

ОСНОВНІ ПРИНЦИПИ ВИГОТОВЛЕННЯ НЕСТЕРИЛЬНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ В АПТЕКАХ

ВСТУП

Ця монографія містить рекомендації щодо основних принципів виготовлення в аптеках нестерильних фармацевтичних препаратів, призначених для використання в медичній практиці для лікування людини та містить загальну інформацію, яка забезпечує можливість виготовлення та відпуску в обіг фармацевтичних препаратів із відповідним дозуванням та якістю. Додаткова інформація та вимоги до фармацевтичних препаратів, виготовлених в аптеках, наведені в загальних монографіях «*Фармацевтичні препарати*», «*Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках*» та в нормативних документах, які стосуються виготовлення зазначених фармацевтичних препаратів.

ВИЗНАЧЕННЯ

Фармацевтичні препарати, виготовлені в аптеках, – фармацевтичні препарати, які виготовляються аптечними закладами з відповідною ліцензією. Фармацевтичні препарати, виготовлені в аптеках, не підлягають державній реєстрації.

Виготовлення – приготування, змішування, обробка, упаковка та маркування фармацевтичного препарату відповідно до рецепта лікаря, пропису або ініціативи, що базується на стосунках лікаря/пацієнта/фармацевта відносно професійної практики.

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ

Аптека несе відповідальність за правильне дозування, якість та відповідність виготовленого фармацевтичного препарату рецепту лікаря або замовленню (вимозі) лікувально-профілактичного закладу.

Аптека несе відповідальність за обрану упаковку для відпуску фармацевтичного препарату та її маркування, вимоги до яких встановлені в Державній Фармакопеї України (ДФУ) та у відповідних нормативних документах.

До виготовлення фармацевтичних препаратів допускається лише персонал, що пройшов спеціальне навчання та має відповідну кваліфікацію, яка відповідає його обов'язкам та визначає здатність безпосередньо приймати участь у процесі виготовлення. Кваліфікація персоналу має бути підтверджена документально. Під час прийому на роботу персонал, який буде безпосередньо здійснювати виготовлення

фармацевтичних препаратів, має пройти відповідну підготовку та перевірку на наявність необхідних вмінь та навичок. Такі працівники мають постійно розширювати отримані знання, приймаючи участь у семінарах та/або вивчаючи відповідну літературу, знати вимоги цієї монографії, супутніх монографій та інших нормативних документів, які стосуються виготовлення фармацевтичних препаратів.

Якість інгредієнтів (діючих та допоміжних речовин), які використовуються для виготовлення фармацевтичних препаратів, мають відповідати вимогам монографій ДФУ та/або специфікаціям виробника. Придбання інгредієнтів має проводитися лише у надійних постачальників. Проведення вхідного контролю якості інгредієнтів відповідно до нормативних документів є обов'язковим та виключає можливість використання інгредієнтів неналежної якості.

Обладнання, яке використовується для виготовлення фармацевтичних препаратів має бути чистим, в належному робочому стані та правильно використовуватися.

Приміщення для виготовлення фармацевтичних препаратів мають відповідати призначеній меті.

Мають застосовуватися процедури для запобігання перехресному забрудненню, особливо під час роботи з небезпечними інгредієнтами, які потребують спеціальних заходів безпеки під час роботи з ними.

Має бути впевненість у тому, що процеси виготовлення фармацевтичних препаратів відповідають існуючим вимогам та є відтворюваними.

Умови та процедури виготовлення фармацевтичних препаратів мають бути такими, що запобігають виникненню помилок.

Має бути в наявності належна документація всіх етапів виготовлення та пов'язаних з ним процесів.

Мають бути в наявності відповідні процедури та записи для з'ясування причин та коригування відхилень або вирішення проблем, які виникли в процесі виготовлення, контролю якості або у виготовленому фармацевтичному препараті.

ВИРОБНИЧІ ПРИМІЩЕННЯ

Виробничі приміщення повинні мати достатній простір, який спеціально призначений для цієї мети. Він повинен забезпечувати впорядковане зберігання обладнання та матеріалів для попередження змішування інгредієнтів, контейнерів, етикеток, матеріалів, які використовуються на даний момент, та виготовлених фармацевтичних препаратів. Приміщення повинні бути розроблені, розташовані та використовуватися таким чином, щоб можна було запобігти виникненню випадкового перехресного забруднення. Виробничі приміщення для виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів

мають бути відокремлені та відмежовані від виробничих приміщень для виготовлення стерильних фармацевтичних препаратів.

