

УДК 615.1:658.7

## ВИМОГИ ДО ЗБЕРІГАННЯ І ТРАНСПОРТУВАННЯ БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЗГІДНО З ДІЮЧОЮ НОРМАТИВНОЮ БАЗОЮ МОЗ УКРАЇНИ

Шукаєва О. П.

Одеський медичний інститут Міжнародного  
гуманітарного університету

**Резюме:** Стрімкий розвиток фармацевтичної галузі та розширення асортименту біотехнологічних лікарських засобів (БТЛЗ) які потребують особливих вимог до забезпечення якості, зберігання і транспортування на протязі всього ланцюга: виробник – дистриб'ютор – аптека – лікарський профілактичний заклад (ЛПЗ) – пацієнт.

Нами була проаналізована діюча законодавча база Міністерства охорони здоров'я України та проведено дослідження з метою виявлення та аналізу типових порушень в лікувально-профілактичних установах і аптечних закладах.

**Ключові слова:** біотехнологічні лікарські засоби, нормативна документація, зберігання, транспортування.

Динамічний розвиток фармацевтичної індустрії, завдяки впровадженням інноваційних технологій сприяє розвитку новим напрямкам в медицині. Одним з таких перспективних напрямків є розвиток та активний пошук в області генно-інженерних та біологічних препаратів, які відкривають нові можливості терапії захворювань, які важко піддаються лікуванню: онкологічної патології, цукрового діабету, розсіяного склерозу та ін. Завдяки активному використанню та пошуку нових препаратів значно поліпшилась якість життя таких пацієнтів, збільшивши її тривалість і подарувавши надію на виліковування.

**Метою дослідження було** вивчення і проведення аналізу актів перевірок у розділі зберігання та транспортування БТЛЗ та виявлення основних порушень під час виконання вимог щодо зберігання та перевезення ЛЗ, та рівня обізнаності населення при застосуванні препаратів, які потребують особливих вимог зберігання.

**Методи дослідження:** системний, логістичний, структурний, маркетинговий, нормативний.

**Об'єкти дослідження:** акти перевірок лікувально-профілактичних закладів, аптечних установ, опитувальні листи працівників аптек м. Одеси.

### Результати та їх обговорення

Згідно з даними, наведеними у звіті «Assessing biosimilar uptake and competition in European markets» компанії «IMS Health», обсяг продажів препаратів біологічного походження – біологічних лікарських засобів та біосимілярів,

становить близько 27% загального обсягу продажів лікарських засобів в країнах ЄС. Даний сегмент фармацевтичного ринку характеризується випереджаючими темпами зростання порівняно з ринком лікарських засобів в цілому. Так, за підсумками 2012-2013 рр. обсяг продажів препаратів біологічного походження в країнах членах ЄС збільшився на 5,5% порівняно 1,5% збільшенням загального обсягу продажів лікарських засобів. Важливо, що в Європі за даними 2013 року препарати, за часткою ринку в грошовому вираженні, з десятки лідерів вісім є біопрепарати, термін дії патентного захисту на які або вже закінчився, або закінчиться до 2020 року, у зв'язку з чим вони можуть стати конкурентами з біосимілярами [1].

Збільшення кількості лікарських засобів (ЛЗ) на ринку вимагає більш ретельного підходу до зберігання та збереження якості під час **дистрибуції** протягом всього життєвого циклу лікарського засобу у ланцюзі: виробник – дистриб'ютор – аптека – ЛПЗ – пацієнт. Відсоток найважливіших недоліків в системі поставок термолабільної фармацевтичної продукції, пов'язаних з порушенням температурних режимів в середньому становить від 35 до 43% [2, 3].

Держава проводить велику роботу з розробки та затвердження законодавчих актів для роботи фахівців з метою покращення роботи лікувальних установ, аптечних закладів та організацій які проводять транспортування біотехнологічних лікарських засобів, до яких відносяться вакцини, інсуліни, компоненти крові, імунопрепарати, гормональні ЛЗ, органопрепарати, онкологічні лікарські засоби тощо.

