

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ІНСТИТУТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
КАФЕДРА УПРАВЛІННЯ І ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

до семінарських занять для слухачів вторинної спеціалізації
«Асистент фармацевта»

Запоріжжя
2024

УДК 615.014(075.8)

C51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол № 4 від «25» квітня 2024 р.)*

Автори:

Смойловська Галина Павлівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Малюгіна Олена Олександрівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Рецензенти:

Бурлака Богдан Сергійович – доктор фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Ткаченко Наталя Олександрівна – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Смойловська Г. П.

C 51 **Фармацевтична технологія: навчальний посібник до семінарських занять для слухачів вторинної спеціалізації «Асистент фармацевта» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. – 134 с.**

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять для слухачів вторинної спеціалізації «Асистент фармацевта» складений відповідно до плану та програми підготовки асистентів фармацевтів галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». Посібник містить інформацію з питань взаємодії лікарських засобів під час екстемпорального виготовлення, основних принципів виготовлення екстемпоральних лікарських та косметичних засобів, а також матеріал стосовно характеристики, класифікації та фармацевтичного консультування при відпуску дієтичних добавок .

УДК 615.014(075.8)

©Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2024.

©Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2024.

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА.....	4
Перелік скорочень	7
Тема 1: Взаємодія лікарських речовин. Врахування взаємодії при виготовленні екстемпоральних ліків.....	9
Тема 2. Загальні принципи виготовлення лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем в аптеках. Справжні розчини, розчини ВМС. ...	30
Тема 3. Особливості виготовлення кремів косметичних в умовах аптек	60
Тема 4. Загальні принципи виготовлення стерильних лікарських та асептичних лікарських форм в умовах аптек.....	87
Тема 5. Дієтичні добавки в аптеках. Особливості фармацевтичного консультування при відпуску дієтичних добавок.....	109

ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять для слухачів вторинної спеціалізації «Асистент фармацевта» розроблено згідно з робочим навчальним планом підготовки асистентів фармацевтів при проходженні вторинної спеціалізації галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» та робочою програмою «Фармацевтична технологія».

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» у асистентів фармацевтів є формування, систематизація та вдосконалення професійних знань, вмінь та навичок, необхідних для успішного та кваліфікованого провадження фармацевтичної діяльності у сучасних умовах, у тому числі науково та технологічно обґрунтованого виробництва лікарських засобів; забезпечення теоретичної бази для подальшого вивчення інших фармацевтичних дисциплін навчального плану.

Основними завданнями дисципліни «Фармацевтична технологія» є вдосконалення комплексу вмінь і знань, інструментарію, алгоритмів та тенденцій сучасної фармацевтичної технології в ринкових умовах з адаптацією до специфіки діяльності фармацевтичних підприємств в Україні.

Згідно з вимогами програми, асистенти фармацевтів повинні вміти розв'язувати типові та складні спеціалізовані задачі та критично осмислювати й вирішувати практичні проблеми у професійній фармацевтичній діяльності, інтегрувати знання, формулювати судження за недостатньої або обмеженої інформації; зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та їх обґрунтованість до фахової та нефахової аудиторії.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 58 годин, з них аудиторних – 26 год., самостійна робота – 32 год.

Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин					
	денна форма					
	усього	у тому числі				
л		п	сем.	інд.	СР	
Розділ 1						
Змістовий розділ 1. Загальні аспекти діяльності асистента фармацевта						
Основні принципи належної аптечної практики в роботі асистента фармацевта	10	2	2			4
Зберігання лікарських засобів та медичних виробів в аптеках	2					2
Сучасні досягнення фармацевтичної технології	6	2				4
Разом за змістовним розділом 1	14	4	2	0	0	10
Змістовий розділ 2. Виготовлення лікарських та косметичних засобів в умовах аптек						
Загальні принципи виготовлення ліків в аптеках. Взаємодія лікарських речовин.	8			2		6
Особливості виготовлення твердих лікарських форм в аптеках	2		2			
Особливості виготовлення лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем	6		2	2		2
Особливості виготовлення м'яких лікарських форм в умовах аптек	2		2			2
Стерильні та асептичні лікарські засоби в аптеках	6			2		6
Особливості виготовлення косметичних лікарських форм за екстемпоральними прописами	8		2	2		2
Разом за змістовним розділом 2	32	0	10	8	0	18
Змістовий розділ 3. Гомеопатичні засоби та дієтичні добавки в асортименті аптек						
Гомеопатичні засоби в аптеках	6		2			4
Дієтичні добавки в асортименті аптек	2			2		
Разом за змістовним розділом 3	8	0	2	2	0	4
Усього за дисципліну:	58	4	12	10	0	32

Тематичний план семінарських занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»

1. Взаємодія лікарських речовин. Врахування взаємодії при виготовленні екстемпоральних ліків

2. Загальні принципи виготовлення лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем в аптеках. Справжні розчини, розчини ВМС

3. Особливості виготовлення кремів косметичних в умовах аптек

4. Загальні принципи виготовлення стерильних лікарських та асептичних лікарських форм в умовах аптек.

5. Дієтичні добавки в аптеках. Особливості фармацевтичного консультування при відпуску дієтичних добавок.

Навчальний посібник містить п'ять тем семінарських занять. У структурі кожного заняття виділені тема, цілі, мотивація заняття, питання для контролю знань та наведений інформаційний матеріал, що висвітлює основні проблеми. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» здійснюється на кожному занятті. При оцінюванні навчальної діяльності надається перевага стандартизованим методам контролю: тестуванню, співбесіді та вирішенню ситуаційних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо слухач набирає або перевищує затверджений відсоток правильних відповідей більше 60%. Оцінювання теоретичної підготовки відбувається за бінарною системою («позитивно» або «негативно»).

Перелік скорочень

GMP	–	Належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice);
GRAS	–	загально визнаний безпечним (generally recognized as safe);
АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
БАР	–	біологічно активні речовини;
ВМД	–	вікова макулярна дегенерація (сітківки);
ВМС	–	високомолекулярні сполуки;
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я;
ГЛБ	–	гідрофільно-ліпофільний баланс;
ГЛФ	–	готові лікарські форми;
ДД	–	дієтична добавка (біологічно активна добавка);
ДНК	–	дезоксирибонуклеїнова кислота;
ДФУ	–	Державна Фармакопея України;
ЄФ	–	Європейська Фармакопея;
КЗО	–	коефіцієнт збільшення об'єму;
КМУ	–	Кабінет Міністрів України
ЛЗ	–	лікарський засіб;
ЛП	–	лікарський препарат;
ЛР	–	лікарська речовина;
ЛРС	–	лікарська рослинна сировина;
ЛФ	–	лікарська форма;
МЛЗ	–	м'який лікарський засіб;
МОЗ (МОЗУ)	–	Міністерство охорони здоров'я України;
МЦ	–	метилцелюлоза;
Na-КМЦ	–	натрій-карбоксиметилцелюлоза;
НПА	–	нормативно-правовий акт;
ПАР	–	поверхнево активні речовини;
ПВП	–	полівінілпіролідон;
ПЕО	–	поліетиленоксид;

РЛЗ	– рідкий лікарський засіб;
ССЗ	– серцево-судинні захворювання;
УФ	– ультрафіолетовий;
ФП	– функціональний продукт;
ФСША	– Фармакопея США;
ЦНС	– центральна нервова система;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт.

Тема 1: Взаємодія лікарських речовин. Врахування взаємодії при виготовленні екстемпоральних ліків

Дидактичні цілі та мотивація заняття: узагальнити та систематизувати знання фахівців про взаємодію лікарських засобів, її роль як фактору, що впливає на якість при виробництві та зберіганні. Покращити навички розпізнання взаємодій, уявних несумісностей та прописів, що потребують застосування особливих технологічних прийомів виготовлення. Створити системне уявлення про методи запобігання фармацевтичних несумісностей.

Питання для контролю знань

1. Поняття взаємодії та її види. Несумісність.
2. Фізичні (фізико-хімічні) несумісності у практиці асистента фармацевта.
3. Хімічні несумісності у практиці асистента фармацевта.
4. Попередження та усунення несумісностей у практиці асистента фармацевта.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Поняття взаємодії та її види. Несумісність

Взаємодія лікарських засобів – це зміни у силі, тривалості або характері дії лікарського засобу (лікарської речовини) при застосуванні його одночасно (у комбінації) з іншою лікарською речовиною. Наслідком взаємодії може бути утворення нових сполук – терапевтично активних, неактивних або токсичних, збільшення або зменшення часу та/або сили настання ефекту та тривалості дії, зміна фізичних та/або хімічних характеристик.

Взаємодію класифікують за *показником раціональності та безпечності* (раціональна, нераціональна, небезпечна), *характером* (фармацевтична, фармакокінетична, фармакодинамічна, фізіологічна) або *етапом, на якому*

відбувається взаємодія (виробництво, зберігання та/або транспортування, використання). Взаємозв'язок цих класифікацій наведений на рис. 1.1.

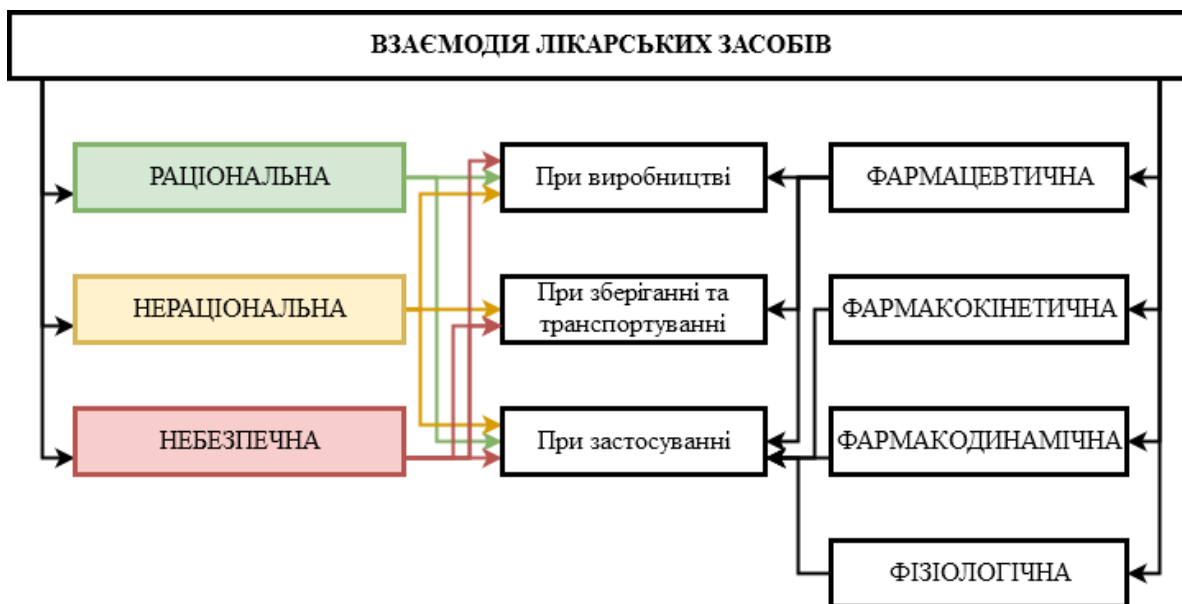


Рис. 1.1. Класифікація взаємодій лікарських засобів [джерело: власна розробка]

Раціональна взаємодія підвищує ефективності та/або безпеки фармакотерапії. Вона лежить в основі комбінованої терапії, а також використання антидотів тощо. *Нераціональна взаємодія* призводить до зниження ефективності/безпеки фармакотерапії. *Небезпечна взаємодія* – це окремий випадок нераціональної взаємодій, що не просто призводить до зниження безпеки або ефективності, але може призводити до настання тяжких наслідків для здоров'я.

Небажані взаємодії можуть мати місце на усіх етапах життєвого циклу ЛЗ, у той час як раціональні – лише на етапах виробництва та застосування.

Фармацевтична взаємодія – взаємодія, що відбувається у процесі виготовлення та зберігання лікарських засобів або при змішуванні лікарських засобів «у одному шприці».

Саме з фармацевтичною взаємодією **фахівці стикаються найчастіше** під час екстемпорального виготовлення лікарських засобів. У переважній більшості випадків така взаємодія буде нераціональною.

Фармацевтична взаємодія може також спостерігатися на рівні всмоктування в ШКТ або у місці введення.

Дуже небезпечною є взаємодія, що відбувається при поєднанні у одному шприці або інфузійній системі лікарських речовин з утворенням терапевтично неактивних або токсичних сполук без видимих проявів. За статистикою, саме такі «приховані» взаємодії, які виникають внаслідок безвідповідального самолікування або недостатніх знань медичного персоналу, призводять до тяжких наслідків.

Фармацевтичні взаємодії зазвичай **поділяються** на фізичні (фізико-хімічні), хімічні, фармакологічні.

Несумісність – окремий випадок нераціональної (небезпечної) взаємодії, під час якої відбуваються істотні зміни фізико-хімічних властивостей, якісного та кількісного складу, а також терапевтичного ефекту лікарських засобів або одного з них. Зміни можуть відбуватися під час виготовлення, зберігання та застосування ЛП.

Виділяють *фармакологічні несумісності*, які відбуваються на будь-якому етапі взаємодії ліків з організмом пацієнта, та *фармацевтичні несумісності, які виникають у системі композицій лікарського засобу*.

Фармацевтичні несумісності – такі поєднання компонентів пропису, при яких внаслідок взаємодії лікарських речовин між собою або з допоміжними речовинами суттєво змінюються їх фізичний стан, хімічні та фармакологічні властивості, що призводить до зниження або втрати терапевтичного ефекту, посилення токсичної дії, що не передбачено лікарем.

Фармацевтичні несумісності класифікують за **ознакою, на яку вони впливають, на фізичні (фізико-хімічні) та хімічні**.

Фізичні (фізико-хімічні) несумісності у практиці асистента фармацевта

Фізико-хімічні несумісності (рис. 1.2) є наслідком фізичних (фізико-хімічних) процесів у лікарській формі. Внаслідок фізичних несумісностей змінюється фізичний стан, але не хімічний склад засобу.

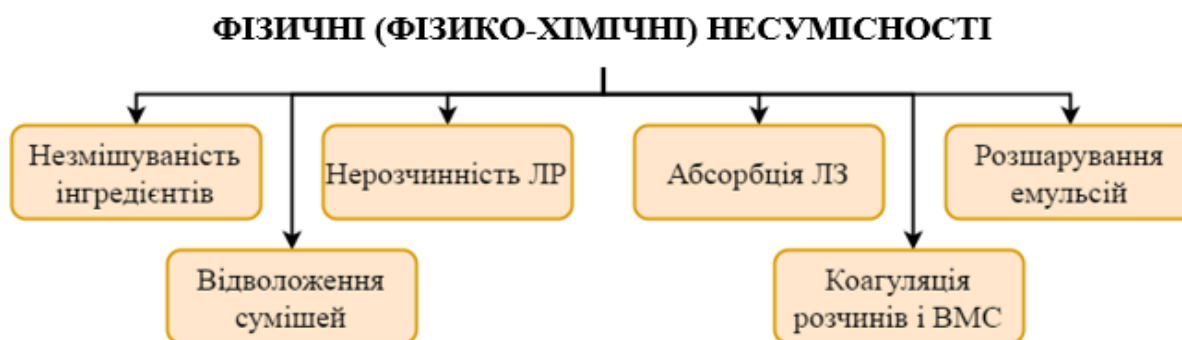


Рис. 1.2. Основні типи фізичних (фізико-хімічних) несумісностей [джерело: власна розробка]

Незмішуваність інгредієнтів зустрічається найчастіше у рідких лікарських формах та мазях, рідше – у супозиторіях. Типовим прикладом такої несумісності є поєднання водних розчинів з гідрофобними рідинами (табл. 1.1).

При перемішуванні лікарських речовин необхідно враховувати, що гліцерин не змішується з оліями і риб'ячим жиром; дьоготь і нафталанська нафта – з водою і спиртом (проте невеликі кількості водних рідин можна змішати з допомогою ланоліну); рицинова олія – з вазеліном, парафіном, іншими нафтопродуктами і етиловим спиртом, концентрація якого менша за 90% (пропис буде раціональним, якщо лікар до складу пропису введе невелику кількість безводного ланоліну). З нафтопродуктами також не змішуються речовини, що утворюють між собою евтектичну суміш.

Взаєморозчинність (змішуваність) окремих розчинників

Назва	Вода	Гліцерин	Ефір медичний	Жири та жирні олії	Риб'ячий жир	Рідкий парафін	Спирт 90%	Хлороформ
Вода	-	з	80	н	н	н	з	н
Гліцерин	з	-	н	н	н	н	з	н
Ефір медичний	12	н	-	з	з	з	з	з
Жири та жирні олії	н	н	з	-	з	з	н	з
Риб'ячий жир	н	н	з	з	-	з	н	з
Рідкий парафін	н	н	з	з	з	-	н	з
Спирт 90%	з	з	з	н	н	н	-	з
Хлороформ	200	н	з	з	з	з	з	-

Примітка: 1. Числа показують кількість частин розчинника (наприклад, ефіру), необхідного для розчинення (змішування) частини вказаної рідини (у даному випадку води). 2. Рідкий парафін змішується в усіх співвідношеннях з оліями, крім рицинової. Умовні позначення: з – змішуються, н – не змішуються.

Розглянемо приклад:

Rp.: Sulfuris praecipitati 4,0

Picis liquidae 2,0

Olei Ricini 15,0

Vaselini 10,0

Misce. Da. Signa: змащувати ногу.

У наведеному прописі олія рицинова не змішується з вазеліном, що призводить до розшарування суміші у ході виготовлення. За можливості, можна запропонувати лікарю замінити частину вазеліну на ланолін безводний, який виконає роль емульгатора і забезпечить однорідність лікарської форми.

Зміна розчинності лікарських речовин. Розчинність лікарських речовин суттєво впливає не тільки на технологічний процес, але й безпосередньо на біологічну доступність АФІ.

Збільшення розчинності сприяє підвищенню біологічної доступності та терапевтичного ефекту, що у випадку *виготовлення* раціонального пропису дозволить зменшити дозування.

Зменшення розчинності та нерозчинність лікарських речовин часто виникає внаслідок невірної добору розчинника або перевищення межі розчинності АФІ у прописаній кількості розчиннику. Також розчинність речовин може змінюватись під впливом температури, характеру перемішування, рН середовища та інших чинників.

На явищі зменшення розчинності базується виготовлення суспензій конденсаційним методом. Для отримання такої суспензії до розчину АФІ (в якому він добре розчиняється), додають при безперервному перемішуванні дисперсну фазу (частіше за все воду). За необхідності можна коригувати інші умови: рН, вміст допоміжних речовин тощо. При цьому відбуваються процеси кристалізації, розчинення і перекристалізації (у залежності від умов процесу). Осад у такій суспензії відсутній або легко ресуспендується та дозується, не отруйний. Прикладом суспензії, отриманої конденсаційним методом, є суспензія цинк-інсуліну кристалічного для ін'єкцій. Також метод розповсюджений і в екстемпоральному виробництві.

Нерозчинність речовин у рідких середовищах розглядають як несумісність у випадках, коли в осаді є отруйні та сильнодіючі речовини або при приготуванні утворюється грубодисперсний осад, який прилипає до стінок і дна флакона, тому що це унеможлиблює точне дозування препарату. Також як несумісність розглядаються випадки небажаної зміни біологічної доступності речовини внаслідок зміни її розчинності.

Наприклад:

Rp: Sol. Ac. borici 2% 10 ml

Spiritus camphorati 50 ml

M. D. S: Змащувати уражені ділянки шкіри

При змішуванні утворюється приблизно 10% **спирту етилового?**, у якому камфора погано розчиняється та випадає у осад.

Розшарування емульсії може відбутися під впливом солей важких металів, лугів, кислот та інших сильних електролітів і спиртових розчинів. Різка зміна температури також призводить до розшарування емульсії.

Причинами *коагуляції колоїдних розчинів і ВМС* є старіння колоїдів, реакції гідролізу та додавання електролітів або змішування протилежно заряджених колоїдів. ВМС коагулюють при додаванні електролітів або спирту до розчинів слизів, камедей, білкових речовин, крохмального клейстеру.

Наприклад:

Rp. Sol. Ichthyoli 10% 10 ml

Aquae Plumbi 5 ml

Misce. Da. Signa: Для компресів

Наведена ЛФ є колоїдним розчином для зовнішнього застосування, який містить несумісні лікарські речовини – іхтіол (природний колоїд) та свинцеву воду. При додаванні свинцевої води через висолюючу дію відбувається коагуляція іхтіолу. Це зумовлене тим, що солі свинцю є сильними електролітами та руйнують гідратну оболонку колоїдних частинок, що спричиняє коагуляцію.

Відволоження і втрата порошками сипкості відбувається внаслідок:

- підвищення вологості суміші, особливо при змішуванні лужних або лужнореагуючих речовин, за рахунок адсорбції водяної пари з повітря;
- утворення евтектик;
- утворення молекулярних сполук;
- виділення кристалізаційної води при введення в порошки кристалічних форм препаратів.

При змішуванні ЛР, які містять кристалізаційну воду, руйнуються кристалізаційні решітки, утворюються нові речовини, що містять меншу кількість кристалізаційної води, та виділяється вода. Це призводить до відволоження суміші.

До гігроскопічних речовин належать солі алкалоїдів, глікозиди, антибіотики, ферменти, органопрепарати, сухі екстракти, солі азотної, азотистої, фосфорної кислот та ін.

На відволожування складних порошків впливають: кількісні співвідношення інгредієнтів, характер їх змішування, вологість вихідних інгредієнтів, тривалість перемішування і ступінь їх подрібнення, відносна вологість повітря приміщення, в якому готується препарат, тривалість зберігання порошків, тип упаковки та інші фактори.

Найбільший вплив на відволожування порошків має відносна вологість повітря в приміщенні. Більшість сумішей, які відволожуються, втрачає сипучість і відволожується при відносній вологості повітря 50-60% і вище. При відносній вологості 30-40% і менше багато сумішей зберігають сипкість (табл. 1.2, 1.3).