Для миття рук та обладнання повинна подаватися питна вода. Для виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів, а також для обполіскування обладнання та посуду потрібно використовувати воду очищену, якість якої має відповідати вимогам монографії «Вода очищена», підрозділ «*in bulk*».

Система водопроводу має бути без дефектів, які могли б сприяти забрудненню будь-якого фармацевтичного препарату. У місцях виготовлення фармацевтичних препаратів мають бути легко доступними належні засоби для миття рук та обладнання. Вони мають включати гарячу та холодну воду, мило чи миючий засіб, а також сушку для рук або рушники для одноразового використання. Виробничі приміщення мають бути належної чистоти з дотриманням необхідного санітарного режиму, з упорядкованим зберіганням та підтриманням належного ремонту.

Виробничі приміщення та приміщення для зберігання мають бути добре освітленими. Робота систем опалення, вентиляції та кондиціонування має належним чином контролюватися для запобігання розпаду та забруднення інгредієнтів. Має проводитися постійний контроль температури та вологості. Заборонено зберігання інгредієнтів, обладнання та контейнерів на підлозі. Зберігання інгредієнтів має бути впорядковане таким чином, щоб запобігти забрудненню зі збереженням можливості проведення огляду й прибирання виробничих приміщень та приміщень для зберігання.

Відходи виготовлення мають утримуватися в санітарному порядку відповідно до вимог нормативних документів та вчасно утилізуватися.

Робота з небезпечними речовинами (інгредієнтами та реактивами) та їх зберігання має проводитися кваліфікованим персоналом в умовах, що захищають інший персонал.

Утилізація відходів небезпечних речовин має відповідати вимогам нормативних документів. Персонал, який проводить утилізацію відходів небезпечних речовин та очищення від них місць зберігання та виготовлення, повинен мати навички в необхідних процедурах захисту та запобігання забрудненню.

ДОКУМЕНТАЦІЯ

Документація в письмовому чи електронному вигляді дає змогу виробнику (аптеці), за необхідності, систематично відстежувати, оцінювати та відтворювати всі етапи виготовлення фармацевтичного препарату. Фармацевтичні препарати, виготовлені в аптеках, потребують оформлення документації, описаної в цьому розділі.

Записи повинні зберігатися протягом періоду часу, визначеного нормативними документами для будь-якого пропису. Він може бути копією рецепта в письмовій або електронній формі та має включати основну документацію — досьє на фармацевтичний препарат та запис процесу виготовлення.

Досьє на фармацевтичний препарат має включати:

- офіційну або традиційну назву фармацевтичного препарату, його дозування та дозовану форму;

- розрахунки, необхідні для визначення та перевірки кількості інгредієнтів та дози діючої речовини;

- опис всіх інгредієнтів та їх кількість;

- інформацію про сумісність та стабільність, включаючи посилання на наявні наукові джерела;

- обладнання, необхідне для виготовлення фармацевтичного препарату;

- інструкції для змішування, які мають включати порядок змішування; температуру, за якої слід проводити змішування, або інші фактори навколишнього середовища, які потрібно контролювати; тривалість змішування; інші фактори, які мають відношення до виготовлення фармацевтичного препарату;

- інформацію на етикетці фармацевтичного препарату, яка, крім зазначених вище норм, має містити назву та кількість чи концентрацію кожної діючої речовини; термін придатності; умови зберігання; номер рецепту або контрольний номер, який присвоєний фармацевтичному препарату;

- опис контейнера;

- вимоги до упаковки та зберігання;

- опис виготовленого фармацевтичного препарату;

- методи контролю якості та очікувані результати.

Запис процесу виготовлення має включати:

- офіційну або традиційну назву фармацевтичного препарату, його дозування та лікарську форму;

- розрахунки, необхідні для визначення та перевірки кількості інгредієнтів та дози діючої речовини;

- посилання на монографію ДФУ або досьє на фармацевтичний препарат;

- назву та кількість всіх інгредієнтів;

- джерело отримання, номер серії та термін придатності інгредієнтів;

- загальну масу/об'єм виготовленого фармацевтичного препарату;

- ім'я особи, яка виготовила фармацевтичний препарат, ім'я особи, яка провела контроль якості фармацевтичного препарату, ім'я відповідальної особи, яка дозволила відпуск фармацевтичного препарату;

- дату виготовлення;
- контрольний номер або номер рецепту;
- термін придатності;
- етикетку, вимоги до оформлення якої описані в досьє на фармацевтичний препарат;
- опис виготовленого фармацевтичного препарату;
- результати проведеного контролю якості;
- опис усіх відхилень, які виникли протягом контролю якості, інформацію від пацієнта про будь-яку побічну дію або проблеми, які виникли під час застосування фармацевтичного препарату.

