по электронной почте;

– немедленное приостановление реализации и медицинского применения ЛС — при получении решения о приостановлении;

– немедленное изъятие ЛС из обращения, в том числе при возврате от покупателей, — при получении решения об изъятии;

– хранение ЛС, реализация и медицинское применение которых приостановлено, а также изъятых из обращения ЛС в соответствии с требованиями GSP;

– возврат либо уничтожение некачественного ЛС, уничтожение фальсифицированного ЛС — в двухмесячный срок после получения уведомления об изъятии;

– направление в трехмесячный срок после получения решения об изъятии в МЗ Республики Беларусь и Госфармнадзор отчета об изъятии из обращения, возврате производителю или уничтожении ЛС.

Решение о возобновлении реализации и медицинского применения ЛС принимается МЗ Республики Беларусь в двухдневный срок со дня поступления письменного сообщения от Госфармнадзора с проектом решения, подготовленного на основании оценки следующих документов:

1) *заключение производителя об отсутствии риска* для здоровья пациентов при медицинском применении ЛС по результатам проведенного расследования с выявлением и устранением причин несоответствий регистрационному досье;

2) *заключение УП «ЦЭИЗ»*, подтверждающее отсутствие неблагоприятного изменения соотношения «польза–риск»;

3) *протокол испытаний* испытательной лаборатории, подтверждающий соответствие качества ЛС установленным требованиям.

Таким образом, в случае выявления испытательной лабораторией при проведении КК ЛС несоответствий регистрационному досье по упаковке, маркировке, инструкции по медицинскому применению (листку-вкладышу), документу, подтверждающему его качество, приостанавливаются реализация и медицинское применение данного ЛС (до выяснения причин). При условии отсутствия риска для здоровья пациентов МЗ принимает решение о возможности реализации и медицинского применения ЛС.

Некачественные ЛС подлежат изъятию из обращения, возврату производителю или поставщику либо уничтожению. Фальсифицированные ЛС подлежат изъятию из обращения и уничтожению (в состав комиссии

по уничтожению фальсифицированных ЛС включаются работники органов внутренних дел).

Работу по предотвращению поступления в обращение и своевременному изъятию из обращения некачественных, фальсифицированных ЛС и ЛС с истекшим сроком годности координирует Госфармнадзор.

### **РАБОТА С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ С ИСТЕКШИМ СРОКОМ ГОДНОСТИ**

В соответствии с Законом Республики Беларусь от 20.06.2006 г. № 161-3 «Об обращении лекарственных средств» (в ред. 13.05.2020 г. № 13-3) **срок годности ЛП** — период времени, в течение которого ЛП не утрачивает безопасности, эффективности и качества при надлежащем хранении в условиях, указанных на упаковке, в общей характеристике ЛП / инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше).

В соответствии с постановлением СМ Республики Беларусь от 22.12.2009 г. № 1677 (в ред. 19.09.2022 г. № 625): ЛС с истекшим сроком годности подлежит изъятию из обращения покупателем, поставщиком или производителем. При этом из реализации ЛС должно быть изъято не позднее срока, позволяющего использовать данное ЛС по назначению до истечения срока годности, указанного на упаковке. В случае невозможности возврата изъятых из обращения ЛС поставщику или производителю по независящим от покупателя причинам, а также в случае, если срок годности ЛС истек по вине покупателя, такие ЛС подлежат уничтожению. Для уничтожения изъятых из обращения ЛС покупателем, поставщиком или производителем создается комиссия. В состав комиссии по уничтожению фальсифицированных ЛС включаются работники органов внутренних дел.

Под **уничтожением ЛС** понимаются действия по механическому повреждению первичной упаковки ЛС или разделению их на составляющие части, в том числе отделению от упаковки, приводящие к невозможности их использования по прямому назначению.

### **ОТЗЫВ, ВОЗВРАТ НА АПТЕЧНЫЙ СКЛАД ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

GDP ЕАЭС: **отзыв** — действие, которое направлено на изъятие из цепи поставки ЛС в случае выявления их ненадлежащего качества / выявления серьезных нежелательных реакций и которое может быть инициировано изготовителем, импортером, дистрибьютором, поставщиком / уполномоченным органом государства-члена ЕАЭС.

Эффективность действий по отзыву ЛС из обращения должна регулярно оцениваться (не реже чем 1 раз в год). Должна существовать возможность инициировать действия по отзыву из обращения ЛС в кратчай-

шие сроки в любой момент времени. Дистрибьютор должен следовать указаниям информационного письма об отзыве из обращения, которое при необходимости должно быть утверждено уполномоченным органом государства-члена (в Республике Беларусь — решение об изъятии). Действия по отзыву и изъятию из обращения должны документально оформляться в момент их осуществления в соответствии с установленными процедурами (СОП). Записи, относящиеся к дистрибуции, должны быть доступны для лица, ответственного за отзыв ЛС из обращения, и должны содержать достаточную информацию о дистрибьюторах ЛС и о прямых получателях (адрес, номер телефона и номер факса (при его наличии), которые должны быть доступны в рабочие и нерабочие часы), включая данные в отношении экспортированных ЛС и их образцов (номер серии и (или) партии, наименование, ЛФ, дозировка, а также поставленное количество). Последовательность выполнения действий, осуществляемых при отзыве и изъятии серии (партии) ЛС из обращения, должна быть документально оформлена и отражена в итоговом отчете.

Таким образом, в настоящее время понятие отзыва ЛС установлено законодательством ЕАЭС и не регламентируется национальным законодательством Республики Беларусь (постановлением № 1677 регламентируется лишь приостановление реализации и медицинского применения, а также изъятие из обращения). Как правило, отзыв (с последующим изъятием из обращения) инициируется производителем ЛС, о чем производитель информирует МЗ Республики Беларусь. Решения об отзыве и изъятии из обращения ЛС также размещаются на сайте Госфармнадзора (наряду с решениями о приостановлении реализации и медицинского применения ЛС, решениями об изъятии из обращения ЛС).

**GDP ЕАЭС: возврат** — отправка ЛС в адрес производителя или дистрибьютора *независимо* от того, имеет ли эта продукция дефект качества.

Операции с возвращенными ЛС должны осуществляться в соответствии с документированными процедурами (СОП), основанными на оценке рисков, с учетом специфики ЛС, специальных условий хранения, а также времени, прошедшего с момента первоначальной отгрузки.

ЛС, которые ранее были отгружены, могут быть возвращены в категорию пригодных для поставки только в том случае, если выполнены все следующие условия:

1) целостность вторичной (потребительской) упаковки ЛС не нарушена, отсутствуют следы повреждений, отсутствует маркировка, непредусмотренная производителем, срок годности не истек, продукция не отозвана из обращения;

2) получатель представил документы, подтверждающие соблюдение специальных условий хранения и транспортировки;



3) ЛС были проверены и оценены компетентным лицом, назначенным для выполнения данных действий;

4) дистрибьютор располагает доказательствами того, что ЛС были поставлены данному получателю (согласно приложенным копиям соответствующих сопроводительных документов): номер серии и (или) партии совпадает с указанным в документах, отсутствуют основания полагать, что данные ЛС фальсифицированы.

ЛС, требующие особых температурных условий хранения, могут быть возвращены в категорию пригодных для поставки, если имеются документальные доказательства того, что они хранились и транспортировались в надлежащих условиях в течение всего времени.

В случае выявления любых отклонений необходимо провести оценку рисков, позволяющую установить сохранность ЛС. Должны быть собраны и оценены доказательства по следующим этапам: поставка получателю → проверка продукции (идентификация) → вскрытие транспортной упаковки (контейнера для поставки) → возврат ЛС в транспортную упаковку (контейнер для поставки) → сбор и возврат ЛС дистрибьютору → помещение ЛС в специальную зону хранения дистрибьютора.

Приемка возвращенной продукции без документального оформления запрещается.

ЛС, возвращенные в категорию пригодных для поставки, должны быть размещены таким образом, чтобы система отгрузки продукции с меньшим сроком годности в первую очередь (FEFO) функционировала эффективно.

Похищенные ЛС, которые были обнаружены, не могут быть возвращены в категорию пригодных для поставки и поставлены получателям.

**Работа с претензиями. Претензии** должны быть зарегистрированы с указанием следующей информации: дата получения претензии, наименование организации или ФИО лица, контактные данные, наименование ЛС, ЛФ, дозировка, № серии (партии), объем, причина претензии и пр. Различают 2 типа претензий:

1) в отношении качества ЛС — предполагается наличие недоброкачественных (фальсифицированных) ЛС, о чем производитель / держатель регистрационного удостоверения *уведомляются* незамедлительно;

2) в отношении соблюдения требований и условий дистрибуции — проводится расследование с целью установления источника (субъекта) или причины предъявления претензии.

Для работы с претензиями у дистрибьютора должно быть назначено специальное лицо. По результатам расследования и анализа должны быть предприняты соответствующие меры (корректирующие и предупреждающие действия).

**Самоинспекции дистрибьюторов.** Ранее самоинспекция на аптечном складе, в том числе ее периодичность (1 раз в год), регламентировалась Надлежащей практикой оптовой реализации (признана утратившей силу). Некоторые требования по самоинспекции дистрибьюторов изложены в GDP ЕАЭС.

**Самоинспекция** — это система контроля за выполнением работ, которые могут повлиять на качество ЛС. Самоинспекции дистрибьюторов проводятся для контроля за внедрением и соблюдением требований GDP, а также с целью разработки необходимых корректирующих мер.

Должна быть внедрена программа проведения самоинспекций, охватывающая в рамках определенного периода все аспекты GDP ЕАЭС, требований законодательства государств-членов, руководств и процедур. Самоинспекции могут быть разделены на несколько самостоятельных проверок, охватывающих отдельные стороны деятельности организации. Самоинспекции должны проводиться специально назначенным квалифицированным персоналом беспристрастно и тщательно. Результаты самоинспекций оформляют документально (отчеты). Отчеты должны содержать всю информацию, полученную в ходе инспекции. Копия отчета должна быть представлена руководству дистрибьютора, а также иным заинтересованным лицам. В случае выявления недостатков / отклонений необходимо выяснить их причину, а также разработать и документально оформить корректирующие и предупреждающие действия и проконтролировать их выполнение.

## **ТРЕБОВАНИЯ К ТРАНСПОРТИРОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

GDP ЕАЭС: дистрибьютор обязан осуществлять транспортировку в условиях, обеспечивающих:

- их сохранность и целостность;
- защиту от воздействия факторов окружающей среды;
- соблюдение температурного режима (условий хранения);
- защиту от фальсификации.

Требуемые условия должны соблюдаться в течение всего времени транспортировки в соответствии с указаниями производителя или информацией на упаковке. Независимо от способа транспортировки необходимо обеспечить возможность подтверждения того, что качество и целостность ЛС не были подвергнуты негативному воздействию в процессе транспортировки. В случае возникновения отклонений (нарушение температурного режима, порча ЛС), информация о них должна быть сообщена отправителю и получателю. ЛС должны быть доставлены по адресу, указанному в документах на поставку, и переданы непосредственно в помещение получателя, при этом ЛС не должны оставаться в каких-либо других поме-

щениях. Для организации экстренных доставок в нерабочие часы должен быть назначен специализированный персонал.

Ответственность за соблюдение условий транспортировки ЛС возлагается на дистрибьютора.

В соответствии с постановлением СМ Республики Беларусь от 22.12.2009 г. № 1677 (в ред. 29.09.2020 г. № 565): транспортировка ЛС должна осуществляться транспортным средством, которое обеспечивает: 1) сохранность; 2) целостность; 3) защиту от воздействия факторов окружающей среды; 4) необходимый температурный режим в течение всего времени транспортировки, включая соблюдение холодной цепи, в соответствии с условиями, указанными производителем на упаковке и (или) в инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше). Так, например, по законодательству Республики Беларусь, в отличие от ЕАЭС, не указано про необходимость защиты от фальсификации.

Транспортное средство должно быть оснащено электронными средствами измерений для регистрации температуры и относительной влажности, прошедшими государственную поверку (например, логгеры). В случае транспортировки ЛС, требующих особых температурных условий хранения, транспортное средство дополнительно оборудуется термоконтейнерами или иным соответствующим назначению оборудованием.

Транспортное средство и его оборудование должны:

- проходить плановое техническое обслуживание, что подтверждается наличием соответствующих документов у владельца транспортного средства;

- содержаться в чистоте и подвергаться обработке с использованием моющих и дезинфицирующих средств по мере необходимости, но не реже 1 раза в неделю. Отметка о проведении обработки делается в журнале учета обработки транспортного средства по каждому транспортному средству.

# ОБЕСПЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ РОЗНИЧНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКИ

## ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Реализация ЛС** — продажа или иные способы отчуждения ЛС.

**Розничная реализация ЛС** — деятельность, связанная с приобретением, хранением и реализацией ЛП населению, ОЗ и иным организациям для медицинского применения. Розничная реализация осуществляется по розничным ценам, оптовая — по оптовым.

**Отпуск ЛС** — розничная реализация ЛС, которая осуществляется аптеками ОЗ, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях (далее — больничные организации), по требованиям (заявкам) больничных организаций / их структурных подразделений для непосредственного оказания медицинской помощи пациентам в этих больничных организациях / их структурных подразделениях.

**Надлежащая аптечная практика** — совокупность правил по аптечному изготовлению, КК, контролю за сроками годности, упаковке и маркировке, условиям хранения, фармацевтическому консультированию и реализации, отпуску ЛС, включая требования к помещениям, оборудованию и классификации аптек по категориям.

**Аптека** — комплекс специализированных помещений (специализированного помещения) и оборудования, предназначенный для аптечного изготовления и (или) реализации ЛС и других ТАА и принадлежащий на праве собственности / на ином законном основании ЮЛ Республики Беларусь / ИП, зарегистрированному в Республике Беларусь, иностранному ЮЛ и иностранной организации, созданным в соответствии с законодательством иностранных государств, при наличии открытого в установленном порядке представительства на территории Республики Беларусь, имеющим специальное разрешение (лицензию) на осуществление фармацевтической деятельности.

В зависимости от выполняемых работ и услуг, составляющих лицензируемые виды деятельности, занимаемых площадей помещений и реализуемых ЛС, НС и ПВ аптеки классифицируются по категориям на аптеки первой, второй, третьей, четвертой и пятой категории.

Таблица 6

Критерий	I кат.*	II кат.*	III кат.	IV кат.	V кат.
Аптечное изготовление + КК изготовленных ЛС	+	—			
Площадь	≥ 100 м <sup>2</sup>	≥ 60 м <sup>2</sup>	≥ 20 м <sup>2</sup>	≥ 30 м <sup>2</sup> (** 15 м <sup>2</sup> )	≥ 25 м <sup>2</sup>
НС, ПВ	НС, ПВ		Только ПВ	НС, ПВ***	—

\* Согласно новым редакциям НАП площадь больничной аптеки также регламентируется: I категории — не менее 100 м<sup>2</sup>, II категории — не менее 60 м<sup>2</sup>. По старой редакции площадь больничной аптеки должна была соответствовать объему выполняемых работ.

\*\* Если аптека IV категории расположена на территории средних, малых городских поселений, сельской местности, то площадь должна быть не менее 15 м<sup>2</sup>). К таким «мелким населенным пунктам» относят всю территорию Республики Беларусь, кроме городов Барановичи, Бобруйск, Борисов, Брест, Витебск, Гомель, Гродно, Жодино, Жлобин, Лида, Минск, Могилев, Мозырь, Молодечно, Новополоцк, Орша, Пинск, Полоцк, Речица, Светлогорск, Слуцк, Солигорск). Перечисленные города считаются «крупными», в таких городах для аптек IV категории требуется минимум 30 м<sup>2</sup>, а для аптек IV категории в остальных населенных пунктах — 15 м<sup>2</sup>.

\*\*\* Аптеки IV категории также могут осуществлять реализацию НС.

**Другие ТАА** — средства для дезинфекции / дезинсекции, репелленты, предметы и средства личной гигиены, презервативы, вкладыши противозачаточные, посуда для медицинских целей, предметы и средства, предназначенные для ухода за больными, новорожденными и детьми, средства индивидуальной защиты, очковая оптика и средства ухода за ней, минеральные воды, питьевая вода, чай, продукты специального лечебного, детского, специализированного и диетического питания, подсластители, биологически активные добавки к пище, соки малого объема (до 250 мл), парфюмерные и косметические средства, а также медицинские и санитарно-просветительные аудио-, видео- и печатные издания, предназначенные для пропаганды здорового образа жизни, тематическая сувенирная продукция, изделия из полимерных и других материалов для упаковки.

Это и есть перечень товаров, которые, кроме ЛП и МИ, можно реализовывать в аптеках (ранее действовало письмо МЗ Республики Беларусь).

**Ответственное самолечение** — самостоятельный прием потребителем (пациентом) ЛП, которые обладают доказанной безопасностью, эффективностью и качеством, применяются по показаниям и в дозах, предусмотренных инструкциями по медицинскому применению (листочками-вкладышами) с учетом возможного взаимодействия с другими ЛП.

**Потребитель** — лицо, обратившийся к фармацевтическому работнику непосредственно в аптеке или по телефону.

Ранее использовался термин «пациент», теперь «потребитель».

**Рациональное применение ЛП** — медицинское применение ЛП потребителем (пациентом) в целях лечения, медицинской профилактики заболеваний человека либо восстановления физиологических функций в соответствии с клинической необходимостью в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям на протяжении необходимого периода времени с наименьшими затратами.

**Руководство по качеству** — документ, содержащий схему и описание организационной структуры ЮЛ / ИП, описание политики и целей фармацевтической деятельности по аптечному изготовлению, розничной реализации (отпуску) ЛС, описание системы обеспечения качества ЛС, работ и услуг фармацевтической деятельности, включая фармацевтическое консультирование населения и медицинских работников в отношении ЛП, ресурсов, включая квалификацию и непрерывное обучение фармацевтических работников и другого персонала.

**Самоинспекция** — мероприятия по оценке соответствия работ и услуг, связанных с аптечным изготовлением и (или) реализацией, отпуском ЛС, требованиям НАП и иных актов законодательства, регулирующих осуществление фармацевтической деятельности.

**Фармацевтическое консультирование медицинских работников** — предоставление фармацевтическими работниками аптеки достоверной и объективной информации медицинским работникам в отношении ЛП, имеющих и (или) временно отсутствующих в аптеке, в том числе по вопросам генерической и терапевтической замены, а также в отношении выписки рецептов врача на ЛП в целях содействия рациональному применению ЛП.

Фармацевтическое консультирование медицинских работников осуществляют руководители аптек, а также работники аптек, имеющие высшее фармацевтическое образование.

**Фармацевтическое консультирование населения** — предоставление фармацевтическими работниками аптеки достоверной и объективной информации потребителю в доступной и понятной форме о свойствах и правильном медицинском применении ЛП с целью удовлетворения индивидуальной потребности пациента в ЛП надлежащего качества для сохранения здоровья человека, содействия рациональному применению ЛП при соблюдении принципов ответственного самолечения, профессиональной этики и конфиденциальности, а также пропаганда здорового образа жизни.

## **ТРЕБОВАНИЯ К РОЗНИЧНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

Розничная реализация ЛС осуществляется ЮЛ и ИП на основании: специального разрешения (лицензии) на осуществление фармацевтической деятельности (указ Президента Республики Беларусь от 01.09.2010 г. № 450 «О лицензировании отдельных видов деятельности» (ред. 27.05.2021 г. № 200)) в соответствии с требованиями Надлежащей аптечной практики (постановление МЗ Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 «Об утверждении Надлежащей аптечной практики» (ред. 23.02.2021 г. № 14)).

Розничная реализация осуществляется:

– в аптеках;

– медицинским работником в сельских населенных пунктах — в целях обеспечения ЛС населения сельских населенных пунктов, в которых отсутствуют аптеки, розничная реализация ЛС может осуществляться медицинским работником государственной ОЗ / ее структурного подразделения, расположенных в сельских населенных пунктах, а также таким медицинским работником в ходе выездных медицинских осмотров населения;

– в местах проведения международных тематических выставок, международных спортивных, а также культурно-массовых мероприятий (в случаях и порядке, устанавливаемых МЗ Республики Беларусь).

Розничная реализация ЛС осуществляется по рецепту и без рецепта врача.

В настоящее время действует перечень ЛС, реализуемых без рецепта врача (безрецептурный перечень), утвержденный постановлением МЗ Республики Беларусь от 10.04.2019 г. № 27 в ред. 08.11.2021 г. № 120 (вместо постановления МЗ Республики Беларусь от 05.06.2012 г. № 55). Все ЛП, которые есть в постановлении № 27, реализуются без рецепта, а остальные — по рецепту врача.

Порядок выписывания рецептов врача на ЛП, в том числе в форме электронного документа, и формы бланков рецептов врача, за исключением льготного, в том числе бесплатного, обеспечения ЛП, устанавливаются МЗ (постановление МЗ Республики Беларусь от 31.10.2007 г. № 99 «Об утверждении Инструкции о порядке выписывания рецепта врача и создания электронных рецептов врача» (ред. 23.10.2020 г. № 87).

Порядок выписывания рецептов врача на ЛП и формы бланков рецептов врача на ЛП для льготного, в том числе бесплатного, обеспечения ЛП устанавливаются СМ (постановление СМ Республики Беларусь от 30.11.2007 г. № 1650 «О некоторых вопросах бесплатного и льготного обеспечения ЛС и перевязочными материалами отдельных категорий граждан» (ред. 08.10.2020 г. № 587)).

При розничной реализации ЛС ЮЛ и ИП обязаны:

1) осуществлять свою деятельность с соблюдением требований НАП (все фармацевтические работники аптеки обязаны знать и соблюдать требования НАП);

2) иметь в наличии ЛС, включенные в перечень основных ЛС (постановление МЗ Республики Беларусь от 16.07.2007 г. № 65 (ред. 18.11.2020 г. № 106)).

**Перечень основных ЛС** — устанавливаемый МЗ Республики Беларусь список ЛС, удовлетворяющих жизненно важные потребности населения Республики Беларусь в обеспечении ЛС, а также используемый для льготного, в том числе бесплатного, обеспечения ЛС отдельных катего-

рий граждан при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях. Включает 6 таблиц:

– 1 таблица — для оказания медицинской помощи всем категориям пациентов, имеющих право на льготное, в том числе бесплатное, обеспечение ЛС (все, что можно выписывать на голубых бланках, кроме ЛС для детей до 3 лет);

– 2 таблица — для оказания медицинской помощи при онкологических, онкогематологических заболеваниях, трансплантации органов и тканей человека, при заболевании, вызванном вирусом иммунодефицита человека, при остром и хроническом вирусных гепатитах С;

– 3 таблица — выдаваемые по рецептам врачей и применяемые для оказания медицинской помощи детям в возрасте до 3 лет;

– 4 таблица — назначаемые при заболеваниях, включенных в перечень заболеваний, дающих право гражданам на бесплатное обеспечение ЛС при амбулаторном лечении, а также лечебным питанием (перечень заболеваний указан в постановлении № 1650, например, туберкулез, сахарный диабет, глаукома, астма);

– 5 таблица — обязательные для наличия в аптеках первой и второй категорий, а также в аптеках четвертой категории, расположенных в ОЗ (за исключением аптек четвертой категории, расположенных в ОЗ, оказывающих специализированную медицинскую помощь);

– 6 таблица — обязательные для наличия в аптеках третьей и пятой категорий, а также в аптеках четвертой категории, расположенных в ОЗ, оказывающих специализированную медицинскую помощь.

Постановление МЗ Республики Беларусь от 15.04.2021 г. № 37 подробно описывает механизм формирования перечня основных ЛС (из ЛС, включенных в Республиканский формуляр ЛС). Так, новый основной перечень ЛС будет включать не 6 таблиц, а только 3: 1) льготное, в том числе бесплатное, обеспечение; 2) ЛС детям в возрасте до 3 лет; 3) при заболеваниях, включенных в перечень заболеваний, дающих право гражданам на бесплатное обеспечение ЛС.

В аптеках также необходимо иметь в наличии ЛС из постановления МЗ Республики Беларусь от 10.12.2018 г. № 92 «Об установлении перечня ЛС белорусского (российского) производства, обязательных для наличия в аптеках всех форм собственности, осуществляющих розничную реализацию ЛС» (в ред. от 09.02.2023 г. № 27), то есть ЛП из обязательного белорусского (российского) перечня ЛП. Ранее было необходимо иметь ЛС из данного перечня в витринах, но согласно последним редакциям НАП указанные ЛП просто должны быть в наличии в аптеке.



## СТРУКТУРА НАДЛЕЖАЩЕЙ АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКИ. СИСТЕМЫ КАЧЕСТВА В АПТЕКЕ

НАП состоит из 9 глав (основные элементы НАП):

- 1) общие положения;
- 2) аптечное изготовление ЛС;
- 3) КК;
- 4) контроль за сроками годности ЛС;
- 5) упаковка и маркировка ЛС;
- 6) условия хранения;
- 7) фармацевтическое консультирование;
- 8) реализация и отпуск ЛС;
- 9) реализация (отпуск) ЛС, МИ, ТАА.

На работы и услуги, составляющие фармацевтическую деятельность, которые могут повлиять на качество ЛС, в том числе при их реализации, отпуске, ЮЛ / ИП должна быть разработана и введена в действие система обеспечения качества. Ответственным за введение и функционирование системы обеспечения качества приказом руководителя ЮЛ / ИП назначается лицо, имеющее высшее фармацевтическое образование и квалификационную категорию (любую, даже вторую).

Система обеспечения качества должна включать:

- наличие необходимых работников, помещений, оборудования и других технических средств, документов системы обеспечения качества, учетных документов;
- соблюдение правил фармацевтической технологии при изготовлении ЛС, сроков годности, условий хранения, правил розничной реализации (отпуска), требований по КК ЛС, изготовленных в аптеке (больничной аптеке), по упаковке и маркировке ЛС;
- осуществление приемочного контроля ЛС, МИ, других ТАА, поступивших в аптеку (больничную аптеку), а также КК ЛС, изготовленных в аптеке (больничной аптеке).

Система обеспечения качества должна гарантировать, что:

- ЛП, реализуемые аптекой, зарегистрированы и (или) разрешены к реализации и медицинскому применению в Республике Беларусь (за исключением тех ЛС, которые в соответствии с законодательством не подлежат государственной регистрации);
- обеспечен КК ЛС, в том числе при приемке, аптечном изготовлении, хранении, реализации (отпуске);
- соблюдаются условия хранения ЛС, в том числе при транспортировке;
- исключена контаминация ЛС, в том числе другими ЛС;

– реализация ЛС, в том числе без рецепта врача, фармацевтическое консультирование населения в отношении ЛП, а также реализация и консультирование по вопросам применения МИ, других ТАА осуществляются фармацевтическими работниками аптеки при соблюдении ими принципов медицинской этики и деонтологии.

**Документы системы обеспечения качества** представлены руководством по качеству / иным эквивалентным документом (положение о системе обеспечения качества и др.), ТИ и СОП. Документы системы обеспечения качества должны иметь ссылки на действующие НПА, поддерживаться в актуальном состоянии и быть доступными работникам аптеки в соответствии с выполняемыми ими функциями. Документы системы обеспечения качества разрабатываются фармацевтическими работниками, согласовываются лицом, ответственным за введение и функционирование системы обеспечения качества, и утверждаются руководителем ЮЛ / ИП.

Ранее были рабочие инструкции, теперь появились технологические инструкции (ТИ — касаются аптечного изготовления и КК изготовленных ЛС в аптеках первой категории), а количество СОП увеличилось.

Содержание ТИ и СОП должно быть однозначно для понимания, в них не должно содержаться ошибочных сведений. Аптека должна иметь утвержденный перечень используемых ТИ и СОП. Оригиналы ТИ и СОП хранятся у лица, ответственного за систему обеспечения качества. Аптекам предоставляются учтенные копии ТИ и СОП. Любые исправления (дополнения, изменения) должны быть учтены, датированы, подписаны и внесены таким образом, чтобы сохранялась возможность прочесть первоначальные записи. Существенные изменения и дополнения вносятся посредством разработки новой версии ТИ и СОП. Утратившие силу ТИ и СОП и их копии должны изыматься. ТИ и СОП должны содержать формы учетных (регистрирующих) документов, методики заполнения (ведения) записей фактически выполненных работ и услуг, полученных результатов анализа (КК) ЛС, указания по их хранению.

В аптеке (больничной аптеке) в зависимости от выполняемых работ и услуг, составляющих фармацевтическую деятельность, должны быть разработаны следующие ТИ и СОП.