Таблиця 1.2

Суміші, що відволожуються при відносній вологості

до 50-55%		більше 70%	
Кислота ацетилсаліцилова	Анальгін	Кислота аскорбінова	Кислота нікотинава
Кислота ацетилсаліцилова	Натрію саліцилат	Кислота нікотинава	Натрію гідрокарбонат
Кислота ацетилсаліцилова	Гексаметилентетрамін	Кислота нікотинава	Еуфілін
Кислота аскорбінова	Натрію гідрокарбонат	Анальгін	Еуфілін
Кислота аскорбінова	Еуфілін	Анальгін	Антипірін
Кислота аскорбінова	Гексаметилентетрамін		
Глюкоза	Еуфілін		
Глюкоза	Гексаметилентетрамін		
Калію бромід	Натрію гідрокарбонат		
Гексаметилентетрамін	Натрію саліцилат		

Приклади лікарських речовин, які утворюють суміші, що відволожуються або розплавляються

Лікарська речовина	Утворює суміші, що відволожуються або розплавляються
Амідропірин	Антипірин, барбаміл, гексаметилентетрамін, кислота аскорбінова, кислота ацетилсаліцилова, ментол, натрію саліцилат, резорцин, темісал, тимол, фенілсаліцилат, хлоралгідрат, еуфілін
Анальгін	Антипірин, кислота ацетилсаліцилова, натрію саліцилат, резорцин
Анестезин	Камфора, ментол, резорцин, фенілсаліцилат, хлоралгідрат
Бромкамфора	Ментол, резорцин, тимол, фенілсаліцилат, хлоралгідрат, пірогалол
Гексаметилентетрамін	Амідопірин, антипірин, кислота аскорбінова, кислота ацетилсаліцилова, кислота борна, кофеїн та його солі, натрію саліцилат, резорцин, цукор та глюкоза, фенілсаліцилат
Димедрол	Бромізовал, бутадіон, дибазол, камфора, кислота аскорбінова, кофеїн та його солі, натрію бромід, натрію гідрокарбонат, пахікарпін, цукор, еуфілін
Кислота ацетилсаліцилова	Амідопірин, анальгін, антипірин, гексаметилентетрамін, димедрол, кислота аскорбінова, кофеїн та його солі, натрію гідрокарбонат, натрію саліцилат, резорцин, свинцю ацетат, темісал, фенол, еуфілін
Кофеїн та його солі	Антипірин, гексаметилентетрамін, димедрол, кислота ацетилсаліцилова, натрію саліцилат, фітин, спазмолітин
Цукор та глюкоза	Гексаметилентетрамін, димедрол (цукор), кислота нікотинова, панкреатин, рутин, темісал, еуфілін

Розглянемо приклад:

Rp. Dibazoli 0,01

Dimedroli 0,03

Acidi ascorbinici

Euphillini ana 0,1

Amidopyrini 0,15

Misce ut fiat pulvis

Da tales doses №20

Signa: По 1 порошку 3 рази на день

Еуфілін утворює суміші, що відволожуються, з аскорбіновою кислотою, димедролом, глюкозою, цукром та спазмолітином. Для подолання цієї несумісності за узгодженням з лікарем можливо замінити еуфілін на відповідну кількість теофіліну (з розрахунку 1,0 еуфіліну замінюємо на 0,8 теофіліну).

ППК

Дата № рецепта

Взято: Dibazoli 0,2

Dimedroli 0,6

Acidi ascorbinici 2,0

Theophyllini 1,6

Amidopyrini 3,0

по 0,37 № 20

Приготував:

Перевірив:

Відпустив:

Евтектика (евтектична суміш) представляє собою густу малорухому рідину, що важко кристалізується та схильна до значного переохолодження. У залежності від співвідношення компонентів, така суміш може відволожуватися або розплавлятися.

Як *несумісність* утворення евтектичної суміші розглядають у тих випадках, коли вона призводить до втрати сипкості прописаної порошкової суміші.

Утворення евтектичної суміші (евтектики) може також використовуватись як технологічний прийом при виготовленні ряду лікарських форм. Наприклад:

<i>Rp.: Thymoli 3,0</i> <i>Mentholi 3,5</i> <i>M. D. S. Присипка</i>	<i>Rp: Thymoli 0,1</i> <i>Mentholi 1,5</i> <i>Ac. borici 10,0</i> <i>Boli albae</i> <i>Talci ana 15,0</i> <i>M. D. S. Присипка</i>
Несумісність – порошок втрачає сипкість через відволожування / розплавлення суміші.	Раціональний пропис. Утворення евтектичної суміші сприяє кращому розподіленню ментолу та тимолу у масі порошку та зменшує подразнювальну дію АФІ.

Суміші з низькою температурою плавлення утворюють фенілсаліцилат і камфора, антипірін з ментолом, ацетанлід з хлоралгідратом (табл. 1.4, 1.5). Великий вплив на утворення евтектики має співвідношення речовин, що взаємодіють – при певному співвідношенні рідина, що утворюється, поглинається порошковою сумішшю і не впливає на її сипкість.

Таблиця 1.4

Приклади деяких сумішей, що утворюють евтектику

Склад сумішей		Температура плавлення, °С	
		Інгредієнтів	суміші
Камфора	50,0	171-176	60
Хлоралгідрат	50,0	57	
Фенілсаліцилат	47,0	40	6
Камфора	53,0	171-176	
Ацетанлід	53,9	113-115	24
Резорцин	46,1	100-112	
Ацетанлід	66,7	113-115	24,5
Тимол	33,3	50-51,5	
Антипірін	81,1	110-113	3
Ментол	18,9	41-44	
Уретан	93,2	48-51	43
Хінін	6,8	175	
Антипірін	72,9	110-113	91
Хініну гідрохлорид	27,1	175	

Лікарські речовини, що утворюють евтектичні суміші

Лікарська речовина	Анестезин	Антипірін	Бромкамфора	Камфора	Кислота ацетилсаліцилова	Кислота	Ментол	Натрію саліцилат	Резорцин	Темісал	Тимол	Фенацетин	Фенілсаліцилат	Фенол	Хлоралгідрат
Анестезин	■			+			+		+				+		
Антипірін		■		+		+	+		+	+	+	+	+	+	
Бромкамфора			■				+		+				+	+	+
Камфора	+	+		■			+		+		+		+	+	+
Кислота ацетилсаліцилова		+			■									+	
Кислота саліцилова						■			+			+			
Ментол	+	+	+	+			■		+		+		+	+	+
Натрію саліцилат								■						+	
Резорцин	+	+	+	+		+	+		■				+	+	+
Темісал		+								■				+	
Тимол		+	+	+			+				■		+	+	+
Фенацетин		+				+						■		+	+
Фенілсаліцилат	+	+	+	+			+		+		+		■	+	+
Фенол		+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	■	+
Хлоралгідрат		+	+	+			+		+		+	+	+	+	■

Адсорбція лікарських засобів часто спостерігається у порошках, суспензіях, пілюлях, рідше – у мікстурах при випадінні осадів, на поверхні яких абсорбуються АФІ, що входять до складу мікстури. Це особливо небезпечно, коли до складу ліків входять отруйні або сильнодіючі речовини.

Як адсорбенти можуть виступати високодисперсні речовини, які не розчиняються і не всмоктуються в ШКТ. Найсильніші адсорбенти: активоване вугілля, кальцію карбонат, гідрат окису алюмінію, бентоніт, у меншій мірі тальк, крохмаль, вісмуту нітрат основний, рослинні порошки тощо. Поєднання алкалоїдів, ферментів, деяких антибіотиків, глікозидів з адсорбентами є нераціональним, бо в результаті адсорбції втрачаються лікувальні властивості прописаних інгредієнтів.

Хімічні несумісності у практиці асистента фармацевта

При створенні лікарської форми або при сумісному застосуванні препаратів може відбуватися і *хімічна взаємодія* – такі поєднання лікарських речовин, які супроводжуються непередбачуваними хімічними реакціями, що призводять до зміни фармакологічного ефекту, утворення інших сполук, посилення або появи небажаних ефектів.

Хімічна взаємодія класифікується за візуальними ознаками та типом хімічної реакції (рис. 1.3)



Рис. 1.3. Класифікація хімічних взаємодій [джерело: власна розробка]

Хімічна взаємодія також може вступати як у ролі фармацевтичної несумісності, так і у ролі раціонального технологічного прийому, що дозволяє виготовити лікарську форму. Прикладами раціонального застосування хімічної взаємодії у фармацевтичній технології є утворення емульгатора – олеату амонію при виготовленні амонійного лініменту, а також виготовлення деяких суспензій.

Хімічні несумісності – це нераціональні або небезпечні комбінації лікарських та/або допоміжних речовин, між якими протікають хімічні реакції, що супроводжуються утворенням неактивних, малоактивних або токсичних речовин.

Частіше за все у практиці хімічні несумісності класифікують за візуальними ознаками.

Утворення осаду в основному виявляється у рідких лікарських формах. Осад може бути як отруйним, так і не отруйним, а також абсорбувати на своїй поверхні інші речовини або змінювати характер їх дії, заважати вірному дозуванню.

Утворення осаду алкалоїдів і азотистих основ відбувається під впливом лугів, аміаку, водорозчинних карбонатів, гідрокарбонатів, боратів, барбітуратів, солей важких металів тощо. У лужному середовищі такі речовини часто переходять у форму основи і випадають в осад.

Слід пам'ятати, що не всі алкалоїди й азотисті основи осаджуються лугами – можуть відбуватися й інші процеси. Наприклад, при вміщенні у лужне середовище основи пілокарпіну, швидко утворюється значно менш терапевтично активний ізопілокарпін.

Утворення осаду серцевих глікозидів відбувається при поєднанні їх з важкими металами, дубильними речовинами, солями алкалоїдів, галогенами. Серцеві глікозиди утворюють осади з хініну гідрохлоридом, омнопонном, папаверину гідрохлоридом, стрихніну нітратом. З солями алкалоїдів серцеві глікозиди утворюють осади переважно коли алкалоїди присутні у високих концентраціях. Також серцеві глікозиди чутливі до рН середовища і швидко піддаються гідролізу під впливом кислот та кислотореагуючих речовин (сиropи, малиновий сироп), лугів та окисників з утворенням отруйних осадів та інактивацією глікозидів.

Похідні барбітурової кислоти, зокрема натрієві солі, дуже чутливі до впливу кислот, у тому числі слабких органічних кислот з водних витягів та галенових препаратів. Нейтралізація у цьому випадку відбувається не повністю, з утворенням незначних білих кристалічних осадів, які швидко ресуспендуються.

Важкі метали утворюють осади з дубильними речовинами, сполуками галогенів, серцевими глікозидами, алкалоїдами й азотистими основами тощо.

Осади у препаратах з антибіотиками випадають під дією кислот, лугів, ряду спиртів, солей важких металів і ферментів. При цьому можуть відбуватися гідроліз, утворення нерозчинних сполук, розщеплення тiazолідинового кільця тощо.

Зміна кольору, запаху і виділення газу у лікарській формі завжди свідчить про глибокі хімічні перетворення компонентів, зазвичай внаслідок реакцій витіснення, окисно-відновних реакцій, розкладання. Так, перекис водню руйнується у присутності лугів та окислює феноли (резорцин). Під впливом лугу солі амонію перетворюються на леткий аміак, а хлоралгідрат у лужному середовищі розкладається з виділенням хлороформу.

Зміна консистенції лікарського препарату зазвичай супроводжується зміною дисперсності компонентів пропису, що призводить до зміни активності.

Хімічні реакції без видимих проявів властиві для препаратів антибіотиків, серцевих глікозидів, ферментів, вітамінів, солей алкалоїдів і азотистих основ при перебігу реакцій гідролізу, окиснення та відновлення.

Попередження та усунення несумісностей у практиці асистента фармацевта

Фахівець, приймаючи рецепт або вимогу-замовлення на виготовлення або відпуск лікарських засобів, зобов'язаний проаналізувати призначення, у тому числі встановити можливі взаємодії та визначити їх раціональність.

Згідно з наказами МОЗ України виготовляти ЛП, які містять несумісні речовини, забороняється. Працівник аптеки має погасити рецепт штампом «Рецепт недійсний», зареєструвати його в «Журналі обліку неправильно виписаних рецептів» та повідомити лікаря, який виписав рецепт, а також завідувача відділення або головного лікаря. Рецепт віддають хворому.

З поняттям взаємодії тісно пов'язані поняття *уявної несумісності* та *утрудненого пропису*.

У багатьох випадках, використовуючи раціональні технологічні прийоми при виготовленні лікарських засобів, можна запобігти фармацевтичні

несумісності. Наприклад, враховуючи, що відволожування порошків відбувається при певній вологості повітря, необхідно дібрати відповідну упаковку, оформити препарат попереджувальними етикетками і попередити хворого про умови зберігання.

Утруднені прописи – це такі поєднання лікарських речовин (АФІ), за якими фахівець за рахунок свої професійних знань може приготувати лікарський препарат, застосовуючи особливі технологічні прийоми.

Існують такі утруднені прописи, які фахівець може виготовити без повідомлення лікаря. Зазвичай такі випадки вимагають зміни технології та / або добору вірного пакування для лікарського засобу. У той же час, коли необхідно змінити лікарську форму, ввести або відпустити окремо якусь речовину, змінити склад лікарської форми тощо, то зміни робляться виключно з дозволу лікаря.

Розглянемо пропис:

Rp.: Natrii benzoatis 4,0
Calcii chloridi 5,0
Aquae purificata 150 ml
M. D. S. po 1 ст. л. 3 рази на день

При виготовленні такого пропису за загальними правилами з використанням субстанції натрію бензоату утворюється осад кальцію бензоату. Для уникнення цього готують розчини натрію бензоату та кальцію хлориду низьких концентрації з використанням концентрованих розчинів і потім змішують у флаконі для відпуску. Таким чином отримують прозорий розчин.

Уявна несумісність – це такі прописи, у яких антагоністичне поєднання препаратів за фармакологічною дією або хімічною взаємодією між інгредієнтами, а також зміна фізичного стану лікарських засобів передбачається лікарем як лікарський фактор.

На рис. 1.4. схематично зображено шляхи подолання несумісностей та технологічні прийоми при виготовленні утруднених прописів у аптечній практиці.



Рис. 1.4. Шляхи усунення несумісностей [джерело: власна розробка]

Універсального способу подолання несумісностей у лікарських препаратах не існує. У кожному конкретному випадку фахівець повинен сам визначити способи і засоби для вирішення задачі, виходячи зі знань фізико-хімічних властивостей компонентів лікарської форми. Несумісності можуть бути усунуті як зі зміною, так і без зміни складу пропису.

При реалізації способів усунення несумісності інгредієнтів у лікарській формі слід дотримуватись наступних рекомендацій:

1. Для попередження нерозчинності речовин у рідких лікарських формах можна використати:

а) заміну нерозчинної речовини її фармакологічним аналогом (кодеїн - кодеїну фосфат);

б) додавання допоміжних речовин, здатних покращити розчинність за рахунок комплексоутворення (калію йодиду для розчинення кристалічного йоду у водних і спиртових розчинах);

с) додавання речовин, що створюють оптимальне значення рН (натрію гідрокарбонату, кислоти борної, буферних розчинів);

д) додавання солубілізаторів (ПАР, твіну-80);

е) додавання співрозчинників (води, етилового спирту, ацетону, гліцерину);

ф) додавання гідротропних комплексоутворювачів (багатоосновних карбонових кислот, амінокислот, амінів, зокрема гексаметилентетраміну, натрію бензоату, натрію саліцилату).

2. Для попередження незмішуваності інгредієнтів використовують:

а) додавання ПАР-емульгаторів (ланоліну, твіну-80) у мазях, лініментах, супозиторіях;

б) додавання структуроутворювачів (згущувачів) - аеросилу, бентоніту (у сумішах димексиду з супозиторними гідрофобними основами; вазеліну з олією рициновою - 3% аеросилу від кількості олії);

с) зміна однієї речовини або її частини (зміна етилового спирту 70% на 90% в сумішах з олією рициновою, збільшення або зменшення кількості розчинника);

д) виділення з суміші компоненту, що не змішується і його окремого відпуску.

3. Для попередження відволожування сумішей використовують:

а) попереднє підсушування лікарських речовин, що є кристалогідратами (натрію сульфат, магнію сульфат);

б) додаванням вологоадсорбентів (вологорегуляторів): аеросилу А-380, висушеного крохмалю або білої глини, кальцію карбонату, кальцію

гліцерофосфат. Аеросилу додають 0,01-0,03 г на 1 порошок; висушеного крохмалю – 0,02-0,05 г;

с) фракційне змішування лікарських речовин, що викликають відволожування, з наступним об'єднанням у одній масі;

д) виділення з лікарської форми однієї із взаємодіючих речовин і відпуск у двох формах.

Суміші, що відволожуються, відпускають у навощених, парафінованих або пергаментних капсулах.

4. Попередження утворення евтектики. Здійснюється, як правило, шляхом роздільного відпуску речовин, що взаємодіють. У окремих випадках може бути доцільним запропонувати змінити лікарську форму або ввести допоміжну речовину для збереження сипкості порошку.

5. Попередження абсорбції ЛР. Основний метод подолання несумісності – виділення адсорбуючої речовини з лікарської форми з окремим її відпуском або заміною.

6. Попередження коагуляції колоїдних розчинів та ВМС:

а) додавання електролітів у вигляді розбавлених розчинів;

б) додавання спиртових рідин в останню чергу.

7. Попередження хімічної взаємодії:

а) заміна речовини, що взаємодіє;

б) заміна лікарської форми;

с) окремий відпуск.

Слід пам'ятати, що зміна складу лікарського засобу або лікарської форми може суттєво вплинути на його фармакотерапевтичний ефект, а тому можлива лише за згодою лікаря. Окремий відпуск може також розглядатися як зміна складу ЛЗ (вилучення компоненту), тому потребує дозволу лікаря та рецепту, у якому препарат буде виписаний у вигляді двох різних ЛФ.

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. - Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>

2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. - Режим доступу: <https://bit.ly/39O1GHv>

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

4. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і медичних виробів з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

5. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

Основна

6. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 5-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 535 с.

7. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Видання друге доопрацьоване та доповнене. – Львів : Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

Додаткова

8. DDInter: an online drug–drug interaction database towards improving clinical decision-making and patient safety [Електронний ресурс] / G. Xiong, Z. Yang, J. Yi et al. // Nucleic acids research. - 2022. - № 50(D1), D1200-D1207. - Режим доступу: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab880>
9. Drug interaction and its implication in clinical practice and personalized medicine [Електронний ресурс] / A. R. Abubakar, B. AZ Chedi, K. G. Mohammed, M. Haque // Nacional Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. – 2015. – Vol. 5, Is. 5. – Режим доступу: <https://www.bibliomed.org/mnsfulltext/28/28-1432182685.pdf?1631522686>
10. Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico [Електронний ресурс] / O. Morales-Rios, L. Jasso-Gutierrez, A. Reyes-Lopez et al. // PLoS ONE 13. – 2018. – Режим доступу: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0190882>
11. Лікарська взаємодія та безпека ліків : навч. посіб. / Л. Л. Давтян [та ін.] ; за заг. ред. Л. Л. Давтян [та ін.]. - К. : Блудчий М. І., 2011. - 744 с.
12. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування : довідник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, Г.М. Войтенко [та ін.] ; за ред. Л. Л. Давтян. – К. : НВП Інтерсервіс, 2012. – 76с.
13. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац.ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х.: НФАУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.
14. Раціональна взаємодія лікарських засобів з врахуванням принципів фармакокінетики [Електронний ресурс] / І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, М. П. Красько та ін. // Журнал науковий огляд. – 2020. – № 1 (64). – Режим доступу: <https://naukajournal.org/index.php/naukajournal/article/view/1978>

Тема 2. Загальні принципи виготовлення лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем в аптеках. Справжні розчини, розчини ВМС.

Форма і тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація: систематизувати, узагальнити та покращити знання асистентів фармацевтів щодо загальних принципів виготовлення лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем в аптеках. Поглибити знання щодо фармацевтичної технології справжніх розчинів та розчинів високомолекулярних сполук.

Питання для контролю знань:

1. Характеристика та класифікація лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем
2. Загальні принципи виготовлення лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем в аптеках.
3. Утруднені випадки виготовлення рідких ліків. Неводні розчини.
4. Особливості виготовлення розчинів ВМС в екстемпоральних умовах.

Характеристика та класифікація лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем

Лікарські форми з рідким дисперсійним середовищем або рідкі ліки – це вільні всебічно дисперсні системи, в яких лікарські речовини (тверді, рідкі чи газоподібні) розподілені у рідкому дисперсійному середовищі.

До ДФУ включені загальні монографії «Рідкі препарати для наскірного застосування» (*Praeparationes liquidae ad usum dermicum*) та «Рідкі препарати для орального застосування» (*Praeparationes liquidae peroraliae*), а також окрема монографія «Екстракти водні, виготовлені в аптеках», яка стосується виключно виготовлення водних екстрактів, та монографії на концентровані

розчини калію броміду 20%, калію йодиду 20%, кальцію хлориду 50% та 20% та натрію броміду розчин 20%.

Рідкі препарати для нашкірного застосування (рис. 2.1) – це різні за в'язкістю препарати, призначені для одержання місцевої дії або трансдермальної доставки діючих речовин. Вони являють собою розчини, емульсії або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин у відповідному середовищі.

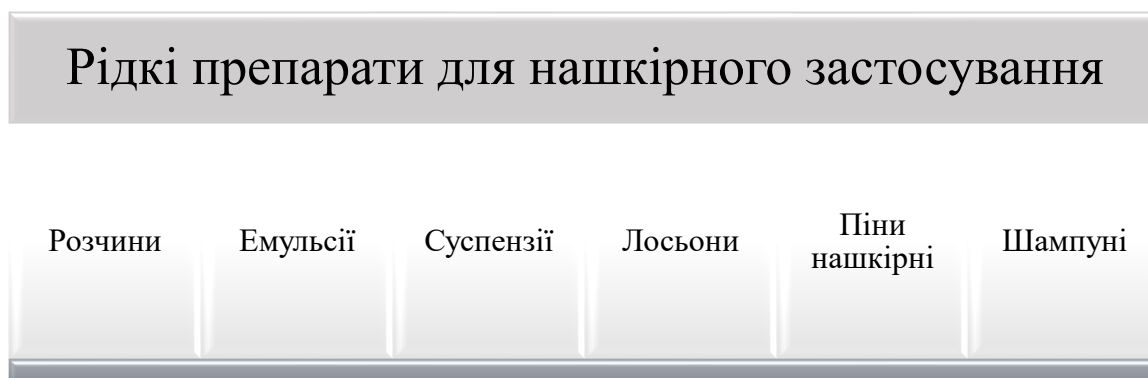


Рис. 2.1. Класифікація рідких лікарських засобів для нашкірного застосування відповідно до ДФУ [джерело: власна розробка]

Рідкі препарати для орального застосування (рис. 2.2) – це розчини, емульсії або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин у відповідному середовищі. Деякі лікарські засоби для орального застосування можуть складатися лише з рідких речовин (оральні рідини).