Стандартні робочі методики. Усі важливі процедури, які застосовуються під час виготовлення, мають бути охоплені розробленими письмовими стандартними робочими методиками. Такі методики мають бути розроблені для приміщень, обладнання, персоналу, процесу виготовлення, упаковки та зберігання фармацевтичних препаратів. Вони мають забезпечувати підзвітність, точність, якість, безпеку та упорядкованість під час виготовлення. Впровадження стандартних робочих методик встановлює певну послідовність процедур, а також дає орієнтир для роботи та навчання персоналу.

ПРОЦЕС ВИГОТОВЛЕННЯ

Аптека несе відповідальність за відповідність процесу виготовлення кожного окремого фармацевтичного препарату критеріям, наведеним у цьому розділі.

Перед виготовленням фармацевтичного препарату потрібно перевірити дотримання умов щодо оцінювання відповідності дозування, безпеки та способу застосування фармацевтичного препарату стосовно хімічних, фізичних властивостей інгредієнтів та їх сумісності, дозованої форми, відповідності терапевтичних властивостей та шляху введення, включаючи місцеве та системне введення, а також існуючих обмежень у законодавстві.

Має бути наявне досьє фармацевтичного препарату. Його складають під час виготовлення фармацевтичного препарату вперше. Рекомендацій цього документу потрібно дотримуватися щоразу під час кожного наступного виготовлення даного фармацевтичного препарату. За наявності монографії на фармацевтичний препарат, виготовлений в аптеках, в ДФУ, складання досьє на фармацевтичний препарат не потрібне.

Має бути оформлений запис процесу виготовлення під час виготовлення кожного фармацевтичного препарату.

Інгредієнти, використані для виготовлення фармацевтичних препаратів, повинні мати належну якість.

Потрібно впевнитись, що інгредієнти, які використовуються для виготовлення фармацевтичних препаратів не заборонені до використання уповноваженим органом. Перед виготовленням потрібно вивчити сертифікати аналізу на всі використовувані інгредієнти.

На одному робочому місці має виготовлятися лише один фармацевтичний препарат.

Має бути забезпечений вибір відповідного обладнання з попередньою перевіркою на чистоту та проведеною кваліфікацією для виготовлення фармацевтичного препарату та належне використання обладнання.

Потрібно встановити обґрунтований термін придатності фармацевтичного препарату, який гарантує, що виготовлений фармацевтичний препарат буде мати відповідне дозування, чистоту, якість та інші характеристики принаймні протягом всього встановленого періоду.

Потрібно дотримуватися вимог до належної гігієни рук та використання чистого одягу персоналом, що виготовляє фармацевтичні препарати. Під час вибору одягу обов'язково потрібно враховувати вид дозовної форми та інгредієнти, які входять до її складу (наприклад, мають бути шапки для волосся, халати, рукавички, маски для обличчя, взуття, фартухи тощо).

Виготовлення фармацевтичних препаратів має проводитися з дотриманням вимог даної монографії, інших нормативних документів, існуючої наукової інформації та даних.

Має бути перевірка критичних процесів (включаючи зважування, відмірювання та змішування) для впевненості у використанні необхідних послідовних процедур, які дозволять отримати фармацевтичний препарат відповідної якості.

Має проводитися оцінювання фармацевтичного препарату на відповідність таким характеристикам: належне виконання процесу змішування, зовнішній вигляд, запах, колір, консистенція, з подальшою фіксацією отриманих результатів у записі процесу виготовлення. За необхідності (при наявності вимог у монографії чи іншій нормативній документації) проводять оцінювання загальної маси/об'єму, ідентифікацію, визначення рН, кількісне визначення та інші випробування.

Упакування фармацевтичного препарату — відповідно до вимог підрозділу «Упаковка та контейнери» цієї монографії.

Контейнер для відпуску фармацевтичного препарату має бути промаркований відповідно до вимог загальної монографії «*Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках*».

ВИБІР ІНГРЕДІЄНТІВ, ПОРЯДОК ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ТА ЗБЕРІГАННЯ

Для виготовлення фармацевтичних препаратів потрібно використовуватись лише зареєстровані в Україні чи дозволені до застосування уповноваженим органом діючі речовини, допоміжні речовини. Діючі та допоміжні речовини мають відповідати вимогам відповідних монографій ДФУ та/або специфікаціям виробника.

Для виготовлення фармацевтичних препаратів в аптеках потрібно використовувати, в першу чергу, компоненти, на які наявні монографії в ДФУ та які супроводжуються сертифікатом аналізу виробника. На етикетці фармацевтичного препарату може ставитись позначка про відповідність використаних компонентів вимогам ДФУ.