Фармацевтичні та медичні працівники керуються в своїй роботі діючим законодавством України з зазначених питань. До основних нормативних документів відносяться:

- Закон України «Про лікарські засоби»;
- Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення»;
- Постанова Кабінету Міністрів від 17 березня 2010 року № 275 «Деякі питання здійснення державного контролю якості лікарських засобів» (із змінами);
- Постанова Кабінету Міністрів України від 14 вересня 2005 року № 902 «Про затвердження Порядку здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну» (із змінами);
- Постанова Кабінету Міністрів України від 3 лютого 2010 р. № 260 «Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів»;
- Наказ МОЗ України від 30 жовтня 2001 року № 436 «Про затвердження Інструкції про порядок контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібно-торгівлі» (із змінами);
- Наказ МОЗ України від 16 грудня 2003 року № 584 «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах» (із змінами);
- Наказ МОЗ України від 8 липня 2004 року № 349 «Про затвердження Правил проведення утилізації та знищення неякісних лікарських засобів» (із змінами);

– Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01.10.2014 № 689 «Про затвердження Порядку здійснення контролю за відповідністю імунобіологічних препаратів, що застосовуються в медичній практиці, вимогам державних і міжнародних стандартів»;

– Порядок здійснення контролю за якістю препаратів інсуліну, дотримання вимог їх транспортування та зберігання Державної інспекції з контролю лікарських засобів України;

– Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2011 року № 595 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» [4].

Нами було проведено дослідження з метою виявлення основних порушень під час виконання головних вимог щодо зберігання та перевезення ЛЗ, та рівня обізнаності населення при застосуванні препаратів, які потребують особливих вимог збереження. Були досліджені звіти перевірок лікувально-профілактичних закладів, які проводили кваліфіковані фахівці міністерства охорони здоров'я України [5]. Та вивчені звіти інспекторів Державної інспекції з контролю лікарських засобів України міста Одеси [6].

До основних порушень виявлених у ході перевірок в ЛПЗ та аптечних установ можна віднести:

- не визначене розмежування в холодильнику зон зберігання лікарських засобів з різними

температурними режимами зберігання ( $t+2^{\circ}\text{C}-t+8^{\circ}\text{C}$ ) та ( $t+8^{\circ}\text{C}-t+15^{\circ}\text{C}$ );

- не відповідність вимог зберігання, які вказані на первинних та вторинних упаковках ЛЗ;

- в журналах температурного контролю холодильних камер неправдиво відображається температура, не завжди проводилось зняття показників температури (в ранці та ввечері). Відсутність 2-х термометрів в стаціонарних холодильниках;

- у випадку відключення електроенергії та зіпсування холодильника не завжди були належним чином підготовлені в достатній кількості комплекти хладоелементів в охолодженому стані, для подальшого розміщення в термоконтейнерах;

- понад 25% вимірювальних приборів не пройшли своєчасної метрологічної повірки;

- порушення в зберіганні згідно фармакологічним та фізико-хімічним вимогам;

- невиконання функціональних обов'язків уповноваженої особи або не відповідність кваліфікаційним вимогам особи.

Найбільш вразливим з боку контролю у системі збереженні якості БТЛЗ є «холодовий ланцюг» на сьогоднішній день він потребує більшого вдосконалення та більш оперативних методів контролю. На рис. 1 показано рівні організації «холодового ланцюга».