**6 ТИ** (только производственные аптеки):

- 1) о получении воды очищенной;
- 2) о получении воды для инъекций;
- 3) о технологических операциях аптечного изготовления ЛС (для каждой ЛФ);
- 4) о технологических операциях при изготовлении стерильных и асептически изготавливаемых ЛС (для каждой ЛФ);
- 5) о технологических операциях изготовления внутриаптечной заготовки и фасовки на часто встречаемые в рецептах врача и (или) требова-

ниях (заявках) ОЗ ЛС, комбинации нескольких ЛС, в том числе ФС (для всех наименований и дозировок);

б) о порядке КК ЛС, изготовленных в аптеке (для каждой ЛФ);

**27 СОП:**

1) о порядке разработки документов системы обеспечения качества;

2) о порядке ведения, хранения, распределения и актуализации внутренней документации;

3) о личной гигиене и гигиене труда работников аптеки;

4) об обработке помещений и оборудования;

5) об обработке аптечной посуды, укупорочных средств и вспомогательных материалов;

б) о порядке проверки работоспособности технологического оборудования и средств измерений перед началом работы;

7) об обеспечении работы средств измерений;

8) о порядке приемки и осуществления приемочного контроля;

9) о порядке хранения ЛС, в том числе изготовленных в аптеках, МИ, других ТАА;

10) о порядке регистрации параметров окружающей среды и работы с отклонениями;

11) о порядке возврата поставщикам ЛС, МИ, других ТАА;

12) об обеспечении наличия в аптеке ассортимента ЛС;

13) о порядке проведения работ по контролю за сроками годности ЛС;

14) о порядке фармацевтического консультирования населения в отношении ЛП при их реализации;

15) о порядке фармацевтического консультирования медицинских работников в отношении ЛП, имеющих / временно отсутствующих в аптеке (больничной аптеке), а также в отношении выписки рецептов врача на ЛП;

16) о порядке проведения работ по контролю за условиями хранения, сроками годности ЛП, в том числе изготовленных в больничных аптеках, в больничных организациях / их структурных подразделениях;

17) о порядке отпуска ЛС по требованиям (заявкам) больничных организаций и (или) их структурных подразделений;

18) о порядке обслуживания населения, разрешения конфликтных ситуаций и рассмотрении обращений;

19) о порядке реализации ЛС;

20) о порядке приема электронных рецептов врача;

21) о порядке получения информации о некачественных и фальсифицированных ЛС и принятия дальнейших мер;

22) о порядке представления информации о выявленных нежелательных реакциях на ЛС;

23) о претензиях по качеству ЛП (работа с рекламациями);

24) о порядке уничтожения рецептов врача;

25) о порядке и сроках хранения требований (заявок) больничных организаций и (или) их структурных подразделений;

26) об обучении работников аптеки и проверке эффективности их знаний;

27) о порядке проведения самоинспекции.

В аптеке (больничной аптеке) могут быть разработаны ТИ и СОП, регламентирующие выполнение иных работ и услуг.

Фактически выполненные работы и услуги, полученные результаты анализа (КК) ЛС в соответствии с ТИ / СОП должны быть зафиксированы в учетных документах. Любые исправления должны быть учтены, датированы, подписаны и внесены таким образом, чтобы сохранялась возможность прочесть первоначальные записи. Разрешается ведение учетных документов в электронном виде. Формы учетных документов в электронном виде должны включать все реквизиты, предусмотренные для них действующими НПА, ТНПА, документами системы обеспечения качества, и располагаться на листе А4.

В конце отчетного периода (рабочего дня, смены, месяца) при наличии соответствующих операций страницы учетных документов в электронном виде распечатываются и прошиваются, под последней записью ставится подпись работников, ответственных за содержащиеся в них данные. Листы должны помесечно / за календарный год брошюроваться, подписываться руководителем аптеки и заверяться печатью. При ведении учетного документа в электронном виде программа должна быть защищена от несанкционированного доступа и внесения изменений. При наличии валидированных компьютеризированных систем, обеспечивающих целостность информации, ведение учетных документов на бумажных носителях может не осуществляться.

В целях осуществления контроля за выполнением работ, которые могут повлиять на качество ЛС и обслуживания населения, в аптеке (больничной аптеке) не реже 1 раза в год лицом, ответственным за введение и функционирование системы обеспечения качества, организуется проведение **самоинспекции** путем привлечения для участия работников аптеки. При проведении самоинспекции следует обращать внимание на соблюдение требований НПА, включая ТНПА, в сфере обращения ЛС, в том числе:

1) на наличие в аптеке ТИ, СОП, должностных инструкций;

2) фактическое выполнение требований ТИ, СОП;

3) состояние помещений и оборудования аптеки.

После завершения самоинспекции составляется отчет, содержащий результаты самоинспекции, и при необходимости — рекомендации о действиях по устранению нарушений, и доводится до сведения руководителя ЮЛ / ИП. Для устранения выявленных нарушений составляется план мероприятий по их устранению (план корректирующих и предупреждающих

действий). Выполнение мероприятий по устранению нарушений (план корректирующих и предупреждающих действий) и их эффективность контролируется при последующих самоинспекциях.

Также в целях обеспечения качества ЛС, МИ, других ТАА в аптеке осуществляют следующие виды контроля:

- приемочный контроль;
- КК ЛС, изготовленных в аптеке;
- контроль при реализации (отпуске) ЛС.

Таким образом, в НАП подробно описываются системы обеспечения и КК в аптеке, однако отсутствуют упоминания о системе управления качеством.

### ПРИЕМКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕКЕ

Приемочный контроль осуществляется в соответствии с разработанной СОП *приемочной комиссией* (за исключением аптек третьей–пятой категории, в которых приемочный контроль может осуществляться одним фармацевтическим работником аптеки). Приемочная комиссия формируется из числа фармацевтических работников, а в случае необходимости — с привлечением иных работников аптеки (больничной аптеки).

Приемочный контроль включает проверку:

1) правильности оформления сопроводительных и иных документов, в том числе товарно-транспортных (товарных) накладных — в сопроводительных документах должны быть указаны номер и дата протокола испытаний серии (партии) ЛС или документа (сертификата), подписанного уполномоченным лицом производителя ЛС Республики Беларусь, подтверждающего соответствие качества серии (партии) требованиям нормативного документа по качеству;

2) соблюдения условий хранения ЛС при транспортировке, в том числе требований системы холодной цепи;

3) соответствия указанных в сопроводительных документах реквизитов ЛС (наименования, дозировки, количества, серии) фактически полученному ЛС;

4) целостности упаковок ЛС и их маркировки;

5) наличия инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) на русском (белорусском) языке во вторичной (потребительской) / групповой упаковке и соответствия количества инструкций по медицинскому применению (листков-вкладышей) количеству первичных упаковок ЛП в групповой упаковке.

Приемка производится по количеству и качеству в соответствии с постановлением СМ Республики Беларусь от 03.09.2008 г. № 1290 «Об

утверждении Положения о приемке товаров по количеству и качеству» (ред. 30.12.2020 г. № 772).

После проведения приемочного контроля в журнале регистрации результатов приемочного контроля производится запись о результатах приемочного контроля, которая заверяется подписью председателя приемочной комиссии / подписью фармацевтического работника аптеки, проводившего приемочный контроль в аптеках третьей–пятой категории.

В случае выявления несоответствия какому-либо из требований поступившая серия (партия) ЛС, МИ, другого ТАА хранится отдельно с ограничением доступа и обозначением «Запрещены к реализации и использованию» (ранее — «Забраковано при приемочном контроле») до выяснения и устранения причин несоответствия либо возврата поставщику.

При приемке *термолабильных ЛП* их незамедлительно направляют в места хранения, обеспечивающие требуемые условия (холодильник, холодильная камера).

При приемке *НС, ПВ* их незамедлительно передают в специально оборудованные помещения для хранения (второй / третьей категорий укрепленности) с двумя / одним рубежами охранной сигнализации, внутри которых НС и ПВ помещают в сейфы либо прикрепленные к стене или полу металлические шкафы; термолабильные НС и ПВ — в холодильники или холодильные шкафы.

*ЛС списка «А»* передают в специальные места хранения — обычные помещения хранения (без рубежей охранной сигнализации) с ограничением доступа (на ключ) в сейфы либо закрывающиеся металлические шкафы (прикрепленные к стене и полу).

#### **ТРЕБОВАНИЯ К ХРАНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕКЕ**

Хранение ЛС в аптеке осуществляется в соответствии с требованиями Надлежащей практики хранения ЛС (постановление МЗ Республики Беларусь от 23.10.2020 г. № 88).

Другие НПА, регламентирующие хранение ЛС:

– постановление МЗ Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120 «Об утверждении Надлежащей аптечной практики» (ред. 20.01.2023 г. № 11);

– постановление МЗ Республики Беларусь от 28.12.2004 г. № 51 «Об утверждении Инструкции о порядке приобретения, хранения, реализации и использовании НС и ПВ в медицинских целях» (ред. 17.11.2020 г. № 98);

– постановление МВД Республики Беларусь и МЗ Республики Беларусь от 04.04.2005 г. № 105/9 «Об утверждении Инструкции о требованиях к технической укрепленности и оснащению техническими системами охраны помещений, предназначенных для хранения НС и ПВ».

Хранение ЛС в аптеке осуществляется в помещении / части помещения (зоне), предназначенных для хранения ЛС:

- в аптеках I категории — не менее 2 помещений хранения;
- в аптеках II категории — не менее 2 помещений хранения для аптек, которые осуществляют розничную реализацию ЛС ОЗ и иным организациям;
- в аптеках III, IV и V категорий может быть только зона хранения (не обязательно помещение).

НС, ПВ хранятся в специально оборудованных помещениях для хранения (II–III категорий укреплённости) с двумя / одним рубежом охранной сигнализации, внутри которых НС и ПВ размещают в сейфах либо прикрепленных к стене или полу металлических шкафах (термолабильные НС и ПВ — в холодильниках или холодильных шкафах).

В рабочее время разрешается хранение в объеме однодневной потребности:

- НС и ПВ в виде ФС в помещении аптечного изготовления в сейфе / металлическом шкафу, прикрепленном к стене или полу;
- ПВ в виде ЛП в помещении хранения аптеки и больничной аптеки (то есть в обычном помещении без рубежей охранной сигнализации) в запирающихся шкафах, а термолабильных ПВ в виде ЛФ — в холодильнике / холодильном шкафу на отдельной полке.

Таким образом, НС в виде ЛП даже в рабочее время аптеки хранятся в специально оборудованных помещениях.

НС, ПВ, не подлежащие реализации, хранятся отдельно в этих же специально оборудованных помещениях, но с предупредительной надписью «Запрещены к реализации и использованию».

ЛС списка «А» передают в специальные места хранения (в обычных помещениях хранения, то есть без рубежей охранной сигнализации, но в сейфах либо металлических шкафах, прикрепленных к стене и полу).

ЛС списка «А», не подлежащие реализации, хранятся отдельно с предупредительной надписью «Запрещены к реализации и использованию» в сейфе либо металлическом шкафу, прикрепленном к стене и полу.

Некачественные и фальсифицированные ЛС, ЛС с истекшим сроком годности и другие ЛС, реализация и медицинское применение которых приостановлено, ЛС, изъятые из обращения, возвращенные покупателем, должны храниться отдельно с ограничением доступа и предупредительной надписью «Запрещены к реализации и использованию» в аптеках в закрытом помещении / запирающемся шкафу / в закрытой емкости на отдельной полке шкафа.

В отличие от аптеки, на аптечном складе такие ЛС нельзя хранить в закрытой емкости на отдельной полке.

В каждом помещении (зоне) для хранения ЛС нужно контролировать температуру и относительную влажность воздуха, которые должны регистрироваться не реже 1 раза в сутки в картах (журналах) учета температуры и относительной влажности воздуха. Карты ведутся отдельно на каждое средство измерения и располагаются по месту нахождения средства измерения в текущем и следующем за ним году.

При наличии валидированной автоматизированной электронной системы регистрации температуры и относительной влажности, обеспечивающей сохранность данных в течение 3 лет, допускается не осуществлять регистрацию температуры и относительной влажности в картах.

При хранении термолабильных ЛС должен осуществляться непрерывный контроль температурного режима. В аптеках регистрация температуры в холодильном оборудовании осуществляется не реже 1 раза в сутки, а при хранении в нем термолабильных иммунологических ЛП — не реже 2 раз в сутки. Оборудование (средства измерения) для контроля температуры и относительной влажности воздуха должно быть размещено по результатам анализа температурного картирования в точках наиболее значительного колебания температуры.

В аптеке необходимо иметь минимум 2 холодильника:

1) с режимом 2–8 °С (для ЛП, маркировка которых содержит указание «хранить в холодильнике» — глазные капли «Дексаметазон», РДИ «Мильгамма», лиофилизат для приготовления назальных капель «Лаферон»);

2) с режимом 8–15 °С (для ЛП, маркировка которых содержит указание «хранить в прохладном месте» — мазь «Метилурацил», РДИ «Мидокалм», экстракт жидкий «Ротокан»).

Например, капсулы «Эссенциале Форте Н» необходимо хранить при температуре не выше 21 °С (по инструкции и согласно маркировке упаковки). Значит, хранить такой ЛП без холодильника нельзя, ведь температура воздуха может составить 21,1 °С и больше, а это будет нарушением условий хранения, которое может повлечь за собой изменение качества ЛП. В этом случае ЛП необходимо хранить в холодильнике с режимом 8–15 °С.

Согласно информации, размещенной в Государственном реестре ЛС Республики Беларусь, к термолабильным иммунологическим ЛП можно отнести некоторые ЛП, в том числе: иммуноглобулины («Резонатив», «Графалон»), моноклональные антитела («Актемра», «Б-маб»), вакцины («АДМ-М-Биолек»), ЛС на основе крови/плазмы («Альбумин», «Фибриностаг»).

В холодильниках при хранении в них только неиммунологических термолабильных ЛП можно регистрировать температуру только 1 раз в день (например, 2–8 °С — глазные капли «Дексаметазон», РДИ «Мильгамма»; 8–15 °С — РДИ «Мидокалм», капсулы «Эссенциале форте Н»).

ЛП в витрине размещаются отдельно от других ТАА. При этом биологически активные добавки и конфискованные / обращенные в доход



государства иным способом товары, размещенные в витрине, обозначаются рубриками. В витринах аптеки могут выставляться ЛП, МИ и другие ТАА, имеющиеся в наличии, при этом ЛП выставляются в витринах по фармакотерапевтическим группам. В витринах аптеки могут выставляться ЛП, включенные в безрецептурный перечень, МИ и другие ТАА, не требующие специальных условий хранения.

Требуемые параметры окружающей среды в аптеке установлены постановлением МЗ Республики Беларусь от 01.10.2012 г. № 154 «Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек». Температура воздуха в помещениях хранения ЛС, не требующих особых условий хранения, приемки товара, кабинете администрации и торговом зале должна быть 18–25 °С. Относительная влажность воздуха в помещениях аптек должна быть 30–80 %.

Также действуют специфические санитарно-эпидемиологические требования, утвержденные постановлением СМ Республики Беларусь от 03.03.2020 г. № 130 (в ред. 02.02.2022 г. № 63). Эти требования относятся к содержанию и эксплуатации ОЗ, иных организаций и ИП, которые осуществляют медицинскую деятельность, а также аптек, но не распространяется на аптечные склады. Поскольку аптеки относятся к объектам, осуществляющим работы и услуги, представляющие потенциальную опасность для жизни и здоровья населения, становится обязательным 1 раз в 3 года получать санитарно-гигиеническое заключение Центра гигиены и эпидемиологии. В аптеке должен быть запас чистой спецодежды не менее 1 комплекта на каждого работающего (в постановлении № 154 лишь указана необходимость иметь запас). Хранение спецодежды должно осуществляться отдельно с учетом видов деятельности работников в изолированных секциях шкафов (гардеробных), поэтому спецодежда фармацевтических работников должна храниться отдельно от спецодежды уборщика, укладчика-упаковщика. Стирка спецодежды аптеки должна осуществляться в прачечных. Должен быть отдельный уборочный инвентарь для уборки санузлов, помещений (зоны) обслуживания населения (торгового зала), асептического блока, помещения водоподготовки, обработки аптечной посуды, изготовления ЛС. Хранение в санузле в открытом виде уборочного инвентаря, предназначенного для его уборки, не допускается (нужен отдельный закрытый шкаф в санузле). Официально можно привлекать для уборки помещений и территорий организации, оказывающие услуги по уборке.

# **СИСТЕМА ГОСУДАРСТВЕННЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

## **ИЕРАРХИЯ СИСТЕМЫ ГОСУДАРСТВЕННЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

Система государственных учреждений, обеспечивающих КК ЛС в Республике Беларусь, включает в себя иерархическую структуру, которая по нисходящей вертикали состоит:

- 1) из Президента Республики Беларусь;
- 2) СМ Республики Беларусь;
- 3) МЗ Республики Беларусь;
- 4) ГУ «Государственный фармацевтический надзор в сфере обращения лекарственных средств «Госфармнадзор»;
- 5) УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (УП ЦЭИЗ);
- 6) территориальных аккредитованных испытательных лабораторий;
- 7) лиц, ответственных за введение и функционирование системы обеспечения качества в аптеках (в т. ч. провизоры-аналитики).

Президент Республики Беларусь определяет государственную политику в области обращения ЛС. СМ Республики Беларусь обеспечивает реализацию государственной политики в области обращения ЛС.

### **МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ: ФУНКЦИИ, ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ. КОМИССИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ**

**МЗ Республики Беларусь** реализует государственную политику в сфере обращения ЛС путем:

- выдачи разрешений на проведение КИ ЛП;
- регистрации ЛС;
- лицензирования фармацевтической деятельности;
- организации / проведения инспектирования (фармацевтических инспекций) этапов (процессов) обращения ЛС на соответствие требованиям надлежащих фармацевтических практик;
- организации системы КК ЛС;
- организации системы фармаконадзора;
- организации осуществления государственного фармацевтического надзора за соблюдением проверяемыми субъектами требований законодательства об обращении ЛС, в том числе при промышленном производстве, аптечном изготовлении, реализации, хранении, транспортировке и медицинском применении в ОЗ ЛС;

– приостановления реализации и медицинского применения ЛС или изъятия из обращения некачественных и фальсифицированных ЛС, а также ЛС с установленным неблагоприятным соотношением «польза–риск».

В состав подразделений МЗ Республики Беларусь входят Управление по лицензированию (медицинской деятельности, фармацевтической деятельности, а также деятельности, связанной с оборотом НС, ПВ и их прекурсоров), Управление организации лекарственного обеспечения, Отдел фармацевтической инспекции.

**Управление по лицензированию** осуществляет: 1) разработку проектов НПА, регулирующих вопросы лицензирования; 2) прием документов для проведения оценки соответствия возможностей соискателей лицензии (лицензиатов) лицензионным требованиям и условиям; 3) готовит проекты решений коллегии МЗ Республики Беларусь по вопросам выдачи, отказа в выдаче лицензий, внесения дополнений (изменений), приостановления, возобновления и прекращения действия лицензий, их аннулирования, проекты предписаний об устранении лицензиатом выявленных нарушений; 4) оформление, выдачу бланков лицензий (дубликатов и копий) и ведение реестра лицензий; 5) контроль за соблюдением лицензиатами, имеющими лицензии на медицинскую деятельность, лицензионных требований и условий (проверки и мониторинги).

**Управление организации лекарственного обеспечения** осуществляет координацию работы по: 1) обеспечению ЛС населения и ОЗ Республики Беларусь; 2) контролю легального оборота НС, ПВ; 3) организации взаимодействия с отечественной фармацевтической промышленностью в области производства и обеспечения ЛС населения и ОЗ Республики Беларусь.

**Отдел фармацевтической инспекции** в составе Главного управления контроля медицинской деятельности и обращения ЛС осуществляет: 1) проведение государственной политики в области фармацевтической деятельности; 2) организацию контроля за соблюдением ЮЛ и ИП законодательства Республики Беларусь в сфере обращения ЛС (в том числе НС и ПВ); 3) сертификацию фармацевтических предприятий на соответствие требованиям GMP; 4) определение основных направлений развития и совершенствования государственного надзора и контроля в сфере обращения ЛС и оборота НС, ПВ и их прекурсоров, стандартизации и КК ЛС; 5) разработку проектов НПА в сфере обращения ЛС; 6) проведение работы по присоединению к PIC/S.

При МЗ Республики Беларусь функционирует комиссия по ЛС, при этом комиссия не является структурным подразделением Министерства.

**Комиссия по ЛС** осуществляет деятельность в соответствии с постановлением МЗ от 17.11.2020 г. № 97 «Об утверждении Положения по комиссии по ЛС». Комиссия создается МЗ Республики Беларусь для решения вопросов, связанных с государственной регистрацией (подтвер-

ждением государственной регистрации), условной государственной регистрацией (подтверждением условной государственной регистрацией) ЛП, внесении изменений в регистрационное досье, приостановлением, прекращением действия регистрационных удостоверений (принимает решения в форме рекомендаций). Техническое обеспечение работы комиссии осуществляет УП «ЦЭИЗ». Ранее действовало постановление МЗ Республики Беларусь от 23.04.2015 г. № 56, но сейчас оно отменено.

Комиссия имеет право:

- доступа к документам, составляющим регистрационное досье, с письменного согласия держателя регистрационного удостоверения / заявителя;

- давать рекомендации держателю регистрационного удостоверения / заявителю по устранению замечаний экспертов по результатам проведенного комплекса предварительных технических работ;

- вносить предложения УП «ЦЭИЗ» по вопросам, связанным с проведением комплекса предварительных работ.

Комиссия состоит из персонального состава, включающего не менее 15 членов, обладающих правом голоса, и групп экспертов комиссии. Персональные составы комиссии и групп экспертов комиссии утверждаются приказом МЗ Республики Беларусь и формируются из числа работников МЗ Республики Беларусь и ОЗ, научных организаций, профессорско-преподавательского состава учреждений образования, осуществляющих подготовку, повышение квалификации / переподготовку специалистов с высшим медицинским, фармацевтическим образованием.

Эксперты, включаемые в состав групп экспертов комиссии, осуществляют оценку документов, составляющих регистрационное досье ЛС, с целью подтверждения соответствия ЛС требованиям безопасности, эффективности и качества в рамках комплекса предварительных работ.

Комиссию возглавляет председатель комиссии, а во время его отсутствия — заместитель председателя комиссии. При утверждении персонального состава комиссии из числа ее членов, являющихся работниками УП «ЦЭИЗ», назначаются 2 секретаря комиссии по подготовке материалов к рассмотрению на заседаниях комиссии (один — по результатам клинико-фармакологической экспертизы регистрационного досье, второй — химико-фармацевтической экспертизы).

Члены комиссии:

- лично присутствуют на заседаниях комиссии;
- соблюдают конфиденциальность информации, полученной в ходе работы комиссии;

- незамедлительно в письменной форме уведомляют председателя комиссии о возникновении конфликта интересов / возможности его возникновения в связи с исполнением обязанностей члена комиссии.

Члены комиссии не вправе представлять интересы организаций, с которыми состоят в трудовых отношениях или заключили гражданско-правовые договоры.

Работа комиссии организуется в форме заседаний, которые проводятся по мере необходимости, но не реже 1 раза в 2 месяца. Решение о созыве комиссии принимается председателем комиссии самостоятельно / по предложению не менее  $\frac{1}{3}$  ее членов. По решению председателя комиссии заседания комиссии могут проводиться в заочном режиме / в режиме видеоконференции.

Комиссия правомочна принимать решение при условии присутствия на ее заседании не менее  $\frac{2}{3}$  ее списочного состава. В случае отсутствия необходимого количества членов комиссии для принятия решения на ее заседании председатель комиссии назначает дату нового заседания.

Решения комиссии по каждому вопросу повестки дня заседания принимаются простым большинством голосов путем открытого голосования (если иная форма голосования не была принята на заседании комиссии). При равном количестве голосов принимается решение, за которое проголосовал председательствующий на заседании. Решения комиссии оформляются протоколом заседания комиссии, который подписывается председательствующим на заседании и секретарями.

#### **ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ НАДЗОР В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ «ГОСФАРМНАДЗОР»**

Государственное учреждение «Государственный фармацевтический надзор в сфере обращения лекарственных средств «Госфармнадзор» было создано 1 мая 2020 г. в соответствии с Указом Президента Республики Беларусь от 31.12.2019 г. № 499 «Об обращении ЛС».

Подробные требования по реализации Указа № 499 изложены в постановлении СМ Республики Беларусь от 01.04.2020 г. № 191 «О мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 31 декабря 2019 г. № 499» (ред. 25.03.2022 г. № 175).

Этим же постановлением № 191 утверждается Положение о порядке проведения инспектирования на соответствие GDP ЕАЭС.

Госфармнадзор является **органом государственного фармацевтического надзора** за соблюдением ЮЛ и ИП требований законодательства об обращении ЛС, в том числе в части условий промышленного производства, аптечного изготовления, реализации, хранения, транспортировки и медицинского применения в ОЗ ЛС.

Госфармнадзор находится в подчинении МЗ Республики Беларусь. Учреждение возглавляет директор, назначаемый на должность и осво-

бождаемый от должности Министром здравоохранения. Имущество учреждения находится в республиканской собственности и принадлежит ему на праве оперативного управления. Финансирование расходов на создание и содержание осуществляется за счет целевых отчислений, производимых УП «ЦЭИЗ», РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», Брестским РУП «Фармация», Витебским УП «Фармация», Гомельским УП «Фармация», Гродненским РУП «Фармация», Могилевским РУП «Фармация», РУП «Минская Фармация».

Госфармнадзор включает следующие структурные подразделения:

- Управление контроля и надзора;
- Управление надлежащих фармацевтических практик;
- Отдел обеспечения качества.

Основные *задачи* Госфармнадзора:

1) предотвращение поступления в обращение и своевременное изъятие из обращения некачественных, фальсифицированных ЛС, с истекшим сроком годности;

2) предупреждение, выявление и пресечение нарушений требований законодательства об обращении ЛС.

Госфармнадзор в соответствии с возложенными задачами осуществляет:

1) государственный фармацевтический надзор в отношении ЛС на всех этапах их обращения в форме выборочных, внеплановых проверок, мониторинга и иных мер профилактического и предупредительного характера, мероприятий технического (технологического, поверочного) характера, при котором исследуются:

- помещения, оборудование, средства измерения, транспортные средства, инженерные системы;
- виды работ и услуг, связанных с промышленным производством ЛС, их аптечным изготовлением, отпуском и реализацией;
- качество, эффективность и безопасность ЛС;
- документы, используемые при осуществлении фармацевтической деятельности.

При проведении мероприятий технического (технологического, поверочного) характера в рамках осуществления государственного фармацевтического надзора проводится отбор образцов ЛС на всех этапах их обращения;

2) подготовку программы отбора образцов ЛС, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь, для проведения КК ЛС в аккредитованных испытательных лабораториях. Отбор образцов ЛС осуществляется:

- согласно программе отбора образцов ЛС;

– при наличии информации о несоответствии качества, эффективности и безопасности ЛС требованиям законодательства, в том числе поступившей от иных контролирующих (надзорных) органов Республики Беларусь и стран ЕАЭС, размещенной в сети Интернет, СМИ, полученной из баз данных контролирующего (надзорного) органа;

– при наличии обоснованных обращений государственного органа, иностранного государства, иной организации или физического лица;

3) подготовку проектов документов и их направление в МЗ Республики Беларусь:

– об изъятии некачественных и фальсифицированных ЛС (ранее указанные функции выполняла РКАЛ);

– уведомления о результатах инспектирования и заключения о результатах инспектирования о соответствии GDP и GMP ЕАЭС;

– приостановке / прекращению действия лицензии на фармацевтическую деятельность;

– о рассмотрении процедур по регистрации, оценке, расследованию и рассмотрению поступивших претензий о дефектах качества ЛС;

– о приостановлении регистрационного удостоверения / медицинского применения ЛС;

4) инспектирование промышленного производства ЛС на соответствие требованиям GMP Республики Беларусь, а также требованиям GMP ЕАЭС;

5) инспектирование дистрибьюторов на соответствие требованиям GDP ЕАЭС;

6) выдача сертификата фармацевтического продукта;

7) взаимодействие с республиканскими органами государственного управления, местными исполнительными и распорядительными органами, иными организациями по вопросам, отнесенным к компетенции учреждения;

8) участие в разработке проектов НПА, отнесенным к компетенции;

9) участие в формировании общих подходов к регулированию обращения ЛС в рамках ЕАЭС;

10) рассмотрение обращений ЮЛ и физических лиц, в том числе ИП.

#### **ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗ И ИСПЫТАНИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ: ФУНКЦИИ, ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ И ИХ РОЛЬ В ОБЕСПЕЧЕНИИ КАЧЕСТВА**

УП «ЦЭИЗ» является ведущей организацией в области контроля и обеспечения качества ЛС в Республике Беларусь. В состав центра входят подразделения, в том числе Управление ЛС, Управление МИ, Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория, Лаборатория фармакопейного и фармацевтического анализа (ЛФФА), РКАЛ.

**Управление ЛС** осуществляет:

– организацию и проведение комплекса предварительных технических работ, связанных с государственной регистрацией (подтверждением государственной регистрации) ЛП и ФС, внесением изменений в регистрационные досье (первичная экспертиза документов, составляющих регистрационное досье).