Середовище для лікарських засобів для орального застосування вибирають, виходячи з природи діючої речовини (речовин), і воно має забезпечувати відповідну органолептичну якість лікарського засобу в залежності від передбачуваного використання.

Оральні краплі – це розчини, емульсії або суспензії, які приймають малими об'ємами (краплями) за допомогою підходящого дозуючого пристрою.

Рідкі препарати для орального застосування

Оральні розчини, емульсії, суспензії	Порошки і гранули для оральних розчинів і суспензій	Оральні краплі	Порошки для оральних крапель	Сиропи	Порошки і гранули для сиропів
--------------------------------------	---	----------------	------------------------------	--------	-------------------------------

Рис. 2.2. Класифікація рідких лікарських засобів для орального застосування відповідно до ДФУ [джерело: власна розробка]

Сиропи – це рідкі лікарські засоби, що характеризуються солодким смаком і в'язкою консистенцією. Вони можуть містити сахарозу в концентрації не менше 45 % (м/м). Солодкий смак може бути одержаний використанням інших поліспиртів або підсолоджувачів. Звичайно містять ароматизатори або інші смакові добавки.

Рідкі лікарські засоби можуть містити підхожі антимікробні консерванти, антиоксиданти та інші допоміжні речовини.

Рідкі ліки частіше за інші лікарські форми виготовляють в екстемпоральних умовах через велику кількість перевірених рецептур, зручність застосування (у тому числі у педіатричній та геріатричній практиці), високу терапевтичну ефективність та простоту виготовлення, можливість контролю повноти прийому, можливість легко варіювати розміром доз за рахунок зміни об'єму разового прийому. Зазвичай рідини мають кращу біологічну доступність, ніж більшість твердих лікарських форм і є сприятливою формою для лікування захворювань ШКТ.

Окремі труднощі при розробці і виготовленні рідких лікарських форм викликають:

- обмежена розчинність ряду лікарських речовин у воді,

- фізико-хімічні властивості речовин у складі мікстури та можливість їх небажаної взаємодії,
- органолептичні властивості лікарських речовин, що можуть вплинути на прихильність пацієнта до лікування.

Загальні принципи виготовлення лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем в аптеках

Виготовлення рідких лікарських засобів в умовах аптек регламентується вимогами чинного законодавства України. Зокрема технологічний аспект регламентується вимогами ДФУ 2-го видання, Наказом МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812, настановами «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських форм в умовах аптек» та «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських форм в умовах аптек».

Технологія виготовлення рідких ліків має забезпечувати їх якість відповідно до ДФУ та чинних нормативних документів і добирається відповідно до їх складу. Порядок розчинення і змішування та відповідні технологічні прийоми (пептизація, суспендування, емульгування, екстрагування) при виготовленні РЛЗ повинні забезпечувати необхідний ступінь дисперсності (від іонів і молекул до грубих частинок) і рівномірний розподіл лікарських речовин у розчиннику.

Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських форм в умовах аптек» встановлює наступні загальні правила виготовлення рідких лікарських форм:

1. РЛЗ виготовляють масо-об'ємним способом, який забезпечує необхідну масу лікарської речовини в заданому об'ємі розчину (речовину, що розчиняється, беруть за масою, а розчинник додають до одержання необхідного об'єму розчину).

Іноді розчини виготовляють за масою, наприклад, емульсії та окремі ЛФ за авторськими прописами, чи коли в якості розчиннику використовують рідини з великою питомою вагою, в'язкі, леткі речовини.

2. Як розчинники для виготовлення рідких ліків використовують воду очищену, гліцерин, жирні та мінеральні олії, етанол тощо. У випадку, коли розчинник у прописі не зазначений або вказано «вода», то в якості розчинника використовують воду очищену фармакопейної якості.

Якщо лікарська речовина, що прописана у рецепті, у ДФУ зазначена як у кристалічному, так і зневодненому станах, то при екстемпоральному виготовленні застосовують речовини у кристалічному стані.

3. При зазначенні концентрації водного розчину у відсотках, необхідно враховувати масо-об'ємні відсотки. При концентрації розчину 1:1000 мають на увазі вміст лікарської речовини за масою (1,0) у відповідному об'ємі розчину (1000 мл).

4. Розчини, в яких концентрація речовини виражена різними способами, при виготовленні в масо-об'ємній концентрації повинні мати однакові об'єми.

5. Настойки, сиропи, які використовують для екстемпорального виготовлення лікарських форм, дозують за об'ємом.

6. Спирт етиловий дозують за об'ємом. При виготовленні спиртових розчинів використовують етанол 90%, якщо немає інших вказівок. Офіційні прописи спиртових розчинів виготовляють на спирті зазначеної концентрації.

7. В'язкі (бензилбензоат, вінілін, гліцерин, дьоготь, мінеральні масла та рослинні олії, іхтіол, поліетиленоксид 400, силікони), леткі (димексид, скипидар, метилсаліцилат, хлороформ, ефір медичний, ефірні олії) та рідини з великою густиною (пергідроль, концентровані кислоти) дозують за масою та відмірюють безпосередньо у флакон для відпуску.

8. Невеликі кількості РЛЗ, які у прописі зазначені в стандартних краплях, необхідно відмірювати емпіричним краплеміром, відкаліброваним за відповідною рідиною. На етикетці штангласу зазначають кількість крапель в

1 мл або 1 г лікарського засобу та відповідність кількості стандартних крапель емпіричним.

9. Для прискорення виготовлення РЛЗ використовують концентровані розчини.

10. Загальний об'єм РЛЗ, що вказується у паспорті письмового контролю, складається з об'ємів усіх рідин, які входять до складу пропису. При розрахунку об'єму рідких ліків, до рецептури яких входять в'язкі, леткі, густі компоненти, необхідно враховувати їх густину.

11. Водні суспензії з концентрацією лікарських речовин 3% і більше, а також емульсії незалежно від концентрації виготовляють за масою.

Настанова пропонує загальну блок-схему технологічного процесу виготовлення рідких лікарських форм в умовах аптеки (рис. 2.3).

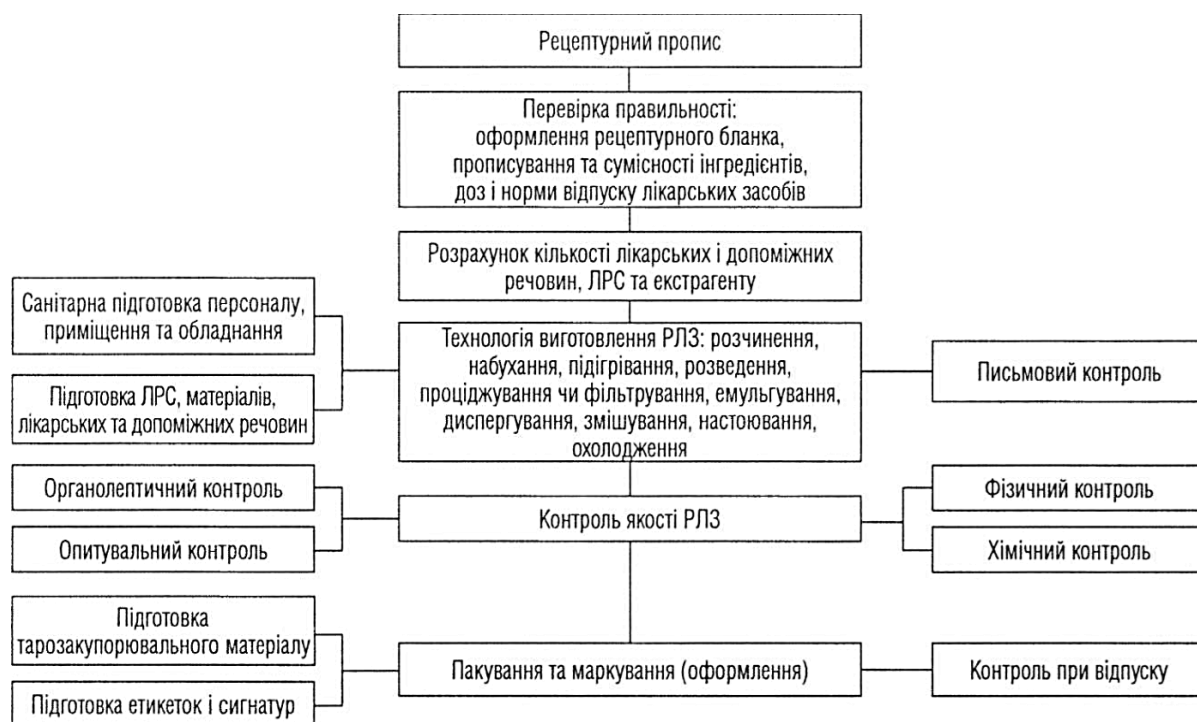


Рис. 2.3 Блок-схема виготовлення лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем в аптеках [джерело: 1]

Безпосередньо процес виготовлення рідкої лікарської форми складається зі стадій розчинення (змішування, диспергування, емульгування) складових, проціджування або фільтрування, пакування і маркування та контролю якості.

Приготування розпочинають з відмірювання необхідної кількості розчинника. Лікарські речовини розчиняють відповідно до їх фізико-хімічних властивостей, починаючи з отруйних, наркотичних, сильнодіючих речовин, потім речовини загального списку від важкорозчинних до легкорозчинних.

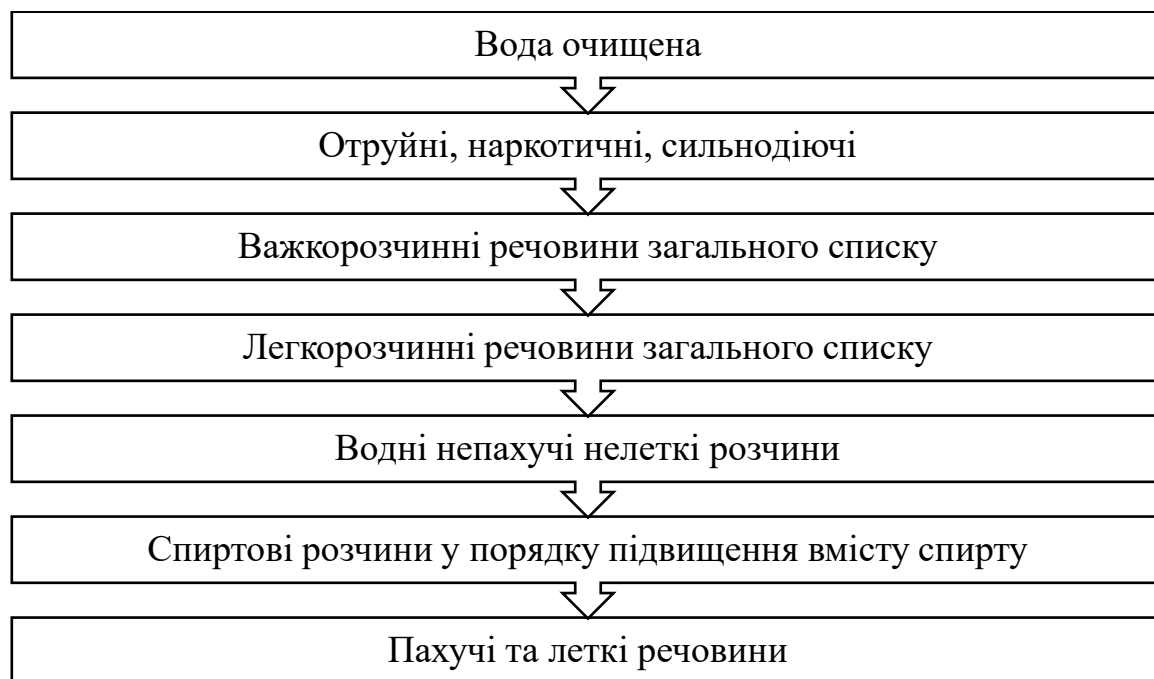


Рис. 2.4 Порядок розчинення і змішування при виготовленні рідких ліків [джерело: власна розробка]

Крупнокристалічні лікарські речовини (міді сульфат, галуни та ін.) спочатку подрібнюють у ступці з невеликою кількістю розчинника. Термостійкі речовини, що повільно розчиняються (натрію тетраборат, кислота борна, етакридину лактат та ін.), розчиняють у гарячому розчиннику або при нагріванні.

Сухі речовини, що входять у сумарній кількості до 3%, у разі відсутності їх концентрованих розчинів, розчиняють у відміреній кількості прописаної води чи іншої рідини без урахування коефіцієнта збільшення об'єму (КЗО).

Коефіцієнт збільшення об'єму (КЗО, мл/г) – це величина, яка показує збільшення об'єму розчину (мл) при розчиненні 1,0 г речовини при 20°C.

Сухі речовини, що входять у сумарній кількості 3% і більше, розчиняють у воді, кількість якої розраховують за допомогою КЗО (Додаток F17), або розчин виготовляють у мірному посуді чи з використанням концентрованих розчинів. При виготовленні РЛЗ із сухих речовин і концентрованих розчинів виготовляють водні розчини сухих речовин, проціджують їх у флакон для відпуску та додають концентровані розчини: спочатку – сильнодіючих речовин, а потім – інших у тій послідовності, в якій вони зазначені у прописі.

РЛЗ, в яких як розчинник використовують ароматні води (Додаток F18) або інші рідини (наприклад, водні витяжки з ЛРС), виготовляють без використання концентрованих розчинів лікарських речовин та без урахування КЗО при розчиненні сухих речовин.

Ароматні води, настойки, рідкі екстракти, спиртові розчини, сиропи та інші рідини додають до водного розчину в останню чергу у такому порядку: водні непахучі та нелеткі рідини; спиртові розчини в порядку підвищення вмісту спирту; пахучі та леткі рідини.

РЛЗ, що містять ефірні олії (нашатирно-анісові краплі, грудний еліксир, розчин цитралю та ін.), додають до мікстури шляхом змішування їх з простим сиропом (за його наявності в прописі) або з однаковою кількістю приготовленої мікстури у підставці.

При виготовленні крапель використовують концентровані розчини або сухі лікарські речовини розчиняють у половинній кількості прописаної води, розчин проціджують у флакон для відпуску і додають решту води.

Виготовлення РЛЗ, до складу яких входять стандартні фармакопейні рідини (Додаток F19), здійснюють безпосередньо у флаконі для відпуску, в який

спочатку відмірюють воду, а потім - розраховану кількість рідини. Кількість стандартних фармакопейних рідин розраховують згідно зі способом прописування в рецепті.

Якщо в прописі концентрацію стандартних фармакопейних рідин не зазначено, то виготовляють 3% розчин водню пероксиду, 10% розчин аміаку, 30% розчин кислоти оцтової та 8,3% розчин кислоти хлористоводневої. Останній приймають за одиницю (100%) і використовують для виготовлення розчинів інших концентрацій для внутрішнього застосування і аптечної заготовки «Розчин кислоти хлористоводневої розведеної 1:10».

Проціджування і фільтрування РЛЗ проводять за допомогою лійок, виготовлених з різних матеріалів, різних місткостей і видів. Лійку підбирають таким чином, щоб у ній містилося 25-30% рідини для проціджування чи фільтрування.

Вибір методу очищення розчину залежить від його призначення. Розчини для внутрішнього застосування, водні витяжки з ЛРС проціджують, розчини для спринцювань і концентровані розчини фільтрують.

Відповідно до Наказу МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках», при виготовленні лікарських засобів для перорального та зовнішнього застосування можна використовувати готові лікарські засоби, якщо це зазначено лікарем у прописі для індивідуального виробництва. Це є поширеною світовою практикою, тому що у ряді випадків ГЛФ є єдиним доступним джерелом активної речовини або єдиним шляхом адаптувати лікарську форму для педіатричної практики.

При виготовленні рідких лікарських форм з ГЛФ, слід враховувати:

1. Використання ГЛФ повинне бути зазначене у прописі (рецепті).
2. ГЛФ містять наповнювачі, розріджувачі, барвники та інші допоміжні речовини, які можуть вплинути на фізико-хімічні та фармакологічні властивості засобу. Наприклад, похідні целюлози підвищують в'язкість.

3. Для ряду ГЛФ допустимий широкий діапазон відхилень у масі АФІ, що може вплинути на якість екстемпорального препарату.

Сьогодні для виготовлення подібних лікарських форм за кордоном часто використовуються готові основи для мікстур та суспензій *Ora-Plus* та основа для сиропів *Ora-Sweet* (рис. 2.5).

Name: PCL Stomatitis Mouthwash
 Strength: 1.25% tetracycline, 20,000 units/ml nystatin
 Dosage Form: Suspension
 Route of Administration: Buccal

Date of Last Review or Revision: 09/09/06
 Person Completing Last Review or Revision: Robert Shrewsbury

Formula:

Ingredient	Quantity	Physical Description	Solubility	Therapeutic Activity
Tetracycline USP	1.25g	yellow, odorless, crystalline powder	very slight soluble in water, sparingly soluble in alcohol	antibiotic
Diphenhydramine hydrochloride USP	125.0 mg	white, odorless, crystalline powder	freely soluble in water and alcohol	local anesthetic
Nystatin USP	2 million units	yellow to light tan powder, cereal-like odor; not less than 5000 USP Nystatin units/mg	slightly soluble in water and alcohol	antifungal antibiotic
Glycerin USP	10 ml	clear, colorless, odorless, viscous liquid with a sweet taste	sp. gr. = 1.25 miscible with water and Alcohol USP	sweetening agent
Ora-Plus	50 ml	gray, moderately viscous, opaque, solution with lotion-like appearance	will dilute up to 50% with water, flavoring agents, or syrups, pH ~ 4.2	suspending vehicle
Ora-Sweet	qs 100 ml	clear, moderately viscous, light pink solution with raspberry odor	flavoring vehicle, pH ~ 4.2	sweetening vehicle

Рис. 2.5 Приклад рецептури рідкого лікарського засобу для зовнішнього (оромукозного) застосування з використанням основ *Ora-Sweet* та *Ora-Plus* [джерело: 12]

Рідкі лікарські засоби зберігають в умовах, що забезпечують збереження їх стабільності. Якщо немає особливих вказівок, екстемпоральні РЛЗ зберігають при кімнатній температурі, за необхідності – у прохолодному, захищеному від світла місці.

Емульсії, суспензії зберігають 3 дні, водні витяжки – 2 дні, водні оральні лікарські засоби – не більше 14 днів, водні розчини для зовнішнього застосування – не більше 30 діб, інші РЛЗ та суспензії, в яких як рідину використовують етанол – 10 днів чи протягом терміну, зазначеного у чинних НПА або за наявності науково підтвердженої інформації про стабільність кожного окремого інгредієнта пропису, – не більше 6 місяців. Емульсії не дозволяється заморожувати.

Концентровані розчини зберігають у добре закупореній тарі в захищеному від світла місці при температурі 15-25°C або в холодильнику при температурі 3-8°C протягом терміну, зазначеного у Додатку Н Настанови «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек»

Лікарські форми з рідким дисперсійним середовищем відпускають у флаконах скляних або полімерних різної місткості та форми, які забезпечують оптимальне збереження стабільності та дозування препарату. Флакон також може мати дозуючий пристрій або такий пристрій може відпускатися у комплекті.

Відповідно до ДФУ, оральні розчини, емульсії та суспензії випускають в одnodозових або багатодозових контейнерах. Кожна доза з багатодозового контейнера застосовується за допомогою підходящого дозуючого пристрою, призначеного для вимірювання прописаного об'єму.

Рідкі препарати оформлюють етикетками «Внутрішнє» або «Зовнішнє». З огляду на те, що рідкі оральні препарати традиційно називають «мікстури», альтернативною етикеткою може бути етикетка «Мікстура». Краплі можуть також оформлюватися етикеткою «Краплі». Згідно з вимогами ДФУ, на етикетці крапель зазначають кількість крапель в 1 мл або в 1 г лікарського засобу, якщо доза вимірюється у краплях.

Сиропи призначаються виключно для внутрішнього застосування, тому оформлюються етикеткою «Внутрішнє». На етикетці сиропів обов'язково зазначають назву і концентрацію поліспирту або підсолоджувача.

Утруднені випадки виготовлення рідких ліків. Неводні розчини

Загальна технологія рідких ліків зазвичай не викликає утруднень. У той же час доволі велика кількість речовин вимагає застосування особливих технологічних прийомів або врахування способу прописування.

До утруднених випадків приготування лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем відносять у першу чергу розчини з речовинами, які мало або повільно розчиняються у холодній воді (борна кислота, натрію тетраборат, міді сульфат, йод тощо), потребують додавання співрозчинників, солюбілізаторів, комплексоутворювачів або переводу діючої речовини у розчинну сіль. Особливої уваги потребують розчини окисників (калію перманганат, срібла нітрат), йоду, фенолу (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Утруднені випадки виготовлення розчинів та технологічні прийоми, що застосовуються

АФІ	Технологічний прийом
Кислота борна	Розчинення у гарячій воді або при нагріванні
Натрію тетраборат	Розчинення у гарячій воді або при нагріванні
Міді сульфат	Розтирають у ступці з частиною розчинника
Фурацилін	<i>Барвний</i> Розчинення у гарячій воді або при нагріванні у присутності натрію хлориду
Кодеїн	<i>Наркотична речовина</i> Розчиняють у спирті етиловому 95% (1,0 речовини – 3 мл), доводять водою до мітки
Кальцію глюконат	Розчиняють у гарячій воді або при нагріванні, додають активоване вугілля, фільтрують гарячим крізь паперовий фільтр
Ртуті дихлорид (сулема)	<i>Отруйна речовина</i> Розчиняють у невеликій кількості гарячої води або при нагріванні. Підфарбовують еозином. Розчини високої концентрації готують з додаванням натрію хлориду.