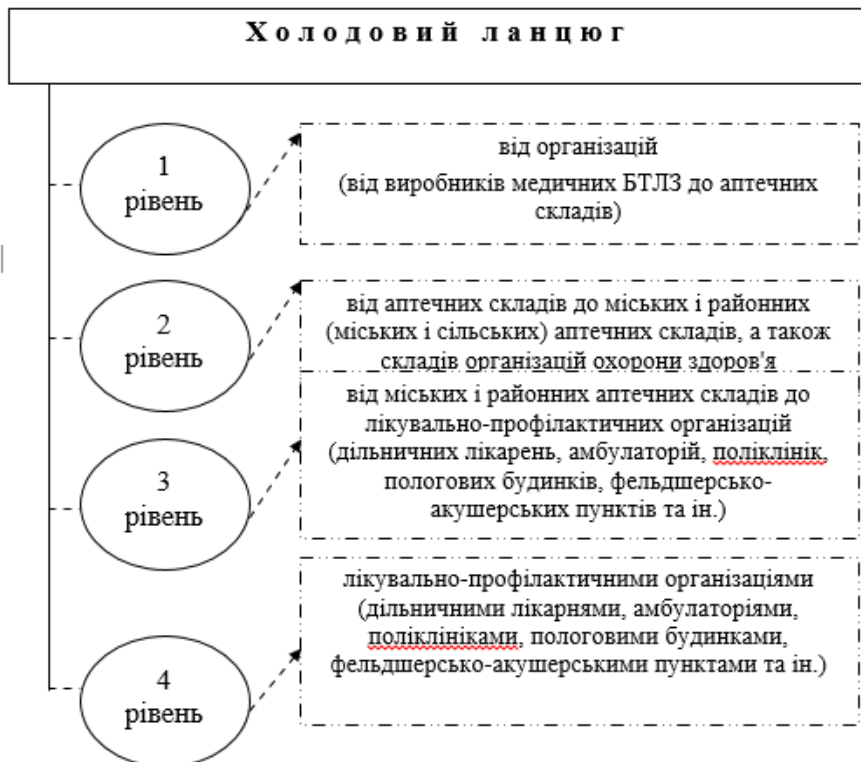


Рис. 1. 4 рівні системи організації «холодового ланцюга».

Кожен рівень системи «холодового ланцюга» включає: спеціалізований персонал, який забезпечує експлуатацію холодильного обладнання, правильне зберігання і транспортування, відповідне холодильне обладнання, призначене для зберігання і транспортування в оптимальних температурних умовах, на всіх етапах життєвого циклу продукції [7].

Відповідно до звітів перевірок лікувально-профілактичних закладів, які проводили кваліфіковані фахівці міністерства охорони здоров'я України та Державної інспекції з контролю лікарських засобів України міста Одеси встановлено, що не всі термоконтейнери оснащені термоіндикаторами чи термометрами, не ведеться потрібним чином картка термоіндикатора, яка переміщується разом з ЛЗ до отримувача та фіксує температуру повітря шляхом зміни кольору індикатора, основні ризики порушення зберігання термолабільних препаратів при транспортуванні виникають на 2 і 3 рівнях, розвантаження медичних та імунобіологічних препаратів повинно проводитися в максимально стислі терміни (5-10 хв.), цей факт перевірити практично не можливо, що вносить до списку ризиків.

На сьогоднішній день в нормативній документації немає чіткого положення щодо проведення валідації – кваліфікації обладнання для дистриб'юторів. Постає необхідність у визначенні чітких вимог до обладнання та перевізників взагалі. Це надзвичайно важливо для більш ефективного впровадження вимог з GDP, що дало б змогу оптимізувати виробничий процес загалом. Подібні ризики виникають за участі не тільки дистриб'юторів, а протягом всієї ланки: виробник – дистриб'ютор – аптека – ЛПЗ – пацієнт. Така ситуація має декілька причин, по-перше недостатнє фінансування ЛПЗ, економія на придбанні достатньої кількості термоконтейнерів і термоіндикаторів та людський фактор. Також в не достатній кількості ведеться просвітницька діяльність серед населення щодо вимог зберігання ЛЗ, які потребують особливих умов.

Нами було проведено опитування робітників аптечних закладів міста Одеси: «FARMACIA» – 32 аптеки, «АКС» – 38 аптек, аптеки «24 часа» фармацевтичної компанії «Полімед» – 6 аптек, аптеки «Гаєвського» 11 аптек, «Аптеки Доброго Дня» – 10 аптек.

Отримані дані свідчать, що 66% фармацевтичних робітників віком від 27 до 60 років вважали, що надання інформації про зберігання та транспортування БТЛЗ, які відпускаються за рецептом, не входить до їх функціональних зобов'язань, обов'язок і відповідальність щодо інформування пацієнта повністю покладається на лікаря. 26% працівників віком від 25-57 років погодились, що необхідно звертати увагу на умови зберігання, але достатньо наголошувати на ті умови які вказані в інструкції та на упаковці. Лише 8% фахівців, віком від 21 до 35 років, були впевнені, що

необхідно попереджати пацієнтів і особливо в теплий період року. Всі опитувальні відзначили, що багато пацієнтів та членів родини, які повинні постійно використовувати препарати БТЛЗ не мають термосумок, міні холодильників, охолоджуючі малі чохла Frio, які дозволяють зберігати інсуліни не менш 45 годин навіть при температурі +38°C [8].