При изменении любого раздела инструкции по медицинскому применению ЛП (листка-вкладыша), нормативного документа по качеству ФС (ЛП) проводят процедуру внесения изменений в регистрационное досье. Например:

- внесение / исключение нового показания / способа применения (введения);

- изменения в фармакологических и клинических разделах,
- введение, исключение / замена в составе ЛП ФС, наполнителя, красителя, ароматизатора, стабилизатора, консерванта, компонентов оболочки таблетки / капсулы;

- изменение тестов (показателей качества), указанных в фармакопейной статье или НД производителя ЛП (ФС), содержащего показатели и методы КК ЛП (ФС);

- изменение срока годности ЛП;
- изменение условий хранения ЛП;
- изменение методов КК ЛП (ФС);
- изменение материала / вида первичной упаковки ЛП (ФС);
- внесение изменений в процесс производства ЛП (ФС);
- внесение изменений в маркировку упаковки / этикетки ЛП (ФС);
- изменение количества доз в упаковке при фасовке ЛП (ФС);
- изменение названия ЛП (ФС);
- при реорганизации / изменении наименования производителя ЛП (ФС);

- изменение производителя (страны производителя) ЛП (ФС);

– ведение Государственного реестра ЛС Республики Беларусь;

– проведение регистрации и экспертизы ЛП в рамках ЕАЭС, а также иных связанных с регистрацией ЛП в рамках ЕАЭС;

– прием и проверку документов для регистрации предельных отпускных цен производителей на ЛС, подготовку и выдачу заявителям выписки из приказа МЗ Республики Беларусь о принятом решении в отношении регистрации предельных отпускных цен, а также ведение Государственного реестра предельных отпускных цен Республики Беларусь;

– выдачу разрешений на ввоз / вывоз ограниченных к перемещению через Государственную границу Республики Беларусь НС, ПВ и их прекурсоров;



– выдачу заключений (разрешительных документов) на ввоз ограниченных к перемещению через Государственную границу Республики Беларусь:

- ЛП (ФС) для проведения государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации), внесения изменений в регистрационные досье;

- ЛП (ФС) для проведения ДКИ, КИ;

- ЛП (ФС) для использования в качестве выставочных образцов;

- ЛП (ФС) поступающих в качестве иностранной безвозмездной помощи;

- ЛП, предназначенных для устранения последствий стихийных бедствий, катастроф, эпидемических заболеваний;

- ЛП для оказания медицинской помощи при проведении международных спортивных мероприятий;

- незарегистрированных ЛП, поступающих для лечения ограниченного контингента пациентов с редко встречающейся патологией (для индивидуального лечения редких / особо тяжелых заболеваний);

– выдачу заключений (разрешительных документов) о согласовании лицензий на ввоз / вывоз на таможенную территорию Таможенного союза НС, ПВ и их прекурсоров, ввоз и вывоз которых на таможенную территорию Таможенного союза допускается на основании лицензий;

– выдачу заключений о том, что ввозимые (ввезенные) товары относятся к ЛС либо сырью и материалам для их изготовления, комплектующим изделиям для их производства, полуфабрикатам к ним.

Таким образом, Управление ЛС занимается вопросами, связанными: 1) с регистрацией ЛС в Республике Беларусь / ЕАЭС; 2) ведением Государственного реестра ЛС Республики Беларусь; 3) разрешениями на ввоз / вывоз ЛС, НС, ПВ.

**Управление МИ** осуществляет:

– организацию и проведение комплекса предварительных технических работ, связанных с проведением экспертиз, инспектирования промышленного производства МИ, испытаний и других исследований, предшествующих государственной регистрации (перерегистрации) МИ, внесению изменений в регистрационное досье на МИ, ранее зарегистрированные в Республике Беларусь;

– организацию и проведение комплекса предварительных технических работ, предшествующих государственной регистрации (подтверждению государственной регистрации) биомедицинских клеточных продуктов, внесению изменений в регистрационное досье на биомедицинские клеточные продукты, ранее зарегистрированные в Республике Беларусь;

– выдачу дубликатов регистрационных удостоверений на МИ;

– сертификацию МИ в рамках Национальной системы подтверждения соответствия Республики Беларусь;

- организацию и проведение работ по мониторингу качества, безопасности и эффективности МИ на территории Республики Беларусь и ЕАЭС;
- организацию работ по выдаче заключений о возможности проведения работ (услуг) по монтажу, наладке, техническому обслуживанию и ремонту МИ.

Таким образом, Управление МИ занимается вопросами, связанными: 1) с регистрацией МИ; 2) регистрацией биомедицинских клеточных продуктов; 3) сертификацией МИ; 4) мониторингом МИ; 4) разрешениями на техобслуживание МИ.

**РКАЛ** осуществляет:

- разработку проектов НПА в пределах компетенции;
- КК ЛС, зарегистрированных в Республике Беларусь;
- химический анализ растворителя (воды очищенной), используемого для аптечного изготовления ЛС;
- приготовление и отпуск аптекам титрованных и рабочих растворов;
- арбитражный КК ЛС по Решению МЗ Республики Беларусь при несогласии ЮЛ с результатами проведенного ранее КК;
- испытания изделий медицинского назначения.

Ранее РКАЛ осуществляла методическое руководство испытательными лабораториями, а также координацию работы с некачественными и фальсифицированными ЛС в Республике Беларусь, однако теперь данные функции выполняет Госфармнадзор.

Таким образом, РКАЛ занимается вопросами, связанными: 1) с рутинным и арбитражным КК; 2) для аптек — химическим анализом растворителя и приготовлением титрованных и рабочих растворов; 3) с испытаниями изделий медицинского назначения. В 2012, 2014, 2018 (2019) гг. успешно прошла инспектирование на предмет предварительной квалификации ВОЗ (это самая высокая аккредитация национального органа по регулированию ЛС / национальной лаборатории по КК ЛС). В 2020 г. РКАЛ прошла аккредитацию на соответствие стандарту ГОСТ ISO/IEC 17025-2019.

**ЛФФА** осуществляет и проводит:

– в рамках комплекса предварительных технических работ, предшествующих государственной регистрации (подтверждению государственной регистрации), а также регистрации в рамках ЕАЭС (перерегистрации), внесению изменений в регистрационное досье:

- специализированную экспертизу соответствующих разделов регистрационного досье (химико-фармацевтическая часть);
- испытания по апробации методик КК ЛП и ФС;
- проведение КК ЛП с использованием заявленных методик при проведении их КИ;
- проверку достоверности воспроизводимости методик КК по адресу производителя ЛП, ФС, осуществляющего КК;

– подготовку к изданию и актуализацию ГФ Республики Беларусь, участие в разработке Фармакопеи ЕАЭС (1 том уже действует с 1 марта 2021 г., 2 том находится в разработке);

– формирование и ведение электронного архива НД по КК ЛС, используемой аккредитованными испытательными лабораториями;

– разработку проектов НПА в рамках компетенции.

Таким образом, ЛФФА занимается вопросами, связанными: 1) с экспертизой химико-фармацевтической части регистрационного досье; 2) апробацией методик КК и проведением КК образцов ЛП для КИ; 3) фармакопеями. В 2017 и 2020 гг. успешно прошла аттестацию на соответствие требованиям Европейского директората по качеству (EDQM) (выдается на 3 года). В 2020 г. прошла аккредитацию на соответствие стандарту ГОСТ ISO/IEC 17025-2019.

**Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория** осуществляет организацию и проведение комплекса работ:

– по специализированной экспертизе регистрационного досье (клинико-фармакологическая часть) на ЛС в рамках их государственной регистрации (подтверждения государственной регистрации), внесения изменений в регистрационное досье, для назначения и проведения КИ ЛП на территории Республики Беларусь;

– специализированной экспертизе регистрационного досье (клинико-фармакологическая часть) на ЛС в рамках их регистрации (приведения регистрационного досье ЛП в соответствии с требованиями ЕАЭС), подтверждению регистрации (перерегистрации), внесению изменений в регистрационное досье в соответствии с требованиями ЕАЭС;

– организации экспертизы документов для назначения КИ ЛП на территории Республики Беларусь;

– инспектированию КИ ЛС на предмет соответствия требованиям Надлежащей клинической практики (GCP ЕАЭС);

– экспертизе документов и инспектированию государственных ОЗ для включения в перечень исследовательских центров, имеющих разрешение МЗ Республики Беларусь на право проведения КИ ЛП;

– организации и проведению аналитического этапа изучения биоэквивалентности ЛП;

– фармаконадзору;

– проверке соответствия рекламы ЛП, методов оказания медицинской помощи, работ / услуг, составляющих медицинскую деятельность, МИ рекламному законодательству перед ее размещением в СМИ.

Таким образом, Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория занимается вопросами, связанными: 1) с экспертизой клинико-фармакологической части регистрационного досье; 2) КИ биоэквивалентности ЛП; 3) фармаконадзором; 4) рекламой.

## **ВЕДУЩИЕ МИРОВЫЕ ОРГАНИЗАЦИИ В ОБЛАСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: ВОЗ, ЕМА, EDQM, FDA, ICH, PIC/S**

**ВОЗ** (World Health Organization, WHO) создана в 7 апреля 1948 г. как одно из специализированных агентств Организации объединённых наций (поэтому 7 апреля — это Всемирный день здоровья). В настоящее время членами ВОЗ являются 194 страны. Работой ВОЗ руководит *секретариат*, состоящий из штаб-квартиры в Женеве и шести региональных бюро (Африка, Америка, Юго-Восточная Азия, Европа, Восточное Средиземноморье, Западная часть Тихого океана). В соответствии с Уставом в функции ВОЗ входит установление международных стандартов в отношении пищевых, лекарственных, биологических и других продуктов. Нормативные документы ВОЗ не являются обязательными, то есть характер их использования (обязательный, рекомендательный и т. п.) определяется на национальном уровне по решению каждого государства-члена ВОЗ (ратифицирует или нет).

Деятельность ВОЗ в области ЛС обеспечивает *Департамент ВОЗ по основным ЛС и политике в области фармацевтической деятельности*. Департамент разрабатывает нормы, стандарты и руководящие принципы по обеспечению качества, включая Международную фармакопею (в настоящее время действует Ph. Int. 2020, 10-е издание), а также занимается разработкой «Перечня ВОЗ основных ЛС для взрослых», «Перечня ВОЗ основных ЛС для детей» и перечня «Международных эталонных химических веществ».

С 1968 г. действует *Программа ВОЗ по международному мониторингу ЛС* (международный фармаконадзор). В рамках Программы была создана независимая некоммерческая организация Центр мониторинга г. Уппсала (УМС, Швеция), которая собирает и оценивает информацию из национальных центров фармаконадзора (в Республике Беларусь — Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория УП «ЦЭИЗ») и ведет международную базу данных Vigibase о нежелательных реакциях ЛС.

С 2004 г. в ВОЗ действует *Программа переквалификации*, разработанная с целью обеспечения населения качественными ЛС, соответствующими единым международным стандартам качества, безопасности и эффективности в борьбе с приоритетными заболеваниями (ВИЧ / СПИДом, туберкулезом и малярией, для решения проблем репродуктивного здоровья). Эта программа предусматривает процедуры оценки фармацевтической продукции, фармацевтических предприятий, организаций, занимающихся поставкой ЛС, а также переквалификацию лабораторий по КК ЛС.

Те ЛС, которые прошли Программу переквалификации, в Республике Беларусь подлежат государственной регистрации по упрощенной процедуре (указ Президента Республики Беларусь от 31.12.2019 г. № 499).

В 1996 г. ВОЗ создала *Межведомственную фармацевтическую координационную группу*, которая координирует деятельность регуляторных органов всех стран, работающих в направлении улучшения доступа и качества ЛС, и формулирует общих подходов и принципов регулирования лекарственного рынка. В 1999 г. ВОЗ было опубликовано руководство под названием «Выдача регистрационных удостоверений ЛП с акцентом на многоисточниковые (генерические) препараты: руководство для органов по регулированию оборота ЛС» (так называемая «Синяя книга»). В 2011 г. вышло 2-е издание «Синей книги», в которой большое внимание уделяется «Надлежащей регуляторной практике».

Под *Надлежащей регуляторной практикой* (НРП) понимают эффективную деятельность национальных уполномоченных органов по регулированию оборота ЛС от разработки до их медицинского применения с использованием современных стратегий менеджмента, предполагающих открытость, гибкость и ответственность. НРП касается систем лицензирования, аккредитации, аттестации, инспектирования, государственной регистрации, КК, фармаконадзора, контроля за рекламой ЛС.

По данным ВОЗ в государствах-членах отмечается потребность в оптимизации использования регуляторных ресурсов путём признания решений, полученных / принятых в других странах. С учётом этого ВОЗ разработала ряд рекомендаций, направленных на сокращение дублирования регистрационных и инспекционных оценок в сфере регулирования оборота ЛС, если эти оценки выполнены в странах с достаточно надёжными регуляторными системами. Рекомендации этого плана основаны на предположении о том, что ЛС, допущенные в оборот такими организациями, отвечают международным требованиям в части безопасности, эффективности и качества. Для использования этих рекомендаций потребовалось выделить категорию референтных, то есть заслуживающих доверия регуляторных систем. Например, в Республике Беларусь те ЛП, которые уже зарегистрированы в странах с «жесткими» регуляторными системами, также подлежат государственной регистрации по упрощенной процедуре (указ Президента Республики Беларусь от 31.12.2019 г. № 499).

Роль ВОЗ как регуляторного органа в мировой системе обеспечения и КК ЛС:

- определение основных принципов и направлений государственного регулирования;
- внедрение законодательных и нормативно-правовых требований к регулированию обращения ЛС;
- определение регуляторных функций и их рациональное распределение между уполномоченными органами и экспертными учреждениями;
- координация деятельности уполномоченных органов и экспертных учреждений, задействованных в выполнении регуляторных функций;

- создание условий для проведения научных исследований, внедрение новых технологий в сфере разработки, исследований, производства ЛС;
- внедрение мероприятий по государственному КК, безопасности, продвижения ЛС и их рекламы;
- развитие процессов гармонизации и международного сотрудничества.

**Европейское агентство по ЛС** (European Medicines Agency, ЕМА, устар. — Европейское медицинское агентство, штаб-квартира — Амстердам) — регуляторный (экспертно-контрольный) орган ЕС, в компетенцию которого входит: 1) допуск на рынок ЛС по централизованной процедуре; 2) разработка рекомендаций по обеспечению качества ЛС для человека и для применения в ветеринарии; 3) координация проведения КИ и системы фармаконадзора; 4) инспектирование промышленного производства и КИ. Различные требования ЕМА размещаются в сборниках или базах данных, название которых содержит «EUDRA» (**E**uropean **U**nion **D**rug **R**egulating **A**uthorities — органы регулирования ЛС Европейского Союза (ЕС)).

ЕМА разрабатывает *EudraLex* — сборник правил, регулирующих обращение ЛС в ЕС (например: том 1 — фармацевтическое законодательство, том 4 — GMP, том 9 — фармаконадзор).

С 2001 г. ЕМА ведет интернет-ресурс *EudraVigilance* (vigilance — бдительность, pharmacovigilance — фармаконадзор), представляющий собой базу данных о побочных реакциях. В 2004 г. начала функционирование база данных *EudraCT* о КИ (clinical trials). В 2007 г. ЕМА создало базу данных *EudraGMDP* субъектов промышленного производства, дистрибьюторов ЛС, сертификатов GMP/GDP. В 2015 г. вступило в силу *соглашение ВОЗ-ЕМА* об обмене определенной закрытой информацией о безопасности, качестве и эффективности ЛС, зарегистрированных / находящихся на регистрации, что позволяет избежать дублирования операций по исследованиям и КК ЛС. Сотрудничество касается данных по фармаконадзору, проведению научных исследований, регистрации, инспекциям промышленного производства и КИ.

**Европейский директорат по качеству ЛС и здравоохранению** (European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, EDQM, Страсбург (Франция)) ответственен за функционирование Технического секретариата Комиссии Европейской фармакопеи (Ph. Eur.). EDQM осуществляет: 1) подготовку, опубликование текстов и распространение Ph. Eur.; 2) экспериментальную проверку текстов в лабораторных условиях; 3) приготовление, обращение и рассылку эталонных веществ; 4) организацию конгрессов и семинаров, связанных с Европейской фармакопеей. С 1 января 2020 г. вступило в действие 10-е издание (Ph. Eur. 10th Edition), в котором всего восемь дополнений (10.1–10.8, вводятся постепенно в течение трех лет).

**FDA** (U.S. Food and Drug Administration, Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и ЛС) — агентство при Министерстве здравоохранения и социальных служб США. Управление занимается КК продуктов питания, пищевых добавок, ЛС, вакцин, отдельных видов медицинских устройств (приборов, предназначенных для поддержания жизнеобеспечения человека и имплантируемых в организм человека), ветеринарных средств, косметических средств, табачных изделий, а также осуществляет контроль за соблюдением законодательства и стандартов в этой области.

Регистрация продукции в FDA является обязательным условием для экспорта на рынок США. Также FDA занимается выдачей разрешений к применению новых ЛС, а после разрешения к применению ЛС ежегодно собирает и анализирует отчеты. В функции FDA входит контроль над деятельностью банков крови. Также FDA разработаны категории риска (классы А-Д) приема ЛС при беременности.

**Международный совет по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов** (International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, ICH, ранее — Conference (конференция)) создана в 1990 г. как организация, объединяющая регуляторные органы 3 регионов (Европы, Японии и США) для обсуждения аспектов регистрации ЛС. Цель ICH: разработка рекомендаций для достижения согласованности в интерпретации и применении требований к регистрации ЛС, тем самым снижая / устраняя дублирование исследований, проведенных в ходе разработки новых ЛС.

В рамках ICH принимают участие страны ЕС, США и Япония по 2 представителя — один от государства, другой от ассоциации:

– ЕМА, Европейская федерация ассоциаций фармацевтической промышленности (EFPIA);

– FDA, Ассоциация фармацевтических разработчиков и производителей Америки (PhRMA);

– Министерство здравоохранения Японии (MHW), Японская ассоциация фармацевтических производителей (JPMA).

С 2016 г. Министерство здравоохранения Канады и Швейцарское агентство терапевтической продукции (Swissmedic) стали постоянными членами ICH.

Руководящий комитет ICH принял систему кодировки для принципов ICH (используется в нумерации документов в составе регистрационного досье). Все рассматриваемые аспекты ЛС сгруппированы в 4 категории, каждой из которых присвоены соответствующие коды:

– **Q** (Quality) — принципы «Качество» — руководства по проведению исследований стабильности, определению примесей и т. д. Например:

ICH Q8 — фармацевтическая разработка, ICH Q9 — управление рисками для качества, ICH Q10 — система фармацевтического качества;

– *S* (Safety) — принципы «Безопасность» — руководства по *in vitro* и *in vivo* ДКИ. Например: ICH S8 — исследования иммуотоксичности ЛС;

– *E* (Efficacy) — принципы «Эффективность» — руководства по КИ. Например: ICH E7 — исследования в особых группах: пожилые;

– *M* (Multidisciplinary) — темы, относящиеся к различным дисциплинам (в том числе общий технический документ). Например: ICH M4S — общий технический документ-безопасность, ICH M4Q — общий технический документ-качество, ICH M4E — общий технический документ-эффективность.

Руководящие принципы и стандарты ICH легли в основу международных, региональных и национальных руководств по обеспечению качества ЛС. Для облегчения международного обмена нормативной информацией ICH разработала стандартизованную медицинскую терминологию **MedDRA**.

**PIC/S** (the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme — схема конвенции о сотрудничестве фармацевтических инспекций) была создана в 1995 г. в качестве дополнения к Конвенции о фармацевтической инспекции (PIC) 1970 г. Цель PIC/S: стандартизация (гармонизация) подходов к инспектированию производственных площадок на соответствие GMP (единые требования НПА, совместное обучение инспекторов) и взаимное признание результатов инспектирования национальными органами стран-участниц PIC/S.

Республика Беларусь намерена присоединиться к PIC/S (это одна из целей, для реализации которых был создан холдинг Белфармпром). В данный момент сертификаты GMP/PICs есть у некоторых белорусских фармацевтических предприятий, в том числе «Фармтехнология» (2012), «Лекфарм» (2014, 2015, производство твердых ЛФ в таблетках), «Белмедпрепараты» (2014, производство лиофилизированных порошков в ампулах), «Реб-Фарма», «Нативита».

### **ХОЛДИНГ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ «БЕЛФАРМПРОМ»**

Белфармпром был создан в соответствии с Указом Президента от 25.07.2017 г. № 258 «О холдинге по производству фармацевтической продукции» (вместо ликвидированного Департамента фармацевтической промышленности).

Управляющей компанией холдинга выступает РУП «Управляющая компания холдинга «Белфармпром». Холдинг защищает и представляет интересы фармацевтических производителей, осуществляет выработку единой политики в области государственных закупок, ценообразования,



производства, маркетинга, рекламы фармацевтической продукции, повышение экспортного потенциала, организацию взаимодействия с государственными органами, бизнес-союзами и бизнес-ассоциациями, учреждениями науки и образования по вопросам проведения и реализации совместных проектов, в том числе по подготовке, переподготовке и повышению квалификации кадров.

По состоянию на июнь 2022 г. холдинг объединяет 28 организаций.

Таблица 7

<b>Холдинг «Белфармпром»</b>				
<b>8</b> организаций-участников			<b>20</b> организаций, заключивших договоры о сотрудничестве	
<b>6</b> фарм. организаций	<b>1</b> научная организация	<b>1</b> производитель МИ	<b>19</b> производителей ЛС	<b>1</b> производитель МИ
РУП «БМП» ОАО «БЗМП» ОАО «НЗМП» ОАО «Экзон» СОАО «Ферейн» УП «МИК»	ГП «НПЦ ЛОТИОС»	ПУП «ФреБор»	РУП «Унитехпром БГУ» ИУП «Мед-Интерпласт» ГП «Академфарм» ЗАО «Фарматех» ЗАО «БелАсептика» ООО «Калина» СП ООО «Фармлэнд» ООО «Падис`С» НП ЗАО «Малкут» ООО «НПК Биотест» ГУ «РНПЦ трансфизиологии и медицинских биотехнологий» ООО «Фортива Мед» ООО «Ламира-Фармакар» ГНУ «Институт БОХ НАН Беларуси» УП «ИНКРАСЛАВ» СООО «ТрайплФарм» ЗАО «ИНТЕГРАФАРМ» ГНУ «Институт ФОХ НАН Беларуси» ОАО «Бобруйский завод биотехнологий»	ООО ЧЕФИ»

Примечание: БЗМП — Борисовский завод медицинских препаратов, БМП — Белмедпрепараты, ГНУ — государственное научное учреждение, МИК — Минскинтеркапс, НЗМП — Несвижский завод медицинских препаратов.

## **КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АККРЕДИТОВАННЫХ ИСПЫТАТЕЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ**

### **ИСПЫТАТЕЛЬНЫЕ ЛАБОРАТОРИИ, АККРЕДИТОВАННЫЕ ДЛЯ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Перечень испытательных лабораторий, аккредитованных в национальной системе аккредитации Республики Беларусь для испытаний ЛС до поступления в реализацию, а также ЛС, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь, установлен постановлением МЗ Республики Беларусь от 01.03.2010 г. № 20 «О проведении КК ЛС до поступления в реализацию, а также ЛС, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь» (в ред. от 30.03.2021 г. № 26).

К испытательным лабораториям, аккредитованным для испытаний ЛС, относятся следующие:

– аналитическая лаборатория ГП «Научно-практический центр ЛОТИОС»;

– 7 территориальных КАЛ (ЛС белорусского и зарубежного производства до поступления в реализацию, экстемпоральные ЛП и вода из аптек первой категории — Брестская областная КАЛ Брестского ТПРУП «Фармация», Витебская областная КАЛ Витебского ТПРУП «Фармация», КАЛ Гомельского ТПРУП «Фармация», КАЛ Гродненского ТПРУП «Фармация», КАЛ ТП РУП «Минская Фармация», Могилевская КАЛ Могилевского ТП РУП «Фармация», КАЛ ТП РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»;

– отдел КК ЛС УЗ «Национальная антидопинговая лаборатория»;

– химико-фармацевтическая лаборатория УЗ «ВГМУ»;

– РКАЛ УП «ЦЭИЗ»;

– лабораторная служба ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии» (для биологических, в том числе иммунологических ЛП);

– лаборатория государственного контроля за качеством компонентов, препаратов крови, кровезаменителей и консервирующих растворов ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий» (для ЛП, полученных путем переработки неклеточной части крови).

### **РОЛЬ И МЕСТО КОНТРОЛЬНО-АНАЛИТИЧЕСКИХ ЛАБОРАТОРИЙ В СИСТЕМЕ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.**

#### **ПОМЕЩЕНИЯ, ПЕРСОНАЛ, ОБОРУДОВАНИЕ ЛАБОРАТОРИЙ**

**Территориальные аккредитованные испытательные лаборатории** (областные КАЛ) являются структурными подразделениями, через которые МЗ Республики Беларусь контролирует качество зарегистрированных ЛС. Методическое руководство их деятельностью осуществляет

Госфармнадзор. Областные КАЛ, в свою очередь, оказывают методическую помощь провизорам-аналитикам аптек первой категории.

**Областные КАЛ** являются структурными подразделениями ТПРУП «Фармация» и выполняют следующие функции:

- рутинный КК ЛС, произведенных фармацевтическими предприятиями Республики Беларусь, а также ЛС зарубежного производства;
- выборочный КК ЛС, изготовленных в аптеках;
- полный химический КК воды очищенной и воды для инъекций, поступающих из аптек первой категории;
- обеспечение аптек реактивами, в том числе титрованными растворами, контроль за их рациональным использованием и хранением, контроль возврата из аптек отходов драгоценных металлов (отходов использования реактивов, содержащих  $\text{AgNO}_3$ );
- участие в комплексных проверках аптек, разработке мероприятий по улучшению фармацевтического порядка, санитарного режима и внутриаптечного КК ЛС (инспектирование аптек специалистами КАЛ);
- методическое руководство по вопросам качества ЛС, организации внутриаптечного КК и технологии аптечного изготовления ЛС, разработка методик анализа многокомпонентных ЛФ.

**Штам** КАЛ включает: административный персонал (заведующий, его заместитель, бухгалтер), основной персонал (4–10 аналитиков (провизоры и химики)) и вспомогательный персонал (уборщики, санитарки-мойщики, водитель). Бухгалтер выполняет расчет стоимости анализов, проведенных в лаборатории, ведет стоимостной учет реактивов. Водитель осуществляет доставку образцов ЛС в лабораторию, реактивов в аптеки.

**Помещения** КАЛ соответствуют тем видам анализа, которые в них проводятся: физико-химическая (определение рН, электропроводности и т. п.); хроматографическая (анализы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии); вытяжная (работа с летучими, пахучими реактивами, органическими растворителями, анализы, проводимые методом тонкослойной хроматографии); помещение для анализа ЛФ по тестам «Распадаемость», «Растворение» и другим фармацевтико-технологическим испытаниям; спектрофотометрическая; помещение для анализа ЛРС (набор сит, водяная баня с обратным холодильником, муфельная печь для определения золы, биндер для определения потери в массе при высушивании); помещения для хранения нормативной документации; помещения с рабочими местами аналитиков, оснащенные компьютерами; лаборантская (приготовление реактивов для их последующего использования аптеками); моечная; помещения для хранения инвентаря; помещения для хранения образцов ЛС списка «А», НС, ПВ; кабинет администрации и комната отдыха персонала.

**Оборудование** КАЛ, как правило, включает рН-метры, кондуктометры, жидкостный хроматограф, приборы для проведения тестов «Распадаемость» и «Растворение», муфельную печь, биндер. Имеются наборы химической посуды, сит, пантонов (для определения оттенков цвета), линейки, хроматографические камеры и др.

## **ПОРЯДОК И ПРОЦЕДУРА АККРЕДИТАЦИИ ИСПЫТАТЕЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРИЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Лаборатория** — организация, выполняющая следующие виды работ (один или более): 1) проведение испытаний; 2) калибровку; 3) отбор образцов. Лаборатории, осуществляющие проведение испытаний, называются **испытательными**.

**Аккредитация** — процедура, посредством которой уполномоченный орган по аккредитации (Белорусский государственный центр аккредитации) официально признает возможность выполнения испытательной лабораторией работ в заявленной области.

В Республике Беларусь аккредитация испытательных лабораторий проводится согласно **ГОСТ ISO/IEC 17025-2019** «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий» (соответствует мировому ISO/IEC 17025:2017).

ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 включает следующие требования:

- общие требования (беспристрастность, конфиденциальность);
- структура лаборатории (должна быть ЮЛ / подразделением ЮЛ; определить и документировать область лабораторной деятельности; юридическая ответственность за свою деятельность);
- ресурсы — персонал, помещения, условия окружающей среды, оборудование (средства измерения, программное обеспечение, эталоны, СО, справочные данные, реактивы, расходные материалы);
- метрологическая прослеживаемость результатов измерений (документированная непрерывная цепь калибровок);
- продукция и услуги, предоставляемые внешними поставщиками — продукция (эталон, оборудование, расходные материалы и СО), услуги (по калибровке, отбору образцов, испытаниям, обслуживанию помещений и оборудования, проверке квалификации, оценке и аудиту);
- требования к процессу — рассмотрение запросов, тендеров и договоров; выбор, верификация и валидация методов; отбор образцов; обращение с объектами испытаний; технические записи оценивание неопределенности измерений; обеспечение достоверности результатов; представление отчетов о результатах; жалобы (претензии); управление несоответствующей работой; управление данными и информацией;

– требования к системе менеджмента (лаборатория должна установить, документировать, внедрить и поддерживать систему менеджмента, которая обеспечивает и демонстрирует постоянное выполнение требований стандарта ISO/IEC 17025 и обеспечивает качество выполненных лабораторией работ).