АФІ	Технологічний прийом
Фенол	<i>Їдкий, подразнює шкіру</i> Використовують рідкий фенол (100 г фенола кристалічного+10 мл води, розплавити на водяній бані) у кількості на 10% більшій, ніж прописано у рецепті.
Калію перманганат	<i>Окисник, барвний, подразнює носоглотку</i> На попередньо профільтрованій (процідженій) та свіжоперегнаній або свіжопрокип'яченій воді очищеній. Фільтрують через скляний фільтр. У концентрації до 1% - за загальними правилами; у концентрації вище – попередньо розтирають у ступці з частиною теплої води очищеної.
Срібла нітрат	<i>Окисник, отруйна речовина</i> На попередньо профільтрованій (процідженій) та свіжоперегнаній або свіжопрокип'яченій воді очищеній. Фільтрують через скляний фільтр (ватний тампон, попередньо промитий гарячою водою).
Йод	<i>Окисник, сильнодіюча речовина, леткий, пошкоджує метал (ваги протирають спиртом)</i> На попередньо профільтрованій (процідженій) та свіжоперегнаній або свіжопрокип'яченій воді очищеній. Додають калію йодид (2,0 на 1,0 йоду) Проціджують через скляний фільтр (ватний тампон, попередньо промитий гарячою водою).
Осарсол	<i>Отруйна речовина</i> Розчиняють у натрії гідрокарбонаті (до припинення виділення бульбашок газу)

Поширеним екстемпоральним препаратом цієї групи в Україні є розчин фурациліну. Фурацилін – кристалічний порошок жовтого або коричнюватого жовтого кольору, погано розчинний у холодній воді (1:4200), розчинний в гарячій воді, мало розчинний у 96% етанолі та практично не розчинний в ефірі. Відноситься до барвних речовин, тому потребує відповідних заходів при роботі з ним. Водні розчини фурациліну готують на ізотонічному розчині натрію хлориду (0,9%), який покращує розчинність, посилює фармакологічну активність фурациліну та зменшує неприємні відчуття при потраплянні розчину на слизові або ранову поверхню.

Наприклад:

Rp: Sol. Furacilini 0,02% 500 ml

Natrii chloridi 4,5

M. D. S: Полоскати горло, антисептичний засіб

У колбу термостійкого скла відмірюють 500 мл води очищеної, додають 4,5 натрію хлориду та 0,1 фурациліну (відважуємо з урахуванням правил роботи з барвними речовинами). Колбу нагрівають до повного розчинення, розчин охолоджують до кімнатної температури та проціджують у флакон для відпуску. Укупорюють. Етикетки «Зовнішне», «Зберігати у темному місці», «Берегти від дітей».

Альтернативним варіантом технології є використання попередньо нагрітого розчинника.

Також проблеми може викликати взаємодія лікарських речовин, внаслідок якої утворюється сполука, що погано розчиняється. Прикладом такого пропису є мікстура з натрію бензоатом та кальцію хлоридом, яку ми розглядали на попередньому занятті як власне приклад утрудненого пропису.

Окремим питанням у технології лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем є використання так званих стандартних (фармакопейних, офіційних) розчинів (рідин).

Стандартні фармакопейні рідини – це водні розчини (промислового виробництва) ряду лікарських речовин, концентрація яких суворо нормується нормативними документами, зокрема ДФУ (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Стандартні фармакопейні (офіційні) рідини

Назва		Концентрація, %
Умовна	Хімічна	
Рідина Бурова	Розчин алюмінію ацетату основного	7,6-9,2
Рідина калію ацетату	Розчин калію ацетату	33-35
Формалін	Розчин формальдегіду	36,5-37,5

Назва		Концентрація, %
Умовна	Хімічна	
Пергідроль	Розчин пероксиду водню концентрований	27,5-31,0
-	Розчин пероксиду водню	2,7-3,3
-	Розчин аміаку	9,5-10,5
-	Кислота хлористоводнева	24,8-25,2
-	Кислота хлористоводнева розведена	8,2-8,4
-	Кислота оцтова	3; 29,5-30,5; 98

Зазвичай виготовлення ЛФ, до складу яких входять стандартні рідини, здійснюють безпосередньо у флаконі для відпуску, в який спочатку відмірюють воду, а потім - розраховану кількість рідини. Кількість стандартних фармакопейних рідин розраховують згідно зі способом прописування в рецепті.

Для зручності усі стандартні рідини можна розділити на групи в залежності від особливостей розрахунку кількостей води та розчину (рис. 2.6)



Рис. 2.6 Стандартні фармакопейні рідини [джерело: власна розробка]

У залежності від того, до якої групи відноситься рідина, використовують або підхід «рідина приймається за одиницю», або підхід «спираються на фактичну концентрацію АФІ».

Широке застосування знайшли *розчини на неводних розчинниках*. В екстемпоральних умовах поширеними розчинниками є спирт етиловий, гліцерин, рослинні олії, рідше димексид та хлороформ.

Відповідно до чинних правил, неводні розчини виготовляють безпосередньо у флаконі для відпуску: у першу чергу поміщають сухі речовини, потім відмірюють або відважують рідини. Флакони повинні бути чистими та сухими, тому що більшість органічних розчинників погано змішується з водою.

Наприклад:

Rp.: Iodi 0,3

Ac. salicylici 0,75

Spiritus aethylici 70% 15 ml

M.D.S: Протирати шкіру.

Як йод, так і саліцилова кислота добре розчиняються у спирті етиловому: розчинність йоду 1:10, розчинність кислоти саліцилової – 1:3.

Йод (0,3) відважують з обережністю, на кружечку пергаментного паперу, та вміщують у флакон для відпуску. Туди ж вміщують 0,75 г кислоти саліцилової та додають 15 мл спирту етилового 70%. Збовтують до повного розчинення. Зберігають у прохолодному, захищеному від світла місці.

За необхідності розчинення сухих речовин при нагріванні, операцію виконують на водяній бані (якщо використовують нелеткий розчинник).

При приготування неводних розчинів *на легких розчинниках* (спирт етиловий, хлороформ, ефір) важливим є уникнути втрат розчинника (це може призвести до збільшення концентрації розчину), тому небажаними є операції нагрівання, фільтрування (проціджування). Наприклад, проціджений ефірний розчин слід зважувати і додавати втрачений ефір.

Серед легких розчинників в аптеках переважає спирт етиловий. При виготовленні *спиртових розчинів*, спирт етиловий дозують за об'ємом. Якщо немає інших вказівок, використовують етанол 90%.

При відсутності в аптеці спирту потрібної концентрації, його готують зі спирту наявної концентрації, використовуючи алкоголетричні таблиці та формулу розведення:

$$X=V*B/A,$$

де X – кількість міцного спирту, мл;

V – кількість етилового спирту необхідної концентрації, мл;

A – концентрація міцного спирту, %;

B – необхідна концентрація, %.

Наприклад, якщо в аптеці є 96% спирт, а необхідно виготовити 70%, то:

$$X=100*70/96=72,92 \text{ мл}$$

При змішуванні спирту етилового та води відбувається явище *контракції*, яке супроводжується виділенням тепла та зменшенням об'єму, що пов'язане з утворенням спиртогідратів різного складу та взаємоуцільненням молекул спирту та води при їх розташуванні у просторі. Явище спостерігається для спирту концентрації вище за 35-40% (максимально – для 54-56%). Не слід розраховувати воду для приготування спирту відповідної концентрації шляхом віднімання від загального об'єму розрахованої кількості більш міцного спирту. Кількість води у цьому випадку розраховують з використанням відповідних алкоголетричних таблиць або використовують мірний посуд. Так, для виготовлення 100 мл 70% спирту з 96% необхідно при 20°C відміряти 72,92 мл спирту етилового 96%, додати приблизно 27 мл води очищеної, ретельно перемішати розчин, охолодити його до 20°C та довести до потрібного об'єму водою очищеною.

Спиртові розчини з сухих речовин виготовляють без урахування КЗО при їх розчиненні (але КЗО використовується у ході аналізу). Загальний об'єм РЛЗ складається з об'ємів усіх рідин, які входять до складу пропису.

Наприклад,

Rp.: Acidi salicylici 1,5

Laevomycetini 3,0

Camphorae 1,0

Sp. aethylici 50 ml

Tincturae Calendulae 10 ml

M. D. S. Протирати шкіру лиця.

У флакон для відпуску вміщують 30 левоміцетину, 1,5 кислоти саліцилової та 1,0 камфори. Додають 50 мл спирту етилового 90% та збовтують. Після повного розчинення речовин додають 10 мл настойки календули.

Серед *нелетких розчинників* популярністю користуються гліцерин, рідкі рослинні та вазелінова олії, димексид. Більшість з цих рідин відноситься до густих, в'язких або рідин з великою щільністю. Як вже було сказано вище, такі рідини дозують переважно до флакону для відпуску за масою, тому що при їх відмірюванні можливі великі втрати. Проціджують такі розчини лише у випадку крайньої необхідності крізь марлю. При розрахунку об'єму РЛЗ із в'язкими, леткими, густими засобами враховують їх густину (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Значення густини деяких в'язких та летких речовин

Назва	Густина, г/мл
Бензилбензоат	1,0478
Вінілін (бальзам Шостаковського)	0,903-0,921
Гліцерин	1,225-1,235
Дьоготь березовий	0,925-0,950
Димексид	1,101
Ефір медичний	0,714-0,717
Масло вазелінове	0,875-0,890
Метилсаліцилат	1,178-1,185
Олія ефірна евкалиптова	0,910-0,930

Назва	Густина, г/мл
Олія ефірна м'яти перцевої	0,900-0,910
Олія рицинова	0,948-0,968
Олія мигдальна	0,913-0,918
Олія персикова	0,914-0,920
Олія соняшникова	0,920-0,930
Олія терпентинова очищена (скипидар)	0,855-0,863
Поліетиленоксид-400 (ПЕО-400)	1,125
Риб'ячий жир трісковий	0,917-0,927
Хлороформ	1,474-1,483

Гліцеринові розчини застосовуються переважно для змащування. Частинами компонентами цих розчинів є борна кислота, натрію тетраборат, йод, танін, іхтіол. При виготовленні гліцеринових розчинів термостабільних речовин може бути доцільним підігрівання до 40-50°C, але розчини термолабільних речовин (наприклад, йоду) виготовляються без нагрівання.

Слід пам'ятати, що натрію тетраборат та борна кислота краще розчиняються у підігрітому гліцерині з утворенням кислих розчинів (за рахунок творіння гліцероборної кислоти), тому до них для корекції рН (нейтралізації кислоти) можуть додавати натрію гідрокарбонат. Реакція нейтралізації протікає бурхливо, додавати натрію гідрокарбонат слід з обережністю, невеликими порціями, щоб запобігти розбризкуванню розчину.

Rp: Natrii tetraboratis 2,0

Glycerini ad 10,0

M. D. S. Для змащування уражених ділянок шкіри

Наведений пропис – розчин натрію тетраборату в гліцерині. Натрію гідрокарбонат не прописаний. Технологія розчину має наступний вигляд: до сухого флакону для відпуску вміщують 2,0 натрію тетраборату та додають попередньо підігрітий на водяній бані (50-60°C) гліцерин до досягнення маси

10,0. Збовтують до отримання однорідного розчину. Укупорюють. Оформлюють до відпуску.

Приготування розчину йоду в гліцерині також має певні особливості.

Rp.: Iodi 1,0

Kalii iodide 2,0

Aquae purificatae 3 ml

Glycerini 94,0

M. D. S. Для тампонів при вульвовагініті

Спочатку виготовляють концентрований розчин калію йодиду за загальними правилами виготовлення водних розчинів: до флакону для відпуску помаранчевого скла (йод та калію йодид чутливі до впливу світла) відмірюють 3 мл води очищеної та розчиняють у ній 2,0 калію йодиду. Тарують флакон та відважують у нього гліцерин. Збовтують до отримання однорідного розчину та оформлюють до відпуску.

Олійні розчини на сьогодні займають **невелику** долю аптечного виробництва, хоча рослинні та вазелінова олії гарні розчинники для багатьох лікарських засобів. Часто при розчиненні лікарських речовин у оліях застосовують нагрівання (для летких речовин – не вище 40°C).

Наприклад,

Rp.: Mentholi 0,1

Olei Vaselini 10,0

M.D.S. Краплі в ніс

У сухий флакон відважують 10,0 г олії вазелінової, підігрівають на водяній бані не вище 40-50°C та розчиняють у ньому 0,1 г ментолу. За необхідності проціджують.

Особливими є випадки готування розчинів, до складу яких входять евтектичні суміші. Як говорилося раніше, утворення евтектичної суміші не завжди є несумісністю. Власне евтектичні суміші також можна віднести до неводних розчинів. Зазвичай виготовляють евтектичні суміші (евтектичні

сплави), вміщуючи лікарські речовини до флакону для відпуску. Флакон добре укупувають та нагрівають у теплій (40°C) воді до повного розплавлення евтектичної суміші (нагрівання прискорює процес). За необхідності виготовлення великих кількостей евтектичних сумішей, речовини іноді доцільно подрібнити у ступці.

Наприклад,

Rp.: Camphorae

Chlorali hydrati ana 1,5

M. D. S. Зубні краплі

У сухий флакон для відпуску вміщують камфору та хлоралгідрат, добре укупувають та вміщують у теплу воду до повного розплавлення.

Цікавою ЛФ є поєднання речовин, що утворюють евтектичні суміші з олією. Безпосередньо евтектичні суміші з оліями не змішуються, тому використовують спеціальний технологічний прийом – окреме розчинення.

Наприклад,

Rp.: Mentholi

Camphorae ana 0,05

Olei Vaselini 10,0

M. D. S. Для інгаляцій

Камфора та ментол – пахучі та леткі речовини, тому їх слід додавати в останню чергу, не підігрівати. До флакону для відпуску вміщують 10,0 вазелінової олії та підігрівають до температури не вище 40°C. У теплій вазеліновій олії спочатку розчиняють камфору, а після повного її розчинення – більш леткий ментол. Укупувають і оформлюють до відпуску.

Димексид – сіркоорганічна сполука, похідне сірки діоксиду, в молекулі якого один атом кисню заміщений двома метильними групами. Прозора рідина без кольору або кристали без кольору зі специфічним запахом, дуже гігроскопічний. Добре змішується зі спиртом етиловим, ацетоном, гліцерином, хлороформом, ефіром, оліє рициновою. З водою змішується у всіх

співвідношеннях, у співвідношенні 2:1 утворює з водою гідрат, що супроводжується значним виділенням тепла. При зберіганні потребує захисту від впливу світла. У димексиді добре розчиняються речовини різної хімічної природи. Димексид має також властивість проникати крізь пошкоджені тканини і покращувати проникність для ЛР. Має знеболюючу, протизапальну, жарознижуючу дію.

Rp.: Iodi 10,0

Dimexidi ad 100,0

M. D. S. Змащувати нігті, стопи ніг.

У сухий флакон для відпуску вміщують 10,0 г йоду, тарують флакон і відважують 90,0 г димексиду. Збовтують до повного розчинення.

При прописування у рецепті *комбінованого розчинника* або *суміші розчинників*, орієнтуються на розчинність лікарських речовин, властивості окремих розчинників, способи дозування. Об'єм, який витісняється ЛР, за необхідності віднімають від об'єму того розчинника, який має найбільшу розчинювальну здатність до цієї речовини.

Rp.: Acidi salicylici 1,0

Resorcini 2,0

Acidi borici 1,5

Aetheris medicinalis 30,0

Spiritus aethylici 70%

Aquae purificatae ana 50 ml

Misce. Da. Signa. Протирати шкіру лиця вранці та ввечері

Кислота борна легко розчиняється у гарячій воді (1:3), кислота саліцилова малорозчинна у воді (1:500), але легко – у спирті етиловому 70% (1:5,5) та ефірі (1:2), резорцин дуже легко розчинний у воді. Ефір – найбільш леткий з розчинників, він потребує дозування за масою. Воду та етанол дозують за об'ємом. Об'єм ЛП з урахуванням щільності ефіру (0,7160 г/см³): $50+50+30/0,7160=141,8$ мл.

У сухий флакон для відпуску вміщують кислоту саліцилову та розчиняють у 50 мл 70% етанолу. Додають приготований у підставці розчин кислоти борної та резорцину в 50 мл води очищеної. У останню чергу додають 30,0 ефіру. Оформлюють до відпуску.

Особливості виготовлення розчинів ВМС в екстемпоральних умовах

Високомолекулярні сполуки – це сполуки з молекулярною масою від кількох тисяч до мільйона й більше.

Високомолекулярні сполуки класифікують за походженням (природні, синтетичні), структурою ланцюга (лінійні, розгалужені), формою макромолекули (глобулярні, фібрилярні) тощо. Специфічність властивостей ВМС зумовлена наявністю двох типів зв'язків (хімічний та міжмолекулярний) та гнучкістю ланцюгів.

Високомолекулярні сполуки застосовують в якості діючих речовин (пепсин, желатин, крохмаль), а також як складові різних лікарських форм (пролонгатори, основи, покритті, згущувачі). Високомолекулярні сполуки можуть утворювати як справжні, так і колоїдні розчини.

У залежності від структури ланцюга та форми макромолекули ВМС по-різному розчиняються у воді. ВМС зі сферичною структурою молекул (білки) розчиняються подібно низькомолекулярним речовинам, стадія набрякання безпосередньо переходить у розчинення, тому їх відносять до *необмежено набухаючих речовин*. ВМС із лінійною структурою молекул (МЦ, крохмаль) мають нитковидну будову, а довжина молекул може сягати 400-500 нм. Розчинення таких ВМС протікає у дві стадії: набрякання й розчинення. Стадія набрякання не завжди переходить у стадію розчинення, тому що ВМС і вода здатні змішуватись обмежено. Після досягнення певного ступеня набрякання процес припиняється, але при зміні умов (наприклад, нагрівання) перехід у розчин стає можливим (наприклад, желатин). Розчини ВМС характеризуються високим осмотичним тиском, високою в'язкістю й здатністю до тиксотропії.

На величину набухання ВМС впливають такі фактори, як форма макромолекули, температура, присутність електролітів і водовідіймаючих речовин, що зменшують величина набухання.

Розчини необмежено набухаючих речовин (рис. 2.7) виготовляють за правилами виготовлення розчинів низькомолекулярних речовин. Часто таким розчинам властива висока в'язкість, для них виконуються закони дифузії і осмотичного тиску Вант-Гоффа.



Пепсин



Панкреатин



Рослинні
екстракти

Рис. 2.7. Сполуки, що необмежено набухають [джерело: власна розробка з використанням зображень <https://www.systopt.com.ua/item-pepsyn>, <https://www.indiamart.com>]

Пепсин – протеолітичний фермент, який одержується зі слизової оболонки шлунку свині. Він легко розчиняється у воді, утворюючи безбарвні розчини, виявляє активність при рН 1,8-2,0. При приготуванні розчинів пепсину, спочатку слід змішати необхідну кількість води очищеної з розчином хлористоводневої кислоти розведеної 1:10, а потім безпосередньо розчинити пепсин. Кислота хлористоводнева створює необхідне кисле середовище та стабілізує пепсин. При необхідності готовий розчин проціджують через пухкий тампон вати (пепсин сильно абсорбується на фільтрувальному папері). Розчини пепсину несумісні з етанолом, солями важких металів, дубильними речовинами, концентрованими кислотами тощо. Потребує захисту від світла та нагрівання.

Рослинні екстракти містять як низькомолекулярні сполуки, так і ВМС. Зазвичай вони важко або повільно розчиняються у воді, утворюючи забарвлені у темні кольори мутні розчини. Густі екстракти утворюють концентровані, дуже в'язкі, важкодифундуючі розчини. Сухі екстракти легко ущільнюються і теж

повільно розчиняються у воді. Тому розчинення густих і сухих екстрактів краще відбувається шляхом розтирання в ступці при поступовому додаванні води.

Розчини *обмежено набухаючих речовин* мають подібність як зі справжніми, так і з колоїдними розчинами. Особливості розчинення обмежено набухаючих речовини залежить від їх фізико-хімічних властивостей (рис. 2.8). Їх заливають розрахованою кількістю холодної (желатин, крохмаль) або гарячої води (метилцелюлоза) для набухання, після чого за допомогою технологічних операцій (перемішування, нагрівання тощо) досягають стадії повного розчинення чи утворення еластичного гелю.



Рис. 2.8. Омежено набухаючі речовини [джерело: власна розробка з використанням зображень <https://www.indiamart.com/>]

Молекули *желатина* мають ниткоподібну будову. Між близькими фрагментами молекул утворюються водневі зв'язки, тому йому властива здатність утворювати пружні драгли при набряканні при температурі нижче 22°C. При нагріванні водневі «містки» руйнуються і утворюється розчин. При зниженні температури цей розчин знову втрачає плинність, утворюється драгледобітна субстанція. З огляду на згадане, желатин подрібнюють, заливають 4-10-кратною кількістю води й залишають набухати на 30-40 хв. Потім додають залишок води і нагрівають на водяній бані (60-70°C) до повного розчинення. Теплий розчин проціджують через подвійний шар марлі.

Крохмаль у холодній воді лише трохи набухає, а не утворює гомогенних розчинів. У той же час, у гарячій воді він утворює слизуватий розчин (клейстер). За хімічною структурою крохмаль є комбінацією двох полісахаридів різної

будови – амілози (ниткоподібної будови) та амілопектину (розгалуженої будови). Амілоза розчиняється у гарячій воді та утворює прозорий розчин, але при охолодженні випадає в осад. Амілопектин у гарячій воді сильно набухає. У крохмальному клейстері він виступає стабілізатором, утримуючі молекули амілози.

При обробці крохмалю гарячою водою, він утворює грудочки, які дуже погано розподіляються у воді. Тому розчин крохмалю (2%) готують за масою відповідно до пропису: 2 частини крохмалю, 8 частин очищеної води холодної, 90 частин очищеної води гарячої. Спочатку готують тонку суспензію крохмалю у холодній воді, яку додають при ретельному перемішуванні до киплячої води. Кип'ятять 0,5-1 хв. до прояснення розчину. За потребою, розчин проціджують через подвійний шар марлі та доводять до 100 г. Відпускають з етикетками «Зберігати в прохолодному місці» і «Перед вживанням збовтувати».

З інших ВМС готують 0,5-1% розчин метилцелюлози, 0,5-2% розчин натрію карбоксиметилцелюлози, 1,4-2,5% розчини полівінолу, 1% розчин поліакриламідну та розчини полівінілпіролідону, які використовуються як допоміжні речовини.

При додаванні до розчинів ВМС інших речовин або під впливом факторів зовнішнього середовища, можуть відбуватися висолування, коацервація, драгління (желювання), синерезис.

Сухі лікарські речовини додають до виготовлених розчинів ВМС лише в розчиненому стані. Розчинність ВМС знижується при додаванні етанолу, гліцерину, електролітів. При додаванні до розчинів ВМС солей електролітів можливі явища висолування. Висолувальна здатність аніонів зменшується в ряду сульфат>цитрат>ацетат>хлорид>нітрат. З катіонів значну висолуючу здатність мають натрій та калій. Для попередження висолування ці речовини додають лише у вигляді неконцентрованих розчинів.

Під дією низьких температур також можливе також драгління або желювання розчинів ВМС, що супроводжується повною втратою текучості. При

нагріванні розчинів систему у ряді випадків можна відновити, наприклад, розчин желатину відновлює свою плинність.