Найбільша група препаратів яка видається пацієнтам в аптеках і потребує підвищеної уваги до зберігання та транспортування – це інсуліни. Розглянемо основні особливості які характерні для найважливіших представників групи БТЛЗ. Як флакони, так і картриджі, які не використовуються, повинні зберігатися при температурі 2–8°C у темному місці, тобто в холодильнику (бажано на нижній полиці), подалі від морозильної камери. При такій температурі вони зберігають свої біологічні та асептичні властивості до терміну зберігання, зазначеного на упаковці. При високих температурах, так само як і при заморожуванні, терапевтичні властивості інсулінів інактивуються. Негативно впливають також прямі сонячні промені, що прискорюють втрату біологічної активності в 100 разів, можливе помутніння розчину та випадання дрібнозернистого осаду. У суспензії інсуліну утворюються гранули і пластівці. Поєднання високої температури і тривале струшування прискорюють цей процес.

Флакон з інсуліном, яким користується хворий, може зберігатися при кімнатній температурі не вище 25 °C, в захищеному від світла місці до 6 тижнів. Цей період скорочується до 4 тижнів при використанні картриджів Пенфілл, оскільки шприц-ручки часто носять у кишені при температурі близькій до температури тіла. Флакони інсуліну можуть зберігатися в холодильнику протягом 3-х місяців після першого використання.

Заморожений інсулін не можна використовувати після його розморожування. Особливо це стосується суспензій. При заморожуванні кристали або частинки агрегують і після розморожування не розчиняються, що не дає можливість знову отримати гомогенну суспензію, таким чином значно підвищується ризик введення неадекватної дози. Інсулін слід вважати зіпсованим після розморожування. Ні в якому разі не можна використовувати прозорі види інсуліну при зміні кольору, помутнінні або появи зважених часток. Непридатні для використання суспензії інсуліну, які після перемішування не утворюють однорідної білуватої суспензії або містять грудочки, волокна, змінюють колір[9].

Сучасні фармацевтичні компанії-виробники розробили нові лікарські форми-ліофілізати, завдяки яким БТЛЗ можливо зберігати при кімнатній температурі – це ліофілізовані лікарські засоби (ентерол, контрикал, кортексин, ретиналамін зберігаються при температурі не вище +20° C). Метод ліофілізації дозволяє отримувати сухі тканини,

препарати, продукти тощо. Без втрати їх структурної цілісності та біологічної активності. Ліофілізовані тканини і препарати при зволоженні відновлюють свої первинні властивості. Недоліками ліофілізації є необхідність ретельної підготовки препарату до сушіння, створення високого вакууму для повноти висихання, тривалість сушіння і досить високі енерговитрати. Ліофілізацію застосовують при необхідності тривалого зберігання і консервування різних продуктів біологічного походження, для отримання сухої плазми донорської крові, сухих сироваток і вакцин, при трансплантації органів і тканин [10]. В Україні даний спосіб активно використовується в промисловому виробництві фармацевтичних підприємств такими виробниками як ООО «Люм'єр Фарма», «Вітафарм», «Фармекс Груп», «Київмедпрепарат», ТОВ НПК «Інтерфармбіотек», ПАО «Фармстандарт-Біолек», ЗАО «Біофарм» та «Фармак» [11].

### Висновки

Оцінюючи в цілому стан організації зберігання, транспортування та виконання вимог «холодового ланцюга» в Україні слід відзначити, що, незважаючи на певний прогрес у цій галузі, необхідна велика робота на всіх рівнях управління охороною здоров'я і в практичній діяльності з навчання персоналу, розробки сучасного холодильного обладнання та засобів об'єктивного контролю, організації їх промислового виробництва та максимального забезпечення ними підприємств-виробників, закладів охорони здоров'я та аптечних установ. Необхідно переглянути функціональні обов'язки фармацевтичних працівників з метою посилення відповідальності з відпуску БТЛЗ.