Применение данного стандарта обеспечивает доверие к результатам испытаний и реализует основной принцип: *испытано единожды — признано везде*. Новый стандарт основан на современных подходах в лабораторном деле — IT-технологиях, процессном и риск-ориентированном менеджменте. Своевременное внедрение ГОСТ ISO/IEC 17025-2019 будет способствовать повышению уровня доверия к деятельности отечественных лабораторий, упрощению процедур признания результатов проводимых ими исследований на региональном и международном уровне, и, как следствие, повышению качества выпускаемой продукции и ее экспортного потенциала.

**Процедура** аккредитации испытательной лаборатории включает: 1) регистрацию, анализ заявки и принятие решения по ней; 2) подготовку к аккредитации; 3) назначение экспертной комиссии и подготовку рабочих документов по аккредитации; 4) анализ документов; 5) оценку технической компетентности лаборатории; 6) принятие решения о предоставлении аккредитации / отказе; 7) оформление, регистрацию и выдачу аттестата аккредитации с указанием области аккредитации.

Комплект документов, которая подает лаборатория на проведение аккредитации: заявка с указанием области аккредитации; положение о лаборатории; паспорт лаборатории; руководство по качеству лаборатории.

**Порядок** аккредитации испытательных лабораторий включает выполнение следующих условий:

- техническая компетентность персонала и наличие практического опыта работы и квалификации;
- высшее образование (высшее фармацевтическое образование — у руководителя лаборатории, осуществляющей испытания ЛС);
- продуманные должностные инструкции для персонала;
- валидация используемых в работе методов и методик;
- исправность, пригодность к применению и качественное обслуживание измерительного оборудования;
- надлежащие производственные условия и окружающая среда;
- грамотный отбор, обработка и транспортировка образцов;
- обеспечение высокого уровня стабильного качества измерений;
- наличие архива нормативной документации;
- наличие необходимого количества средств измерения, химической посуды, СО и т. п.;

– наличие сертификатов качества СО, свидетельств о пригодности средств измерений и испытательного оборудования;

– соответствие помещений установленным требованиям, в том числе требованиям по безопасности, охране здоровья и окружающей среды.

По итогам аккредитации испытательная лаборатория может получить **аттестат аккредитации** (на 5 лет), подтверждающий соответствие лаборатории требованиям стандарта ГОСТ ISO/IEC 17025. После выдачи аттестата аккредитации орган аккредитации (Белорусский государственный центр аккредитации) проводит мероприятия по контролю за выполнением аккредитованным субъектом (испытательной лабораторией) требований по аккредитации — периодическую оценку компетентности (первый раз — не позднее 12 месяцев, последующие — в течение срока действия аттестата аккредитации с интервалом не более 18 месяцев).

### **КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

В соответствии с законом Республики Беларусь от 20.07.2006 г. № 161-З «Об обращении ЛС» (ред. 13.05.2020 г. № 13-З):

**качество ЛС** — совокупность свойств и характеристик ФС, ЛП, обеспечивающая их соответствие целевому назначению для медицинского применения;

**система КК ЛС** — комплекс мероприятий, проводимых при их промышленном производстве, аптечном изготовлении, реализации, хранении, транспортировке, медицинском применении и позволяющих гарантировать качество ЛС, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь;

**нормативный документ по качеству** — документ производителя ЛС, устанавливающий требования к КК ЛС, содержащий показатели качества и описание методов и аналитических методик, используемых при КК ЛС.

**КК ЛС** (а именно ФС и ЛП промышленного производства) осуществляется испытательными лабораториями, аккредитованными в Национальной системе аккредитации Республики Беларусь для испытаний ЛС, с учетом технической оснащенности:

1) до поступления в реализацию ЛС на территорию Республики Беларусь:

– испытательными лабораториями из перечня;

– испытательными лабораториями производителей ЛС Республики Беларусь в отношении ЛС собственного производства (например, «Фарм-лэнд» в своей лаборатории проводит КК своих ЛП перед выпуском);

2) находящихся в обращении ЛС испытательными лабораториями, включенными в перечень.

Требования к КК таких ЛС и перечень лабораторий установлены постановлением МЗ Республики Беларусь от 01.03.2010 г. № 20 «О проведении контроля качества ЛС до поступления в реализацию, а также ЛС, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь» (в ред. 30.03.2021 г. № 26).

**КК ФС** осуществляется путем оценки соответствия показателям качества нормативного документа по качеству и (или) ГФ Республики Беларусь.

**КК ЛП промышленного производства** осуществляется путем оценки соответствия показателям качества нормативного документа по качеству (показатели качества, методы, методики), а также соответствия регистрационному досье по упаковке, маркировке упаковки, инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу), документу, подтверждающему качество серии ЛП (выдается производителем на каждую выпущенную серию ЛП). При выявлении некачественного ЛС (не соответствующего требованиям нормативного документа по качеству) осуществляется инспектирование его промышленного производства на предмет соответствия требованиям GMP.

ЛП, изготовленные в аптеках по рецептам врачей или требованиям (заявкам) ОЗ, подлежат КК в аптеках и испытательных лабораториях. Все 5 видов контроля экстемпоральных ЛП (письменный, органолептический, физический, химический, микробиологический) и перечень соответствующих испытательных лабораторий установлены постановлением МЗ Республики Беларусь от 17.04.2015 г. № 49 «Об утверждении Инструкции о порядке и условиях контроля качества ЛС, изготовленных в аптеках» (в ред. 14.08.2020 г. № 71).

**КК ЛП, изготовленных в аптеках**, осуществляется путем оценки соответствия требованиям фармакопейных статей ГФ Республики Беларусь. При выявлении некачественного ЛП, изготовленного в аптеке, осуществляется инспектирование его аптечного изготовления на предмет соответствия требованиям НАП и фармакопейных статей ГФ Республики Беларусь.

#### **ТРЕБОВАНИЯ К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Качество каждой выпущенной производителем серии ЛС должно быть удостоверено документом, подтверждающим соответствие качества серии требованиям нормативного документа по качеству, то есть каждая серия ЛС сопровождается определенным «сертификатом качества», выданным заводом-производителем и подписанным Уполномоченным лицом данного завода. Далее перед поступлением в реализацию каждую серию ЛС необходимо проверить (провести КК), то есть оценить соответствие

тому же нормативному документу по качеству (проводит испытательная лаборатория). Далее ЛС, которые уже находятся в обращении, снова периодически (как правило, минимум 1 раз в 5 лет) проверяются испытательными лабораториями.

КК подлежат:

1) каждая ввозимая ЮЛ или ИП на территорию Республики Беларусь серия (партия) ЛП зарубежного производства, то есть до поступления в реализацию;

2) каждая выпущенная производителем Республики Беларусь серия (партия) ЛП белорусского производства, то есть до поступления в реализацию;

3) ФС, используемые для аптечного изготовления ЛП;

4) ЛС, включенные в программу отбора образцов ЛС у ЮЛ / ИП, осуществляющих промышленное производство, реализацию и хранение ЛС, то есть контроль находящихся в обращении ЛС (ранее это называлось графиком отбора образцов, теперь — программа отбора образцов);

5) ЛС при осуществлении государственного фармацевтического надзора:

– при установлении нарушений температурного режима и относительной влажности при хранении ЛС в помещениях для хранения / в процессе транспортировки, ставящих под сомнение качество ЛС, на основе проведенного анализа рисков;

– ЛС при подозрении на несоответствие качества в развитии нежелательных реакций / отсутствие терапевтической эффективности;

– ЛС в случае получения письменного сообщения от уполномоченных органов других государств о выявлении на территории этих государств некачественных / фальсифицированных ЛС;

6) ЛС, находящиеся в обращении на территории Республики Беларусь и отобранные в ходе инспектирования на соответствие ГХР в сфере обращения ЛС.

Зарегистрированные ЛС подлежат КК в соответствии с постановлением МЗ Республики Беларусь от 01.03.2010 г. № 20 «О проведении контроля качества ЛС до поступления в реализацию, а также ЛС, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь» (в ред. 30.03.2021 г. № 26).

#### **КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДО ПОСТУПЛЕНИЯ В РЕАЛИЗАЦИЮ**

КК зарегистрированных ЛС до поступления в реализацию проводится путем оценки соответствия:

– нормативному документу по качеству — по всем показателям / по отдельным показателям / по показателям «Описание», «Подлинность»,



«Количественное определение», «Цветность», «Прозрачность», «рН» / только по показателю «Описание» (зависит от ЛС);

– регистрационному досье — по упаковке, маркировке упаковки, инструкции (листочку-вкладышу);

– документу, подтверждающему качество серии (должен сопровождать каждую серию ЛС).

ЛС, проверяемые на соответствие ВСЕМ ПОКАЗАТЕЛЯМ качества нормативного документа по качеству, а также на соответствие регистрационному досье по упаковке, маркировке упаковки, инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу), документу, подтверждающему качество серии ЛС:

– первая серия ЛП, впервые выпущенного производителем Республики Беларусь;

– серия впервые зарегистрированного в Республике Беларусь ЛП зарубежного производства, произведенного на впервые заявленной производственной площадке при первом ввозе на территорию Республики Беларусь (исключения — ЛП для оказания медицинской помощи ограниченному контингенту пациентов / конкретным пациентам, орфанные ЛП, если стоимость образцов для проведения КК превышает \$1000 → их КК осуществляется на соответствие только показателю «Описание» и по упаковке, маркировке, инструкции, документу по качеству серии);

– ФС, используемые для аптечного изготовления ЛП;

– 2 последующие серии ЛП, поставляемые для реализации (в случае признания испытательными лабораториями некачественными предыдущих серий этого ЛП либо на основании письменного сообщения производителя ЛП о выявленном несоответствии показателей его качества).

ЛС, проверяемые по ОТДЕЛЬНЫМ ПОКАЗАТЕЛЯМ качества нормативного документа по качеству, а также на соответствие регистрационному досье по упаковке, маркировке упаковки, инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу), документу, подтверждающему качество серии ЛП:

– «Описание», «Подлинность», «Специфическая активность», «Бактериальные эндотоксины», «Распределение молекул по размеру», «Пирогенность», «Аномальная токсичность», «Специфическая безопасность», «Вирусная безопасность», «Белок», «рН», «Полнота сорбции», «Примеси» — иммунологические ЛП (аллергены, анатоксины, вакцины, иммуноглобулины, интерфероны, сыворотки, токсины) (исключения — ЛП для оказания медицинской помощи конкретным пациентам, орфанные ЛП → их КК осуществляется только показателю «Описание» и по упаковке, маркировке, инструкции, документу по качеству серии);

– «Описание», «Подлинность», «Растворимость», «Активность», «Распределение молекул по размеру», «Активатор прекалликреина»,

«рН», «Бактериальные эндотоксины», «Пирогенность», «Аномальная токсичность», «Стерильность», «Белок», «Состав белка», «Анти-А и Анти-В гемагглютинины», «Анти-Д антитела» — ЛП, полученные из плазмы крови человека (альбумин, факторы свертывания крови, иммуноглобулин человеческого происхождения) (исключения — ЛП для оказания медицинской помощи ограниченному контингенту пациентов / конкретным пациентам, орфанные ЛП → их КК осуществляется только показателю «Описание» и по упаковке, маркировке, инструкции, документу по качеству серии);

– «Описание», «Подлинность», «Активность» («Количественное определение»), «Белок», «Бактериальные эндотоксины», «рН», «Чистота», «Примеси» — биотехнологические ЛП (исключения — ЛП оказания медицинской помощи ограниченному контингенту пациентов / конкретным пациентам, орфанные ЛП → их КК осуществляется только показателю «Описание» и по упаковке, маркировке, инструкции, документу по качеству серии).

ЛС проверяют на соответствие ПОКАЗАТЕЛЯМ «Описание», «Подлинность», «Количественное определение», «Цветность», «Прозрачность», «рН» нормативного документа по качеству в случае принятия МЗ Республики Беларусь решения о приостановлении реализации и медицинского применения ЛП при выявлении его несоответствия регистрационному досье по упаковке, маркировке упаковки, инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу), документу, подтверждающему качество серии ЛП.

ЛС, проверяемые на соответствие ТОЛЬКО ПОКАЗАТЕЛЮ «Описание» нормативного документа по качеству, а также на соответствие регистрационному досье по упаковке, маркировке упаковки, инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу), документу, подтверждающему качество серии ЛП:

– последующие серии (партии) ЛП, ввозимые на территорию Республики Беларусь;

– партии одной и той же серии ЛП, ввезенного одним и тем же ЮЛ согласно договорам (контрактам) с одним и тем же поставщиком, при условии, что КК этой серии ЛП уже осуществлялся.

Последний вариант КК ЛП (только по показателю «Описание») встречается чаще других.

### **КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, НАХОДЯЩИХСЯ В ОБРАЩЕНИИ**

КК находящихся в обращении ЛС подразумевает испытания тех ЛС, которые уже когда-то прошли КК зарегистрированных ЛС и попали в обращение:

– если эти ЛС включены в программу отбора образцов МЗ Республики Беларусь;

– при осуществлении государственного фармацевтического надзора (в том числе при получении информации о развитии нежелательных реакций ЛП при подозрении на несоответствие их качества в развитии нежелательных реакций / отсутствие терапевтической эффективности; в случае установления нарушений температурного режима и относительной влажности при хранении / в процессе транспортировки, ставящих под сомнение качество ЛП; при получении письменного сообщения от уполномоченных органов других государств о выявлении на территории этих государств той же серии (партии) некачественного или фальсифицированного ЛС, находящегося в обращении на территории Республики Беларусь);

– при наличии фактов, создающих угрозу причинения вреда жизни или здоровью населения, выявленных в ходе инспектирования на соответствие GXP в сфере обращения ЛС.

**В программу отбора образцов** включаются:

1) каждая ЛФ и дозировка ЛП, находящегося в обращении, выборочно, не реже 1 раза в 5 лет с учетом анализа рисков;

2) ЛС, КК которых до их поступления в реализацию осуществлялся по отдельным показателям либо только по показателю «Описание»;

3) ЛС, ранее признанные некачественными в течение предыдущих 5 лет;

4) ЛС, по которым получено письменное сообщение от уполномоченных органов других государств о выявлении на территории этих государств серий (партий) некачественного / фальсифицированного ЛС, находящегося в обращении на территории Республики Беларусь, в соответствии с проведенным анализом риска;

5) ФС, используемые производителями Республики Беларусь в производстве ЛП, признанных некачественными, либо ЛП при подозрении на несоответствие их качества в развитии нежелательных реакций / отсутствие терапевтической эффективности, для которых не исключается несоответствие качества ФС.

В программе отбора образцов указываются следующие сведения: 1) наименования ЛС, ЛФ и дозировка; 2) наименование производителей ЛС; 3) наименования испытательных лабораторий, которые будут проводить КК. Программа отбора образцов в течение 3 рабочих дней с даты ее утверждения направляется МЗ Республики Беларусь Госфармнадзору и испытательным лабораториям, включенным в перечень, указанным в программе отбора образцов. Программа отбора образцов размещается на официальных сайтах МЗ Республики Беларусь и Госфармнадзора.

Испытательная лаборатория, включенная в перечень, проводит КК находящихся в обращении:

– ЛП — на соответствие показателям качества нормативного документа по качеству с учетом технической оснащенности, а также на соответствие регистрационному доосье по упаковке, маркировке упаковки, ин-

струкции по медицинскому применению (листка-вкладышу), документу, подтверждающему качество серии ЛП, при этом обязательными показателями качества для проведения испытаний являются показатели «Подлинность», «Количественное определение». Показатели качества нормативного документа по качеству «Примеси» и иные показатели в зависимости от вида ЛФ контролируются испытательной лабораторией с учетом технической возможности и наличия достаточного количества образцов ЛС для проведения испытаний;

– ФС — на соответствие нормативному документу по качеству и (или) ГФ Республики Беларусь.

### **ПРОВЕДЕНИЕ И ДОКУМЕНТАЛЬНОЕ ОФОРМЛЕНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ОТБОРА ОБРАЗЦОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА**

Отбор образцов ЛС для проведения КК ЛС осуществляется в соответствии с требованиями ГФ Республики Беларусь.

Для проведения КК ЛС до поступления в реализацию само ЮЛ представляет образцы ЛС в испытательную лабораторию вместе с необходимыми документами. На основании письменного заявления образцы ЛС отбираются работником испытательной лаборатории на аптечном складе ЮЛ в присутствии представителя или комиссии данного ЮЛ. В случае единовременно ввозимых несколькими ЮЛ партий одной и той же серии ЛП заявление направляет ЮЛ, которым ввезена партия ЛП наибольшего размера.

Для проведения КК находящихся в обращении ЛС образцы отбираются:

– специалистами Госфармнадзора в рамках мероприятий технического (технологического, поверочного) характера;

– специалистами, осуществляющими инспектирование на соответствие GXP в сфере обращения ЛС.

Образцы ЛС отбираются в количестве, достаточном для проведения не менее 2 испытаний в 2 экземплярах. Отбор образцов ЛС оформляется актом отбора образцов ЛС в 2 экземплярах (в случае отбора специалистами, осуществляющими инспектирование на соответствие GXP, оформляют акт в 3 экземплярах).

Для идентификации образцов ЛС каждому образцу присваивается номер. Образцы упаковываются и печатаются для обеспечения контроля первого вскрытия и вместе с актом отбора доставляются в испытательную лабораторию. Один экземпляр отобранных, упакованных, печатанных образцов ЛС хранится у ЮЛ до получения результатов КК от испытательной лаборатории. Отобранные образцы ЛС доставляются в ис-

пытательную лабораторию вместе с актом отбора с соблюдением требуемых условий хранения и транспортировки.

Оценка результатов проведенного КК ЛС испытательной лабораторией проводится по фактическим значениям измеренных показателей качества без учета величин неопределенности измерений. По результатам проведенного КК оформляется протокол испытания серии (партии) ЛС.

По результатам проведенного КК ЛС, не соответствующее требованиям нормативного документа по качеству, признается некачественным.

Испытательная лаборатория после составления протокола испытаний по результатам КК ЛС:

- до поступления в реализацию направляет протокол испытаний ЮЛ в течение 3 рабочих дней, а в случае признания ЛС некачественным или не соответствующим регистрационному досье по упаковке, маркировке упаковки, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладышу), документу, подтверждающему качество серии ЛП, либо фальсифицированным — в срок, не превышающий 24 часов дополнительно в Госфармнадзор;

- находящегося в обращении, направляет протокол испытаний Госфармнадзору и ЮЛ в течение 3 рабочих дней, а в случае признания ЛС некачественным либо фальсифицированным — в срок, не превышающий 24 часов. Один экземпляр протокола испытаний (копия) остается в испытательной лаборатории и находится в течение не менее 5 лет, не считая текущего.

В случае несогласия с результатами проведенного испытательной лабораторией КК ЮЛ имеет право на обжалование в порядке, предусмотренном законодательством.

После проведения КК оставшиеся образцы ЛС хранятся в испытательной лаборатории в течение 3 месяцев, не считая текущего. Остатки образцов ЛП, признанные испытательной лабораторией качественными, могут быть возвращены ЮЛ по их заявлению до истечения 3 месяцев, если:

- ЛП ввезены по результатам проведенных процедур государственных закупок и предназначены для лечения пациентов в ОЗ;

- ЛП предназначены для оказания медицинской помощи ограниченному контингенту пациентов / конкретным пациентам;

- ЛП являются орфанными;

- ЛП предназначены для вакцинации населения.

Остатки образцов ЛС, признанных испытательной лабораторией некачественными, а также остатки образцов ЛС с истекшим сроком годности по истечении 3 месяцев подлежат уничтожению.

## **ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ И ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ В ИСПЫТАТЕЛЬНОЙ ЛАБОРАТОРИИ**

Раз в квартал вода очищенная и вода для инъекций из аптек направляются для полного химического контроля в КАЛ в пластиковых бутылках с указанием аптеки, направившей на анализ.

КК воды проводится согласно частным статьям ГФ Республики Беларусь II т. 2: «Вода очищенная» (С. 309–311), «Вода для инъекций» (С. 305–309).

Воду очищенную проверяют в КАЛ на микробиологическую чистоту, восстанавливающие вещества, электропроводность, нитраты, алюминий, тяжелые металлы, бактериальные эндотоксины.

Воду для инъекций проверяют в КАЛ на микробиологическую чистоту, содержание органического углерода (восстанавливающие вещества), электропроводность, нитраты, алюминий, бактериальные эндотоксины, пирогенность.

Провизоры-аналитики в аптеках проводят только качественный химический анализ воды по показателю «Примеси»: воду очищенную проверяют на хлориды, сульфаты, кальций и магний, а воду для инъекций — хлориды, сульфаты, кальций и магний, восстанавливающие вещества, соли аммония.

### **ПРИГОТОВЛЕНИЕ РЕАКТИВОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ ТИТРОВАННЫХ РАСТВОРОВ, ПО ЗАЯВКАМ-ТРЕБОВАНИЯМ АПТЕК**

КАЛ готовят реактивы, в том числе титрованные растворы, по заявкам-требованиям аптек. Для этого отводится специальное помещение, оснащенное весами, химической посудой и набором штангласов для хранения реактивов и титрованных растворов. Провизор-аналитик лаборатории согласно поступившим заявкам приготавливает реактивы и титрованные растворы согласно ГФ Республики Беларусь в требуемом количестве. В заявке на реактивы указываются наименования реактивов, единицы измерения, затребованное количество и реквизиты аптеки, подписывают провизор-аналитик аптеки и заведующий аптекой. В пустых графах «отпущенное количество» и «дата приготовления» записи ведет провизор-аналитик лаборатории, который отмечает количество отпущенного реактива, дату приготовления и подпись приготовившего. Заявка-требование остается в КАЛ, являясь основанием для учета и списания реактивов.

В заявке на титрованные растворы в графе примечание может быть указан поправочный коэффициент. Согласно ГФ Республики Беларусь концентрация титрованных растворов выражается молярностью ( $x$  моль в 1 л раствора, то есть  $x$  М). Концентрация не должна отличаться от ука-

занной более чем на 10 %. Молярность определяют с точностью до 0,2 %. Срок годности титрованных растворов — 2 месяца.

### **УЧЕТ И ХРАНЕНИЕ РЕАКТИВОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ ТИТРОВАННЫХ РАСТВОРОВ В ЛАБОРАТОРИИ**

Реактивы подлежат списанию в зависимости от формы их учета (3 группы): общего списка, спиртосодержащие, серебросодержащие реактивы. Требования на каждую группу реактивов подшиваются и хранятся в отдельных папках. При оформлении требований на реактивы общего списка их количество указывается цифрой, для спиртосодержащих и серебросодержащих реактивов — цифрой и прописью. Спиртосодержащие реактивы (например, индикаторы) подлежат отдельному учету (спирт этиловый на предметно-количественном учете (ПКУ)). Учет серебросодержащих реактивов (серебра нитрат) тоже ведется отдельно (драгоценный металл), а все отходы после использования и возврата аптеками в лабораторию передаются на дальнейшую регенерацию.

Приготовленные реактивы хранятся в штангласах (для светочувствительных веществ используют штангласы из темного стекла) в шкафах / холодильниках с учетом температурного режима отдельно друг от друга по следующим группам: 1) растворы индикаторов; 2) реактивы для определения цветности, мутности (прозрачности); 3) рабочие реактивы.

На каждой полке, где хранятся реактивы, составляется их список с указанием номера, наименования и концентрации. На этикетке штангласов дублируется номер, название и концентрация, а также ставится дата приготовления, срок хранения, страница ГФ Республики Беларусь, где описан состав и способ приготовления, и подпись приготовившего. Для титрованных растворов дополнительно указывается поправочный коэффициент. Титрованные растворы хранятся отдельно от других реактивов.

Во время комплексных проверок аптек специалистами КАЛ проводится контроль использования и хранения реактивов в аптеках. Для этого проверяется:

1) частота составления заявок (титрованные растворы — 1 раз в месяц, остальные реактивы — 1 раз в 3 месяца);

2) расход реактивов для КК экстемпоральных форм (сверяется количество реактива, отпущенное лабораторией по заявке, с количествами, указанными в журналах регистрации результатов химического контроля с учетом норм естественной убыли реактивов);

3) условия хранения реактивов (температурные режимы и отношение к свету).

## **КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА**

### **ФАРМАКОПЕЙНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА**

Требования к КК ЛФ промышленного производства (таблеток, капсул и т. д.) изложены в фармакопейных статьях ГФ Республики Беларусь II, т. 1 (некоторые — в т. 2) в следующих разделах (то есть общие требования к самой ЛФ):

– 2.9. Фармацевтико-технологические испытания (распадаемость, тест «Растворение», ситовой анализ, сыпучесть, однородность дозированных единиц и т. д.);

– «Общие статьи» (вакцины для медицинского применения, ЛРС и т. д.);

– «Дозированные лекарственные формы» (гранулы, драже, капсулы и т. д.),

а также в нормативном документе по качеству (показатели качества, методы, методики для КК конкретного ЛП).

**ГФ Республики Беларусь** — систематизированный, поддерживаемый в актуальном состоянии сборник общих и частных фармакопейных статей, утверждаемых МЗ Республики Беларусь.

**Фармакопейная статья** — ТНПА, устанавливающий требования к методам КК ЛС и оборудованию, необходимому для проведения испытаний качества ЛС, упаковочным материалам, реактивам, ЛФ, качеству ЛП, ФС, ЛРС, стандартным образцам, вспомогательным веществам.

Универсальные испытания (критерии) на ФС и ЛП будут подробно описаны ниже в теме «Разработка фармакопейных статей и нормативных документов по качеству».

### **СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ (КРИТЕРИИ) ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Помимо универсальных испытаний в отношении отдельных активных фармацевтических субстанций (АФС) и (или) ЛП требуется проведение следующих дополнительных испытаний. Если испытание оказывает влияние на КК серий АФС и (или) ЛП, в спецификацию необходимо включить индивидуальные испытания (критерии). В отдельных случаях (например, после накопления данных об изменениях качества ЛП) может потребоваться проведение иных испытаний.



**Специфические испытания (критерии) для ФС.** Следующие специфические испытания (критерии) применимы ко всем АФС:

а) **физико-химические свойства.** Включают в себя в том числе рН водного раствора, температуру (диапазон температур) плавления и показатель преломления. Методики, используемые для определения указанных свойств, как правило, уникальны и не требуют сложных измерений (например, капиллярный метод определения температуры плавления, рефрактометрия по Аббе). Испытания, выполняемые с целью подтверждения физико-химических свойств, необходимо определять на основании физических и химических свойств АФС и ее целевого назначения;

б) **размер частиц.** Для некоторых АФС, предназначенных для использования в твердых ЛП или суспензиях, размер частиц может оказывать значительное влияние на скорость растворения, биодоступность и (или) стабильность. В таких случаях следует установить критерии приемлемости и проводить испытание по определению размера частиц с использованием соответствующей методики;

в) **полиморфные формы.** Некоторые АФС существуют в разных кристаллических формах, которые различаются по своим физическим свойствам. Полиморфизм может также включать в себя продукты сольватации и гидратации (псевдополиморфы) и аморфные формы. Различия в профиле указанных форм могут в некоторых случаях оказывать влияние на качество и функциональные характеристики ЛП. Если существуют различия с доказанным влиянием на функциональные характеристики ЛП, его биодоступность или стабильность, то в спецификации необходимо указать соответствующее состояние твердого вещества. Физико-химические измерения и методы обычно используются для определения наличия нескольких полиморфных форм (например, точка плавления (включая микроскопию при высокой температуре), инфракрасная спектроскопия (ИК) для веществ в твердом состоянии, порошковая рентгеновская дифракция, методики термического анализа (включая дифференциально-сканирующую калориметрию (ДСК), термогравиметрический анализ (ТГА) и дифференциально-термический анализ (ДТА)), Рамановская спектроскопия, световая микроскопия и спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для веществ в твердом состоянии).

Как правило, очень трудно технически измерить полиморфные изменения в ЛП. В целях контроля функциональных характеристик ЛП, как правило, используются косвенные испытания (например, растворение), а определение содержания полиморфных форм и установление критериев приемлемости для такого испытания следует проводить только в крайнем случае;

г) **испытания для хиральных АФС.** Если АФС представляет собой преимущественно 1 энантиомер, а содержание противоположного энан-

тиомера ниже квалификационных и идентификационных пороговых значений, то противоположный энантиомер не определяется по причине практической сложности определения при его низком уровне содержания. Однако такую примесь в хиральной АФС и соответствующих ей ЛП следует контролировать в соответствии с правилами по изучению примесей в ЛС и установлению требований к ним в спецификациях.

*АФС: примеси.* Контроль противоположного энантиомера хиральных АФС, разработанных в качестве одиночного энантиомера, проводится таким же образом, как и в отношении других примесей. Однако технические ограничения могут препятствовать использованию тех же пределов квантификации количественного содержания или квалификационных пределов. Используя соответствующее обоснование, следует также показать надежность контроля с помощью подходящих испытаний исходного сырья или промежуточной продукции.

*Количественное определение (КО).* В спецификацию должно быть включено испытание на КО АФС, позволяющее селективно устанавливать содержание энантиомеров в АФС. Для выполнения этих условий считается приемлемым использование специфичной для хирального соединения методики КО с соответствующими методами контроля энантиомерной примеси.

*Идентификация.* Для АФС, разработанной в качестве одиночного энантиомера, испытания идентификации должны обеспечивать возможность различать каждый энантиомер и рацемическую смесь энантиомеров. Выделяются 2 случая, при которых АФС, представляющая собой рацемическую смесь, требует проведения испытания идентификации стереоизомеров при проведении испытаний при выпуске (испытания на пригодность) в случае высокой вероятности замещения рацемата энантиомером или оснований для избирательной кристаллизации, которая может привести к непреднамеренному образованию нерацемической смеси.