Окремо виділяють питання виготовлення *розчинів захищених колоїдів*. У сучасній медичній практиці використовуються розчини коларголу, протарголу, іхтіолу та деяких інших речовин (рис. 2.9).

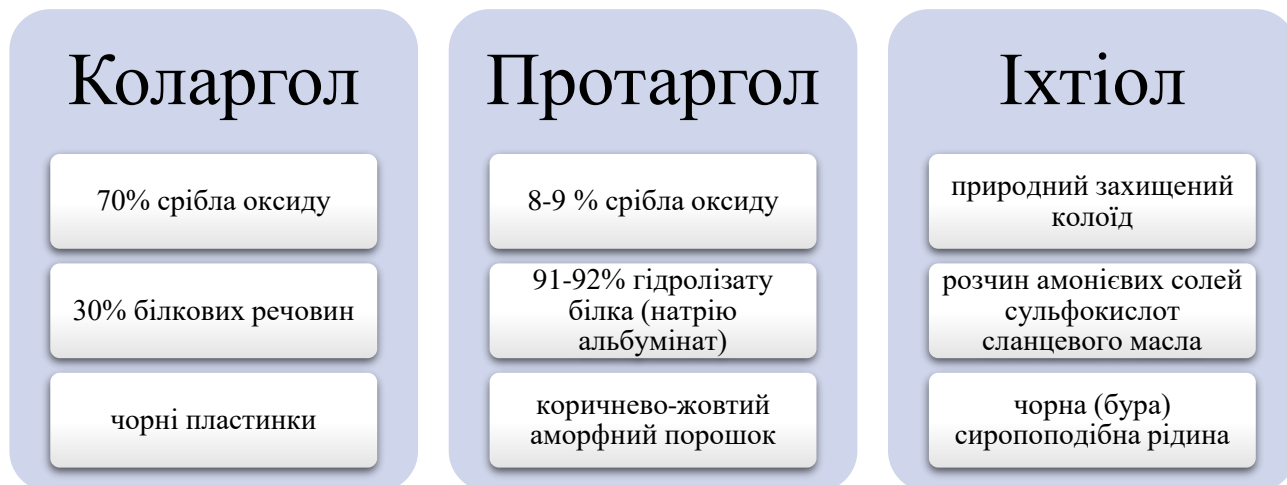


Рис. 2.9. Захищені колоїди, що застосовують у фармації [джерело: власна розробка]

У таких речовинах колоїдно-роздроблена гідрофобна речовина (від 1 мкм до 1 нм) поєднується з ВМС, що мають високі гідрофільні властивості. ВМС, адсорбуючись на поверхні нестабільних колоїдних часток, різко зменшують поверхневу енергію й збільшують їх гідрофільність, що робить частки розчинними й сприяє агрегатній стійкості всієї колоїдної системи. В якості ВМС часто застосовують білкові сполуки (желатин, альбумін) та синтетичні полімери (ПВП, полівініловий спирт).

Захищені колоїди здатні необмежено набухати і перетворюватися на розчини.

Розчин колоїдної речовини (колоїдний розчин) – ультрамікрогетерогенна система, структурними одиницями якої є комплекси молекул / атомів (міцели). Через великі розміри, такі препарати не проходять крізь фізіологічні мембрани

та чинять лише місцевий вплив. Колоїдні розчини (золі) – агрегативно й термодинамічно нестійкі. Вони можуть бути стійкими лише в присутності стабілізатора, який, адсорбуючись на поверхні поділу частка-середовище, запобігає їх коагуляції. Стійкість системи підвищується також за рахунок виникнення навколо часток сольватних шарів з молекул розчинника. Розчини захищених колоїдів мають обмежений строк існування й навіть при оптимальному зберіганні з часом піддаються старінню й коагулюють або желатинуються.

Розчин коларголу в концентрації 1% і вище виготовляють шляхом диспергування коларголу у ступці з частиною води (для набухання коларголу), а потім додають решту води; в концентрації коларголу до 1% — шляхом розчинення його у всій кількості води.

Розчин протарголу виготовляють шляхом насипання його тонким шаром на широку поверхню всієї кількості води очищеної. Не можна перемішувати чи збовтувати розчин.

Іхтіол попередньо змішують у фарфоровій чашці з частиною розчинника і, після додавання решти, переносять у флакон для відпуску.

Також у медичній практиці використовуються розчини напівколоїдів – системи, які при певних умовах є справжніми розчинами, а при зміні концентрації дисперсної фази стають золями у колоїдному стані. У випадку напівколоїдів дисперсна фаза одночасно складається з молекул, іонів та міцел. Більшість напівколоїдів – електроліти. До напівколоїдів відносять водні розчини танідів, мил та етакридину лактат.

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи:

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-5-2015>

2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-6-2015>

3. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0069-03>

4. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

5. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.

7. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

8. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. – Т. 2. – 724 с.

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

Основна:

10. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Видання друге доопрацьоване та доповнене. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

11. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних.; за ред. О. І. Тихонова. – 5-те вид. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

Додаткова

12. The Pharmaceutics & Pharmaceutical Compounding Laboratory [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://pharmlabs.unc.edu/>

13. Аптечна технологія ліків / Т. О. Овсяннікова, В. В. Анан'єва, С.В. Тімофєєв та ін.– Харків: НТУ «ХПІ», 2021. – 263 с.

14. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

15. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. Навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.

16. Технологія ліків: у питаннях та відповідях. Навчальний посібник для здобувачів освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація за освітньо-професійною програмою «Фармація» / Н. М. Косяченко, Т. Р. Зубрицька, В. В. Бур'янова та ін. – Житомир : Рута, 2023. – 209 с.

Тема 3. Особливості виготовлення кремів косметичних в умовах аптек

Форма і тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: створити системне уявлення про технологію м'яких косметичних засобів екстемпорального виготовлення. покращити та узагальнити знання асистентів фармацевтів щодо виготовлення лікувальних кремів косметичних в умовах аптек.

Питання для контролю знань

1. Креми косметичні: поняття, класифікація, характеристика.
2. Основні компоненти лікувальних косметичних кремів. Складники косметичних кремів екстемпорального виробництва.
3. Особливості технології лікувальних косметичних кремів в умовах аптек.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Креми косметичні: поняття, класифікація, характеристика

Одним з найпоширеніших видів косметичних засобів є *крем*. Сьогодні часто під терміном «крем» розуміють будь-який засіб мазеподібної консистенції, призначений за доглядом за шкірою лица, тіла, голови, нігтями тощо.

ДФУ 2-го видання відносить *крем* до м'яких препаратів для нашкірного застосування та визначає як багатофазний лікарський засіб, що містить ліпофільну і водну фази.

Крем косметичний – це косметичний засіб мазеподібної консистенції для догляду за шкірою, волоссям, нігтями тощо з вмістом спеціальних речовин або добавок, які визначають їх конкретну функціональну призначеність та вузьконаправлену дію.

Креми косметичні розділяють за складом, консистенцією, рівнем проникнення, спрямованістю дії, ділянкою застосування тощо (рис. 3.1).

ДФУ поділяє креми на *ліпофільні* та *гідрофільні*.



Рис. 3.1. Класифікація кремів косметичних [джерело: власна розробка]

У *ліпофільних* кремах у якості дисперсійного середовища виступає ліпофільна фаза та можуть додатково містити емульгатори типу в/о (спирти шерстяного воску, ефіри сорбітолу і моногліцериди).

У *гідрофільних* кремах у якості дисперсійного середовища виступає водна фаза. Вони містять такі емульгатори типу о/в, як натрієві або триетаноламінові мила, сульфатовані жирні спирти, полісорбати, поліоксиетиленові жирні кислоти і ефіри жирних спиртів. При необхідності емульгатори типу о/в комбінують з емульгаторами типу в/о.

За складом креми розділяють на безжирові, жирові, емульсійні, суспензійні, креми на гелевій основі (гель-креми) та комбіновані.

Жировий крем – косметичний крем на жировій основі із вмістом спеціальних добавок. Кремоподібна структура такого крему залежить від жирів та жироподібних речовин, які входять до їх складу.

Жирові креми відносяться як до епідермальних, так і до трансдермальних препаратів. Більшість жирових кремів – гігієнічні засоби для догляду за шкірою

рук, ніг, обличчя, волосистої частини голови, які виявляють очищувальні, живильні властивості, а також до даної категорії зараховують креми для масажу.

Жирові креми зазвичай мають густу консистенцію і виготовляються на основі жирів або восків. На сьогодні вони втратили свої позиції у зв'язку з порівняно низькою лікувальною косметичною ефективністю.

Емульсійний крем – косметичний крем у вигляді однорідної суміші (емульсії) двох основних фаз: водної та жирової типу вода/олія, олія/вода та змішаного типу, у які можуть бути введені БАР. Кремоподібна структура емульсійного крему залежить від жирів та води, які входять до їх структури.

Емульсійні креми типу «**олія у воді**» – **рідкі креми** або «м'які» непрозорі креми, які містять у своєму складі 40-85% води, поверхнево-активні речовини, олії, екстракти з ЛРС, воски, запашні речовини тощо. Стабілізують за рахунок структуроутворення у зовнішній безперервній фазі. Призначені в основному для жирної і нормальної шкіри, добре регулюють водний баланс.

Емульсійні креми типу «**вода в олій**» – **густі креми**, вміст води в яких 30-40% від маси. До їх складу входять рафіновані олії (кісточкові – олія виноградної кісточки тощо, оливкова олія), віск, спермацет, очищений ланолін, емульгатори, духмяні речовини, біологічно активні речовини (переважно вітаміни А, F тощо). У якості емульгаторів застосовують спермацет, ланолін, віск, вищі спирти та фосфатиди. Призначені в основному для сухої шкіри.

Емульсійні креми класифікують за консистенцією (рідкі, власне креми, густі креми) та призначенням. Залежно від виду емульгатора та кількості дисперсної фази емульсійні креми класифікують за типом емульсії на *емульсії першого роду* (олія у воді) та *емульсії другого роду* (вода в олій).

Емульсійні креми майже витіснили жирові з усіх галузей застосування через кращі споживчі властивості. Водно-жирова система емульсійних кремів наближається за своїм складом до природних складових шкіри та здатна активно впливати на процеси у шкірних структурах. Вміст води сприяє зволоженню шкірних покривів, покращує контакт із зовнішнім середовищем, активує

процеси всмоктування та резорбції. Перевагою емульсійних кремів є можливість введення як гідрофільних, так і ліпофільних БАР та можливість варіювання консистенції.

Ряд авторів окремо виділяє *безжирові креми* – тонкодисперсні водні суспензії колоїдів (гідрозолей, желе), жирних кислот або восків, які зовсім або майже зовсім не містять жирів. Часто до них відносять і крем-гелі.

Крем-гель – косметичний засіб у вигляді кремоподібної дисперсної системи, що створено на основі гелю. Вони особливо підходять для тих типів шкіри, для яких небажана сильна пом'якшеність (схильної до вугрів або жирної шкіри, засобів для догляду за шкірою для чоловіків). Призначений для глибокого зволоження шкіри.

Рецептура крем-гелю не потребує традиційних емульгаторів, натомість є кремом у формі зволожуючого гелю. Для стабілізації вмісту ліпідів використовуються спеціальні «полімерні емульгатори», які являють собою спеціальну суміш полімеру, поверхнево-активної речовини та ліпиду, яка дозволяє утворювати стабільні крем-гелі з унікальним сенсорним профілем.

Скраби – косметичний засіб для відлущування ороговілих клітин з поверхні шкіри. Призначені для механічного очищення шкіри та містять тверді частини (ексfolіатори), які при втиранні в шкіру допомагають механічному відлущуванню відмерлих клітин ороговілого шару.

Скраби у залежності від рецептури бувають суспензійні, гель-пілінги, комбіновані (емульсійні креми з вмістом абразивних компонентів).

До косметичних кремів пред'являють вимоги, подані на рис. 3.2.

Захисні креми не повинні мати подразнювальну або сенсibiliзуючу дію та мають покривати шкіру неліпкою, еластично, суцільною плівкою, яку можна легко видалити зі шкіри.

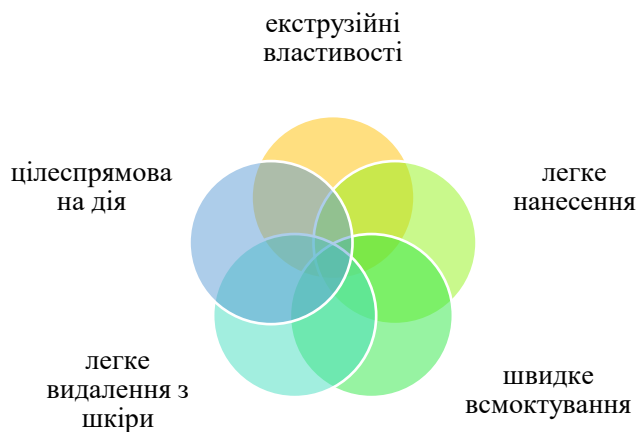


Рис. 3.2. Вимоги до косметичних кремів [джерело: власна розробка]

Лікувальна дія косметичних кремів залежить від тих самих факторів, які обумовлюють ефективність мазей: фізико-хімічна природа активних та допоміжних компонентів, їх концентрація та агрегатний стан, технологія, структурно-механічні властивості, спосіб нанесення та фактори зовнішнього і внутрішнього середовища, у тому числі стан шкіри та слизових (рис. 3.3).

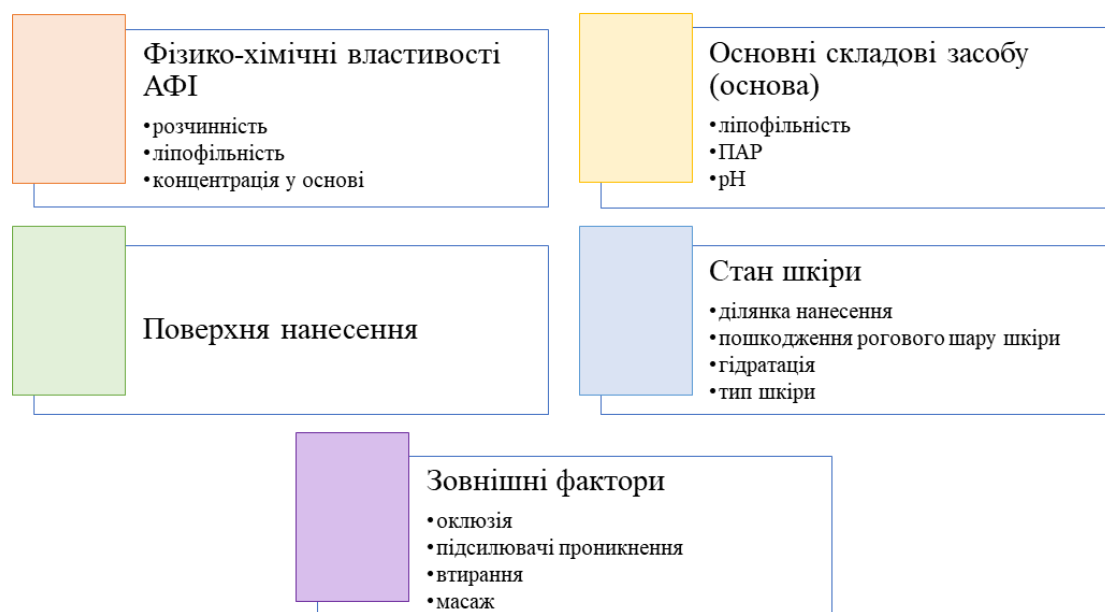


Рис. 3.3. Фактори, що впливають на фармакотерапевтичний ефект МЛІЗ [джерело: власна розробка]

Від способу нанесення крему може залежати ефективність його дії. Енергійне втирання, наприклад, сприяє глибшому та більшому проникненню. У залежності від особливості дисперсної системи також може відрізнятись вплив засобу. Часто дрібнодисперсні емульсії краще віддають речовини шкірі, ніж «грубі», водорозчинні речовини краще всмоктуються з емульсій типу о/в, а жиророзчинні – з емульсій в/о. Водорозчинні речовини що містяться в кремні розчиняються у водних розчинах тканини шкіри, а жиророзчинні – у тканинному жирі причому краще проникають через сальні залози.

Основні компоненти косметичних кремів. Складники косметичних кремів екстемпорального виробництва

Як будь-яка лікарська форма, косметичний крем складається з *основи*, біологічно активних речовин та допоміжних речовин. Слід зауважити, що у косметичних засобах межа між діючими (активними) та допоміжними речовинами доволі розмита. Так, жири, що входять до основи, можуть мати пом'якшувачий, підживлюючий впливи на шкіру, які будуть елементами загального впливу засобу.

Традиційно сировину для косметичних засобів розділяють на основну, допоміжну, біологічно активні та регенеруючі добавки. Допоміжні речовини (рис. 3.4) контактують з організмом разом з БАР, складають з ним єдину систему та сприяють їх дії.

Основними вимогами до допоміжних речовин у складі косметичних засобів є нетоксичність, індиферентність, технологічність, стабільність, економічна доступність. Вони повинні забезпечувати прояви відповідної активності засобу, не погіршувати органолептичні властивості, бути хімічно та біологічно чистими.



Рис. 3.4. Допоміжні речовини косметичних засобів [джерело: власна розробка]

Технічний регламент на косметичну продукцію містить 4 переліки речовин, які дозволено до застосування та 1 перелік заборонених речовин:

1) перелік речовин, заборонених для використання у косметичній продукції (Додаток II Технічного регламенту). Перелік містить 1641 найменування;

2) перелік речовин, дозволених для використання у косметичній продукції з урахуванням встановлених обмежень (Додаток III Технічного регламенту). Перелік містить 312 найменувань до яких зазначені максимально допустима концентрація (%) у готовій продукції, умови застосування та попередження, які мають бути надруковані на етикетці;

3) перелік барвників, дозволених для використання в косметичній продукції (Додаток IV Технічного регламенту). Перелік містить 153 найменування, до яких зазначена максимальна концентрація у готовій продукції, умови використання та попередження;

4) перелік консервантів, дозволених для використання в косметичній продукції (60 найменувань; Додаток V Технічного регламенту);

5) перелік УФ-фільтрів, дозволених для використання в косметичній продукції (31 найменування; Додаток VI Технічного регламенту).

Для різних категорій продукції можуть бути встановлені різні граничні концентрації речовини, вміст яких нормується. Так, у продуктах, що змиваються, вміст бензойної кислоти не більше 2,5%, а у таких, що не змиваються – до 0,5%.

Для кремів дуже важливим є склад і властивості основ.

Відповідно до ДФУ, *ліпофільні креми* в умовах аптек виготовляють на основі емульсій типу вода/олія або олія/вода/олія, *гідрофільні* - на основі емульсій типу олія/вода або вода/олія/вода.

У гідрофільних кремах активні речовини, розчинені у зовнішній водній фазі, легко вивільняються. Вони прості у виготовленні та не вимагають складного обладнання. Основними недоліками основ типу олія/вода є випаровування водної фази та вразливість до мікробної контамінації. Для запобігання цього додають консерванти та *гумектанти*, які сповільнюють випаровування.

Головним завданням при розробці емульсійних основ є раціональне поєднання води і жирів, які забезпечують ряд важливих функцій шкіри.

До складу олійної фази емульсійних кремів та до жирових кремів входять жири (натуральні та синтетичні тригліцериди, жирні кислоти, воски і воскоподібні речовини, силікони, вуглеводневі сполуки).

Серед *рослинних олій* використовуються кісточкові (оливкова, мигдальна, персикова тощо), бавовняна, кукурудзяна, рицинова, олія жожоба, авокадо, зародків пшениці, какао- і кокосове масло.

Жири *тваринного походження* на сьогодні застосовуються значно менше, хоча відрізняються високою проникною здатністю, добре живлять і пом'якшують шкіру.

Рослинні і тваринні жири відрізняються низькою алергізуючою дією та високою спорідненістю до ліпідних структур людського організму. Висока

проникна здатність цих компонентів дозволяє забезпечувати транспорт БАР, заповнювати брак ліпідів, регулювати водно-жировий обмін шкіри.

Також у виробництві використовують *гідрогенізовані жири*, які штучно насичені за допомогою приєднання водню. Вони мають переваги рослинних олій та різняться високою стабільністю, більш високою температурою плавлення.

Тваринні та рослинні воски характеризуються високою хімічною стабільністю і високою температурою плавлення. До косметичних засобів вони часто вводяться у якості ущільнювальної добавки, а також мають пом'якшувальну, зволожувальну, регенеруючу дію.

Вуглеводні є похідними фракцій нафти, очищених від ненасичених та ароматичних сполук. У косметичній промисловості використовується *мінеральне масло, парафін, церезин*. Вони вигідно відрізняються хімічною стабільністю, але практично не проникають крізь шкіру (відсутня спорідненість до жирів шкіри), тому їх часто застосовують при створенні засобів поверхневої дії – водовідштовхувальних, очищувальних кремів.

Як основи для безжирових кремів використовують желатино-гліцеринові гелі (1-3%), гелі крохмалю (4-5%), трагаканту (3%), агару (1,5%), метилцелюлози та Na-КМЦ (3-5%), колагену (3-5%), карбополу (0,1-2%) тощо.

Емульсії – це грубодисперсні гетерогенні системи. Для забезпечення стабільності дисперсної системи вони потребують стабілізатора – *емульгатора* (ПАР). Емульгатор накопичується на міжфазній поверхні й зменшує поверхневий натяг доти, доки поверхня не буде повністю покрита адсорбційним шаром ПАР.

Емульгатори для косметичних засобів повинні відповідати наступним вимогам: забезпечувати формування стабільної емульсії; бути хімічно індиферентними; не виявляти токсичної дії і не подразнювати шкіру; не мати неприємного запаху.

Відповідно до ДФУ, в умовах аптек для виготовлення *ліпофільних кремів* використовують такі емульгатори, як спирти шерстяного воску, ефіри сорбітолу,

моногліцериди тощо. *Гідрофільні креми*, для яких середовищем є водна фаза, екстемпорально виготовляють з використанням таких емульгаторів, як натрієві або триетанолові мила, сульфатовані жирні спирти, полісорбати, поліоксиетиленові жирні кислоти й ефіри жирних спиртів, у комбінації, якщо необхідно, з емульгаторами типу вода/олія.