Під час вибору постачальника інгредієнтів для виготовлення фармацевтичних препаратів потрібно використовувати свій професійний досвід, оцінювати безпеку інгредієнтів надійними способами, які включають наявність сертифікатів аналізу, а також репутацію та надійність виробника.

Діючі речовини, воду очищену, не розфасовану продукцію використовують тільки після проведення контролю їх якості, результати якого фіксуються у відповідному журналі.

Інгредієнти в контейнерах із вказівкою терміну придатності, зазначеного виробником чи дистрибутором, можуть бути використані для виготовлення фармацевтичного препарату протягом зазначеного терміну придатності в таких випадках:

- якщо інгредієнт зберігається в його первинному контейнері за умов, які попереджують можливий розпад субстанції;
- якщо на інгредієнт, який зберігається в контейнері, здійснюється незначний вплив під час відбирання невеликої кількості інгредієнта з контейнера, в якому він зберігається;
- якщо будь-який відбір інгредієнта з контейнера здійснюється особою з відповідним досвідом.

У випадку перепакування інгредієнта в інший контейнер на етикетці такого контейнера має бути зазначено: найменування інгредієнта, країна, назва виробника, номер серії, номер аналізу атестованої лабораторії, дата перепакування, термін придатності. Цілісність контейнера має бути така сама, як оригінального контейнера, або кращою.

Якщо у виробництві фармацевтичних препаратів використовують субстанції тваринного або людського походження, вони мають витримувати вимоги загальної статті «*Вірусна безпека*» (5.1.7). Субстанції, одержані із тварин, сприйнятливих до інфекційних спонгіформних енцефалопатій, за винятком експериментально викликаних випадків, де це прийнятно, мають витримувати також вимоги

загальної монографії «*Продукти з ризиком передачі збудників губчастої енцефалопатії тварин*».

Під час виготовлення фармацевтичних препаратів заборонено використовувати серії діючих та допоміжних речовин, заборонених на території України до обігу уповноваженим органом.

Усі інгредієнти, що використовуються під час виготовлення фармацевтичних препаратів, мають зберігатись відповідно до вказівки виробника або відповідно до вимог монографії ДФУ у належному приміщенні та за відповідної температури (контрольована кімнатна температура, холодильник або морозильна камера) й вологості. Заборонено зберігання інгредієнтів на підлозі. Протягом їх використання та зберігання повинні бути вжиті заходи для попередження забруднення. В першу чергу потрібно використовувати інгредієнти, які мають менший термін придатності. Всі контейнери для зберігання інгредієнтів мають бути належним чином марковані.

КРИТЕРІЇ СТАБІЛЬНОСТІ ТА ТЕРМІНИ ПРИДАТНОСТІ

Термін придатності — дата, після якої фармацевтичний препарат, виготовлений в аптеці, не повинен використовуватись. Визначається вона з дати його виготовлення.

Стабільність — ступінь збереження початкових характеристик фармацевтичного препарату, наданих йому під час виготовлення, у визначених межах протягом усього періоду його зберігання та використання.

Оскільки фармацевтичні препарати, виготовлені в аптеках, застосовуються негайно або протягом невеликого проміжку часу, термін їх придатності встановлюється з використанням критеріїв, відмінних від критеріїв визначення терміну придатності фармацевтичних препаратів промислового виробництва.

Під час визначення терміну придатності потрібно використовувати специфічну та загальну документацію, джерела літератури зі стабільності фармацевтичного препарату (за умови її наявності), та звертати увагу на такі фактори:

- природа речовини та механізм її розпаду;
- вид форми та її інгредієнти;
- можливість розмноження мікроорганізмів в фармацевтичному препараті;
- контейнер для виготовленого фармацевтичного препарату;
- очікувані умови зберігання;
- передбачувана тривалість лікування.

На всіх етапах виготовлення, дозування та зберігання потрібно спостерігати за зовнішнім виглядом фармацевтичного препарату для оцінки відсутності ознак втрати стабільності. Однак, надмірний хімічний розпад компонентів та інша втрата концентрації діючої речовини, зумовлені різноманітними реакціями, частіше можуть бути невидимими, ніж видимими.

За умови відсутності інформації про стабільність конкретного інгредієнту та фармацевтичного препарату, потрібно використовувати максимальні рекомендовані ДФУ терміни придатності («*Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках*») для нестерильних фармацевтичних препаратів, які зберігаються за контрольованою кімнатною температурою, упакованими у герметичні, стійкі до дії сонячних променів контейнери, якщо не зазначено інше.