*ЛП: продукты деградации.* При отсутствии подтверждения того, что в процессе производства ЛФ и ее хранения рацемизация является незначительной, необходимо осуществлять контроль содержания в ЛП второго энантиомера.

*КО.* Если доказано, что в процессе производства ЛФ и ее хранения рацемизация является незначительной, допускается использовать методику КО, неспецифичную в отношении хирального соединения. В иных случаях необходимо использовать методику, специфичную в отношении хирального соединения, или в качестве альтернативы комбинацию неспецифичной методики и валидированной методики контроля содержания противоположного энантиомера.

*Идентификация.* В спецификацию ЛП на момент выпуска, как правило, не включается стереоспецифическое испытание идентификации.

Если при производстве ЛФ и ее хранении рацемизация является незначительной, то стереоспецифичное испытание идентификации целесообразно включить в спецификацию АФС. Если в ЛФ происходит рацемизация, то для подтверждения подлинности используется хиральная методика КО или испытание на энантиомерную примесь в ЛП;

д) **содержание воды**. Данное испытание проводится в случае, если АФС гигроскопична, или влага вызывает ее деградацию, или АФС представляет собой стехиометрический гидрат. Критерии приемлемости могут быть обоснованы с помощью данных об эффектах гидратации или абсорбции влаги. В некоторых случаях достаточно использовать методику определения потери в массе при высушивании, но предпочтительно использовать методику обнаружения, специфичную в отношении воды (например, титрование по методу Фишера);

е) **неорганические примеси**. На основе данных, полученных при разработке, и основываясь на знании процесса производства ЛП, следует определить необходимость включения испытаний и критериев приемлемости на неорганические примеси (например, катализаторы). Методики и критерии приемлемости для сульфатной золы (общей золы) должны соответствовать требованиям Фармакопеи Союза, а при отсутствии в ней соответствующих данных — требованиям фармакопей государств-членов. Прочие неорганические примеси допускается определять с помощью других подходящих методик (например, атомно-абсорбционной спектроскопии);

ж) **микробиологическая чистота**. В спецификации может потребоваться указание общего содержания аэробных микроорганизмов, общего количества дрожжевых и плесневых грибов, а также информации о полном отсутствии определенных видов бактерий, наличие которых в ЛП не допускается (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*). Присутствие микроорганизмов необходимо определить с использованием фармакопейных методик. Разнообразие микробиологических испытаний и критериев приемлемости следует определять на основании свойств АФС, способа производства и предлагаемого применения ЛП. Например, в отношении стерильных АФС целесообразно проведение испытания на стерильность, а испытание на эндотоксины целесообразно проводить с АФС, используемой для приготовления инъекционных форм ЛП.

**Специфические испытания (критерии) для ЛП. Таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, и капсулы.**

К мягким капсулам и гранулам могут быть применимы следующие из описанных испытаний:

а) **растворение**. В спецификацию твердых ЛФ для приема внутрь, как правило, включаются испытания для определения высвобождения АФС из ЛП. В отношении ЛФ с немедленным высвобождением, как пра-

вило, достаточно «одноточечных» измерений. В отношении ЛФ с модифицированным высвобождением необходимо подобрать подходящие условия испытаний и методики отбора проб. Например, в отношении ЛФ с пролонгированным высвобождением отбор проб необходимо осуществлять в нескольких точках, а в отношении ЛФ с отсроченным высвобождением целесообразно проводить двухэтапное испытание (последовательно или параллельно, с использованием различных сред в зависимости от ситуации). В таких случаях при выборе испытаний и установлении критериев приемлемости необходимо принимать во внимание популяцию лиц, которым предназначается ЛП (например, пожилые лица, страдающие ахлоргидрией). В некоторых случаях испытание на растворение допускается заменить испытанием на распадаемость.

Если изменение скорости растворения ЛП с немедленным высвобождением может значительно повлиять на биодоступность, рекомендуется предусмотреть такие условия испытаний, которые смогут выявлять серии с неприемлемой биодоступностью. Если изменения в составе или в параметрах процесса производства ЛП существенно влияют на растворение и такие изменения не контролируются с помощью другого установленного в спецификации метода, то целесообразно предусмотреть условия испытания на растворение, которые позволят распознать подобные изменения.

Если растворение существенно влияет на биодоступность, то необходимо установить критерии приемлемости для испытания на растворение, позволяющие отбраковать серии с неприемлемой биодоступностью. В иных случаях необходимо выбрать такие условия испытания и критерии приемлемости, которые позволят выбрать серии ЛП, пригодные для применения ЛП в медицинских целях.

В отношении ЛП с пролонгированным высвобождением различных составов, проявляющих различную скорость высвобождения, в целях установления критериев приемлемости допускается для их обоснования использовать *in vivo* (*in vitro*) корреляцию при наличии данных о биодоступности у человека таких ЛП. Если данные о биодоступности у человека отсутствуют и невозможно подтвердить, что высвобождение АФС не зависит от условий испытаний *in vitro*, то критерии приемлемости устанавливаются на основании имеющихся результатов испытаний серий. Допустимые отклонения средней скорости высвобождения во всех временных точках не должны превышать  $\pm 10\%$  от заявленного содержания АФС (т. е. общая вариабельность не более  $\pm 20\%$ : требование  $50 \pm 10\%$  означает, что приемлемый диапазон равен 40–60%), если только более широкий диапазон не обоснован исследованием биоэквивалентности;

б) **распадаемость**. В отношении быстрорастворяющихся ЛП (растворение  $> 80\%$  за 15 минут при рН, равном 1,2, 4,0 и 6,8), содержащих хорошо растворимые АФС в физиологическом диапазоне значений рН

(доза растворяется в среде объемом менее 250 мл при рН от 1,2 до 6,8), испытание на растворение допускается заменить испытанием на распадаемость. Проведение испытания на распадаемость наиболее целесообразно, если была установлена взаимосвязь с растворением или было показано, что определение распадаемости подходит лучше, чем испытание на растворение. В таких случаях испытание на растворение может не потребоваться. При выборе испытаний на растворение или распадаемость предполагается, что для подтверждения надежности состава ЛП и производственного процесса будет представлена информация о разработке;

в) **испытания на твердость и (или) истираемость**. Если испытания на твердость и (или) истираемость выполняются в процессе производства ЛП, то эти показатели качества не требуется включать в спецификацию. Если твердость и истираемость оказывают критическое влияние на качество ЛП (например, жевательных таблеток), то в спецификацию необходимо включить соответствующие испытания и критерии приемлемости;

г) **однородность единиц дозирования** (однородность дозирования, определяемая методом вариации масс, и однородность дозирования, определяемая методом однородности содержания АФС в единице дозированной формы). При испытаниях необходимо использовать фармакопейные методики. В спецификацию включают одно из этих испытаний. Если применимо, указанные испытания проводятся в процессе производства ЛП; при этом в спецификацию необходимо включить критерии приемлемости. Если отклонения в массе ЛП превышают пороговое значение, при котором можно определять однородность содержания путем определения отклонения в массе, заявители в ходе разработки должны удостовериться, что гомогенность ЛП является удовлетворительной;

д) **содержание воды**. При необходимости в спецификацию включается испытание на содержание воды. Критерии приемлемости допускается обосновывать данными о влиянии гидратации или абсорбции воды ЛП. В некоторых случаях достаточно использовать методику определения потери в массе при высушивании, но предпочтительнее использовать методику обнаружения, специфичную в отношении воды (например, титрование по методу Фишера);

е) **микробиологическая чистота**. Испытания на микробиологическую чистоту необходимы для подтверждения выполнения Правил НПП и для обеспечения качества ЛП. Такие испытания в отношении ЛП допускается не проводить, если выполняются 2 условия:

- компоненты ЛП подвергаются испытаниям до начала производства;
- в процессе производства ЛП по результатам валидационных исследований отсутствует значительный риск микробной контаминации или пролиферации.

В спецификацию необходимо включить критерии приемлемости для содержания общего количества аэробных микроорганизмов, общего количества дрожжевых и плесневых грибов, а также информацию о полном отсутствии определенных видов бактерий, наличие которых в ЛП не допускается (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*). Микробиологическую чистоту следует определять с помощью подходящих фармакопейных методик, при этом частота отбора проб или временные точки производственного процесса должны быть обоснованы данными и накопленным опытом. При выборе вида испытаний на микробиологическую чистоту и критериев приемлемости следует учитывать природу АФС, способ производства и назначение ЛП. При должном научном обосновании в отношении жидких ЛФ для приема внутрь допускается не проводить испытания на микробиологическую чистоту.

**Жидкие ЛФ для приема внутрь.** Для жидких ЛФ для приема внутрь и порошков, предназначенных для приготовления жидких ЛФ для приема внутрь, применяются следующие испытания:

а) **однородность единиц дозирования.** Понятие включает в себя как однородность дозирования, определяемую методом вариации масс, так и однородность дозирования, определяемую методом однородности содержания АФС в ЛП. При испытаниях необходимо использовать фармакопейные методики. В спецификацию, как правило, включают одно из этих испытаний, но не оба одновременно. Если применимо, указанные испытания проводятся в процессе производства ЛП, при этом в спецификацию необходимо включить критерии приемлемости. Это правило распространяется на ЛС как в однодозовых, так и в многодозовых упаковках. Если отклонения в массе ЛП превышают пороговое значение, при котором можно определять однородность содержания путем определения отклонения в массе, заявители в ходе разработки должны удостовериться, что гомогенность ЛП удовлетворительна.

*Единица дозирования* — это доза, применяемая пациентом за 1 прием. Если фактически применяемая пациентом доза контролируется, ее можно определить напрямую или с помощью расчета: путем деления общей измеренной массы или объема ЛП на предполагаемое число доз. Если устройство для дозирования (например, медицинская пипетка или пробка-капельница для флаконов) является составной частью упаковки, то в целях определения дозы необходимо использовать это устройство. В противном случае необходимо использовать стандартные единицы измерения объема. Выбор дозирующего устройства определяют в ходе разработки. Для порошков, предназначенных для растворения, как правило, считается приемлемым испытание на однородность массы;

б) **pH**. Если применимо, необходимо представить критерии приемлемости относительно диапазона pH и обоснования его выбора;

в) **микробиологическая чистота**. Испытания на микробиологическую чистоту необходимы для подтверждения выполнения Правил НПП и для обеспечения качества ЛП. Такие испытания в отношении ЛП допускаются не проводить, если выполняются 2 условия:

- компоненты ЛП подвергаются испытаниям до начала производства;
- в процессе производства ЛП по результатам валидационных исследований отсутствует значительный риск микробной контаминации или пролиферации.

В спецификации необходимо указать критерии приемлемости для содержания общего количества аэробных микроорганизмов, общего количества дрожжевых и плесневых грибов, а также информацию о полном отсутствии определенных видов бактерий, наличие которых в ЛП не допускается (например, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*). Микробиологическую чистоту следует определять с помощью подходящих фармакопейных методик, при этом частота отбора проб или временные точки производственного процесса должны быть обоснованы данными и накопленным опытом. При выборе вида испытаний на микробиологическую чистоту и критериев приемлемости следует учитывать природу АФС, способ производства и назначение ЛП. При должном научном обосновании в отношении жидких ЛФ для приема внутрь допускается не проводить испытания на микробиологическую чистоту;

г) **содержание антимикробного консерванта**. В отношении жидких ЛФ для приема внутрь, требующих добавления антимикробного консерванта, необходимо установить критерии приемлемости относительно его содержания. При выборе критериев приемлемости содержания антимикробного консерванта следует руководствоваться количеством антимикробного консерванта, необходимым для поддержания микробиологической чистоты ЛП на всех этапах его применения и в течение всего срока годности (хранения). Необходимо, используя фармакопейные методики, доказать эффективность антимикробного консерванта в отношении задержки роста микроорганизмов при самой низкой указанной в спецификации концентрации. Испытание на содержание антимикробного консерванта, как правило, необходимо проводить при выпуске серии. В некоторых случаях взамен испытания на момент выпуска может быть достаточно проведения испытания в процессе производства ЛП. В случае если испытание на содержание антимикробного консерванта является внутрипроизводственным, его критерии приемлемости также необходимо включить в спецификацию. Несмотря на то, что химическое испытание на содержание антимикробного консерванта является стандартным показателем,

включаемым в спецификацию, в ходе разработки, масштабирования и на протяжении срока годности (хранения);

д) **содержание антиоксидантов.** Испытание на содержание антиоксидантов необходимо проводить при выпуске серии. При определенных обстоятельствах на основании данных по разработке ЛП и результатов испытания стабильности допускается не проводить испытание на конец срока годности (хранения), а взамен испытания при выпуске провести испытание в процессе производства ЛП (при наличии соответствующего обоснования). Если испытание на содержание антиоксидантов проводится в процессе производства ЛП, то критерии приемлемости необходимо включить в спецификацию. Если испытание на содержание антиоксидантов проводят исключительно при выпуске, то при внесении изменений в технологический процесс или систему упаковки (укупорки) для применения такого подхода следует провести повторное испытание;

е) **экстрагируемые вещества.** Если данные, полученные в ходе разработки и испытаний стабильности АФС и (или) ЛП, свидетельствуют о том, что содержание экстрагируемых из системы упаковки (укупорки) веществ постоянно ниже уровней содержания, которые являются приемлемыми и безопасными, то допускается исключить испытание на их содержание из спецификации. При внесении изменений в систему упаковки (укупорки) или в состав ЛП этот подход необходимо пересмотреть. Если данные свидетельствуют о необходимости проведения испытаний и включения критериев приемлемости для веществ, экстрагируемых из компонентов системы упаковки (укупорки) (например, из резиновых пробок, прокладок в колпачке, пластиковых флаконов и т. д.), то в отношении ЛП, первичная упаковка которых изготовлена не из стекла или помещенных в стеклянные флаконы с укупорочными элементами, изготовленными не из стекла, целесообразно проведение испытаний на экстрагируемые вещества и установление критериев приемлемости для этих испытаний. Необходимо перечислить компоненты системы упаковки (укупорки) и представить данные по этим компонентам, начиная с наиболее ранней стадии разработки;

ж) **содержание спирта.** Содержание спирта определяют методом прямого КО или расчетным методом;

з) **растворение.** В отношении суспензий для приема внутрь и сухих порошкообразных ЛП, подлежащих ресуспендированию, в дополнение к описанным выше показателям качества в спецификацию целесообразно включать (например, в отношении нерастворимых АФС) испытание на растворение и критерии приемлемости. Испытание на растворение следует проводить при выпуске серии. При наличии обоснований, полученных в ходе разработки ЛП, испытание может проводиться в процессе производства ЛП. Приборы для проведения испытания, и условия испытания



должны быть фармакопейными, в противном случае необходимо представить соответствующее обоснование. Методики растворения с использованием фармакопейных или нефармакопейных условий и приборов необходимо валидировать.

В отношении ЛФ с немедленным высвобождением, как правило, достаточно «одноточечных» определений. В отношении ЛФ с модифицированным высвобождением отбор проб необходимо осуществлять во множестве точек через соответствующие временные интервалы. Критерии приемлемости необходимо устанавливать на основании наблюдаемого интервала отклонений; при этом следует учитывать профили растворения серий, оказавшихся по результатам исследования *in vivo* приемлемыми. При выборе между испытанием на растворение и испытанием на распределение частиц по размеру необходимо принимать во внимание данные, полученные в ходе разработки;

и) **распределение частиц по размеру**. В спецификацию целесообразно включить количественные критерии приемлемости и методики определения размера частиц. При выборе между испытанием на растворение и испытанием на распределение частиц по размеру необходимо принимать во внимание данные, полученные в ходе разработки. Испытание на распределение частиц по размеру следует осуществлять при выпуске. При наличии обоснований в виде данных, полученных в ходе разработки ЛП, испытание может быть проведено в процессе производства ЛП. Если в ходе разработки доказано, что ЛП постоянно характеризуется быстрым высвобождением АФС, то допускается рассмотреть возможность исключения испытания на распределение размера частиц по размеру из спецификации.

При наличии обоснований испытание на растворение допускается заменить испытанием распределения частиц по размеру. Критерии приемлемости должны включать распределение частиц по размеру, которое выражают как процент частиц, имеющих размер в данном диапазоне, от общего числа частиц. Необходимо четко установить предельные значения для среднего, верхнего и (или) нижнего размера частиц.

Критерии приемлемости необходимо устанавливать на основании наблюдаемого диапазона отклонений. При этом следует учитывать профили растворения серий, оказавшихся по результатам исследования *in vivo* приемлемыми, а также предполагаемое применение ЛП. В ходе разработки необходимо изучить возможность увеличения размеров частиц. Результаты указанных исследований следует учитывать при выборе критериев приемлемости;

к) **ресуспендируемость**. В отношении суспензий, характеризующихся оседанием частиц дисперсной фазы при хранении (седиментацией), целесообразно установить критерии приемлемости в отношении ресуспен-

дируемости. Подходящей методикой может служить взбалтывание. В спецификации указывается методика проведения испытания (механическим или ручным способом). Следует четко установить время, необходимое для ресуспендирования при использовании указанной методики. Для обоснования возможности проведения выборочных испытаний серий или исключения данного показателя из спецификации может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки ЛП;

л) **реологические свойства**. Для относительно вязких растворов и суспензий в спецификацию целесообразно включить испытания реологических свойств (вязкость, удельную плотность). Необходимо указать методику испытания и критерии приемлемости. Для обоснования возможности проведения выборочных испытаний серий или исключения данного показателя из спецификации достаточно данных, полученных в ходе разработки ЛП;

м) **время восстановления**. Для сухих порошкообразных ЛП, предназначенных для разведения перед применением, необходимо указать критерии приемлемости относительно времени восстановления. Необходимо обосновать выбор растворителя. Для обоснования возможности проведения выборочных испытаний серий или исключения данного показателя из спецификации достаточно данных, полученных в ходе разработки ЛП;

н) **содержание воды**. В отношении ЛП для приема внутрь, предназначенных для разведения, если применимо, необходимо указать методику и критерий приемлемости содержания воды. Если в ходе разработки ЛП влияние абсорбированной влаги и гидратной воды хорошо охарактеризовано, то достаточным считается проведение испытания на потерю в массе при высушивании. Следует использовать методику обнаружения, специфичную для воды (например, титрование по методу Фишера).

**ЛП для парентерального применения**. Для парентеральных ЛП применяются следующие испытания:

а) **однородность единиц дозирования**. В отношении порошков для восстановления, не содержащих других добавленных активных и вспомогательных веществ, а также для многокомпонентных порошков для восстановления, полученных из истинных растворов, лиофилизированных в конечном контейнере, считается приемлемым испытание на однородность массы;

б) **pH**. Если применимо, необходимо представить критерии приемлемости по pH и обосновать предлагаемый диапазон;

в) **стерильность**. Для всех парентеральных ЛП необходимо включить методику испытания и критерий приемлемости для оценки стерильности. Если данные, полученные в ходе разработки и валидации, обосновывают выпуск по параметрам, такой подход допускается предложить в отношении ЛП, подвергающихся терминальной (заключительной) стерилизации;

г) **бактериальные эндотоксины (пирогены)**. В спецификацию необходимо включить методику испытания и критерий приемлемости в отношении бактериальных эндотоксинов, применяя методику с использованием лизата амебоцитов мечехвоста (ЛАЛ-тест). При наличии обоснований испытание на эндотоксины допускается заменить испытанием на пирогенность;

д) **механические включения**. Для парентеральных ЛП необходимо предусмотреть надлежащие критерии приемлемости в отношении механических включений. К ним относятся критерии приемлемости для видимых частиц, прозрачности раствора и при необходимости — для невидимых частиц;

е) **содержание воды**. Для неводных парентеральных ЛП и парентеральных ЛП, требующих восстановления, следует указать аналитическую методику и критерий приемлемости относительно содержания воды;

ж) **содержание антимикробного консерванта**;

з) **содержание антиоксидантов (антиоксидантных консервантов)**;

и) **экстрагируемые вещества**;

к) **испытание функциональных характеристик систем доставки**.

Парентеральные ЛФ, упакованные в предварительно заполненные шприцы, картриджи-аутоинжекторы или их эквиваленты, необходимо подвергать испытаниям с соответствующими критериями приемлемости в отношении функциональных характеристик системы доставки. К ним относятся контроль проходимости иглы, давление и герметичность укупорки (утечка) и (или) такие параметры, как усилие для снятия винтового колпачка, усилие для перемещения поршня и усилие для приведения в действие инжектора. При определенных обстоятельствах указанные испытания могут быть проведены в процессе производства ЛП. Для обоснования возможности проведения выборочных испытаний серий или исключения некоторых или всех характеристик из спецификации достаточно данных, полученных в ходе разработки ЛП;

л) **осмолярность**. Если на этикетке ЛП указывается его тоничность, необходимо осуществлять надлежащий контроль осмолярности. Для обоснования проведения этого испытания в процессе производства ЛП, выборочных испытаний серий или определения этого показателя расчетным методом может быть достаточно данных, полученных в ходе разработки ЛП и при валидации;

м) **распределение частиц по размеру**;

н) **ресуспендируемость**;

о) **время восстановления**.

## **ПРАВИЛА ОТБОРА ПРОБ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОСОБЕННОСТИ ОТБОРА ПРОБ ИСХОДНОГО СЫРЬЯ, ПРОМЕЖУТОЧНОЙ, НЕРАСФАСОВАННОЙ И ГОТОВОЙ ПРОДУКЦИИ**

Отбор проб проводится согласно ГФ Республики Беларусь, т. 1, раздел 1.7.

**Отбор проб** — действия по изъятию проб сырья, материалов, полупродуктов, промежуточной и готовой продукции для исследования их качества.

**Проба** — количество штучной продукции, отобранное из контролируемой серии (партии) для принятия решения и состоящее из нескольких точечных проб.

**Объединенная проба** — проба продукции, состоящая из нескольких точечных проб, отобранных из контролируемой партии.

**Точечная проба** — количество продукции, взятое за один раз из одного места серии (партии) одновременно.

**Образец продукции** — единица конкретной продукции, используемая в качестве представителя этой продукции при исследовании, контроле и оценке.

**Выборка** — количество штучной продукции, отобранной из контролируемой серии (партии).

**Объем выборки** — число выборочных единиц в выборке.

**Процедура отбора проб** включает:

- план или схему отбора проб;
- место и время отбора проб;
- извлечение и подготовку проб продукции для испытаний;
- объем и тип отбора проб;
- параметры окружающей среды при отборе проб.

Все оборудование, используемое для отбора проб и измерительное оборудование для проведения испытаний, связанных с отбором проб, должно удовлетворять требованиям нормативной документации или процедуре отбора проб и работать в соответствии с данной процедурой или инструкциями (эксплуатационной документацией) на оборудование. Измерительное оборудование должно пройти в установленном порядке поверку или аттестацию.

Персонал, выполняющий отбор проб, должен владеть процедурой отбора.

Документация по процедуре отбора проб должна находиться в местах отбора проб и быть доступной для персонала.

Пробы, прошедшие отбор, должны соответствующим образом идентифицироваться с использованием единой маркировки и оформляться актом отбора, включающим дату, время и место отбора, условия окружаю-

щей среды при отборе, ФИО лица, проводившего отбор, и другую необходимую информацию.

Если поставка сырья или готовой продукции состоит из нескольких серий (партий), то каждую серию (партию) необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб и проведения испытаний. Во избежание ошибок при отборе проб не допускается отбор проб одновременно от двух и более наименований, двух и более серий (партий) сырья или готовой продукции. К отбору от следующей серии (партии) поступившего сырья или готовой продукции можно приступить только после выполнения всей процедуры отбора от предыдущей серии (партии).

Отбор проб следует производить только из неповрежденных укупоренных и упакованных согласно нормативной документации упаковочных единиц.

**Упаковочная единица** — упаковка, содержащая установленное количество продукции.

Отбор проб для нефасованной продукции (ангро, или bulk-product) должен осуществляться в стерильные контейнеры. До или после проведения испытаний пробы должны храниться в отдельном помещении. Условия в помещении должны обеспечивать сохранность проб в течение всего срока хранения.

Перед отбором проб необходимо произвести внешний осмотр упаковочной тары (ящики, коробка, барабаны, бутылки и т. д.), определить ее количество, целостность, наличие и правильность маркировки и оформление сопроводительной документации, а также соответствие тары и упаковки требованиям спецификации.

Количество упаковочных единиц, отобранных для отбора, рассчитывают по формуле:

$$0,4 \times \sqrt{n},$$

где  $n$  — общее количество упаковочных единиц одной серии (партии).

Количество вскрытых упаковочных единиц: не менее 3 и не более 30.

Для проведения испытаний ЛС проводят **многоступенчатый отбор проб**. При многоступенчатом отборе пробу образуют по ступеням и продукцию в каждой ступени отбирают случайным образом в пропорциональных количествах из единиц, отобранных в предыдущей ступени. Число ступеней определяется видом упаковки:

– **I ступень** — отбор единиц упаковочной тары (ящиков, коробок, мешков);

– **II ступень** — отбор упаковочных единиц, находящихся в упаковочной таре (пакетов, флаконов, банок, бутылок, рулонов);

– **III ступень** — отбор продукции в первичной упаковке (ампул, флаконов, туб, контурных упаковок).

При отборе проб необходимо принимать меры предосторожности и требования безопасности с учетом токсичности, взрывчатости, огнеопасности, гигроскопичности и других свойств сырья, а также меры, направленные на предохранение проб (образцов) от повреждения и загрязнения во время работы с ними, к их упаковке, транспортировке, складированию и хранению с учетом требований и методов последующих испытаний.

При отборе проб ЛС списка «А», НС, ПВ следует руководствоваться правилами, инструкциями и положениями, утвержденными компетентным уполномоченным органом, и частными статьями на эти ЛС.

При отборе проб запрещается принимать пищу, пить, курить, а также хранить еду, средства для курения в специальной одежде или месте отбора проб. Персонал, занятый отбором проб, должен строго соблюдать инструкции, регламентирующие состояние здоровья и требования личной гигиены, носить специальную обувь.

**Проба из исходного сырья, промежуточной и нефасованной продукции** должна представлять собой объединенные точечные пробы, взятые примерно в равных количествах.

Отбор точечных проб (объединенная проба) производят из верхнего, среднего и нижнего слоев каждой упаковочной единицы, убедиться в однородности сыпучих, вязких и гетерогенных средств.

При отборе проб сыпучих и вязких ЛП, ФС и вспомогательных веществ для предотвращения перекрестной контаминации точечные пробы отбирают чистыми и стерильными пробоотборниками, изготовленными из материала, не реагирующего с данным сырьем. Детали пробоотборников, контактирующие с сырьем, должны быть обработаны специальными антисептиками. В случае если перемешивание жидкости затруднено (большие емкости), точечные пробы отбирают без перемешивания из разных слоев.

**Отбор проб готовых ЛП** должен производиться из ненарушенных заводских упаковочных единиц.

Отбор проб ЛП для инъекций и глазных ЛП на отсутствие в них механических включений должен производиться согласно соответствующей документации, утвержденной компетентным уполномоченным органом.

Отбор проб аэрозолей проводят в соответствии с требованиями частных статей.

## **ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

Общие требования к методам фармакогнозии при анализе ЛРС изложены в разделе 2.8 ГФ Республики Беларусь II, т. 1. Набор испытаний для фитопрепаратов зависит от используемого для их получения ЛРС и ЛФ.

**ЛРС и ЛС из него** (измельченное или цельное расфасованное сырье, сборы, брикеты, фильтр-пакеты и другие): Состав (для сборов), Подлинность (Идентификация), Внешние признаки, Микроскопия, Качественные реакции, Тонкослойная хроматография, Распадаемость (для брикетов), Масса содержимого упаковки, Числовые показатели (потеря в массе при высушивании; вода; коэффициент набухания; зола общая; зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте), Измельченность, Допустимые примеси (частицы сырья, изменившие окраску; посторонние части растения, органические примеси, минеральные примеси), Экстрактивные вещества, Остаточное количество пестицидов, Токсичные элементы, Микробиологическая чистота, Содержание радионуклидов, Количественное определение (содержание фармакологически активных веществ или биологическая активность).

**Настойки:** Состав, Описание (Свойства), Подлинность (Идентификация), Относительная плотность, Содержание этанола, Содержание метанола и пропанола-2, Сухой остаток, Тяжелые металлы, Сопутствующие примеси, Количественное определение, Микробиологическая чистота, Определение массы или объема содержимого контейнера.

**Экстракты:** Состав, Описание (Свойства), Подлинность (Идентификация), Относительная плотность, Содержание этанола, Содержание метанола и пропанола-2, Сухой остаток, Вода, Потеря в массе при высушивании, Сопутствующие примеси, Тяжелые металлы, Микробиологическая чистота, Количественное определение, Определение массы или объема содержимого контейнера.

#### **МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ И КОНТРОЛЬ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Методические подходы к определению микробиологической чистоты ЛС описаны в статье 2.6.12 ГФ Республики Беларусь II, т. 1.