### References

1. Ezenidelnik apteka // Biosimilars in the European pharmaceutical market: what are the achievements and prospects. - № 5 (976). -2015. -С. -16 - 17.
2. Prokhorov Y.G. Pharmacological outsourcing in the cold supply chain, new solutions in organizing the supply of heat-labile drugs. / Y.G. Prokhorov. - [Electronic resource].- Access to the site: <http://www.coolchainmanagement.com>
3. Ushakov A.I. The monitoring of the quality of medicines in the management of their supply from producers to the destination and use. / A.I. Ushakov. - [Electronic resource]. - Access to the site: <http://www.termoindikator.ru>
4. State Service of Ukraine on drugs. - [Electronic resource]. - Access to the site: <http://www.diklz.gov.ua/>
5. Ministry of Health of Ukraine - [Electronic resource]. - Access to the site: <http://www.moz.gov.ua>
6. State Service of Ukraine on drugs c. Odessa. - [Electronic resource]. - Access to the site: <http://region.diklz.gov.ua/control/ode/uk/index>
7. Order of the Ministry of Health of Ukraine on September 16, 2011 № 595 "On the order of immunization in Ukraine and quality control, and treatment of medical immunobiological preparations"

8. [Electronic resource]. - Access to the site: <http://www.thermofrio.com.br/>

9. [Electronic resource]. - Access to the site: <http://www.diabet.apteka.ru>

10. [Electronic resource]. - Access to the site: <https://www.ru.wikipedia.org/wiki/>

11. Compendium OnLine reference drugs. Section - manufacturers [Electronic resource].- Access to the site: <http://www.compendium.com.ua/>

### REQUIREMENTS FOR STORAGE AND TRANSPORT OF BIOTECHNOLOGICAL MEDICAL PRODUCTS IN ACCORDANCE WITH THE REGULATORY FRAMEWORK OF MINISTRY OF PUBLIC HEALTH OF UKRAINE AND DETECTION OF VIOLATIONS IN THE MEDICAL AND PHARMACEUTICAL INSTITUTIONS

Shukaeva O.

**Introduction.** The rapid development of the pharmaceutical industry and the expansion of the range of biotech drugs require special conditions to ensure the quality, storage and transport through out the entire chain: manufacturer - distributor - pharmacy - hospital - the patient. We analyzed the current legislative frame work of Ministry of Public Health of Ukraine and conducted a study to identify and analyze of typical violations in the medical and pharmaceutical institutions. The aim of the investigation was to investigate and analyze inspection acts under storage and transport of biological medical products and identify major violations during the performance requirements for storage and transportation of drugs, level of awareness about medical products which are requiring special storage requirement.

**Methods:** systemic, logistical, structural, marketing, regulatory.

**Results & discussion.** According to the data presented in the report «Assessing biosimilar uptake and competition in European markets» of «IMS Health», sales of medical products with biological nature - biological medicinal products and biosymilyars is about 27% of total sales of drugs in the EU. This segment of the pharmaceutical market is characterized by faster growth compared to the pharmaceutical market as a whole. Thus, in 2012-2013 years sales of biological medical products in the EU countries increased by 5.5% compared to 1.5% increase in total sales of drugs. It is important that in Europe, according to the 2013 preparations, the market share in value terms, with eight to prepare biological products, the term of patent protection that are either already expired or will expire by 2020, and therefore they can be competitors with biosymilars. In creasing the number of medications on the market requires a careful approach of storing and preserving the quality of distribution during throughout the life of the medical products in the chain: manufacturer - distributor - pharmacy - health caresetting - patient. The percentage of major flaws in the system supply thermally labile pharmaceutical products related to violation of temperature regimes average 35 to 43%.

**Conclusion.** Assessing the overall state of the organization, storage, transportation and complying with

the requirements of "cold chain" for Ukraine should be noted that, despite some progress in this area a lot of works to be performed at all levels of health care are needed. Necessary to improve practices in the training of personnel, development of modern refrigeration equipment and means of objective control, organization of manufacturing and to provide all the equipment manufacturing for enterprises, and public health institutions and pharmacies. Need to review the functional responsibilities of pharmaceutical workers in order to strengthen the responsibility for dispensing of biotechnological medical products.

**Keywords:** biotech drugs, regulatory documentation, storage, transportation.