Фармацевтичні препарати, які мають схильність до розпадань, потребують встановлення коротших термінів придатності.

Сприйнятливі до мікробної контамінації фармацевтичні препарати повинні містити відповідні антимікробні компоненти для захисту від забруднення бактеріями, грибами та пліснявою, якими фармацевтичний препарат може бути ненавмисно забруднений протягом виготовлення або після виготовлення. Якщо антимікробні консерванти є небажаними компонентами в складі таких фармацевтичних препаратів, їх потрібно зберігати за контрольованою температурою холодильника. Під час відпуску такого фармацевтичного препарату потрібно провести консультацію пацієнта щодо його зберігання. Антимікробні консерванти не слід застосовувати як альтернативу вимогам належної практики виготовлення.

УПАКОВКА ТА КОНТЕЙНЕРИ

Виробник (аптека) має бути впевненим, що контейнери та закупорювальні засоби, які використовуються для упаковки фармацевтичних препаратів, відповідають вимогам загальних статей «*Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів*» (3.1 і підрозділи) і «*Контейнери*» (3.2 і підрозділи). Виробник (аптека) не зобов'язаний проводити випробування, наведені в даних підрозділах, але має бути ознайомлений з їх вимогами.

Контейнери та закупорювальні засоби повинні бути виготовлені з придатного чистого матеріалу, який би не здійснював вплив на якість виготовленого фармацевтичного препарату. Вибір контейнера залежить від фізичних та хімічних властивостей фармацевтичного препарату. Потрібно враховувати можливу взаємодію контейнера з фармацевтичним препаратом, що мають сорбційні властивості або здатність до вилужування.

Контейнери та закупорювальні засоби не повинні зберігатися на підлозі; в процесі їх використання та зберігання повинні бути вжиті заходи для попередження їх забруднення. Першими в процесі виготовлення потрібно використовувати контейнери та закупорювальні засоби з меншим терміном придатності. Під час їх зберігання потрібно проводити огляд та прибирання місця зберігання.

Потрібно виконувати вимоги до упаковки окремих видів виготовлених фармацевтичних препаратів, що наведені в загальній монографії «*Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках*».

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Принципи. Безпека, якість та ефективність фармацевтичних препаратів залежать від якості інгредієнтів, правильності проведення розрахунків, точності та правильності вимірювань, дотримання відповідних умов, процесу виготовлення та знань персоналу, що здійснює виготовлення препарату. Кінцевим етапом контролю якості фармацевтичного препарату є перевірка кожного етапу процесу виготовлення. Для впевненості в точності та дотриманні всіх вимог, відповідальна (уповноважена) особа має оцінити виготовлений фармацевтичний препарат щодо його відповідності очікуваному результату та відсутності будь-яких відхилень. У разі виявлення відхилень потрібно вжити необхідних коригувальних заходів. У разі неможливості провести коригувальні заходи фармацевтичний препарат потрібно виготовити заново.

Контроль процесу виготовлення фармацевтичного препарату. Протягом процесу виготовлення фармацевтичного препарату необхідно дотримуватись вимог, описаних у досьє на фармацевтичний препарат, записі процесу виготовлення та пов'язаних з ними описаних процедурах. Будь-які відхилення від описаного процесу мають бути зафіксовані.

Необхідно перевіряти кожен крок процедури та кожен крок процесу виготовлення. Відповідальна (уповноважена) особа повинна перевірити кожен критичний крок процесу виготовлення.

Контроль якості виготовленого фармацевтичного препарату. Відповідальна (уповноважена) особа має оцінити письмові процедури, що описують проведені випробування виготовленого фармацевтичного препарату.

Потрібно розробити процедури контролю виготовленого фармацевтичного препарату, відповідності виробничого процесу та обладнання, яке для цього використовується, оскільки вони можуть бути джерелом відхилень від норми у виготовлених фармацевтичних препаратах.

КОНСУЛЬТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ

Під час відпуску фармацевтичного препарату пацієнту повинна бути надана консультація щодо його правильного використання, зберігання, застосування та утилізації. Пацієнту чи його представнику також передається прохання про необхідність повідомляти аптеку про будь-які побічні дії фармацевтичного препарату, спостерігати та повідомляти аптеку про будь-які зміни у його фізичних характеристиках. У випадку виявлення будь-яких проблем з виготовленим фармацевтичним препаратом аптека повинна з'ясувати їх причину, задокументувати її та вжити необхідні коригувальні дії для їх попередження.

ПРОЕКТ

ПРОЕКТ