У промислових умовах частіше використовують комбіновані емульгатори, що дозволяє задіяти різні механізми та знизити вміст кожного окремого емульгатора і їх суміші. У свою чергу, це зменшує вірогідність подразнювального ефекту. Так, при використанні одного емульгатора стабілізуючі структури утворюються в діапазоні концентрацій ПАР 30-50%, а при використанні суміші гідрофільних та ліпофільних емульгаторів – при вмісті емульгатора (суміші) лише 10%.

Для кремів на гелевій основі дуже важливим є добір гелеутворювача. *Гелеутворювачі* – це речовини, що надають кінцевому продукту властивості гелю. Їх головною технологічною функцією є підвищення в'язкості або формування гелевої структури різної міцності (рис. 3.5).

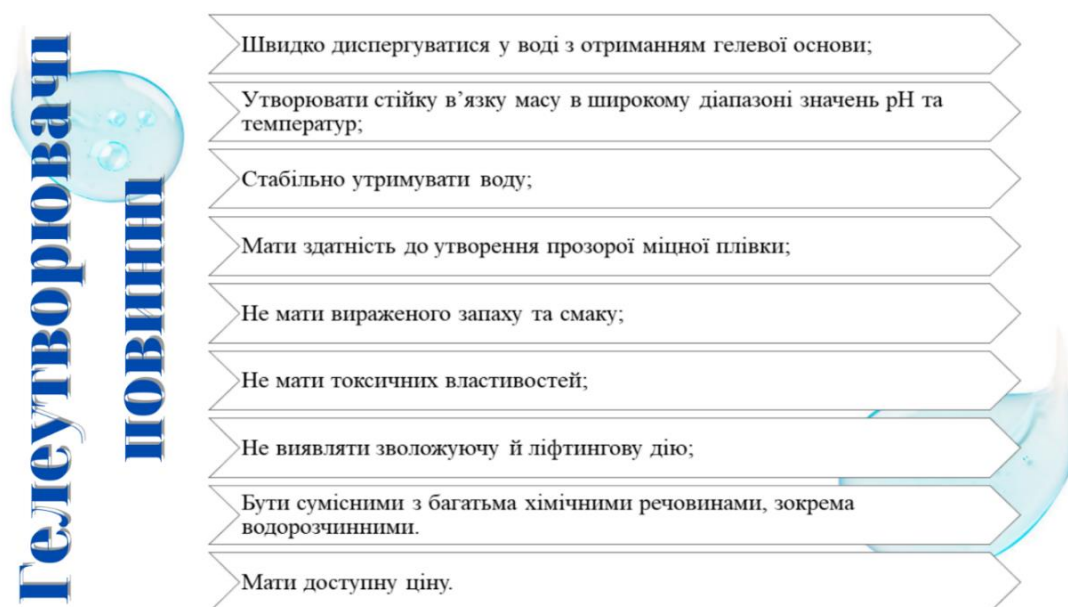


Рис. 3.5. Вимоги до гелеутворювачів [джерело: власна розробка з використанням зображення з canva.com]

Гелеутворювачі класифікують за походженням та природою і походженням (рис. 3.6). Природні гелеутворювачі-полісахариди класифікують за об'єктом та джерелом одержання. Поширені такі неорганічні гелеутворювачі, як кремнезем, бентоніт, алюмосилікат магнію. Великим попитом у розробці м'яких лікарських та косметичних форм користуються комплексні та модифіковані гелеутворювачі. *Комплексні гелеутворювачі* складаються з двох або більше зазвичай синтетичних або напівсинтетичних сполук.

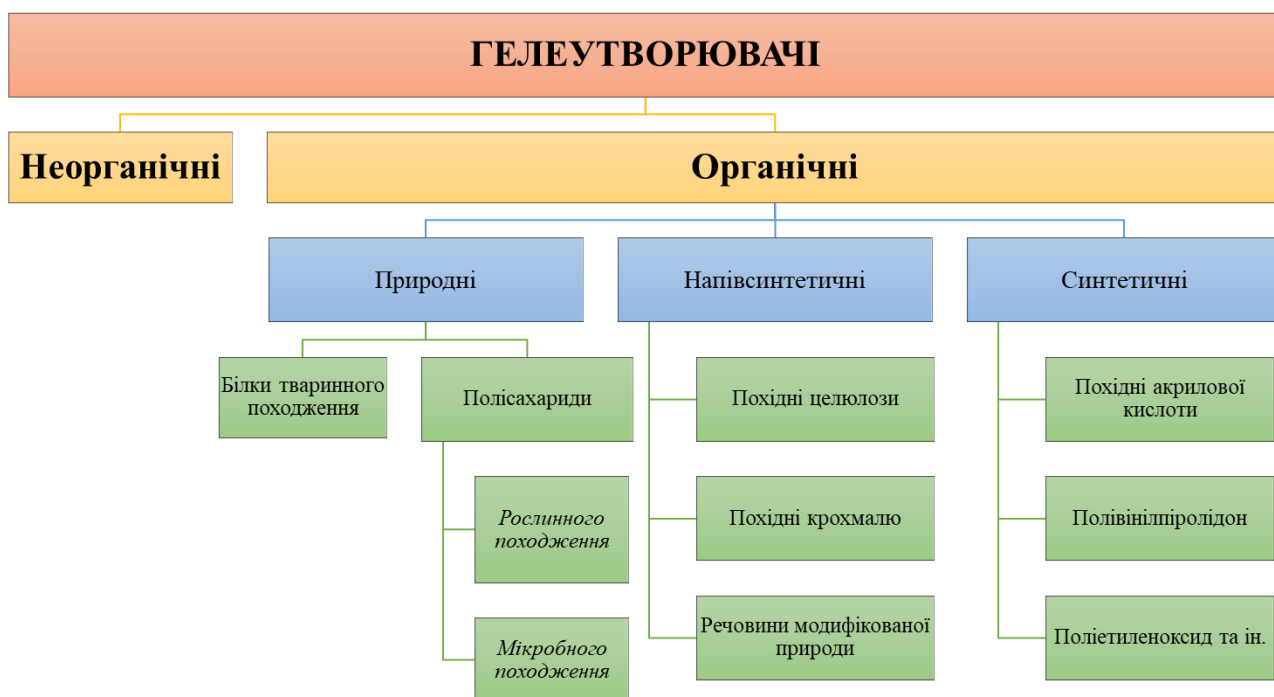


Рис. 3.6. Класифікація гелеутворювачів за природою та походженням [джерело: власна розробка]

Для пом'якшення та надання шкірі гладкості використовуються *пом'якшувачі*, представлені переважно жирними речовинами. Багато пом'якшувачів також здатні створювати на шкірі тонку непроникну плівку, зменшуючи трансепідермальну втрату вологи, і виступають також у ролі *зволожувачів*, що також може сприяти регенерації.

До *зволожувачів* можна віднести дві групи речовин, які мають різний механізм дії – емоменти та власне зволожувачі.

Емоменти (емоліенти) – це група речовин різної природи, які сприяють пом'якшенню шкіри та сприяють утриманню вологи у шкіри, переважно перешкоджаючи її втраті. Значна кількість емоментів є оліями, жирами або жироподібними речовинами, такими як мінеральне масло або ланолін.

Власне зволожувачі – це гігроскопічні речовини різної природи, які здатні поглинати і утримувати вологу. Речовини, що виступають зволожувачами, також можуть мати інші функції. Поширеними зволожувачами є гліцерин та пропіленгліколь, бетаїн, натрію L-лактат та інші.

До рецептури кремів часто вводять різноманітні біологічно активні речовини, такі як білки, гідролізати нативних білків та амінокислоти, ферменти та вітаміни, екстракти лікарських рослин та речовини спеціального призначення (УФ-фільтри, добавки депіляторів).

Природні білки та продукти їх гідролізу додають в основному до продуктів для в'янучої шкіри. Введення колагену та інших поліпептидів покращує гідратацію шкіри та попереджує утворення зморшок. Сприяє підтриманню природного водно-сольового балансу шкіри.

Гідролізати нативних білків використовують як біологічно активний та формотворчий компонент. Вони здатні частково замінювати порушені білкові структури шкіри, а також виявляють властивості амфотерних ПАР і мають стабілізуючу та емульгуючу дію.

Введення *амінокислот* забезпечує інтенсифікацію обмінних процесів та гідратуючу дію, яка підвищується у присутності природних цукрів і нативних поліпептидів.

Також як гідратуючі добавки вводять молочну кислоту, піролідонкарбонову кислоту та її натрієву сіль, гіалуронову кислоту.

Ферменти в косметичних засобах представлені переважно поєднаннями *ліпаза+протеаза, рибонуклеаза+нуклеїнові кислоти, протеазами*. Ферменти

сприяють ефекту оновлення та омолодження шкіри, нормалізують природний баланс шкірних покривів, каталізують обмінні процеси. Рослинний фермент *папаїн* сприяє руйнуванню білкових речовин і процесам відторгнення мертвих ороговілих клітин епідермісу. *Гіалуронідаза* використовується як фактор, що стимулює абсорбцію БАР.

Широко застосовуються у косметичних засобах *вітамін*: вітамін А та ретиноїди, вітамін С, Е, К, В5 (пантенол) тощо.

Космецевтичні *ретиноїди* для місцевого застосування – синтетичні похідні вітаміну А, які включають ретинол, ретинілові ефіри, ретиноеву кислоту (третиноїн) і ретинілпальмітат. Ретиноїди є біологічними модифікаторами, що виробляють специфічні для рецепторів ефекти, включаючи регуляцію росту клітин епідермісу та сприяння диференціації клітинних ліній. Вони характеризуються значною чутливістю до дії світла та кисню. Шкірні ефекти ретиноїдів включають збільшення виробництва колагену, еластину та глюкозаміноглікану. Ретиноїди додатково покращують стан дерми, зменшуючи вироблення ферментів, які беруть участь у розпаді колагену та еластину.

Вітамін С та L-аскорбінова кислота часто виступають в якості антиоксиданта, особливо якщо поєднані з вітаміном Е. Аскорбінова кислота пригнічує активність тирозинази. Місцеве застосування L-аскорбінової кислоти підтримує синтез колагену та демонструє протизапальну та фотозахисну дію. Вважається також, що вітамін С у формі L-аскорбіл-2-фосфату магнію сприяє освітленню диспігментації шкіри.

Вітамін Е (токоферол) – широковживаний жиророзчинний антиоксидант. Альфа-токоферол є більш активним, ніж гама-токоферол. Місцеве косметичне нанесення вітаміну Е на шкіру пригнічує набряк та еритему, спричинені УФ-випромінюванням. Вітамін Е – ліпофільна сполука і може бути включений до косметичних засобів у формі токоферолу ацетату та токоферолу лінолеату.

Пантенол – біологічно активна форма пантотенової кислоти (вітамін В5), що ферментативно перетворюється на пантотенову кислоту у шкірі. Він широко

використовується місцево, може утримувати і притягувати воду, виступаючи як зволожувач, а також застосовується для контролю в'язкості, підтримки вмісту води в композиції, у ролі пластифікатора. У препаратах для нанесення на шкіру його концентрація зазвичай **становить** до 5%.

Рослинні інгредієнти косметичних препаратів вважаються безпечними і виконують такі функції, як антиоксидантну, хелатування металів, фотозахист від УФ-випромінювання, інгібування цільових ферментів, гормональна модуляція, протизапальна активність, антибактеріальна дія тощо. На сьогодні одними з найпопулярніших сполук з рослинної сировини, що використовуються у складі косметики, є рутин, кверцетин, гесперидин, діосмін, лютеїн, лікопін, розмаринова кислота, хлорогенова кислота тощо.

Відлущувальні агенти – це сполуки, які здатні видалити надлишок корнецитів з верхнього рогового шару. Відлущування шкіри, якого можна досягти за допомогою хімічних або фізичних агентів, стимулює клітинний обмін, що значно покращує вигляд шкіри. Фізичне відлущування складається з скрабуючих **компонентів**, що містять тверді абразивні частинки, тоді як хімічні відлущувачі сприяють видаленню корнецитів шляхом послаблення міжклітинної когезії рогового шару.

Поширеними відлущувальними агентами є альфа- та бета-гідроксикислоти та полігідроксикислоти, саліцилова кислота та деякі інші.

Поширеним є додавання до денних кремів УФ-фільтрів. Ультрафіолетове випромінювання, зокрема довжини хвиль UVB (280-320 нм) та UVA (320-400 нм), завдає серйозної шкоди здоров'ю людини. UVB-хвилі переважно впливають на епідерміс, спричиняючи пряме пошкодження ДНК кератиноцитів і меланоцитів, що може призвести до мутацій та раку шкіри. UVA-промені проникають у дерму, індукуючи вироблення активних форм кисню, що викликає окислювальний стрес, запалення та деградацію колагенових волокон. Також встановлено, що УФ-випромінювання активує шкірну імунну відповідь, посилюючи медіатори запалення (гістамін, похідні арахідонової кислоти тощо),

стимулюють руйнацію позаклітинного матриксу у дермі тощо. Хронічний вплив УФ-випромінювання призводить до фотостаріння. Негайні ефекти ультрафіолетового опромінення проявляються у вигляді еритеми, набряку та сонячних опіків. Стратегією профілактики негативного впливу УФ-випромінювання на здоров'я людини є використання сонцезахисних засобів, у тому числі сонцезахисних кремів.

До складу кремів, які захищають від УФ-випромінювання, входять речовини, що поглинають або відбивають такі промені. Максимально затримують ультрафіолет речовини жовтих відтінків (дерматол, ксероформ, етакридину лактат), дещо менше – білі (цинку оксид, біла глина, танін). Такі речовини входять до складу лікувальних косметичних засобів для захисту шкіри від сонячних променів при червоному вовчаку, еритемі тощо. Високий фотозахисний ефект мають креми зі вмістом ланоліну безводного, вазеліну, олії обліпихової та сплавів олії рицинової з воском або ланоліном безводним (1:1).

Також фотозахисні властивості демонструє ряд рослинних екстрактів через високий вміст флавоноїдів, каротиноїдів та деяких алкалоїдів. Досліджувались і вважаються багатообіцяючими у розрізі фотозахисту екстракти *Rosa damascena*, *Camellia sinensis*, *Althea officinalis*, *Astragalus membranaceus*, *Hippophae rhamnoides*, екстракт виноградних кісточок та інші.

Навпаки, не слід використовувати у складу сонцезахисних денних кремах олію соняшникову, вазелінове масло, парафін, гелі МЦ та Na-КМЦ або основи, що містять аеросил, що майже повністю пропускають ультрафіолетові промені. Також не слід вводити у денні креми олійні розчини вітамінів А, Д та Е – це може спричинити гіперпігментацію.

Речовини, що руйнують волосся (депілюючі добавки) здатні руйнувати дисульфідні зв'язки амінокислот кератину й відповідно руйнувати цілісність волосся. Широке застосування знаходять похідні меркаптани, такі як солі лужних і лужноземельних металів тіогліколевої і тіомолочної кислоти.

Особливості виробництва (виготовлення) косметичних кремів в умовах аптек

Емульсійні косметичні креми відповідно до нормативно-технічної документації повинні мати тривалу стабільність у температурному діапазоні. Виконання цих вимог досягається додаванням стабілізуючих добавок, що забезпечують фізичну, хімічну і мікробіологічну стабільність емульсій, а також багато в чому визначається технологією виробництва.

Важливим фактором стабільності емульсійних систем є оптимальна дисперсність і гомогенність системи, які досягаються технологічним шляхом за допомогою емульгування і гомогенізації. Оптимальна дисперсність часток емульсійних кремів 1~2 мкм. Креми, дисперсність яких перевищує 2-3 мкм, характеризуються матовістю, крупинчастістю, схильністю до розшарування. Креми, дисперсність яких значно нижче 1 мкм, відрізняються підвищеною чутливістю до низьких температур.

Відповідно до ДФУ 2-го видання, в умовах аптек креми виготовляють шляхом емульгування гідрофобних речовин із гідрофільною або гідрофобною рідиною. Виготовлення кремів в аптеках здійснюють за масою. Спосіб виготовлення добирають з урахуванням їх призначення, кількостей та фізико-хімічних властивостей субстанцій.

Аптечна технологія емульсійних кремів аналогічна технології емульсійних мазей. Наприклад, розглянемо пропис крему ланолінового для повік і сухої шкіри наступного складу:

Ланолін безводний 10,0

Олія оливкова 7,0

Вода трояндова 10 мл

Представлений пропис – емульсійний крем типу «вода в олії», що містить воду трояндову. Інгредієнти сумісні. Загальна маса крему $M=10,0+7,0+10=27,0$.

Ланолін безводний – складна суміш, яка складається з холестеринового та ізохлестеринового ефірів жирних кислот, вільних кислот і спиртів. Колір

ланоліну варіюється від світло-жовтого до темно-коричневого. Речовина має специфічний запах і консистенцію мазі. За хімічним складом і властивостями ланолін близький до шкірних ліпідів і добре всмоктується. Гідрофільний (може зв'язувати 100-200% води), тому є добрим емульгатором в емульсіях типу в/о. Водовбирна здатність ланоліну підвищується, якщо попередньо змішати його з жирними оліями, мінеральними маслами, вазеліном. Підвищує термостабільність та регулює в'язкість крему. Пом'якшує шкіру, усуває лущення, сприяє засвоєнню БАР, але може спричинити у деяких випадках алергічну реакцію.

Олія оливкова – рідка рослинна олія світло-жовтого або золотисто-жовтого кольору, з **характерним** запахом. За кислотним складом належить до лінолево-олеїнових олій. Містить ненасичені жирні кислоти та вітамін Е.

Вода трояндова (троянди гідролат) – водний розчин компонентів ефірної олії троянди. Є побічним продуктом при виробництві ефірної олії троянди. Традиційно використовується для очищення обличчя, надає шкірі пружність, свіжість, еластичність, усуває сухість, лущення, подразнення та запалення. Має антисептичні властивості.

У даному випадку доцільно застосувати правила виготовлення емульсій. Спочатку одержуємо первинну емульсію, змішуючи ланолін з олією оливковою. Поступово, малими порціями додаємо до цієї суміші воду трояндову.

Фасуємо та маркуємо відповідно до чинного законодавства. Рекомендована баночка з кришкою що нагвинчується (натягується) або туба. Етикетка «Зовнішне», попереджувальні написи – «Зберігати в прохолодному, захищеному від світла місці», «Берегти від дітей».

Більш складний приклад - крем для сухої та подразненої шкіри. Цей крем має декілька варіацій, тому у дужках вказані можливі заміни. На технологію такі заміни не впливають.

Арахісової олії (мигдалевої олії) 57,5

Воску білого (воску жовтого) 12,5

Гліцерину моноолеату (цетилпальмітат) 5,0

Трояндової олії (будь-якої ефірної олії) 1 крапля

Води очищеної 25,0

Представлена косметична форма – кольдкрем (емульсійний крем) для сухої та подразненої шкіри. Інгредієнти сумісні. Загальна маса крему $M=57,5+12,5+5,0+25,0=100,0$

Олія арахісова рафінована – безбарвна або світло-жовта рідина, має легкий запах, що нагадує запах горіхів, та слабкий горіховий смак. Належить до невисихаючих олій. Застигає при -5°C . Змішується з хлороформом, етером, гексаном; дуже слабо розчиняється в етанолі (95%), розчинна в бензині, карбону тетраклориді, оліях. Використовується як розчинник у виробництві вітамінів, гормонів у краплях для очей, в/м ін'єкцій (із затриманим вивільненням діючих речовин), назальних препаратів, ін'єкційних розчинів із контрольованим вивільненням речовин. Використовується у складі емульсій.

Олія мигдалева – прозора жирна рідина, безбарвна або блідо-жовтого кольору, без запаху, приємного олійного (горіхового) смаку; не висихає на повітрі; не застигає при температурі -10°C , а лишається прозорою і рідкою. Використовується як розчинник, у педіатрії, для виготовлення розчинів і суспензій (для трансдермальних і в/м ін'єкцій), у виробництві назальних спреїв, у препаратах для місцевого застосування на шкіру, особливо косметичних.

Віск білий (віск бджолиний білий) – тверді пластинки або тонкі гранули без смаку, прозорі, білого або жовтуватого кольору, з неінтенсивним характерним запахом меду. $T_{\text{пл}}=61-65^{\circ}\text{C}$. Розчинний у хлороформі; при температурі вище 150°C настає етерифікація з подальшим зниженням кислотного числа і підвищенням температури плавлення. Несумісний з окисниками. Використовується для контролю вивільнення діючих речовин, як стабілізатор, згущувач. Найчастіше використовується для підвищення в'язкості кремів, мазей, для стабілізації емульсій типу в/о.

Віск жовтий (бджолиний віск) – світло-жовта, однорідна за кольором, нежирна на дотик тверда маса, що просвічується в тонкому шарі. $T_{пл}=61-65^{\circ}\text{C}$ (ЄФ), $62-65^{\circ}\text{C}$ (ФСША). Розчинний у хлороформі, етері, бензині, жирних і етерних оліях; не розчиняється у воді, частково розчиняється у 95% та гарячому спирті. Добре стоплюється з жирами, вуглеводнями, іншими восками. Застосовується як речовина для контрольованого вивільнення, стабілізатор, згущувач. У концентрації 5-20% – як згущувач у мазях і кремах, для стабілізації емульсій типу в/о (підвищує в'язкість жирів і вуглеводнів; наявність вільних спиртів обумовлює емульгуючі властивості та надає основам здатність поглинати секрети шкіри).

Гліцеролу моноолеат – масляниста рідина бурштинового кольору, яка може частково тверднути при кімнатній температурі; суміш гліцеридів кислоти олеїнової та інших жирних кислот, що складається основним чином з моноолеату. Полярний ліпід, що набрякає у воді з утворенням декількох фаз з різними реологічними властивостями. За емульгуючою дією розділяється на неемульгуючий (величина ГЛБ – 3,3) та напівемульгуючий (величина ГЛБ – 4,1), що містить близько 5% аніонних ПАР. $T_{пл.}=35^{\circ}\text{C}$ (може варіюватися з від 10 до 35°C в залежності від складу продукту). Розчинний у хлороформі, дихлорметані, спирті (95%), ефірі, олії мінеральній; практично не розчиняється у воді. Несумісний з сильними окисниками; напівемульгуючий тип несумісний з катіонними ПАР. Неемульгуючий використовується як пом'якшувач і емульгатор емульсій типу в/о для зовнішнього застосування, напівемульгуючий – як емульгатор для емульсій о/в.