Данные испытания предназначены для **КО мезофильных бактерий и грибов**, способных расти в *аэробных* условиях, то есть неспецифических микроорганизмов, в виде КОЕ (колониеобразующих единиц) в 1 г или 1 мл испытуемого продукта. Для роста аэробных бактерий используют питательную среду на основе гидролизата казеина и соевых бобов, для роста грибов — декстрозный агар Сабуро. Испытания предназначены для определения соответствия требованиям спецификации по микробиологической чистоте как ФС, так и ЛП. Методы не применимы к продуктам, содержащим живые микроорганизмы в качестве активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Альтернативные микробиологические методики, включая автоматические методы, могут использоваться в том случае, если доказана их эквивалентность фармакопейным методикам.

Выполняют испытания в условиях, позволяющих избежать случайную контаминацию испытуемого продукта. Меры предосторожности, предпринимаемые для предотвращения контаминации, не должны влиять ни на один из микроорганизмов, обнаруживаемых в ходе испытания.

Если испытуемый продукт обладает антимикробным действием, оно должно быть подходящим образом нейтрализовано. Если для этой цели используют инактиваторы, должна быть продемонстрирована их эффективность и нетоксичность в отношении микроорганизмов.

Если для приготовления образца используются поверхностно-активные вещества, должна быть продемонстрирована их нетоксичность и их совместимость с применяемыми инактиваторами.

Суммарное количество жизнеспособных аэробов определяют *методом мембранной фильтрации* или *методом чашечного подсчета* в соответствии с указаниями частной статьи. *Метод наиболее вероятного числа* является наименее точным методом микробиологических подсчетов, однако может оказаться наиболее подходящим для продуктов с очень низкой бионагрузкой. Выбор метода основывается на природе продукта и требуемом пределе содержания микроорганизмов.

Перед проведением испытания конкретной ФС / ЛП проверяют ростовые свойства сред, пригодность метода подсчета и проводят отрицательные контроли.

Используют стабильные стандартизованные суспензии тест-штаммов. Проверяют ростовые свойства сред с их использованием. Инокулируют порции / чашки с бульоном / агаризованной средой на основе гидролизата казеина и соевых бобов небольшим количеством (не более 100 КОЕ) микроорганизмов. Инокулируют чашки с декстрозным агаром Сабуро небольшим количеством (не более 100 КОЕ) микроорганизмов. Рост, обнаруживаемый на твердой среде, не должен отличаться от значения, найденного для стандартизованного инокулята, более чем в 2 раза. Жидкая среда пригодна, если обнаруживается отчетливо заметный рост микроорганизмов.

Способ приготовления образца зависит от физических свойств испытуемого продукта.

*Водорастворимые* продукты растворяют / разводят 1 : 1 в забуференном растворе NaCl и пептона pH 7,0, в фосфатном буфере pH 7,2 или в бульоне на основе гидролизата казеина и соевых бобов.

*Нерастворимые* в воде продукты, не относящиеся к жирам, суспендируют 1 : 10 в забуференном растворе NaCl и пептона pH 7,0 в фосфатном буфере pH 7,2 или в бульоне на основе гидролизата казеина и соевых бобов. Для получения суспензии плохо смачиваемых веществ может быть добавлено поверхностно-активное вещество (ПАВ) (например, полисорбат 80).

*Жиры* растворяют в изопропилмиристе, стерилизованном с помощью фильтрации, или смешивают с минимальным необходимым количе-



ством стерильного ПАВ (полисорбата 80), нагретого при необходимости до температуры не выше 40 °С. Прибавляют предварительно подогретый до нужной температуры выбранный разбавитель до получения разведения 1 : 10 (образуется эмульсия).

Жидкости / твердые вещества в форме *аэрозоля* асептически переносят на мембранный фильтр / в стерильный контейнер для дальнейшего отбора проб.

С *трансдермальных пластырей* удаляют защитное покрытие и помещают их в стерильные пластмассовые / стеклянные лотки клейкой поверхностью вверх. Клейкую поверхность накрывают стерильным пористым материалом (марлей) для предотвращения слипания пластырей, их переносят в подходящий объем разбавителя, содержащего инактиваторы (полисорбат 80, лецитин) и энергично встряхивают в течение не менее 30 минут.

**Пригодность метода** проверяют следующим образом. К приготовленному образцу и к контролю (не содержащему испытуемого продукта) прибавляют достаточный объем микробной суспензии до получения инокулята, содержащего не более 100 КОЕ (для испытания должен быть использован минимально возможный фактор разведения). Количество микроорганизмов, обнаруженных в приготовленном образце, разведенном и инкубированном, сравнивают с количеством микроорганизмов, обнаруженных в контроле (при отсутствии испытуемого продукта). При проверке пригодности метода мембранной фильтрации или метода чашечного подсчета должно быть получено среднее значение любого тест-организмов, не отличающееся на коэффициент более чем 2 от значения контроля. При проверке пригодности метода наиболее вероятного числа рассчитанное значение инокулята должно укладываться в пределы при уровне значимости 95 % от результата, полученного в контроле.

Для проверки условий испытания проводят **отрицательный контроль** с использованием выбранного разбавителя вместо испытуемого образца. Не должно наблюдаться роста микроорганизмов.

Для испытания ФС / ЛП на микробиологическую чистоту используют 10 г или 10 мл испытуемого продукта. Для жидкостей или твердых веществ в форме аэрозоля используют 10 контейнеров. Для трансдермальных пластырей используют 10 пластырей. При необходимости используют количество, которое составляет 1 % от размера серии. Для продуктов, общее количество которых в серии менее 200 единиц, размер образца может быть уменьшен до 2 единиц, или 1 единицы, если объем серии менее 100 единиц. Образец (образцы) отбирают случайным образом из *in bulk* продукта или из доступных контейнеров ЛС.

В **методе мембранной фильтрации** используют аппарат для фильтрования, позволяющий переносить фильтр после фильтрования на питательную среду. Приготовленный испытуемый объект переносят на каждый

из двух мембранных фильтров и немедленно фильтруют. Далее фильтры переносят на питательную среду и инкубируют при необходимой температуре: один фильтр — на питательную среду для роста бактерий (агаризованная среда на основе гидролизата казеина и соевых бобов, 30–35 °С в течение 3–5 дней), другой — на питательную среду для роста грибов (декстрозный агар Сабуро, 20–25 °С в течение 5–7 дней). Рассчитывают содержание КОЕ в 1 г или 1 мл испытуемого продукта.

**Методы чашечного подсчета** подразделяются на два подвида: метод глубинного посева и метод поверхностного посева. Для каждой питательной среды (на аэробы и на грибы) готовят не менее двух чашек Петри для каждого уровня разведений. Осуществляют посев приготовленного испытуемого продукта, инкубирование (режимы как описано выше) и далее отбирают чашки, соответствующие данному уровню разведения, с максимальным количеством колоний менее 250 для определения общего количества аэробов и менее 50 для определения общего количества грибов. Рассчитывают среднее арифметическое значение числа колоний и определяют КОЕ в 1 г или 1 мл испытуемого продукта.

В **методе наиболее вероятного числа** готовят серии из не менее 3 серийных десятикратных разведений испытуемого продукта. Из каждого уровня разведений используют 3 аликвоты по 1 г или 1 мл для инокулирования 3 пробирок с бульоном на основе гидролизата казеина и соевых бобов (то есть если 3 уровня разведений, то инокулируют 9 пробирок). Все пробирки инкубируют при температуре 30–35 °С в течение 3–5 дней. Для каждого уровня разведения записывают число пробирок, в которых обнаруживается микробный рост. Определяют наиболее вероятное число микроорганизмов в 1 г или 1 мл испытуемого продукта.

**Общее количество аэробов** считается равным числу КОЕ, найденному с использованием агаризованной среды на основе гидролизата казеина и соевых бобов; если на этой среде обнаруживаются колонии грибов, они рассчитываются как часть общего количества аэробов.

**Общее количество грибов** считается равным числу КОЕ, найденному с использованием декстрозного агара Сабуро; если на этой среде обнаруживаются колонии бактерий, они рассчитываются как часть общего количества грибов.

Допустимые критерии приемлемости микробиологической чистоты интерпретируют следующим образом:

- $10^1$  КОЕ: максимально допустимое число = 20;
- $10^2$  КОЕ: максимально допустимое число = 200;
- $10^3$  КОЕ: максимально допустимое число = 2000 и т. д.

**МЕТОДОЛОГИЯ НОРМИРОВАНИЯ СОДЕРЖАНИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ  
ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ  
В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ. КЛАССИФИКАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ  
РАСТВОРИТЕЛЕЙ ПО СТЕПЕНИ РИСКА**

Требования к содержанию и определению остаточных количеств органических растворителей в ЛС описаны в разделе 5.4 ГФ Республики Беларусь II, т. 1.

**Остаточные растворители** в ЛС — летучие органические вещества, используемые или образующиеся при производстве ФС, вспомогательных веществ или готовых ЛП.

Эти растворители полностью не удаляются в применяемом технологическом процессе. Выбор подходящего растворителя для синтеза ФС может увеличить ее выход или обусловить такие характеристики, как кристаллическая форма, чистота и растворимость. Таким образом, растворитель иногда может быть критическим параметром в процессе синтеза. Однако содержание растворителей в ЛС должно обосновываться и определяться. Поскольку остаточные растворители не имеют терапевтического действия, адекватного действию ЛС, они должны удаляться до такой степени, чтобы удовлетворять требованиям нормативного документа по качеству, GMP или другим требованиям к качеству. ЛС не должны содержать остаточные растворители выше нормы, установленной данными по безопасности.

**Допустимая (разрешенная) суточная доза (ДСД)** — это максимально приемлемое суточное потребление остаточного растворителя в ЛС.

Выделяют 3 класса остаточных растворителей по степени возможного риска для здоровья человека:

– **класс 1** — растворители, имеющие высокую токсичность, использование которых нужно избегать (бензол, тетрахлорметан); известные канцерогены для человека / предполагаемые канцерогены для человека / растворители, опасные для окружающей среды; ДСД = 2–1500 ppm;

– **класс 2** — растворители, имеющие меньшую токсичность, использование которых нужно ограничивать (ацетонитрил, гексан, метанол, хлороформ, ксилол, толуол); негенотоксичные канцерогены для животных / могут вызвать другие необратимые эффекты (нейротоксичность, тератогенность) / с предполагаемой другой существенной, но обратимой токсичностью; ДСД = 50–3000 ppm;

– **класс 3** — малотоксичные растворители (ацетон, бутанол, этанол); используются преимущественно; с низким потенциалом токсичности для человека; для них не требуется устанавливать предельное содержание (ДСД от 50 мг/сут и выше).

Остаточные растворители, как правило, определяют хроматографическими методами (газовая хроматография). Для определения содержания остаточных растворителей могут использоваться любые подходящие методики, описанные в фармакопеях. Если присутствуют только растворители класса 3, могут быть использованы неспецифические методы контроля, такие как, например, потеря в массе при высушивании.

Для расчета предельно допустимой концентрации остаточных растворителей используют формулу:

$$\text{концентрация} = \frac{1000 \cdot \text{ДСД}}{\text{доза}},$$

где ДСД выражается в мг/сут, доза — в г/сут.

**ТРЕБОВАНИЯ К ИСПЫТАНИЯМ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ПРЕПАРАТОВ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ.  
МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ СТАБИЛЬНОСТИ.  
ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
В ДОЛГОСРОЧНЫХ, УСКОРЕННЫХ, ПРОМЕЖУТОЧНЫХ  
И СТРЕССОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ**

В случае промышленного производства важно, чтобы срок годности ФС (ЛП) составлял не менее чем 2 года (24 месяца). Соответственно, доказать, что за эти 2 года не будет происходить никаких изменений показателей качества ФС (ЛП). Для этого необходимо провести исследования стабильности. Это необходимо сделать до момента регистрации ФС (ЛП). Результаты исследования стабильности позволяют установить срок хранения и рекомендации по хранению, которые будут указаны на этикетке, применимые для всех будущих серий ЛП.

Методология оценки стабильности ЛС описана в решении Коллегии ЕЭК от 10.05.2018 г. № 69 «Об утверждении требований к исследованию стабильности ЛП и ФС» (ред. 30.06.2020 г. № 86). Также существуют отдельные документы (решения Коллегии ЕЭК) по исследованиям стабильности ФС и ЛП биологического (в том числе биотехнологического) происхождения, радиофармацевтических и растительных ФС и ЛП.

**Цели** проведения исследований стабильности: получить данные об изменении качества ФС (ЛП) с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды (температуры, влажности и света), а также установить рекомендуемые условия хранения и срок годности ФС (ЛП).

Перед проведением исследований производителем (заявителем) составляется **программа исследования стабильности ФС (ЛП)**, включающая:

– виды планируемых исследований (долгосрочные, ускоренные, стрессовые, промежуточные);

- выбор серий;
- описание системы «контейнер – укупорка»;
- исследуемые характеристики;
- аналитические методики;
- частоту исследований;
- условия хранения.

Программа исследования стабильности практически любой ФС (ЛП) включает минимум долгосрочные и ускоренные исследования. Если во время ускоренных исследований происходят «значимые» изменения, проводят еще промежуточные исследования. Если нет данных по продуктам и путям разложения, дополнительно проводят стрессовые исследования.

Данные о стабильности должны быть получены как минимум для трех исходных серий. Две из трех серий должны быть как минимум опытно-промышленного масштаба, третья может быть меньше. Изучение стабильности должно быть представлено для каждой индивидуальной дозировки, ЛФ, типа и размера упаковки, причем испытания должны проводиться с использованием ЛФ, упакованной с использованием тех же систем «контейнер–укупорка», что будут использованы в сериях, предназначенных для продажи.

**Долгосрочные исследования** (для Республики Беларусь — 25 °С, 60 %) — исследования стабильности физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических характеристик ФС (ЛП). Условия, при которых будут проводиться долгосрочные исследования, определяются климатической зоной, для которой предназначена ФС (ЛП) (для каждой климатической зоне (стране) характерен свой режим температуры и относительной влажности). Таким образом, долгосрочные исследования моделируют предполагаемый процесс хранения. Результаты используются для установления срока годности и для рекомендаций условий хранения.

Проводят каждые 3 месяца в течение первого года (4 точки контроля), каждые 6 месяцев в течение второго года (2 точки контроля) и затем ежегодно (1 точка контроля) на протяжении всего предполагаемого срока хранения. На момент подачи документов для регистрации ФС (ЛП) продолжительность долгосрочных исследований как минимум трех исходных серий должна составлять минимум 12 месяцев. После подачи документов исследования продолжают в течение всего предполагаемого срока хранения.

**Ускоренные исследования** (40 °С, 75 %) — исследования, спланированные с целью ускорения химической деградации или физического изменения ФС (ЛП) посредством создания неблагоприятных условий хранения и являющиеся частью формализованной программы исследования стабильности. Такие данные дополнительно к результатам долго-

срочных исследований стабильности используются для оценки более отдаленных химических эффектов в условиях неускоренных исследований, а также для оценки влияния кратковременных отклонений от условий хранения, указанных в маркировке, которые могут возникнуть при транспортировке.

Должно быть минимум 3 точки контроля, включая начальную и конечную точки (например, 0, 3, 6 месяцев — для рекомендованных шести месяцев хранения). Таким образом, смысл ускоренных испытаний заключается в том, чтобы ускорить разрушение ФС (ЛП) и ранее, не дожидаясь «окончания» долгосрочных испытаний, узнать об устойчивости ФС (ЛП).

При ускоренных исследованиях могут произойти **«значимые» изменения**:

1) изменилось содержание действующего вещества более чем на  $\pm 5\%$  по сравнению с количественным содержанием в начале испытания;

2) содержание любого продукта разложения свыше критерия приемлемости;

3) несоответствие критерию приемлемости по внешнему виду, физическим свойствам, функциональным характеристикам; и в зависимости от ЛФ (не для всех ЛФ):

4) несоответствие критерию приемлемости по параметру рН;

5) несоответствие критерию приемлемости для растворения 12 единиц ЛФ.

Если при ускоренных исследованиях всё-таки произошли такие «значимые» изменения, проводят дополнительно **промежуточные исследования** (30 °С, 65 %). В промежуточных испытаниях рекомендуется планировать минимум 4 точки контроля, включая исходную и конечную (например, 0, 6, 9, 12 месяцев — за 12 месяцев исследований). В документах для регистрации должны быть данные промежуточных исследований, полученные минимум за 6 месяцев из 12 месяцев общей продолжительности исследований.

**Стрессовые исследования ФС (ЛП)** (50 °С, 85 %, иногда окисление, фотолиз, способность к гидролизу в интервале рН) проводят для оценки влияния жестких условий на ФС (ЛП), то есть чтобы установить вероятные продукты деградации (какие продукты образуются при разложении), установить пути деградации (гидролиз, окисление) и свойственную молекуле стабильность. Стрессовые исследования включают исследования светостабильности и параметров, специфических для определенных ЛФ, то есть такие исследования далеко не всегда нужно проводить (зависит от индивидуальных особенностей ФС и вида ЛП).

Стрессовые исследования должны включать исследования влияния температур, превышающих температуру ускоренных исследований при последовательном ее повышении на 10 °С (например, 50 °С, 60 °С и т. д.);

влияние влажности (например, относительной влажности 75 % и выше); при необходимости, окисление и фотолиз. Если АФС находится в форме раствора или суспензии, оценивают способность к гидролизу в широком интервале рН.

В таблице приведены условия исследований в общем случае.

Таблица 8

Испытания	Условия хранения	Минимальное время испытания стабильности на момент подачи документов на регистрацию, месяцы
Долгосрочные	(25 ± 2) °С, (60 ± 5) % ОВ или (30 ± 2) °С, (65 ± 5) % ОВ или (30 ± 2) °С, (75 ± 5) % ОВ	12
Промежуточные	(30 ± 2) °С, (65 ± 5) % ОВ	6
Ускоренные	(40 ± 2) °С, (75 ± 5) % ОВ	6

Предварительный срок годности 24 месяца может быть установлен, если соблюдены следующие условия:

- 1) известно, что ФС, из которой изготовлен ЛП, стабильна;
- 2) проведены исследования стабильности в требуемых условиях и за время исследований не произошло никаких значимых изменений;
- 3) имеются дополнительные данные, подтверждающие стабильность ЛП такого же состава, который имеет срок годности 24 месяца и более;
- 4) производитель обязуется проводить долгосрочные исследования на протяжении предполагаемого срока годности и представлять полученные результаты уполномоченному органу, выдавшему регистрационное удостоверение ЛП.

### СРОКИ ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

#### ИСЧИСЛЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Решение Коллегии ЕЭК № 69: **дата производства серии** — дата выполнения первой операции, включая смешивание активной ФС с другими составляющими ЛП. Для ЛП, состоящих из одной ФС в первичной упаковке, датой производства считается начальная дата фасовки (наполнения первичной упаковки).

Закон Республики Беларусь № 161-3: **срок годности** — период времени, в течение которого ЛП не утрачивает безопасности, эффективности и качества при надлежащем хранении в условиях, указанных на упаковке, в общей характеристике ЛП или инструкции по медицинскому применению (листочке-вкладыше).

**Общая характеристика ЛП** — документ, содержащий информацию для медицинских и фармацевтических работников о безопасном и эффек-

тивном медицинском применении ЛП, размещенный в Государственном реестре ЛС Республики Беларусь / Едином реестре зарегистрированных ЛС ЕАЭС.

**Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш)** — документ, помещаемый в упаковку с ЛП, содержащий информацию для потребителя.

Решение Коллегии ЕЭК № 69: **дата истечения срока годности** — дата, указанная в маркировке контейнера ФС или ЛП и обозначающая окончание периода, в течение которого (включительно) при хранении в установленных условиях они будут соответствовать утвержденным спецификациям (спецификация — часть нормативного документа по качеству) и по истечении которого их нельзя использовать.

Сейчас датой истечения срока годности ЛП является *последний день указанного месяца* согласно следующим НПА ЕАЭС:

– решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 88 «Об утверждении требований к инструкции по медицинскому применению ЛП и общей характеристике ЛП для медицинского применения»;

– рекомендация Коллегии ЕЭК от 26.02.2020 г. № 2 «О Руководстве по исчислению даты начала отсчета срока годности ГЛФ ЛП для медицинского применения и ветеринарных ЛП».

*Если на упаковке ЛП написано: «Годен до: 09.2022», это значит, что датой истечения срока годности ЛП является 30 сентября 2022 года.*

Реализация и медицинское применение ЛП с истекшим сроком годности запрещается. Такие ЛП должны храниться отдельно в закрытом помещении / шкафу с предупредительной надписью «Запрещены к реализации и использованию». ЛП с истекшим сроком годности подлежат изъятию из обращения собственником (владельцем) ЛП, возврату производителю / поставщику либо уничтожению. При этом из реализации ЛП с истекшим сроком годности должен быть изъят не позднее срока, позволяющего быть использованным по назначению до истечения его срока годности, указанного на упаковке. Если срок годности ЛП истек по вине ЮЛ / ИП, являющегося его собственником (владельцем), ЛП подлежит уничтожению.

## **ПОРЯДОК УНИЧТОЖЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ**

Для каждого ЛС устанавливается срок годности, по истечении которого запрещается реализация и медицинское применение ЛС. То есть по истечении указанного срока ЛС теряют потребительские свойства, а значит, с этого момента они становятся отходами. Один из вариантов их дальнейшей судьбы — уничтожение. Что касается фальсифицированных ЛС, в случае их выявления они всегда подлежат уничтожению.



Постановление СМ № 1677: **уничтожение ЛС** — действия по механическому повреждению первичной упаковки ЛС / разделению их на составляющие части, в том числе отделению от упаковки, приводящие к невозможности их использования по прямому назначению. Обязанность по уничтожению ЛС лежит на собственнике ЛС (производитель, дистрибьютор, аптека).

Отходы, образовавшимися в результате уничтожения ЛС, как и любые отходы, могут быть направлены или на использование, или на обезвреживание, или на захоронение в соответствии с законодательством об отходах:

1) Закон Республики Беларусь от 20.07.2007 г. № 271-З «Об обращении с отходами» (ред. 10.05.2019 г. № 186-З);

2) Общегосударственный классификатор отходов Республике Беларусь ОК Республики Беларусь 021-2019;

3) постановление МЗ от 22.11.2002 г. № 81 «Об утверждении Инструкции о правилах и методах обезвреживания отходов ЛС, изделий медицинского назначения, медицинской техники»;

4) постановление МЗ от 07.02.2018 г. № 14 «Об утверждении санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами».

**Отходы** — вещества / предметы, образующиеся в процессе осуществления экономической деятельности, жизнедеятельности человека и не имеющие определенного предназначения по месту их образования либо утратившие полностью или частично потребительские свойства.

Все отходы разделяются по видам в зависимости:

- от происхождения — отходы производства и отходы потребления;
- агрегатного состояния — твердые отходы и жидкие отходы;
- степени их опасности — опасные (4 класса) и неопасные отходы;
- возможности их использования — вторичные материальные ресурсы и иные отходы производства и потребления.

Опасные отходы классифицируются по **классам опасности**:

- первый класс опасности — чрезвычайно опасные (цитостатические ЛС);
- второй класс опасности — высокоопасные (кислота салициловая);
- третий класс опасности — умеренно опасные (таблетки, твердые капсулы);
- четвертый класс опасности — малоопасные (мягкие капсулы, витамины).

К неопасным относят мази, обезвреженные растворы для инъекций и инфузий, обезвреженные дезинфицирующие средства, ЛП растительного происхождения.

Организации, которые осуществляют обращение с отходами, обязаны вести их учет и оформлять специальные документы по отходам, поэтому любые образовавшиеся отходы, в том числе ЛС, нужно:

1) идентифицировать (присвоить код) согласно ОК Республики Беларусь 021-2019 — раздел 3 «Отходы химических средств защиты растений, фармацевтических и дезинфицирующих веществ, гигиенических средств, парфюмерно-косметической продукции» (в группе 5) и раздел 7 «Медицинские отходы» (в группах 1 и 3)»;

2) соотнести отходы ЛС с видами отходов — отходы ЛС, образовавшиеся в организации в результате экономической деятельности, относятся к отходам производства (опасные/неопасные).

В силу образования отходов ЛС у организации должен быть ряд документов:

– *инструкция* по обращению с отходами производства, согласованная с территориальными органами Минприроды — порядок сбора отходов (по видам, то есть не допускается смешивание жидких и твердых отходов, опасных и неопасных), места и условия их хранения, допустимое количество накопления отходов, необходимое для перевозки (расчетный годовой объем образования отходов, например, 5 кг);

– *приказ* о назначении лиц, ответственных за обращение с отходами;

– *документы учета отходов* — книги учета отходов по формам ПОД-9, ПОД-10 (например, книга учета отходов в аптеке ведется ежедневно);

– *копия статистического отчета* 1-отходы (Минприроды);

– *акт инвентаризации* отходов производства (не реже 1 раза в 5 лет);

– *договор на передачу отходов* ЛС (например, на захоронение).

Перед уничтожением отходов определяют вид отходов, класс опасности, чтобы выбрать способ уничтожения. Требования к способам уничтожению ЛС установлены постановлением № 81, где приводится классификация медицинской продукции:

– медицинская продукция, содержащая радиоактивные элементы;

– медицинская продукция, содержащая ртуть;

– ЛП в аэрозольной упаковке;

– ЛП, содержащие живые, в том числе ослабленные, культуры микроорганизмов;

– ЛС списка А;

– НС и ПВ, включенные в Республиканский перечень НС, ПВ и прекурсоров;

– антибиотики и аналогичные противомикробные средства;

– антисептики и дезинфицирующие средства и другие.

В каждой группе производится разделение ЛС по агрегатному состоянию, первичной упаковке и другим признакам в соответствии с предпо-

лагаемыми методами обезвреживания отходов, образовавшихся после ее уничтожения. Работы по классификации и группированию ЛС должны выполняться под непосредственным наблюдением лица, имеющего фармацевтическое или медицинское образование.

Таблица 9

Отходы в результате уничтожения ЛС	Метод обезвреживания
Неопасные жидкие отходы или отходы водорастворимых ЛС	Разбавляют водой и сливают в канализацию (после согласования)
Неопасные твердые отходы	Захоронение на объектах размещения коммунальных отходов при получении разрешения на размещение отходов производства
Опасные отходы	Захоронение на объектах захоронения опасных отходов после предварительного заключения их в герметичную металлическую капсулу*
Не требующие специальных методов обезвреживания	Сжигание при температуре не ниже 850 °С**
Требующие специальных методов обезвреживания	Сжигание при температуре не ниже 1200 °С**
Антибиотики и противомикробные средства	Растворяют в воде, добавляют 10 % NaOH в количестве 10 % от объема раствора отходов, выдерживают 2 недели, после чего нейтрализуют до pH 5,0–7,0 и далее сливают в канализацию (после разрешения)
Антисептики и дезинфицирующие средства	Разбавляют водой и сливают в канализацию (после разрешения)
Содержащие живые (в том числе ослабленные) культуры микроорганизмов	Стерилизация насыщенным водяным паром при избыточном давлении 0,11 МПа и температуре 120 °С (0,20 МПа и 132 °С) в паровых стерилизаторах (автоклавах) не менее 15 минут для отходов объемом до 100 мл и не менее 30 минут для отходов объемом до 1000 мл

\* Герметичная металлическая капсула получается следующим способом: отходы помещают в прочную металлическую емкость, заполняя не более чем на 50 % объема, после чего заливают смесью (известь, цемент и вода 15 : 15 : 5), заполняя емкость доверху; заполненную емкость заваривают шовной или точечной сваркой и выдерживают в течение 7–28 дней для застывания.

\*\* При выборе объекта по сжиганию собственник (владелец) отходов должен учитывать, что объект должен быть оборудован газоочистными сооружениями по специальной технологии, предусматривающей контроль отходящих газов и зольного остатка, и обеспечивать нормы выбросов загрязняющих веществ при сжигании отходов. Допускается сжигание в печах для обжига цемента, печах литейных заводов, печах металлургиче-

ских производств, в теплоэлектростанциях, печах, работающих на угле, и других установках при условии согласования такого сжигания с территориальными органами МЗ и территориальными органами Минприроды.

На аптечных складах и в аптеках могут создаваться комиссии по уничтожению неопасных жидких или водорастворимых ЛС, которые по согласованию с Водоканалом, территориальными органами МЗ и территориальными органами Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды обезвреживаются путем разбавления водой с последующим сливом в канализацию.

Производители могут передавать ЛС для уничтожения по договору специальной организации, которая занимается услугами по обезвреживанию отходов (сжигание) или захоронению отходов (специальные места на полигонах).

По сложившейся практике отходы ЛС направляются только на сжигание на специальные объекты обезвреживания отходов. Соответствующие объекты по кодам отходов ЛС включены в реестр объектов обезвреживания отходов (на сайте РУП «БелНИЦ «Экология»).

В Республике Беларусь также действует постановление МЗ от 07.02.2018 г. № 14 «Об утверждении санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами», однако оно касается отработанных МИ и биологического материала человека (крови и иных биологических жидкостей) и не распространяется на ЛС, кроме цитостатических. Так, сбор цитостатических ЛС должен осуществляться в герметичную одноразовую тару. Временное хранение герметичной одноразовой тары с такими ЛС осуществляется в специальном помещении организации в условиях, исключающих прямой контакт с цитостатическими ЛС пациентов и работников. Уничтожение цитостатических ЛС проводится с использованием высокотемпературных технологий.

## ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

### ФАРМАКОПЕЙНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПРЕСС-АНАЛИЗУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

В условиях аптек проводят экспресс-анализ ЛС, который отличается точностью, простотой используемых аналитических методик, требует минимального количества испытуемого образца и реактивов, минимальных затрат времени. В оценке качества ЛС аптечного изготовления основную роль играет *химический* контроль (качественные химические реакции, титриметрия). Из инструментальных методов применяется рефрактометрия, реже — поляриметрия. В целом, применяемые методы анализа являются более простыми по сравнению с теми, которые используются в испытательных лабораториях (высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия).

В статье 6.2 ГФ Республики Беларусь II, т. 1 приведены методики качественного и количественного анализа ряда экстемпоральных ЛФ (растворы, РДИ, порошки). Для оценки качества экстемпоральных ЛС применяются два термина: *«удовлетворительно»* («годная продукция») или *«неудовлетворительно»* («забракованная продукция») приготовлена ЛФ.

Неудовлетворительность изготовленных ЛС устанавливается по следующим показателям их качества:

- несоответствие по описанию (внешний вид, цвет, запах);
- несоответствие растворов по прозрачности или цветности;
- неоднородность смешения порошков, мазей, суппозитория, гомеопатических тритураций;
- несоответствие степени измельченности порошков;
- несоответствие размера частиц в тритурационных мазях;
- наличие видимых механических включений;
- несоответствие прописи по подлинности;
- замена одного вещества другим, отсутствие прописанного или наличие непрописанного вещества;
- замена веществ на аналогичные по фармакологическому действию без обозначения этой замены на требованиях, рецепте (этикетке);
- отклонения от прописи по массе или объему;
- отклонения по общей массе (объему);
- отклонения по массе отдельных доз и их количества;
- отклонения по массе / по концентрации входящих веществ;
- несоответствие по значению рН (кислотности или щелочности);
- несоответствие по стерильности;
- несоответствие по микробиологической чистоте;

- нарушение герметичности укупорки (для стерильных ЛФ);
- нарушение правил оформления ЛС, предназначенных к отпуску.

Изменения в составе ЛФ (если необходимо) должны производиться только с согласия врача, за исключением случаев, установленных ГФ Республики Беларусь и НПА, и должны отмечаться на требовании, рецепте (этикетке). При отсутствии указанной отметки на требовании, рецепте (этикетке) качество изготовленного ЛС оценивается «неудовлетворительно».

Изменения в количестве отпущенного ЛС / отпуск таблеток вместо порошков должны также отмечаться на требовании, рецепте (этикетке).

### **ТИТРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КАК ОСНОВА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

Основаны на точном измерении **количества титранта** (обычно объема), израсходованного на полное протекание реакции с определяемым веществом. Титрант добавляют небольшими порциями к раствору, содержащему определяемое вещество. Конечную точку титрования (КТТ) определяют чаще всего визуально по изменению окраски раствора (индикаторы / цвет, обусловленный титрантом или определяемым веществом), флуоресценции либо с использованием инструментальных методов, фиксируя изменение измеряемого параметра (величины рН, потенциала).

Реакции, которые используют в титриметрии, должны удовлетворять следующим основным требованиям:

- должна протекать количественно;
- должна протекать с большой скоростью;
- не должна осложняться протеканием побочных процессов;
- должен существовать способ определения КТТ.

Если реакция не удовлетворяет хотя бы одному из этих требований, она не может быть использована в титриметрическом анализе.

Для титрования в титриметрических методах анализа используют растворы с точно известной концентрацией, которые называют **титрантами** (титрованными растворами). Концентрация титрованного раствора обозначается терминами «молярная», «титр» или «титр по определяемому веществу».

Согласно ГФ Республики Беларусь концентрация титрованных растворов выражается молярностью ( $x$  моль в 1 л раствора, то есть  $x$  М). Концентрация не должна отличаться от указанной более чем на 10 %. Молярность определяют с точностью до 0,2 %. Коэффициент поправки проверяют не реже 1 раза в 2 месяца, если раствор устойчив, соблюдены условия хранения (хранят в помещениях при комнатной температуре в местах, защищенных от попадания прямых солнечных лучей).

**Молярная концентрация** (моль/л) — выраженное в молях количество растворенного вещества, содержащееся в одном литре раствора.

**Титр** ( $T$ , размерность — г/мл) — выраженная в граммах масса растворенного вещества, содержащаяся в одном миллилитре раствора.

**Титр титранта по определяемому веществу** ( $T$  титранта / определяемое вещество) — это выраженная в граммах масса определяемого вещества, эквивалентная одному миллилитру данного титранта (размерность — г/мл). Титр по определяемому веществу вычисляют, исходя из молярности по формуле:

$$T \text{ титранта / в-во} = \frac{C_T \cdot M_B \cdot f_{\text{ЭКВ}}}{1000},$$

где  $C_T$  — концентрация титранта;  $M_B$  — молярная масса определяемого вещества;  $f_{\text{ЭКВ}}$  — фактор эквивалентности.

В ГФ Республики Беларусь титр соответствия указывается в конце частной статьи, например: 1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 5,844 мг NaCl. Далее, чтобы найти массу определяемого вещества (в этом примере NaCl), нужно умножить израсходованный объем в мл на 5,844.

При анализе ЛФ используют различные варианты титрования: прямое, обратное, косвенное (заместительное), с контрольным опытом и др.

Классификация титриметрических методов анализа:

1) *по типу химической реакции:*

- кислотно-основное титрование;
- комплексометрическое титрование;
- осадительное титрование;
- окислительно-восстановительное титрование;

2) *по способу титрования:*

- прямое титрование;
- обратное титрование;
- косвенное титрование;
- титрование заместителя (заместительное).

Наиболее простым является расчет содержания вещества в однокомпонентных ЛФ при **прямом титровании**. Концентрацию ингредиентов в процентах (в жидких ЛФ, мазях) рассчитывают по формуле:

$$X(\%) = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot 100}{a},$$

где  $X(\%)$  — содержание определяемого вещества, в %;  $T$  — титр титранта по определяемому веществу, в г/мл;  $V$  — объем титрованного раствора, в мл;  $K$  — поправочный коэффициент титрованного раствора;  $a$  — навеска анализируемого средства (в г или мл).

Расчет содержания в граммах проводят, используя следующие формулы:

– для жидких ЛФ:

$$X(\text{г}) = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot V_{\text{ЛФ}}}{a},$$

– для твердых и мягких ЛФ:

$$X(\text{г}) = \frac{V \cdot T \cdot K \cdot P}{a},$$

где  $X(\text{г})$  — масса определяемого вещества, в г;  $V_{\text{ЛФ}}$  — объем жидкой ЛФ (по прописи), в мл;  $P$  — общая масса порошка, мази по прописи, в г;  $V$  — объем титрованного раствора, в мл;  $T$  — титр по определяемому веществу, в г/мл;  $K$  — поправочный коэффициент титрованного раствора;  $a$  — объем (в мл) или масса (в г) ЛФ, отобранной для анализа.

Контрольный опыт при прямом титровании проводят в следующих случаях:

– при алкалиметрическом титровании веществ в мазях (контрольный опыт проводят с мазевой основой, обладающей собственной кислотностью);

– при алкалиметрическом титровании с использованием растворителей, обладающих кислотными свойствами (например, спирт этиловый, ацетон);

– при комплексонометрическом титровании малых количеств солей кальция, магния, цинка 0,01 моль/л раствором натрия эдетата;

– при нитритометрическом определении малых количеств веществ 0,02 моль/л раствором натрия нитрита с использованием внутренних индикаторов.

При прямом титровании с проведением контрольного опыта содержание ингредиентов рассчитывают по формуле:

$$X(\text{г}) = \frac{(V - V_{\text{к.о.}}) \cdot T \cdot K \cdot P}{a},$$

где  $V$  и  $V_{\text{к.о.}}$  — объемы титрованного раствора, пошедшего на опыт и контрольный опыт, соответственно.

При КО методом обратного титрования используют два титрованных раствора, один из которых добавляют в избытке.

Расчет содержания ингредиентов выполняют по формулам:

*в процентах:*

$$X(\%) = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{a},$$

*в граммах:*

– в жидких ЛФ:

$$X(\text{г}) = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot V}{a},$$



– в порошках и мазях:

$$X(\text{г}) = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot P}{a},$$

где  $V_1$  и  $V_2$  — объемы титрованных растворов, в мл;  $V$  — объем жидкой ЛФ по прописи, в мл;  $K_1$  и  $K_2$  — соответствующие поправочные коэффициенты;  $P$  — общая масса порошка, мази по прописи, в г.

Проведение контрольного опыта в обратном титровании необходимо:

– при йодиметрическом определении некоторых веществ (например, глюкозы);

– броматометрическом определении производных фенолов;

– хлориодометрическом определении (например, метилурацила).

Содержание ингредиентов с учетом контрольного опыта рассчитывают по формулам:

– в процентах:

$$X(\%) = \frac{(V_{\text{к.о.}} - V) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a},$$

– в граммах:

$$X(\text{г}) = \frac{(V_{\text{к.о.}} - V) \cdot K \cdot T \cdot P}{a},$$

где  $V_{\text{к.о.}}$  — объем второго титранта, пошедшего на титрование контрольного опыта, в мл;  $V$  — объем второго титранта, пошедшего на титрование основного опыта, мл;  $P$  — масса порошка или мази, г.

**Заместительное титрование** — титрование вещества, образующегося в результате реакции (то есть заместителя) в количестве, эквивалентном определяемому компоненту. Вначале проводят стехиометрическую реакцию определяемого вещества (медь) со вспомогательным реагентом (йодид). Полученный продукт (йод, то есть наш заместитель), количество которого эквивалентно количеству определяемого вещества (медь), титруют соответствующим титрантом (тиосульфат). Расчеты проводят по формуле прямого титрования, рассчитывая титр не по титруемому заместителю, а по определяемому веществу.

**Косвенное титрование** применяют тогда, когда напрямую определяемое вещество не реагирует с титрантом (в случае заместительного титрования такая реакция возможна, но на практике идет нестехиометрически). В косвенном титровании сначала определяемое вещество (кальций) стехиометрически взаимодействует с другим веществом (оксалатом), способным взаимодействовать с титрантом (перманганатом). Само определяемое вещество (кальций) с титрантом (перманганат) не реагирует.

Если смесь содержит несколько компонентов, один из которых невозможно определить индивидуально, то ЛС титруют суммарно. Ингредиенты, которые возможно определить отдельно, анализируют другими принятыми для них методами. Если при титровании различными метода-

ми молярные массы эквивалентов анализируемых веществ не меняются, то содержание данного компонента рассчитывают по формуле:

$$X(\text{г}) = \frac{(V_{\Sigma} \cdot K_{\Sigma} - V_1 \cdot K_1) \cdot T \cdot b}{a},$$

где  $T$  — титр по определяемому веществу для компонента, титруемого в сумме;  $V_{\Sigma}$  — объем титрованного раствора, израсходованного на титрование суммы компонентов, в мл;  $V_1$  — объем титрованного раствора, пошедшего на титрование 1-го компонента независимым методом, в мл;  $K_{\Sigma}$ ,  $K_1$  — поправочные коэффициенты титрованных растворов;  $b$  — общая масса (г) или объем (мл) ЛФ;  $a$  — точная навеска (г) или объем (мл) ЛФ, взятых для анализа.

Такой расчет возможен только в том случае, если при титровании используют одинаковые массы (объемы) лекарственной смеси и одинаковые концентрации титрованных растворов.

Содержание в лекарственных смесях веществ, близких по своему строению и свойствам (например, сульфаниламиды, алкалоиды, соли галогеноводородных кислот), затрудняет их раздельное определение.

Если два вещества, входящие в состав лекарственной смеси, можно оттитровать одним и тем же титрованным раствором, а метод для раздельного определения одного из них отсутствует, то допускается расчет суммарного содержания компонентов по титру среднему ориентировочному (формулы ниже).

Если определяемые суммарно ингредиенты прописаны в близких количествах, и их титры мало отличаются друг от друга:

$$T_{\text{ср.}} = \frac{T_1 \cdot b_1 + T_2 \cdot b_2}{b_1 + b_2},$$

где  $T_1$  — титр первого компонента, в г/мл;  $b_1$  — прописанная масса первого компонента, в г;  $T_2$  — титр второго компонента, в г/мл;  $b_2$  — прописанная масса второго компонента, в г.

Если молекулярные массы двух веществ, определяемых суммарно, значительно различаются, а вещества прописаны в различных количественных соотношениях:

$$T_{\text{ср.}} = \frac{b_1 + b_2}{\frac{b_1}{T_1} + \frac{b_2}{T_2}}.$$

Некоторые ФС представляют собой комплексное вещество, состоящее из двух веществ (так называемые вещества двойного состава): кофеин-бензоат натрия, эуфиллин и др. Для расчета содержания такие веществ используют **условный титр** (коэффициент пересчета), приведенный в частной статье.

## РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Основаны на измерении показателя преломления света (индекса рефракции) (статья 2.2.6 ГФ Республики Беларусь II, т. 1).

**Показатель преломления** среды относительно воздуха — отношение синуса угла падения луча света в воздухе к синусу угла преломления луча света в данной среде:

– *абсолютный показатель преломления* — отношение скорости распространения света в вакууме к скорости распространения света в испытуемом веществе;

– *относительный показатель преломления* — отношение скорости распространения света в воздухе к скорости распространения света в испытуемом веществе.

Определение показателя преломления проводят при температуре  $(20 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$  при длине волны линии  $D$  спектра натрия ( $\lambda = 589,3$  нм); показатель преломления, определенный в таких условиях, обозначают символом  $n_D^{20}$ .

Показатель преломления зависит от природы вещества, температуры и длины волны света, при которой проводят определение. В растворах показатель преломления зависит также от концентрации вещества и природы растворителя.

Определение показателя преломления применяется для установления подлинности (идентификация) и чистоты вещества. Метод также применяют как количественный для определения концентрации вещества в растворе, которую находят по графику зависимости показателя преломления от концентрации. В таком случае точность измерения показателя преломления должна быть не ниже  $\pm 2 \cdot 10^{-4}$ . На графике выбирают интервал концентраций, в котором соблюдается линейная зависимость между коэффициентом преломления и концентрацией. В этом интервале концентрацию вещества в растворе в процентах рассчитывают по формуле:

$$C_{\%} = \frac{n - n_0}{F},$$

где  $C_{\%}$  — концентрация вещества в растворе в процентах;  $n$  — показатель преломления раствора;  $n_0$  — показатель преломления растворителя ( $n_{\text{воды}} = 1,3330$ );  $F$  — фактор, равный величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1 % (приведен в рефрактометрических таблицах или в статье 6.2 ГФ Республики Беларусь II, т. 1 на конкретный экстемпоральный ЛП).

## ПОЛЯРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Основаны на измерении оптического вращения (статья 2.2.7 ГФ Республики Беларусь II, т. 1).

**Оптическое вращение** — это свойство вещества вращать плоскость поляризации поляризованного света, то есть поворачивать на какой-то угол вектор напряженности  $\vec{E}$  электромагнитной волны (света). Оптическое вращение считается положительным (+) для правовращающих веществ (которые вращают плоскость поляризации по часовой стрелке) и отрицательным (–) для левовращающих веществ (против часовой стрелки). Оптическим вращением обладают *только оптически активные молекулы*. Как правило, оптическая активность обусловлена наличием в структуре веществ атома углерода, у которого все четыре заместителя различны (*асимметрический* атом углерода — хиральный центр — помечается звездочкой — C\*). Молекулы могут иметь один центр асимметрии (атропина сульфат) или несколько (хинин, хлорамфеникол (левомецетин)).

**Удельное оптическое вращение**  $[\alpha_m]_{\lambda}^t$  (в радианах (рад)) — вращение, вызванное слоем жидкости или раствора толщиной 1 м, содержащим 1 кг/м<sup>3</sup> оптически активного вещества при прохождении через него поляризованного света с длиной волны  $\lambda$  при температуре  $t$ . Для практических целей удельное оптическое вращение обычно выражают в [мрад·м<sup>2</sup>·кг<sup>-1</sup>].

**Угол оптического вращения жидких веществ  $\alpha$**  — угол вращения  $\alpha$  плоскости поляризации, выраженный в градусах (°), при длине волны линии  $D$  спектра натрия ( $\lambda = 589,3$  нм), измеренный при температуре 20 °С в толщине слоя 1 дм.

**Удельное оптическое вращение жидкости  $[\alpha]_D^{20}$**  — угол вращения  $\alpha$  плоскости поляризации, выраженный в градусах (°) при длине волны линии  $D$  спектра натрия ( $\lambda = 589,3$  нм), измеренный при температуре 20 °С, рассчитанный для толщины слоя 1 дм испытуемого вещества и деленный на плотность, выраженную в граммах на кубический сантиметр. Формула:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho_{20}},$$

где  $\alpha$  — угол вращения, измеренный при температуре  $(20 \pm 0,5)$  °С, °;  $l$  — длина поляриметрической трубки, дм;  $\rho_{20}$  — плотность при температуре 20°С, г/см<sup>3</sup>.

В фармакопейном анализе плотность заменяют относительной плотностью.

**Удельное оптическое вращение вещества в растворе  $[\alpha]_D^{20}$**  — угол вращения  $\alpha$  плоскости поляризации, выраженный в градусах (°), при длине волны линии  $D$  спектра натрия ( $\lambda = 589,3$  нм), измеренный при температуре 20 °С в растворе испытуемого вещества и рассчитанный для

слоя 1 дм в пересчете на содержание вещества 1 г/мл в растворе. Для удельного вращения вещества в растворе всегда указывают используемый растворитель и концентрацию раствора:

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot c},$$

где  $c$  — концентрация вещества в растворе, г/л.

Подлинность (идентификация). Удельное вращение является индивидуальной характеристикой вещества. Обычно выражают без размерности, реальная размерность — в  $[(^\circ) \cdot \text{мл} \cdot \text{дм}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}]$ .

КО. Содержание  $c$  (г/л) или  $c'$  (% (м/м)) растворенного вещества рассчитывают по формулам:

$$c = \frac{1000 \cdot \alpha}{l \cdot [\alpha]_D^{20}}, \quad c' = \frac{100 \cdot \alpha}{l \cdot [\alpha]_D^{20} \cdot \rho_{20}}.$$

Используемый поляриметр должен обеспечивать измерения с точностью до  $0,01^\circ$ . Шкалу обычно проверяют при помощи сертифицированных кварцевых пластинок. Линейность шкалы может быть проверена при помощи раствора сахарозы. Если нет других указаний в частной статье, оптическое вращение растворов должно быть измерено в течение 30 мин после их приготовления.

### **НОРМЫ ОТКЛОНЕНИЙ, ДОПУСТИМЫХ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕКАХ**

Нормы отклонений, допустимые при изготовлении экстемпоральных ЛС и нормы отклонений, допустимые при фасовке в аптеках ЛС промышленного производства, описаны в статьях 6.3.1 и 6.3.2 ГФ Республики Беларусь II, т. 1.

Для ЛФ, изготовленных в аптеках, рассчитывают относительное отклонение полученного результата КО (в %).

*Абсолютное отклонение* отдельного результата:

$$A_{\text{абс.}} = X_0 - X_1.$$

*Относительное отклонение:*

$$A_{\text{отн.}} = \frac{A_{\text{абс.}}}{X_0} \cdot 100 \% = \frac{X_0 - X_1}{X_0} \cdot 100 \%,$$

где  $X_1$  — результат КО, в г или %;  $X_0$  — содержание отдельного ингредиента по прописи, в г или %.

Полученное значение сравнивают с нормами допустимых отклонений, используя необходимую таблицу из ГФ Республики Беларусь II, т. 1 (С. 1047–1050). Если отклонения превышают нормы допустимых отклонений, то ЛФ приготовлена неудовлетворительно.

## **ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ЕГО ВИДЫ**

Внутриаптечный КК ЛС регламентируется документами:

- ГФ Республики Беларусь II, т. 1 (статьи 6.2 и 6.3);
- постановление МЗ Республики Беларусь от 17.04.2015 г. № 49 «Об утверждении Инструкции о порядке и условиях контроля качества ЛС, изготовленных в аптеках» (ред. 14.08.2020 г. № 71).

КК подвергаются ЛС, изготовленные в аптеках по рецептам врачей и требованиям (заявкам) ОЗ. Для проведения КК используются методы и реактивы, указанные в ГФ Республики Беларусь.

Качество ЛС, изготавливаемых в аптеках, определяется их соответствием требованиям фармакопейных статей ГФ Республики Беларусь.

КК проводится ежедневно провизорами-специалистами аптек в соответствии с их должностными обязанностями, а также ежеквартально испытательными лабораториями, включенными в перечень испытательных лабораторий, осуществляющих КК ЛС, изготовленных в аптеках, аккредитованных в системе аккредитации Республики Беларусь для испытаний ЛС (химический и микробиологический контроль).

**Перечень испытательных лабораторий**, осуществляющих КК ЛП, изготовленных в аптеках, аккредитованных в национальной системе аккредитации Республики Беларусь для испытаний ЛС:

- РКАЛ УП «ЦЭИЗ»;
- 7 территориальных КАЛ (ЛС белорусского и зарубежного производства до поступления в реализацию, экстемпоральные ЛП и вода из подчиненных аптек) → Брестская областная КАЛ Брестского ТПРУП «Фармация», Витебская областная, КАЛ Витебского ТПРУП «Фармация», КАЛ Гомельского ТПРУП «Фармация», КАЛ Гродненского ТПРУП «Фармация», КАЛ ТП РУП «Минская Фармация», Могилевская КАЛ Могилевского ТП РУП «Фармация», КАЛ ТП РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ»;
- испытательная лаборатория ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» и испытательные лаборатории территориальных центров гигиены и эпидемиологии (то есть лаборатории санстанций — КК экстемпоральных ЛП только по показателям «Микробиологическая чистота» и «Стерильность»).

То есть существуют два перечня лабораторий: первый (постановление МЗ № 20) — для КК ЛП промышленного производства до поступления в реализацию и находящихся в обращении ЛП, второй (постановление МЗ № 49) — для КК ЛП, изготовленных в аптеках первой категории. В обоих перечнях есть РКАЛ и областные КАЛ.

При проведении КК применяются следующие его виды: письменный, органолептический, физический, химический, микробиологический.

В аптеках проводятся только 4 вида контроля (без микробиологического), то есть можно выделить всего 4 вида внутриаптечного КК.

**Письменный КК** заключается в письменном оформлении сведений о ЛС, изготовленном в аптеке, при заполнении паспорта письменного контроля (ППК) качества ЛС, изготовленных в аптеке (ППК), и проверке соответствия записей в ППК рецепту / требованию. Письменному КК подвергаются все ЛС, изготовленные в аптеках.

ППК заполняется фармацевтическим работником аптеки, изготовившим ЛС, непосредственно после окончания его изготовления в соответствии с последовательностью технологических операций.

В ППК гомеопатических ЛС в случае использования при их изготовлении полуфабрикатов, тритураций, разведений указываются концентрация и количество (объем или масса) полуфабрикатов, тритураций или разведений, а также необходимые математические формулы и расчеты, коэффициенты.

В ППК на ЛС в зависимости от ЛФ дополнительно указывается:

– для порошков, суппозиторий, пилюль — общая масса, количество и масса отдельных доз;

– капель глазных, растворов для инъекций и инфузий — название и количество изотонирующих и стабилизирующих вспомогательных веществ.

ППК сохраняются в аптеке не менее 3 месяцев.

Заполненные ППК и рецепт / требование + изготовленные ЛС передаются провизору-специалисту, который осуществляет проверку соответствия записей в ППК рецепту / требованию и правильности расчетов. В ходе ее проведения может быть привлечен фармацевтический работник аптеки, изготовивший ЛС, для дачи пояснений по указанным в ППК и используемым для изготовления ЛС компонентам и их количеству.

**Органолептический КК** заключается в проверке провизором-специалистом внешнего вида ЛС, его цвета, запаха, однородности смешения компонентов, отсутствия в нем механических включений в зависимости от ЛФ.

Органолептическому КК подвергаются все ЛС, изготовленные в аптеках. Результаты указываются в ППК.

**Физический КК** заключается в проверке провизором-специалистом соответствия общей массы или объема ЛС, количества и массы отдельных доз, входящих в данное ЛС, указанных в рецепте или требовании.

Физическому контролю подвергаются изготовленные ЛС выборочно:

– ЛС в виде внутриаптечной заготовки и фасовки — не менее 3 упаковок каждой серии;

– ЛС, требующие стерилизации, до их стерилизации — не менее 5 флаконов (бутылок) каждой серии;

– остальные ЛС — не менее 3 % от общего количества изготовленных в течение рабочего дня по рецептам / требованиям.

Результаты физического контроля фиксируются в ППК.

**Химический КК** заключается в оценке качества ЛС по показателям «Подлинность» / «Примеси» (качественный анализ) и «Количественное содержание» (количественный анализ) с использованием методов, указанных в ГФ Республики Беларусь. Химический контроль осуществляется провизором-специалистом аптеки, а также специалистами испытательных лабораторий.

Качественному и количественному анализу (то есть полному химическому контролю) подвергаются:

– растворы для инъекций и инфузий до стерилизации и после стерилизации — не менее 1 флакона каждой серии;

– растворы для наружного и местного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения) — до их стерилизации;

– глазные капли — до стерилизации;

– ЛС для детей до 1 года;

– ЛС в виде внутриаптечной заготовки и фасовки;

– ЛС, содержащие НС;

– ЛС списка «А»;

– этанол — при разведении в аптеке;

– растворы стабилизаторов;

– буферные растворы.

При отсутствии методов качественного или количественного анализа ЛС применяется метод «изготовление под наблюдением», при котором фармацевтический работник осуществляет аптечное изготовление ЛС в присутствии и под наблюдением провизора-специалиста, а затем данное ЛС подвергается другим (не химическому) видам КК.

Качественному анализу по показателю «Подлинность» подвергаются ЛС (выборочно, но не менее 10 % ЛС, изготовленных в течение рабочего дня).

Качественному анализу по показателю «Примеси» подвергаются (КК воды очищенной (для инъекций) в аптеке):

– вода очищенная из каждого сборника или водоотвода на каждом рабочем месте на содержание хлоридов, сульфатов, солей кальция и магния;

– вода для инъекций из каждого сборника на содержание хлоридов, сульфатов, солей кальция и магния, восстанавливающих веществ и солей аммония.



## **ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА В АПТЕКЕ СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДО И ПОСЛЕ СТЕРИЛИЗАЦИИ**

До стерилизации:

- ЛС, требующие стерилизации (физический контроль не менее 5 флаконов каждой серии);
- растворы для инъекций и инфузий (полный химический контроль не менее 1 бутылки каждой серии);
- растворы для наружного, местного применения (офтальмологические растворы для орошений, растворы для лечения ожоговых поверхностей и открытых ран, для интравагинального введения), глазные капли (полный химический анализ).

После стерилизации: растворы для инъекций и инфузий (полный химический контроль не менее 1 бутылки каждой серии).

### **ДОЛЖНОСТНЫЕ ОБЯЗАННОСТИ ПРОВИЗОРА-АНАЛИТИКА. ОБОРУДОВАНИЕ, ХИМИЧЕСКАЯ ПОСУДА И РЕАКТИВЫ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ ПРОВИЗОРА-АНАЛИТИКА**

Должностные обязанности провизора-аналитика аптеки включают:

- проведение всех видов внутриаптечного КК ЛС;
- проведение химического КК воды очищенной (для инъекций), экстремпоральных ЛФ, внутриаптечной заготовки и фасовки, концентрированных растворов, полуфабрикатов;
- определение концентрации спирта этилового при его разведении в аптеке;
- документальное оформление результатов проведенных анализов;
- контроль соблюдения санитарно-гигиенического режима в аптеке;
- контроль соблюдения условий хранения и сроков годности ЛС в аптеке, в том числе ведение журналов (карты) учета температуры и относительной влажности воздуха;
- контроль своевременности поверки аналитического оборудования и химической посуды в аптеке;
- составление заявок на реактивы в КАЛ, учет их оборота в аптеке, возврат отходов драгоценных металлов (например, серебра нитрата Р) в лабораторию;
- составление отчета о результатах КК ЛС в аптеке первой категории.

Основными видами оборудования, имеющимися в распоряжении провизора-аналитика аптеки, являются рефрактометры и весы. К химической посуде, которую используют в работе, относится бюретки, мерные пипетки, мензурки, мерные цилиндры, мерные колбы, круглодонные и конические колбы, воронки, стеклянные стаканы, спиртовки и т. п. Ре-

активы на рабочем месте соответствуют выполняемым анализам (например, для КК изотонического раствора натрия хлорида имеется раствор 0,1 М серебра нитрата Р).

### **ДОКУМЕНТАЛЬНОЕ ОФОРМЛЕНИЕ В АПТЕКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ, ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ В АПТЕКЕ**

Письменный и органолептический контроль являются обязательными видами КК ЛС в аптеке. Физический и химический контроль относятся к необязательным видам КК ЛС в аптеках.

Результаты письменного, органолептического и физического контроля в аптеке отмечаются в ППК.

Результаты химического КК воды очищенной (для инъекций) в аптеке регистрируются в журнале регистрации результатов химического контроля воды очищенной (воды для инъекций).