Цетилпальмітат – білі кристали без смаку та запаху; складний ефір пальмітинової кислоти та цетилового спирту. $T_{пл}= 43-53^{\circ}\text{C}$, легкоплавкий, горючий. Легко розчиняється в гарячому спирті, ефірних оліях, не розчиняється у воді. Використовують в засобах особистої гігієни, таких як зволожуючий крем для обличчя, тональний крем, губна помада, губна помада / підводка для очей, сонцезахисний крем, омолоджуючий догляд і консилер у кількості від 2 до 15%

у якості емульгатора, згущувача, поверхнево-активної рідини. Підвищує стабільність емульсій, зменшує жирність текстури. Використовується як емомент та вологоутримуючий засіб, кондиціонер для шкіри, ароматична речовина, агент, що маскує запах, кондиціонер для шкіри бар'єрного типу. Має протизапальну дію, пом'якшує шкіру, сприяє загоєнню.

Трояндова олія – безбарвна або жовта рідина з характерним запахом троянди, отримана паровою дистиляцією свіжих квітів *Rosa gallica*, *Rosa damascena*, *Rosa alba*, *Rosa centifolia*. При охолодженні перетворюється на напівпрозору кристалічну масу, що легко перетворюється на рідину при нагріванні.

Вода очищена – прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху. Змішується з усіма полярними розчинниками. Може реагувати з АФІ або наповнювачами, здатними до гідролізу, а також з лужними і лужноземельними металами та їх оксидами, ангідридами солей з утворенням гідратів.

Відважуємо або відмірюємо інгредієнти: віск – на тарирних вагах, бажано на кружечку пергаментного паперу; арахісову (мигдальну) олію та гліцерину моностеарат – на тарирних вагах у старовану тару (в'язкі рідини, прописані за масою). У фарфоровій ступці на водяній бані (температура до 60°C) розплавляємо відважений віск. Не знімаючи ступку з водяної бані, при перемішуванні додаємо арахісову (мигдальну) олію та емульгатор гліцерину моноолеат (цетилпальмітат) та продовжуємо перемішування до досягнення сумішшю однорідної консистенції. Знімаємо отриману суміш з водяної бані та охолоджуємо при постійному перемішуванні приблизно до 35-40°C, консистенція повинна лишатись однорідною та м'якою. У суміш при постійному перемішуванні вводимо 25,0 води очищеної, ретельно змішуючи до однорідності. Охолоджуємо суміш до кімнатної температури, продовжуючи перемішування, та вводимо ефірну олію (відмірюємо краплеміром). Суміш ретельно перемішуємо та переносимо у тару для відпуску.

Крем пакують у скляні або пластикові широкогорлі контейнери темного скла або не прозорі (потребує захисту від світла) з кришкою, що нагвинчується та прокладкою під кришку. За наявності технічної можливості, крем може бути розфасований у туби. В екстемпоральних умовах оформлюють основною етикеткою «Зовнішне» та додатковими етикетками «Берегти від дітей», «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці». Фармакопея США дозволяє термін придатності для засобу 30 діб.

Жирові креми мають мазеподібну консистенцію і призначаються для догляду за шкірою. Дисперсійним середовищем та одним з активних компонентів у них є натуральні та синтетичні жири або їх сплави, тому при розробці рецептур таких кремів особлива увага приділяється властивостям і якості жирів і жироподібних речовин.

При складанні рецептур жирових кремів використовують тригліцериди рослинного або тваринного походження: рослинні олії (оливкову, мигдальну, персикову), ланолін, спермацет, бджолиний віск, мінеральні олії (вазелінову, парфумерну), вазелін, парафін, церезин, стеарин і інші гідрофобні речовини.

Враховуються такі властивості сировини як в'язкість, температура плавлення, липкість. Крем повинний бути «м'яким і ніжним». Дані ознаки визначають не тільки органолептичні і споживчі властивості крему, але також забезпечують косметичну ефективність препарату. Процес готування жирових кремів складається з операцій, представлених на рис. 3.7.



Рис. 3.7. Технологічний процес готування жирових кремів [джерело: власна розробка]

В умовах аптек пластикна обробка не завжди є доступною операцією. Розглянемо простий приклад жирового крему:

Розчин вітаміну А олійний 20,0

Вазелін 10,0

Ланолін 10,0

Дана косметична форма – жировий крем, основою якого є суміш вазеліну з ланоліном. Інгредієнти сумісні. Загальна маса крему $M=10,0+10,0+20,0=40,0$

Ланолін як компонент крему охарактеризований вище.

Вазелін – поширений компонент основ для м'яких лікарських та косметичних засобів, в'язка мазеподібна суміш твердих і рідких вуглеводнів. Вазелін омилюється розчинами лугів, не змінюється при дії концентрованих кислот, не окиснюється і не прогріває на повітрі. Змішується у всіх співвідношеннях з жирними оліями (крім рицинової) та жирами.

Вітамін А розчин олійний – на фармацевтичному ринку частіше всього присутній розчин на основі соняшникової олії. Вітамін А бере участь у забезпеченні структурної цілісності епітеліальної тканини, приє відновленню функцій епідермісу. При місцевому застосування усуває гіперкератоз шкіри, сприяє регенерації клітин шкіри.

При приготуванні крему спочатку потрібно заемульгувати ланоліном олійний розчин. Для цього у ступку поміщають 5,0 вітаміну А і змішують з 2,0 ланоліну безводного та ретельно змішуємо до характерного «потріскування». До отриманої суміші додають при перемішуванні у два прийоми 8,0 вазеліну до одержання однорідної маси. Готову мазь переносять у баночку для відпуску, закупорюють, оформлюють до відпуску.

Окремою групою кремopodobних засобів є *вазеліни* – штучні сплави твердих (церезин, парафін) та рідких вуглеводів (парфумерної олії, вазелінового масла). Іноді з додаванням натурального вазеліну та для підвищення в'язкості та збільшення стабільності – петролатуму (табл. 3.1)

Рецептура вазелінів

Складники	Рецептура				
	№1	№2	№3	№4	№5
Церезин білий	17	30	12	15	10
Парафін	5	-	5	5	4
Олія парфумерна	78	70	83	80	76
Петролатум	-	-	-	-	10

Приготування безжирових кремів ґрунтується власне на приготуванні гелевої основи та введенні до неї лікарських речовин. Гелі в екстемпоральних умовах виготовляють рідко. Технологія більшості гелевих основ передбачає розчинення гелеутворювачів при нагріванні з подальшим гелеутворенням при охолодженні. Особлива увага приділяється стабільності гелів.

Желатин 2,5

Вода очищена 40 мл

Гліцерин 35,0

Мед 15,0

Кислота борна 0,4

Олія м'яти ефірна 4 краплі

Дана косметична форма гелеподібної структури, основою якої є желатин.

Желатин – високомолекулярна сполука білкової природи, яка часто одержана шляхом неповного гідролізу колагену. Безбарвні або жовтуваті пластинки або лусочки, практично не розчинні в органічних розчинниках. Сухий желатин – аморфна, крихка, безбарвна або світло-жовта речовина, без смаку і запаху. Практично нерозчинна в абсолютному спирті, етері, хлороформі, бензині та в інших органічних розчинниках. У холодній воді та розбавлених кислотах дуже набрякає (не розчиняючись), але поглинає при кімнатній температурі (20–25°C) 10-15-кратну кількість води. Набряклий желатин розчиняється при нагріванні, утворюючи розчин, який застигає у драглі.

Гліцерин – сиропоподібна рідина, липка на дотик, без запаху, прозора, безбарвна, дуже гігроскопічна, поглинає вологу з повітря. Змішується з водою, етанолом, метанолом у будь-яких співвідношеннях, практично не розчинний в ефірі, хлороформі, жирних оліях. При змішуванні з водою відбувається контракція. Використовується як зволожувальний і пом'якшувальний агент, для підвищення адгезії, коригування реологічних параметрів в'язких систем та їх вологоутримувальних властивостей. Сприяє покращенню проникності шкіри. При високій концентрації виявляє бактеріостатичні властивості. У суміші з водою виступає як розчинник для ряду речовин.

Кислота борна – білий кристалічний порошок, безбарвні блискучі пластинки або білі кристали; гігроскопічний. Кислота борна несумісна з сильними лугами та лужними металами. Реагує з ангідридами кислот, калієм. Утворює комплекси з гліцерином. Проявляє протимікробну дію по відношенню до грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів і синьогнійної палички; також має фунгістатичну, протипедикульозну та м'яку в'язучу дію. У кремах застосовується як антисептик і консервант.

Мед - солодкий продукт, який виробляється у слинних залозах бджіл медоносних. Природний мед багатий інвертними цукрами, азотистими сполуками (у т.ч. амінокислотами), вітамінами (рибофлавін, ніацин, піридоксин, аскорбінова кислота та інші), ферментами та мінеральними речовинами.

У даному гелі компоненти мають наступні функціональні властивості: желатин - гелеутворювач, вода очищена – розчинник, гліцерин – зволожувач та запобігає втраті води гелем; мед має бактерицидні властивості та пом'якшує і живить шкіру, кислота борна – антисептик, ефірна олія – ароматизатор.

Приготування гелю здійснюють наступним чином: желатин заливають частиною води, залишають для набухання на 30-40 хв. У цей час підігривають залишок води і розчиняють кислоту борну. До желатину, який вже набряк, додають гліцерин, мед і розчин борної кислоти. Суміш нагрівають до повного розчинення желатину. Охолоджують до температури не вище 40°C і додають

ефірну олію м'яти. Готовий гель фасують у баночки або туби і маркують відповідно до нормативних документів.

Технологічний процес комбінованих косметичних засобів залежить від природи суспензійної дисперсної системи, яка складає основи її рецептури.

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи

1. Regulation (ec) no. 1223/2009 of the European parliament and of the Council on cosmetic products [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/cosmetic_1223_2009_regulation_en.pdf

2. Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

3. Про лікарські засоби [Електронний ресурс]: Закон України № 123/96-ВР від 04.04.1996 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>

4. Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять [Електронний ресурс]: ДСТУ 2472:2006. – Режим доступу: http://ksv.do.am/publ/dstu/dstu_2472_2006/3-1-0-679

5. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-5-2015>

6. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0069-03>

7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.

8. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

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

Основна

10. Федорова О. В. Технологія та застосування лікувально-косметичних засобів : навч. посібник / О. В. Федорова, Р.О. Петріна, Н. Л. Заярнюк [та ін.]. - Л. : Вид-во Львівської політехніки, 2021. – 244 с.

Додаткова

11. Shubayar N. Phytochemicals properties of herbal extracts for ultraviolet protection and skin health: A narrative review / N. Shubayar // Journal of Radiation Research and Applied Sciences. – 2023. – Vol. 16, Is. 4. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2023.100729>

12. Іванова Л. О. Інноваційні технології і дизайн парфумерно-косметичних продуктів : навчальний посібник / Л. О. Іванова, Т. Є. Шахматова, Є. В. Іваненко. – Тернопіль : Тернопільський національний університет імені Івана Пулюя, 2018. – 140 с.

13. Практикум з технології лікарських косметичних засобів / Т. Г. Калинюк, Є. В. Бокшан, С. Б. Білоус та ін. – К.: Медицина, 2008. – 184 с.

14. Технологічні аспекти виробництва косметичних емульсій і кремів / Н. А. Ткаченко, Л. О. Ланженко, Н. О. Дец, О. В. Севастьянова, Д. М. Скрипніченко. – О. : ОНАХТ, 2018. – 151 с.

15. Технологія косметичних засобів : підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура, О. І. Тихонов, В. В. Россіхін [та ін.] ; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. - Х. : НФаУ; Оригінал, 2017. - 552 с.

Тема 4. Загальні принципи виготовлення стерильних та асептичних лікарських форм в умовах аптек.

Форма і тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: створити у асистентів фармацевтів системне уявлення про загальні принципи та організацію виготовлення стерильних та асептичних лікарських форм в аптеках. Покращити знання про чисті приміщення та засоби забезпечення стерильності.

Питання для контролю знань

1. Поняття стерильності. Стерильні та асептичні лікарські засоби.
2. Організація виготовлення стерильних та асептичних лікарських форм в умовах аптек. Поняття про чисті приміщення.
3. Забезпечення стерильності під час виготовлення, зберігання, застосування

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Поняття стерильності. Стерильні та асептичні лікарські засоби.

Чинне законодавство України визначає **стерильність** як відсутність живих організмів. Умови випробування на стерильність наведені в Державній фармакопеї України (ДФУ).

Під **асептикою** розуміють визначені умови роботи, комплекс організаційних заходів, що дозволяють максимально оберегти ліки від попадання до них мікроорганізмів.

Відповідно, до *стерильних та асептично виготовлених препаратів* відносять лікарські форми різного типу дисперсної системи, які об'єднують відсутність мікроорганізмів та їх спор. Як правило, це препарати, які вводяться з порушенням цілісності шкіри та/або слизових або пацієнтам, вразливим до

інфекції (немовлята, пацієнти з порушенням імунітету, важко хворі). Також до цієї групи відносяться препарати, складники яких особливо чутливі до дії мікроорганізмів (втрачають активність, руйнуються) (рис. 4.1).

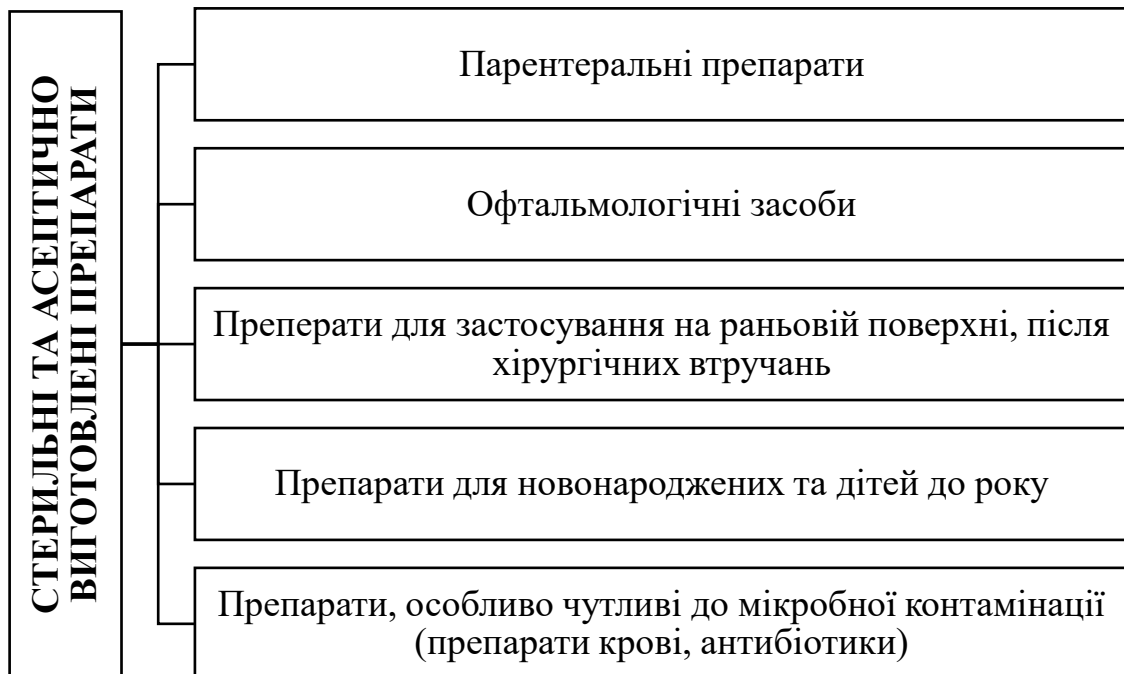


Рис. 4.1. Стерильні та асептично виготовлені препарати [джерело: власна розробка]

Стерильні препарати – лікарські засоби, у яких відсутні живі організми.

Асептичні лікарські засоби – лікарські засоби, які при виготовленні не витримують термічної стерилізації чи самі мають бактерицидну дію та виготовляються в асептичних умовах.

Основними групами стерильних препаратів, які виготовляються в умовах аптек, є парентеральні препарати великих та малих об’ємів, очні краплі та мазі, препарати для дітей до року, окремі препарати з антибіотиками та для нанесення на ранову поверхню.

Парентеральні препарати – стерильні препарати, призначені для введення шляхом ін’єкції, інфузії або імплантації в організм людини або тварини.

За об'ємом парентеральні ліки класифікують на лікарські засоби для ін'єкції (парентеральні засоби малих об'ємів) та інфузії (парентеральні засоби великих об'ємів).

Лікарські засоби для парентерального застосування великих об'ємів – інфузії або ін'єкції, що випускаються в контейнерах з номінальним об'ємом більше 100 мл.

Лікарські засоби для парентерального застосування малих об'ємів – інфузії або ін'єкції, що випускаються в контейнерах з номінальним об'ємом 100 мл або менше.

Ін'єкції (ін'єкційні лікарські засоби) – парентеральні препарати, стерильні розчини, емульсії або суспензії, які готують шляхом розчинення, емульгування або суспендування діючих і допоміжних речовин у воді або підхожій неводній рідині, яка, якщо обґрунтовано, може бути нестерильною, або в суміші цих носіїв.

Ін'єкційні лікарські засоби часто розділяють за технологічними ознаками на розчини для ін'єкцій (водні і неводні), суспензії та емульсії для ін'єкцій, ДФУ виділяє також гелі для ін'єкцій, концентрати та порошки для виготовлення ін'єкційних розчинів.

Лікарські засоби інфузійні (інфузії) – парентеральні препарати, стерильні водні розчини або емульсії з водою як дисперсійним середовищем.

Очні краплі – стерильні водні або масляні розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин, призначених для інстиляції в око.

Очні м'які лікарські засоби – однорідні стерильні мазі, креми або гелі, призначені для нанесення на кон'юнктиву або повіки. Вони містять одну або більше діючих речовин, розчинених або диспергованих у підхожій основі.

Стерильні та асептичні лікарські засоби мають відповідати наступним умовам: терапевтична ефективність; чистота; стерильність; безпечність для хворого; апірогенність; відсутність механічних включень.

В Україні виготовлення лікарських засобів, у тому числі стерильних та асептичних, здійснюється лише при наявності відповідної ліцензії.

На сьогодні умови виготовлення стерильних та асептичних препаратів в умовах аптек регламентуються Настановами «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (загальні вимоги), настановою «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек» (додаткові вимоги), Наказом МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках». Вимоги до приміщень, які виготовляються в асептичних умовах, також регламентує Наказ МОЗ України від 15.05.2006 № 275 «Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів».

Організація виготовлення стерильних та асептичних лікарських форм в умовах аптек. Поняття про чисті приміщення

Виробництво якісних лікарських засобів ґрунтується на забезпеченні якості шляхом управління виробництвом і включає усі заходи, які здійснюються при виготовленні нестерильних лікарських засобів, а також додаткові вимоги до контролю якості, персоналу, приміщень, обладнання, документації, лікарських і допоміжних речовин, упаковки, технологічного процесу. Таке виробництво вимагає високого рівня організації технологічного процесу, суворої регламентації окремих стадій і неухильного їх дотримання. Особливу увагу приділяють конструкції та кваліфікації обладнання; валідації та відтворюваності процесів «очищення на місці», «стерилізація на місці»; простору чистої кімнати; навчанню оператора та його одягу; втручання в критичну зону обладнання.

В Україні виготовлення стерильних або асептичних лікарських засобів в умовах аптеки здійснюють за рецептом лікаря чи на вимогу ЛПЗ за загальними інструкціями. У разі виготовлення в умовах фармацевтичного виробництва - за чітко встановленими методиками, які повинні відповідати принципам належної

виробничої практики та бути у відповідності з ліцензією на виробництво і реєстраційним досьє, які їх стосуються. Принципова схема наведена на рис 4.2.



Рис. 4.2. Принципова схема виготовлення стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів в умовах аптеки [джерело: 2]

Речовини, що використовуються для виготовлення стерильних та асептичних препаратів мають відповідати вимогам загальної монографії ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування» або чинних нормативних документів. До деяких речовин висуваються додаткові вимоги щодо якості або вони можуть потребувати додаткової технологічної обробки (табл. 4.1).

Перелік лікарських засобів, до яких висуваються додаткові вимоги при виготовленні парентеральних лікарських засобів

Препарат	Вимоги
Глюкоза	Має бути вільна від пірогенних речовин
Гексаметилентетрамін	Відсутність амінів, солей амонію, параформу
Еуфілін	10% розчин повинен бути прозорим; вміст етилендіаміну має становити 18-22%, теофіліну — 75-82%
Желатин медичний	10% розчин повинен бути апірогенним і не перевищувати еталон каламутності № 3
Кофеїн-бензоат натрію	Відсутність органічних домішок перевіряють за реакцією з концентрованою кислотою сірчаною; 20% розчин повинен бути прозорим і безбарвним при нагріванні на водяній бані протягом 30 хв
Магнію сульфат	Відсутність домішок марганцю
Мезатон	Для ін'єкцій використовують препарат не пізніше 2 міс після його виготовлення
Метиленовий синій	1% розчин повинен мати рН не нижче 3,9
Натрію бензоат	Домішки солей заліза не повинні перевищувати 0,0075%
Натрію гідрокарбонат	5% розчин повинен бути прозорий і безбарвний до і після стерилізації
Натрію цитрат	Розчин для ін'єкцій 10% має рН 7,8-8,3 (у розчину натрію гідроцитрату 5% рН 4,7-5,0)
Сечовина	Для ін'єкцій потрібен препарат спеціального очищення, стерильний та ліофілізований («сечовина для ін'єкцій»). До кожної упаковки сечовини додається флакон з розчином глюкози 10%. Розчин сечовини для внутрішньовенних вливань у концентрації 30% готують безпосередньо перед введенням на 10% розчині глюкози. При зберіганні розчин сечовини розкладається і може зумовлювати гемоліз
Тіаміну бромід	6% розчин повинен бути прозорим і безбарвним
Тіаміну хлорид	Вміст препарату повинен бути не менше 99%
Фетанол	Для ін'єкцій використати не пізніше 6 міс після виготовлення (термін придатності — 3 роки)

Для виготовлення стерильних та асептичних препаратів можуть використовуватися як водні (вода очищена, вода для ін'єкцій тощо), так і неводні розчинники. Поширеними розчинниками в екстемпоральних умовах є вода, рідше – рослинні олії, етанол. Застосовуються гліцерин, пропіленгліколь, спирт бензиловий, бензилбензоат, етилолеат та змішані розчинники (комплексні): водно-гліцеринові, спирто-водно-гліцеринові, суміші рослинних олій з та інші, дозволені до медичного застосування.

Воду очищену, яку застосовують у виробництві стерильних та асептичних засобів (якщо не вказано інше) одержують з води питної та використовувати свіжоприготованою або протягом 3 діб з моменту одержання.