Результаты химического КК (качественного и количественного анализа) ЛС, изготовленных в аптеке, регистрируются в аптеке журнале регистрации результатов химического контроля ЛС, изготовленных в аптеке.

ППК хранятся в аптеках в течение 3 месяцев, журналы — не менее 1 года.

ЛС, изготовленное в аптеке, не соответствующее требованиям ГФ Республики Беларусь, признается некачественным и подлежит уничтожению.

### **СОСТАВЛЕНИЕ ЗАЯВОК НА РЕАКТИВЫ В ИСПЫТАТЕЛЬНУЮ ЛАБОРАТОРИЮ. УЧЕТ ОБОРОТА РЕАКТИВОВ В АПТЕКЕ. ВОЗВРАТ АПТЕКАМИ ОТХОДОВ РЕАКТИВОВ, СОДЕРЖАЩИХ ДРАГОЦЕННЫЕ МЕТАЛЛЫ, В ЛАБОРАТОРИЮ**

Провизор-аналитик аптеки составляет ежемесячно (на титрованные растворы) и 1 раз в 3 месяца (на остальные реактивы) требования-заявки на реактивы, в том числе эталонные растворы для определения прозрачности (или мутности), цветности, буферные растворы, растворы индикаторов КАЛ. В заявках указываются наименование и концентрация реактива согласно ГФ Республики Беларусь, требуемое количество цифрой в мл (г), для спиртосодержащих и серебросодержащих реактивов — дополнительно прописью. Заявку подписывает провизор-аналитик, заверяет печатью аптеки и своей подписью заведующий аптекой. Провизор-аналитик КАЛ готовит требуемый реактив и отпускает его провизору-аналитику аптеки, указывая в заявке отпущенное количество реактива цифрой (или цифрой и прописью) и расписывается в заявке. Заявки хранятся в лаборатории.

В аптеке реактивы, в том числе титрованные растворы, используются для химического контроля, после их израсходования в пределах сроков

хранения составляются новые заявки. Расход реактивов отражается при выполнении химического КК в журналах регистрации результатов химического контроля воды очищенной (воды для инъекций) и ЛС, изготовленных в аптеке.

Отходы серебросодержащих реактивов возвращаются в виде сухого остатка в КАЛ, для чего составляется акт в 2 экземплярах.

**ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ В ИСПЫТАТЕЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ.  
ДОКУМЕНТАЛЬНОЕ ОФОРМЛЕНИЕ ОТБОРА ОБРАЗЦОВ И РЕЗУЛЬТАТОВ  
КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АПТЕЧНОГО  
ИЗГОТОВЛЕНИЯ**

Испытательными лабораториями ежеквартально проводится химический и микробиологический КК ЛС, изготовленных в аптеке. Для этого испытательные лаборатории осуществляют отбор из аптек образцов ЛС с составлением акта отбора образцов ЛС, изготовленных в аптеке, в 2 экземплярах.

**Химический контроль** (полный — качественный и количественный анализ) обычно проводится в территориальной КАЛ.

**Микробиологический КК** заключается в оценке качества по показателям «Микробиологическая чистота» и «Стерильность» и проводится микробиологическими лабораториями (центры гигиены и эпидемиологии (санстанции)).

Микробиологическому КК подвергаются:

– по показателю «Стерильность» — вода для инъекций, растворы для инъекций и инфузий, капли глазные (выборочно по 3 наименованиям (сериям));

– по показателю «Микробиологическая чистота» — вода очищенная, а также нестерильные ЛС (выборочно по 3 наименованиям).

Результаты КК, проведенного испытательными лабораториями, оформляются *протоколом испытаний* ЛС, изготовленного в аптеке, который в трехдневный срок после окончания испытаний направляется ЮЛ / ИП, а в случае признания ЛС некачественным — в Госфармнадзор.

ЛС, изготовленное в аптеке, не соответствующее требованиям ГФ Республики Беларусь, признается некачественным и подлежит уничтожению. При этом назначается инспектирование аптечного изготовления на предмет соответствия требованиям НАП и фармакопейных статей ГФ Республики Беларусь.

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИНСПЕКТИРОВАНИЕ

### НОРМАТИВНЫЕ ПРАВОВЫЕ АКТЫ В ОБЛАСТИ КОНТРОЛЬНОЙ (НАДЗОРНОЙ) ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

В области контрольной (надзорной) деятельности действуют НПА:

– решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 г. № 83 «Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций» в ред. 08.02.2021 г. № 7);

– указ Президента Республики Беларусь от 16.10.2009 г. № 510 «О совершенствовании контрольной (надзорной) деятельности в Республике Беларусь» (ред. 28.02.2022 г. № 73);

– указ Президента Республики Беларусь от 31.12.2019 г. № 499 «Об обращении ЛС» (НПА, в соответствии с которым был создан Госфармнадзор);

– постановление СМ Республики Беларусь от 01.04.2020 г. № 191 «О мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 31 декабря 2019 г. № 499» в ред. 25.03.2022 г. № 175 (порядок инспектирования на соответствие GDP ЕАЭС);

– постановление МЗ Республики Беларусь от 17.04.2015 г. № 51 «Об утверждении инструкции о случаях и порядке инспектирования аптечного изготовления ЛС на предмет соответствия требованиям НАП и требованиям ГФ Республики Беларусь»;

– постановление МЗ Республики Беларусь от 18.11.2020 г. № 102 «Об инспектировании (фармацевтических инспекциях) на соответствие надлежащим фармацевтическим практикам» (порядок инспектирования на соответствие GMP Республики Беларусь, GMP ЕАЭС, GCP ЕАЭС, GVP ЕАЭС);

– постановление МЗ Республики Беларусь от 15.04.2021 г. № 35 «О мероприятиях технического (технологического, поверочного) характера».

Государственный контроль (надзор) осуществляется в следующих формах:

1) выборочные проверки;

2) внеплановые проверки;

3) мероприятия технического (технологического, поверочного) характера (отбор проб и образцов продукции на всех этапах ее обращения для проведения исследований в лабораториях — подробно описано в постановлении № 35);

4) меры профилактического и предупредительного характера:

– проведения мониторинга, направления рекомендаций по устранению и недопущению недостатков, выявленных в результате мониторинга;

– проведения разъяснительной работы о порядке соблюдения требований законодательства, применения его положений на практике;

- информирования субъектов (включая использование средств сети Интернет, СМИ) о типичных нарушениях, выявляемых в ходе проверок;
- проведения семинаров, круглых столов.

Таблица 10

Контролирующий орган	Сфера
Министерство здравоохранения Республики Беларусь	Контроль за качеством медицинской помощи, государственный контроль (надзор) за соблюдением требований ТР Таможенного союза, ЕАЭС
Осуществляющие государственный санитарный надзор (центры гигиены и эпидемиологии)	Государственный санитарный надзор за соблюдением проверяемыми субъектами законодательства в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения
ГУ «Государственный фармацевтический надзор в сфере обращения лекарственных средств «Госфармнадзор»	Государственный фармацевтический надзор за соблюдением проверяемыми субъектами требований законодательства об обращении ЛС, в том числе в части условий промышленного производства, аптечного изготовления, реализации, хранения, транспортировки, медицинского применения в ОЗ

С 1 января 2019 г. введена система **выборочных проверок** (вместо плановых проверок), основанная на оценке степени риска совершения субъектом хозяйствования нарушений законодательства и степени их возможных негативных последствий.

Отбор субъектов (например, аптечных сетей) для включения в планы выборочных проверок осуществляется контрольными (надзорными) органами на основании критериев оценки степени риска по методике, утвержденной постановлением СМ Республике Беларусь от 22.01.2018 г. № 43, и согласовываются с Межведомственным советом по контрольной (надзорной) деятельности.

Планы выборочных проверок формируются органами Комитета госконтроля на полугодие на основании предоставленных государственными органами (например, МЗ) сводных планов проверок и размещаются на сайте Комитета госконтроля не позднее 15 декабря года, предшествующего году проведения проверки, и 15 июня года, в котором планируется проведение проверки.

**Внеплановые проверки**, как правило, осуществляются на основании заявления субъекта в сфере обращения ЛС либо по требованию уполномоченного органа.

**Инспектирование** (фармацевтическая инспекция) — оценка этапа (процесса) обращения ЛС в целях установления его соответствия требованиям надлежащих фармацевтических практик в сфере обращения ЛС.

**Фармацевтический инспектор** — физическое лицо, уполномоченное МЗ Республики Беларусь на проведение фармацевтической инспек-

ции и включенное в реестр фармацевтических инспекторов Республике Беларусь.

**Фармацевтический инспекторат МЗ** — структурные подразделения МЗ и уполномоченной организации (учреждения), объединенные на функциональной основе для организации и осуществления инспектирования (фармацевтической инспекции) этапов (процессов) обращения ЛС и оценки их соответствия требованиям надлежащих фармацевтических практик в сфере обращения ЛС, а также рассмотрения результатов инспектирования, подготовки соответствующих проектов решений в соответствии с требованиями НПА Республики Беларусь и актов, составляющих право ЕАЭС, в сфере обращения ЛС.

Фармацевтический инспекторат МЗ включает МЗ (отдел фармацевтической инспекции), Госфармнадзор (GMP, GDP, НАП), а также УП «ЦЭИЗ» (Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория — GCP, GVP).

**Контрольный список вопросов** (чек-лист) — исчерпывающий перечень требований, которые могут быть предъявлены проверяемому субъекту в соответствии с законодательством, подлежащих проверке соответствующим контролирующим (надзорным) органом. Форма чек-листов, применяемых при осуществлении надзора за условиями промышленного производства, аптечного изготовления, реализации, хранения, транспортировки и медицинского применения ЛС в ОЗ, утверждены приказом МЗ Республики Беларусь от 29.01.2018 г. № 61.

## **ИНСПЕКТИРОВАНИЕ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Инспектирование аптечного изготовления на предмет соответствия требованиям НАП и ГФ Республики Беларусь осуществляется в следующих случаях:

1) ЛС, изготовленное в аптеке по рецепту врача, признано испытательной лабораторией, аккредитованной в системе аккредитации Республики Беларусь для испытаний ЛС, некачественным и может представлять собой опасность для жизни и здоровья человека;

2) ЛС, изготовленное в аптеке по требованиям (заявкам) ОЗ / ЛС в виде внутриаптечной заготовки и фасовки / вода очищенная (для инъекций) из аптек признаны испытательной лабораторией некачественными.

Решение об осуществлении инспектирования принимается МЗ Республики Беларусь на основании протокола испытаний, оформленного испытательной лабораторией при выявлении некачественного ЛС.

Инспектирование осуществляется специалистом / группой специалистов системы МЗ Республики Беларусь, возглавляемой ведущим инспек-

тором. Инспекторы при проведении инспектирования в соответствии с целью и программой инспектирования:

- осуществляют осмотр помещений и оборудования, относящихся к аптечному изготовлению ЛС;

- осуществляют наблюдение за деятельностью работников аптеки на рабочих местах, а также изучают документацию и записи, связанные с аптечным изготовлением и КК ЛС в аптеке;

- проводят опрос работников аптеки.

По завершении инспектирования ведущий инспектор знакомит заведующего аптекой с предварительными результатами инспектирования и доводит информацию о выявленных несоответствиях. Отчет о результатах инспектирования аптечного изготовления ЛС (инспекционный отчет) составляется и подписывается всеми инспекторами в срок, не превышающий 5 календарных дней после проведения инспектирования, и должен содержать:

- краткое описание деятельности аптеки по аптечному изготовлению ЛС;

- перечень выявленных несоответствий;

- выявленные причины неудовлетворительного изготовления ЛС;

- предложение об устранении выявленных несоответствий, сроки устранения.

Инспекционный отчет направляется руководителю ЮЛ / ИП в срок, не превышающий 5 календарных дней после его подписания.

#### **СХЕМА ПРОВЕРКИ СОСТОЯНИЯ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

1. Проверка выполнения предложений по предыдущему акту обследования, сроки исполнения предложений.

2. Наличие должностной инструкции провизора-аналитика на рабочем месте.

3. Оборудование контрольно-аналитического стола (кабинета), наличие титрованных растворов, индикаторов и других реактивов, дата их получения и внешний вид; наличие справочной литературы, таблиц, рефрактометра, потенциометра (для больничных аптек); своевременность их проверок.

4. Ведение журналов регистрации результатов химического контроля в соответствии с установленными формами, проверка правильности расчетов, своевременность регистрации анализов.

5. Проверка наличия протоколов испытаний испытательной лаборатории на воду очищенную (для инъекций) и изъятые для контроля в испытательной лаборатории экстенпоральные ЛП.

6. Организация внутриаптечного контроля:

- наличие в аптеке ППК, правильность записей в ППК, наличие даты, подписей; совпадает ли количество ППК с количеством экстемпоральной рецептуры, отпущенной из аптеки (выборочно за 1–2 дня);
- качество оформления ЛС, соответствие этикеток ЛФ; соблюдение сроков хранения ЛС;
- сколько раз в день проводится физический контроль;
- подвергаются ли обязательному полному химическому контролю ЛС, указанные в постановлении № 49;
- ведение журнала лабораторных и фасовочных работ, наличие серий, анализов, подписей, соответствие № анализов в журнале записям в журнале регистрации результатов химического контроля ЛС, изготовленных в аптеке.

7. Участие провизора-аналитика в организации повышения квалификации, наличие плана занятий по повышению квалификации.

8. В ЦРА наличие планов организационно-методических мероприятий, графика выезда в сельские аптеки, качество актов обследования.

9. Наличие отчета о контрольно-аналитической деятельности аптеки, своевременность и правильность составления (1 раз в год в произвольной форме).

**ПРОВЕРКА ПРАВИЛ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ И ВОДЫ  
ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ОБРАБОТКИ ПОСУДЫ, ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО МАТЕРИАЛА**

Осуществляется согласно постановлению МЗ от 01.12.2015 г. № 154 «Об утверждении санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек».

Получение и хранение воды очищенной и воды для инъекций должно производиться в специально оборудованном помещении водоподготовки, в котором создаются условия, препятствующие микробной контаминации воды. При совмещении помещения водоподготовки со стерилизационной сборник воды должен помещаться в плотно закрываемый шкаф, изготовленный из материалов, допускающих влажную уборку и дезинфекцию. В аптеке должно быть назначено лицо, ответственное за получение воды очищенной и воды для инъекций.

Получение воды очищенной и воды для инъекций осуществляется с помощью аквадистиллятора в соответствии с инструкцией по его эксплуатации. Ежедневно первые порции воды для инъекций, получаемые в течение 15–20 минут, должны сливаться и после этого начинается сбор воды. По окончании работы аквадистиллятора вода из испарителя должна быть слита путем открытия крана.



Вода очищенная и вода для инъекций должна собираться в стерильные стеклянные баллоны или другие сборники промышленного производства. Сборники должны иметь четкую маркировку: «Вода очищенная», «Вода для инъекций». При одновременном использовании нескольких сборников они должны быть пронумерованы. Вода для инъекций должна использоваться свежеперегнанной / храниться в асептических условиях при комнатной температуре не более 24 часов. Вода очищенная должна храниться при комнатной температуре не более 3 суток.

Сборники должны быть закрыты стерильными плотно прилегающими пробками (крышками) с двумя отверстиями. Одно отверстие предназначено для трубки, по которой поступает вода, а другое отверстие — для стеклянной трубки, в которую вставляется тампон из стерильной ваты. Ватный тампон подлежит ежедневной замене. Сборники устанавливаются на поддоны или баллонопрокидыватели. Сборники должны быть соединены с аквадистиллятором с помощью стеклянных, силиконовых, полипропиленовых или других трубок, которые должны быть герметично соединены с трубкой холодильника.

Для очистки от пирогенных веществ, а также в случае получения неудовлетворительных результатов бактериологического исследования внутренняя поверхность соединительных трубок и сборников должна обрабатываться горячим подкисленным 1 % раствором  $\text{KMnO}_4$  (к 10 частям 1 % раствора  $\text{KMnO}_4$  добавляется 6 частей 1,5 % раствора  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) в течение 25–30 минут не реже 1 раза в 14 дней. Далее соединительные трубки и сборники должны быть обработаны 6 % раствором  $\text{H}_2\text{O}_2$  и тщательно промыты свежеперегнанной очищенной водой до отрицательной реакции на  $\text{SO}_4^{2-}$ .

Внутренняя поверхность сборников и трубопроводов не реже 1 раза в 14 дней, а также при получении неудовлетворительных результатов бактериологических исследований должна обрабатываться 3 % раствором  $\text{H}_2\text{O}_2$  с 0,5 % моющего средства, ополаскиваться 3–4 раза водой очищенной и пропариваться острым паром в течение 30 минут.

Подача воды очищенной и воды для инъекций на рабочие места осуществляется через трубопроводы / в сборниках. Трубопроводы и сборники для подачи воды должны быть изготовлены из материалов, не влияющих на качество воды, защищающих от попадания механических включений и микробиологических загрязнений и дающих возможность их обработки и дезинфекции с использованием моющих средств и средств дезинфекции. подача воды по трубопроводу должна регулироваться так, чтобы воздух не попадал в трубопровод и не образовывались воздушные пробки. После окончания работы вода из трубопровода полностью сливается.

Обеззараживание стеклянных и металлических трубопроводов должно осуществляться путем пропускания острого пара от автоклава в течение 30 минут. Отсчет времени стерилизации ведется с момента выхода

пара в конце трубопровода. Стерилизация трубопроводов из полимерных материалов и стекла должна осуществляться 6 % раствором  $H_2O_2$  в течение 6 часов с последующим промыванием водой очищенной.

Аптечная посуда (новая и бывшая в употреблении в инфекционных отделениях ОЗ, а также поступающая в аптеки от населения), пробки и алюминиевые колпачки должны обрабатываться и дезинфицироваться.

Вымытая посуда стерилизуется с соблюдением режима стерилизации, укупоривается и хранится в плотно закрывающихся шкафах, при этом аптечная посуда после снижения температуры в стерилизаторе до 60–70 °С вынимается и сразу закрывается стерильными пробками. Срок хранения стерильной посуды (баллонов), используемой для изготовления и расфасовки ЛФ в асептических условиях, не более 24 часов, нестерильных ЛФ — не более 3 суток.

Баллоны большой емкости (20 л и более) после обработки должны стерилизоваться пропариванием острым паром в течение 30 минут. После чего баллоны закрываются стерильными пробками, фольгой или обвязываются стерильным пергаментом и хранятся не более 24 часов в условиях, исключающих их загрязнение.

Вспомогательные материалы (вата, марля, пергаментная и фильтровальная бумага и другие материалы) должны укладываться в готовом к применению виде в биксы и подвергаться стерилизации. Вспомогательные материалы, мелкий аптечный инвентарь хранятся до использования в той упаковке (в биксах), в которой они стерилизовались, в условиях, исключающих загрязнение. Срок хранения вспомогательных материалов после стерилизации — не более 3 суток. Забор материала из бикса должен производиться стерильным пинцетом, после каждого забора бикс должен плотно закрываться. Вспомогательные материалы из вскрытого бикса используются в течение 1 рабочей смены.

Для контроля режимов стерилизации должны использоваться специально предназначенные для этих целей химические индикаторы различных типов, термовременные индикаторы или бактериологические тесты.

В начале каждой смены весы, шпатели, ножницы и другой мелкий аптечный инвентарь должны обрабатываться 3 % раствором  $H_2O_2$  или другим средством дезинфекции.

#### **ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ, ПОДЛЕЖАЩИХ ПРОВЕРКЕ В РАМКАХ НАДЗОРА ЗА УСЛОВИЯМИ РОЗНИЧНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ, ТРАНСПОРТИРОВКИ, ХРАНЕНИЯ И СРОКАМИ ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АПТЕКЕ**

##### **Общие положения:**

- дата последней проверки МЗ Республики Беларусь;
- наличие лицензий МЗ Республики Беларусь;

– соответствие юридического адреса организации адресу, указанному в лицензии;

– соответствие адресов, по которым осуществляется фармацевтическая деятельность, адресам, указанным в лицензии;

– наличие положения об аптеках;

– договора аренды (технические паспорта) — их наличие, срок действия, площадь аптеки в соответствии указанной в договоре аренды (техническом паспорте).

**Сведения о специалистах аптеки:** ФИО, занимаемая должность (с указанием внешних совместителей), образование, стаж работы по специальности, наличие квалификационной категории, прохождение курсов повышения квалификации, наличие должностных инструкций работников аптек.

**Выполнение требований НПА, регулирующих обращение ЛС, в том числе розничную реализацию ЛС** (постановления МЗ Республики Беларусь № 120, 88, 154, постановление СМ Республики Беларусь № 130).

Постановление МЗ от 27.12.2006 г. № 120 «Об утверждении Надлежащей аптечной практики» (в ред. 23.02.2021 г. № 14) → надзор за выполнением НАП:

– фактическая площадь аптеки (план-схема);

– отделка производственных помещений и помещений (зон) хранения (внутренние поверхности стен, потолков, полов) аптек, отделка помещений (зон) приемки и обслуживания населения (внутренние поверхности стен, полов);

– соблюдение правил приемочного контроля и документальное оформление (журнал регистрации результатов приемочного контроля);

– наличие специально выделенного помещения (шкафа) для хранения моющих и дезинфицирующих средств, промаркированного инвентаря и материалов, применяемых для уборки помещений (зон) и обработки оборудования;

– хранение верхней одежды и обуви работников аптеки;

– наличие информации для покупателей в торговом зале аптеки;

– обеспеченность аптеки НПА и справочно-информационной литературой;

– соблюдение сроков годности ЛС;

– ведение учета ЛС с истекающим сроком годности (менее 6 месяцев);

– наличие маркировки на вторичной (первичной / групповой) упаковке ЛС, нанесение маркировки более крупным шрифтом на ЛС, размещенные в витринах;

– хранение ЛС в помещении / части помещения (зоне), предназначенных для хранения ЛС;

- хранение некачественных и фальсифицированных ЛС, ЛС с истекшим сроком годности и других ЛС, изъятых из обращения, наличие предупредительной надписи «Запрещены к реализации и использованию»;
- контроль условий хранения конкретных ЛП (в соответствии с условиями хранения ЛС, указанными производителем на упаковке);
- хранение ЛП отдельно от других ТАА;
- обеспечение технической укрепленности и оснащенность системами охранной сигнализации помещений хранения ЛС, ПВ;
- назначение ответственного лица, обеспечивающего соблюдение порядка хранения ЛС;
- осуществление контроля и регистрации температуры (18–25 °С) и относительной влажности воздуха (30–80 %), температуры в холодильном оборудовании (2–8 °С или 8–15 °С), используемые средства измерений (электронные устройства, дата последней поверки, технический паспорт), кратность и достоверность внесения показателей в карту (журнал) учета температуры и относительной влажности воздуха (ведутся отдельно на каждое средство измерения и располагаются по месту нахождения средства измерения в текущем и следующем за ним году).

Контроль и регистрацию температуры и относительной влажности осуществляют с помощью средств измерений, внесенных в Государственный реестр средств измерений Республики Беларусь (термогигрометры и (или) другие электронные устройства). Возможна установка автоматизированных систем мониторинга окружающей среды (температуры и относительной влажности).

Провизор-аналитик или лицо, ответственное за качество ЛС в аптеке, должны обеспечивать своевременную поверку и калибровку оборудования (в том числе термогигрометров). Поверка, как правило, происходит 1 раз в один год (межповерочный интервал — 12 месяцев), по результатам которой выдается свидетельство о поверке. Межповерочный интервал для каждого средства измерений указан в Государственном реестре средств измерений Республики Беларусь.

- Технические паспорта на оборудование сохраняются в течение всего срока эксплуатации;
- соблюдение правил реализации населению ЛС, в том числе кем осуществляется реализация ЛС (с указанием ФИО и занимаемой должности), наличие бейджей у фармацевтических работников аптеки;
- оформление витрин;
- порядок реализации ЛП при наличии в аптеке одного и того же торгового наименования ЛП;
- порядок обращения с рецептами врача, выписанных с нарушением требований законодательства (наличие и ведение журнала учета неправильно выписанных рецептов врача);

– способ обеспечения граждан ЛС, выписанными в рецепте врача под конкретным торговым наименованием, в случае их отсутствия в аптеке (в каких случаях производится его замена другим торговым наименованием, наличие журнала регистрации рецептов врача, находящихся на отсроченном обслуживании, организация лекарственного обеспечения в течение 5 рабочих дней);

– оформление рецептов, соблюдение сроков хранения рецептов в аптеке, порядок уничтожения (в том числе состав комиссии по уничтожению рецептов);

– наличие *ТИ* и *СОП* на рабочем месте;

– организация проведения самоинспекций.

Постановление МЗ Республики Беларусь от 23.10.2020 г. № 88 «Об утверждении Надлежащей практики хранения ЛС» → надзор за соблюдением GSP Республики Беларусь:

– хранение *ЛП* по фармакотерапевтическим группам с учетом их физико-химических и токсикологических свойств;

– хранение *ФС* с учетом их агрегатного состояния (например, раздельно жидкие и сыпучие);

– хранение ЛС (как *ФС*, так и *ЛП*) отдельно от *МИ* и других *ТАА*;

– размещение средств измерений для контроля температуры и относительной влажности воздуха по результатам температурного картирования в точках наиболее значительного колебания температуры;

– хранение отдельных групп ЛС (требующих защиты от света, влаги, атмосферного воздуха, улетучивания, пахучие, красящие, термолабильные, огнеопасные, список А, *ЛРС*);

– форма карты (журнала) учета температуры и относительной влажности воздуха.

Постановление МЗ от 01.10.2012 г. № 154 «Об утверждении санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек» и постановление СМ от 03.03.2020 г. № 130 «Об утверждении специфических санитарно-эпидемиологических требований» (в ред. 02.02.2022 г. № 63) → надзор за соблюдением санитарно-гигиенического режима:

– наличие графика проведения санитарных дней;

– выполнение санитарно-гигиенических требований к территории аптек;

– выполнение санитарно-гигиенических требований к микроклимату, вентиляции и освещению помещений аптек;

– санитарное состояние помещений и оборудования;

– необходимость проведения капитального / косметического ремонта;

– выполнение санитарно-гигиенических требований к уборке помещений, уходу за аптечным оборудованием, наличие дезинфицирующих средств;

– выполнение требований к личной гигиене сотрудников, наличие антисептических средств;

– наличие запаса чистой специальной одежды в количестве не менее 1 комплекта на каждого работающего;

– раздельное хранение специальной одежды с учетом видов деятельности работников в изолированных секциях шкафов (гардеробных), например, спецодежда фармацевтических работников отдельно от спецодежды уборщика помещений, укладчика-упаковщика;

– наличие отдельного уборочного инвентаря для уборки разных помещений (зон) аптеки, в том числе для помещений (зоны) обслуживания населения (торгового зала);

– хранение уборочного инвентаря в санузле, предназначенного для его уборки, в отдельном закрытом шкафу.

Также надзору подлежат:

– наличие в аптеке информации (способ ее получения) о некачественном или фальсифицированном ЛС, а также ЛС, действие регистрационного удостоверения на которое приостановлено;

– порядок изъятия из обращения ЛС с истекшим сроком годности, некачественных и фальсифицированных ЛС, а также порядок действий с ЛС, реализация и медицинское применение которых приостановлено;

– ведение и хранение книги замечаний и предложений, ответственное лицо, соблюдение сроков рассмотрения (ответ не позднее 15 календарных дней);

– выявление грубых нарушений лицензиатом / его подразделением законодательства о лицензировании.

К грубым нарушениям относят:

– реализация ЛС, запрещенных к реализации;

– нарушение условий хранения ЛС, приведшее к несоответствию их качества;

– нарушение законодательства об изъятии из обращения и уничтожении ЛС с истекшим сроком годности / некачественных / фальсифицированных ЛС, а также об уничтожении / возврате поставщику ЛС, забракованных испытательной лабораторией;

– несоответствие лицензионным требованиям и условиям по персоналу (образование, стаж работы и т. д.);

– осуществление лицензируемой деятельности в местах, не указанных в лицензии;

– систематическое (2 раза и более в течение 12 месяцев подряд) нарушение требований законодательства в части отсутствия в аптеке ЛС, включенных в перечень ЛС белорусского (российского) производства, обязательных для наличия в аптеках всех форм собственности (постановление № 92).

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений и сокращений .....	3
Предисловие .....	5
Стандартизация как основа формирования систем обеспечения и контроля качества .....	6
Обеспечение и контроль качества лекарственных средств на фармацевтическом производстве в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики .....	20
Обеспечение и контроль качества лекарственных средств при оптовой реализации в соответствии с требованиями Надлежащей дистрибьюторской практики .....	34
Обеспечение и контроль качества лекарственных средств при розничной реализации в соответствии с требованиями Надлежащей аптечной практики .....	59
Система государственных учреждений, обеспечивающих контроль качества лекарственных средств .....	73
Контроль качества лекарственных средств в аккредитованных испытательных лабораториях .....	89
Контроль качества лекарственных средств промышленного производства .....	103
Внутриаптечный контроль качества лекарственных средств .....	132
Фармацевтическое инспектирование .....	147

Учебное издание

**Лукашов Роман Игоревич**  
**Курпик Екатерина Александровна**

# **СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Пособие

В двух частях

Часть 1

Ответственный за выпуск Р. И. Лукашов  
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 01.03.23. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Svetosory».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 9,3. Уч.-изд. л. 8,83. Тираж 125 экз. Заказ 139.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.