Під водою для ін'єкцій розуміють воду, яку використовують як розчинник при виготовленні лікарських засобів для парентерального застосування (вода для ін'єкцій “in bulk”), або для розчинення, або для розведення субстанцій або лікарських засобів для парентерального застосування перед використанням (вода для ін'єкцій стерильна).

Воду для ін'єкцій одержують із води питної або води очищеної відповідно до вимог ДФУ. Вода для ін'єкцій, використовувана для виготовлення парентеральних лікарських засобів, які надалі підлягають термічній стерилізації, має відповідати вимогам ДФУ. Її слід використовувати свіжоприготовленою чи зберігати не більше 24 год у закритих ємкостях, виготовлених із матеріалів, що не змінюють властивостей води і захищають її від механічних, мікробіологічних та інших контамінацій.

Для виготовлення внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, ін'єкційних лікарських засобів, що не підлягають термічній стерилізації, необхідно використовувати *стерильну воду для ін'єкцій*, що відповідає вимогам ДФУ «Вода для ін'єкцій стерильна». Для виготовлення очних крапель, що підлягають подальшій термічній стерилізації, слід використовувати воду, що відповідає ДФУ «Вода очищена в контейнерах».

Рослинні олії, які застосовуються у виробництві засобів для ін'єкцій повинні мати кислотне число не більше 2,5. Їх використовують після попередньої стерилізації.

Окремі лікарські речовини потребують стабілізації. Стабільність ЛЗ, у першу чергу, залежить від якості вихідних розчинників і діючих речовин, складу скла ампул та флаконів, наявності кисню у воді і розчинах, рН розчинів, температури та часу стерилізації, наявності іонів важких металів, умов зберігання препарату тощо. Основний принцип стабілізації ЛЗ – максимальне усунення чинників, що сприяють зміні лікарських речовин. Збільшенню стабільності сприяють обґрунтований вибір лікарської форми, допоміжних речовин, технології. У виробництві стерильних лікарських засобів використовують фізичні та хімічні методи стабілізації, у тому числі додавання антиоксидантів та корегування рН.

Ряд лікарських форм потребує ізотонування.

Якість лікарських засобів, контамінація яких становить особливу загрозу, залежить у першу чергу від персоналу, його підготовки та ретельного

дотримання операційних процедур. Відомо, що джерелами мікробіологічного забруднення лікарських форм є: вентиляційне або атмосферне повітря, поверхні приміщення, устаткування, допоміжні матеріали, санітарний одяг персоналу, що обслуговує. Кожна виробнича операція має певні вимоги до умов, в яких вона може проводитися.

Відповідно до чинних вимог, виробництво стерильних та асептичних засобів виконуються у **чистих приміщеннях та/або зонах** – гігієнічних зонах з контрольованим середовищем, доступ у які персоналу і надходження обладнання і матеріалів здійснюється через повітряні шлюзи. Чисті приміщення та чисті зони виділяють за характеристиками навколишнього середовища відповідно до стандартів ISO. Призначення чистої зони – захистити продукт або критичну операцію від контамінації з оточуючого середовища. Клас чистоти приміщень для виконання тієї чи іншої виробничої операції суворо регламентований.

Для виробництва стерильних лікарських засобів виділяють чотири класи чистих приміщень (табл. 4.2, 4.3).

Таблиця 4.2

Максимально допустима кількість часток у повітрі для кожного класу

Клас	Максимально допустима кількість часток в 1 м ³ повітря при розмірі часток однаковому чи більшому за зазначений			
	Оснащений стан		Експлуатований стан	
	0,5 мкм	5,0 мкм	0,5 мкм	5,0 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	не нормується	не нормується

Для чистих приміщень виділяють так звані «оснащений» та «експлуатований» стани.

Оснащений стан – це умова, за якої система чистого приміщення цілком підготовлена, виробниче обладнання цілком встановлене і готове до роботи, але персонал відсутній

Експлуатований стан – це умова, за якої система чистого приміщення й обладнання функціонують у встановленому режимі з визначеною кількістю працюючого персоналу.

Для відповідності вимогам в умовах «експлуатації» ці зони мають бути спроектовані так, щоб забезпечити точно визначений рівень чистоти повітря в «оснащеному» стані. «Експлуатований» стан та «оснащений» стан мають бути встановлені для кожного чистого приміщення або комплексу чистих приміщень.

З метою встановлення класу у зонах класу А мінімальний об'єм проби повітря з одного місця відбору має становити 1 м³. Зазвичай клас А – це виокремлена зона для операцій з високим ступенем ризику, наприклад, для змішування в асептичних умовах. Відповідні умови забезпечуються ламінарним струменем повітря (0,36-0,54 м/с) на робочому місці.

Таблиця 4.3

Загальна характеристика чистих приміщень різних класів

Клас	Клас ISO за класифікацією щодо кількості часток у повітрі	Загальна характеристика
А	ISO 4.8	Локальна зона для операцій, що становлять високий ризик для якості продукції, наприклад: зони дозування, закупорювання ємностей, відкривання ампул і флаконів, змішування в асептичних умовах. Умови забезпечуються ламінарним потоком повітря на робочому місці. Системи мають забезпечувати рівномірну швидкість повітря в діапазоні 0,36-0,54 м/с (керівний норматив), що застосовне до відкритого робочого місця в чистій кімнаті. Підтримування ламінарності має бути доказаним та валідованим. У закритих ізоляторах та боксах із рукавичками можна

Клас	Клас ISO за класифікацією щодо кількості часток у повітрі	Загальна характеристика
		використовувати односпрямований потік повітря із меншими швидкостями
B	B оснащеному стані - ISO 5	Навколишнє середовище для зони класу A у разі виготовлення і наповнення в асептичних умовах.
C	B оснащеному стані - ISO 7, в експлуатованому - ISO 8	Чисті зони для здійснення менш критичних стадій виробництва стерильної продукції.
D	B оснащеному стані - ISO 8	

При визначенні зони для здійснення тієї чи іншої операції при виробництві стерильної продукції слід спиратися також на рекомендації Настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», у якій детально розписані операції, які можуть здійснюватися у тій чи іншій зоні (рис. 4.3).

Підготовка компонентів та виготовлення більшої частини **продукції, що піддається кінцевій стерилізації** здійснюється принаймні в навколишньому середовищі класу D, а якщо мікробна контамінація становить особливий ризик для продукції, приготування слід здійснювати у навколишньому середовищі класу C. Дозування перед остаточною стерилізацією слід здійснювати також у навколишньому середовищі класу C. Якщо існує підвищений ризик контамінації продукції з навколишнього середовища, наприклад, коли операція дозування відбувається повільно, або контейнери мають широке горло чи неминуче знаходяться відкритими більше декількох секунд перед герметизацією, наповнення слід здійснювати в зоні класу A з навколишнім простором принаймні класу C. Приготування і фасування мазей, кремів, суспензій і емульсій перед остаточною стерилізацією необхідно, як правило, здійснювати в навколишньому середовищі класу C.



Рис. 4.3. Чисті (стерильні) зони та приклади операцій, що у них проводяться [джерело: власна розробка]

При виготовленні лікарських засобів *в асептичних умовах*, роботу з компонентами після миття слід здійснювати в навколишньому середовищі принаймні класу D. Обробка стерильної вихідної сировини і компонентів, якщо в подальшому не передбачена стерилізація або стерилізуючі фільтрація, здійснюється в робочій зоні класу А з навколишнім середовищем класу В.

Приготування розчинів, які під час технологічного процесу підлягають стерилізуючій фільтрації, слід проводити в навколишньому середовищі класу С; якщо стерилізуюча фільтрація не проводиться, то підготовка матеріалів і виготовлення продукції необхідно здійснювати в робочій зоні класу А з навколишнім середовищем класу В.

Проводити обробку і фасування продукції, приготованої в асептичних умовах, слід в робочій зоні класу А з навколишнім середовищем класу В. При

цьому передачу (транспортування) не остаточно закупорених контейнерів із продукцією до завершення процесу закупорювання слід здійснювати в зоні з навколишнім середовищем класу В або у робочій зоні класу А, або в герметичних передатних боксах.

Виготовлення і фасування стерильних мазей, кремів, суспензій і емульсій необхідно проводити в робочій зоні класу А, яка знаходиться в навколишньому середовищі класу В, якщо продукція знаходиться у відкритих ємностях і в подальшому не піддається стерилізуючій фільтрації.

Зазвичай аптеки не працюють з ліофілізованою продукцією, але частково закупорені флакони із ліофілізованою продукцією слід обробляти в умовах класу А протягом всього часу доки не буде повністю вставлено пробку.

В аптеках комплекс чистих приміщень, призначений для виготовлення стерильних та асептичних препаратів, має назву **асептичного блоку**.

Асептичний блок – комплекс виробничих приміщень, до складу якого входять шлюз, асептична асистентська, приміщення для отримання води для ін'єкцій, фасування, закупорювання та стерилізації ліків. Приміщення асептичного блоку обладнані таким чином, щоб знизити проникнення, утворення і затримку в них мікробіологічних забруднень. Приміщення асептичного блоку повинні бути раціонально і послідовно пов'язані (рис. 4.4)

У аптеках, які виробляють стерильні засоби, може бути суміщена асистентська та фасувальна кімнати асептичного блоку. Також якщо виготовляються лише очні краплі, наявність в асептичному блоці окремих приміщень для стерилізації виготовлених лікарських засобів та для контрольного маркування і герметичного закупорювання лікарських засобів не є обов'язковою. Можна використовувати ламінарний бокс Streamline SCR-2A1 чи інше подібне устаткування.

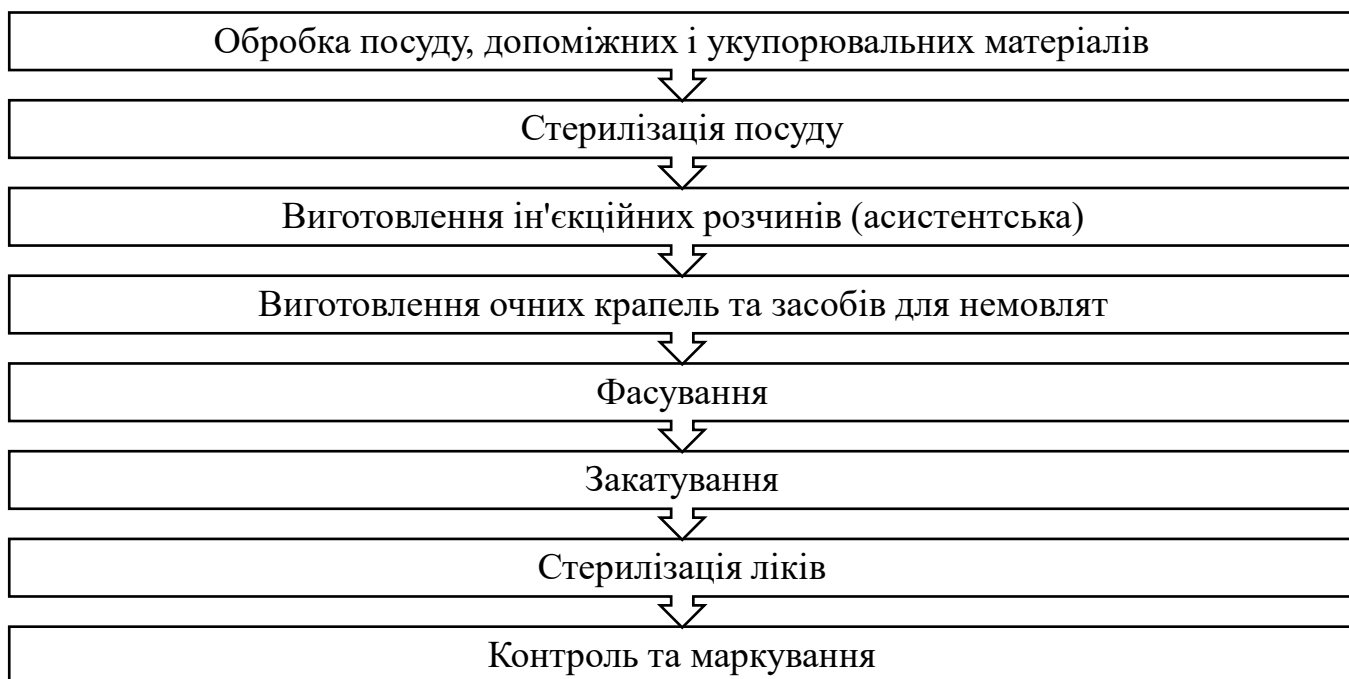


Рис. 4.4. Порядок приміщень асептичного блоку [джерело: власна розробка]

Для знезаражування повітря в асептичному блоці, приміщенні для одержання води встановлюються неекрановані чи екрановані бактерицидні випромінювачі. Оскільки ультрафіолетові випромінювачі утворюють у повітрі токсичні продукти (озон, азоту оксид), під час їх роботи повинна бути ввімкнена вентиляція.

Асептичний блок обладнується припливно-витяжною вентиляцією з перевагою припливу повітря перед витяганням, яка забезпечує 10-кратний обмін повітря за годину. Система вентиляції повітря має враховувати розмір приміщення, обладнання і персонал, який у ньому перебуває, і бути оснащеною відповідними фільтрами.

Персонал має особливе значення під час виготовлення лікарських засобів. Для чистих зон виробництва рекомендують дотримуватись наступних принципів щодо персоналу (рис. 4.5):

Мінімальна кількість необхідного персоналу. Контроль ззовні	Відповідне навчання
Суворі вимоги до гігієни та чистоти	Заборонені прикраси, годинники, косметика
Відповідній одяг. Мінімізація ризику контамінації через одяг.	Відповідні письмові методики

Рис. 4.5. Вимоги до персоналу чистих зон [джерело: власна розробка]

Для зон різних класів встановлено чіткі вимоги щодо виробничого одягу:

Клас D: волосся і борода (при наявності) мають бути закриті. Слід носити звичайний захисний костюм і відповідне взуття або бахіли. Мають бути вжиті відповідні заходи для запобігання будь-якій контамінації чистої зони ззовні.

Клас C: волосся, а також борода і вуса (при їх наявності) мають бути закриті. Необхідно носити комбінезон або брючний костюм, що щільно прилягає на зап'ястях і має високий комір, а також відповідне взуття або бахіли. Від них практично не мають відокремлюватися волокна або часточки.

Клас A/B: головний убір має повністю закривати волосся, а також бороду і вуса (при їх наявності); він має бути вставлений у комір костюма; необхідно на обличчі носити маску для запобігання поширенню крапельок. Слід носити відповідним чином простерилізовані та ненапудрені гумові або пластикові рукавички і простерилізовані або продезінфіковані бахіли. Нижні краї штанів мають бути вставлені в бахіли, а рукави одягу – у рукавички. Захисний одяг практично не має виділяти волокна або часточки і має затримувати часточки, що відокремлюються від тіла.

Повсякденний одяг забороняється вносити в кімнати для переодягання, що ведуть у приміщення класів B і C. Кожен робітник у зоні класу A/B повинен бути забезпечений чистим стерильним (простерилізованим або таким, що пройшов відповідну санітарну обробку) захисним одягом для кожної зміни або принаймні

на один день, якщо це виправдано результатами контролю. Рукавички під час роботи потрібно регулярно дезінфікувати. Маски і рукавички необхідно змінювати принаймні кожну зміну.

Забезпечення стерильності під час виготовлення, зберігання, застосування

Під час виготовлення лікарських засобів стерильність (відсутність мікроорганізмів та їх спор) досягається за допомогою виготовлення в асептичних умовах та процесу стерилізації, зокрема стерилізації у первинному пакуванні.

Стерилізація - процес повного знищення мікроорганізмів та їх спор у лікарських речовинах, лікарських формах, на посуді, допоміжних матеріалах, інструментах і апаратах за допомогою високої температури, хімічним або іншим шляхом.

Стерилізація проводиться способом, що підходить для даної лікарської форми, не пізніше трьох годин від початку приготування під контролем спеціаліста. Стерилізацію розчинів глюкози слід здійснювати одразу ж після їх виготовлення. Повторна стерилізація ін'єкційних розчинів не допускається. Стерилізацію розчинів об'ємом понад 1000 мл заборонено.

На сьогодні методи стерилізації розділяють на *фізичні* та *хімічні* (рис. 4.6). Дозволяються інші методи стерилізації, якщо вони відповідають реєстраційному досьє та ліцензії на виробництво і є валідованими.

Ряд методів стерилізації не може бути використаний для лікарських засобів через руйнування лікарських речовин під дією випромінювання або небажаний хімічний чи фізичний вплив, що призведе до втрати активності та/або утворення токсичних продуктів. Так, *стерилізація оксидом етилену*, крім того, що вимагає специфічного обладнання, може бути використана тільки тоді, коли неможливе використання іншого способу при умові доведення, що це не зашкодить продукції. Також у цьому випадку повинні бути передбачені умови для дегазації.

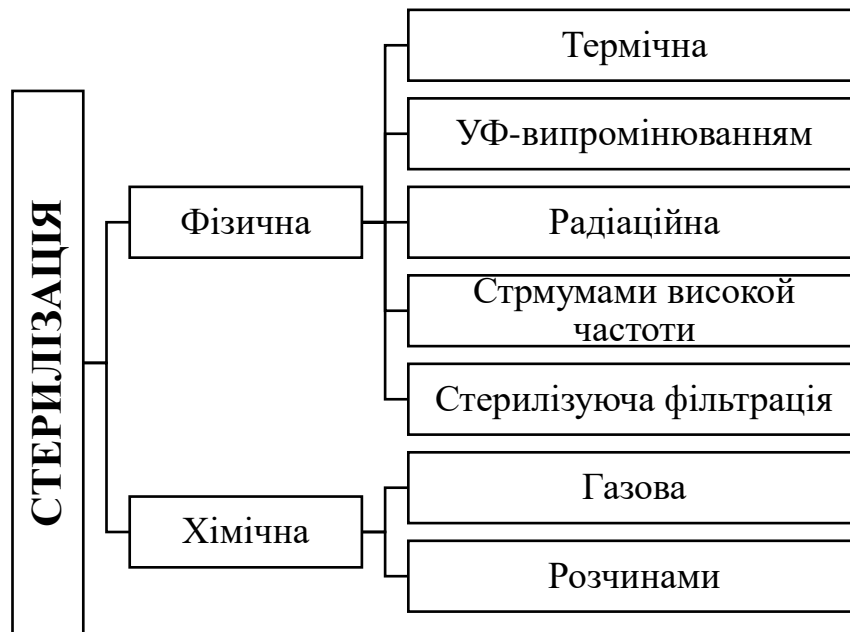


Рис. 4.6. Методи стерилізації [джерело: власна розробка]

В умовах аптеки основними методами стерилізації є термічні: стерилізація парю під тиском («вологий жар») та повітряна («сухий жар», рис. 4.7). Стерилізація розчинами та опроміненням застосовується для обладнання та інструментів.

ПОВІТРЯНИЙ МЕТОД	Термостабільні порошки (натрію хлорид, цинку оксид, біла глина та ін.)	Температура	Тривалість	
			Маса	Час
ПОВІТРЯНИЙ МЕТОД	Термостабільні порошки (натрію хлорид, цинку оксид, біла глина та ін.)	180°C	m < 200,0	30-40 хв.
			m > 200,0	60 хв.
		200°C	m < 200,0	10-20 хв.
			m > 200,0	30 хв.
	Мінеральні масла, рослинні олії, жири, ланолін безводний, вазелін, віск	180°C	m < 100,0	30 хв.
			m = 101,0-500,0	40 хв.
200°C		m < 100,0	15 хв.	
		m = 101,0-500,0	20 хв.	

Рис. 4.7. Основні параметри повітряної стерилізації [джерело: власна розробка]

Повітряна стерилізація («сухим жаром») застосовується для термостійких об'єктів, представлених лікарськими речовинами, мінеральними маслами, рослинними оліями, жирами та жироподібними речовинами (ланолін, віск, вазелін) та здійснюється у повітряних стерилізаторах. Об'єкти завантажують, коли температура у шафі не перевищує 60°C.

Повітряна стерилізація не може бути застосована для парентеральних розчинів через те, що повітря за температури 100-120°C не забезпечує швидкого нагрівання розчинів до температури стерилізації, а більш гаряче повітря може викликати розкладання діючих речовин чи спричинити руйнування флаконів через різницю зовнішнього та внутрішнього тиску.

Водяною парою під тиском (рис. 4.8) стерилізують як лікарські засоби (вода, водні розчини), так і медичні вироби. Воду та водні розчини стерилізують у герметично закупорених стерильних (попередньо простерилізованих) контейнерах.



Рис. 4.8. Основні параметри стерилізації водяною парою під тиском [джерело: власна розробка]

Олійні розчини дозволяється стерилізувати при 110°C 30 хв., якщо немає інших вказівок. Розчини камфори, дезоксикортикостерону ацетату, тестостерону пропіонату стерилізують у автоклаві при 100°C 1 годину.

Складним питанням є виготовлення стерильних та асептичних препаратів, які не витримують впливу високих температур – суспензій, емульсій, препаратів термолабільних сполук. Забезпечення стерильності таких препаратів під час виготовлення досягається методами ретельного дотримання умов асептики та, у випадках де можливо, методами стерилізуючої фільтрації.

Наприклад, температура негативно впливає на стабільність суспензій, нагрівання викликає руйнування дисперсної системи та зсідання. Тому суспензії для парентерального застосування рекомендовано виготовляти зі стерильних порошоків визначеного ступеню дисперсності безпосередньо перед введенням.

Такі речовини, як барбаміл, адреналіну гідрохлорид, еуфілін, аміназин, гексаметилентетрамін, антибіотики, ферменти, гормони тощо, відносяться до термолабільних і не можуть бути піддані термічній стерилізації. У виробництві їх стерильних препаратів важливим є дотримання умов асептики, попередня стерилізація сировини, розчинників, матеріалів, тари.

Методом стерилізації для лікарських засобів, що не можуть бути піддані стерилізації (зокрема, термічній) є *стерилізуюча фільтрація* (рис. 4.9). Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» рекомендує лікарські засоби, які не можуть бути піддані стерилізації в остаточному первинному пакуванні, фільтрувати через стерильний фільтр із номінальним розміром пори 0,22 мкм та менше або через фільтр з аналогічною спроможністю затримувати мікроорганізми. При цьому в більшості випадків фільтр не має використовуватися протягом більш ніж одного робочого дня та не має впливати на продукцію через утримування її інгредієнтів або виділення в неї речовин. Безпосередньо перед фасуванням може бути доцільною друга фільтрація. Метод *ультрафільтрації* слугує для видалення пірогенів з парентеральних розчинів.

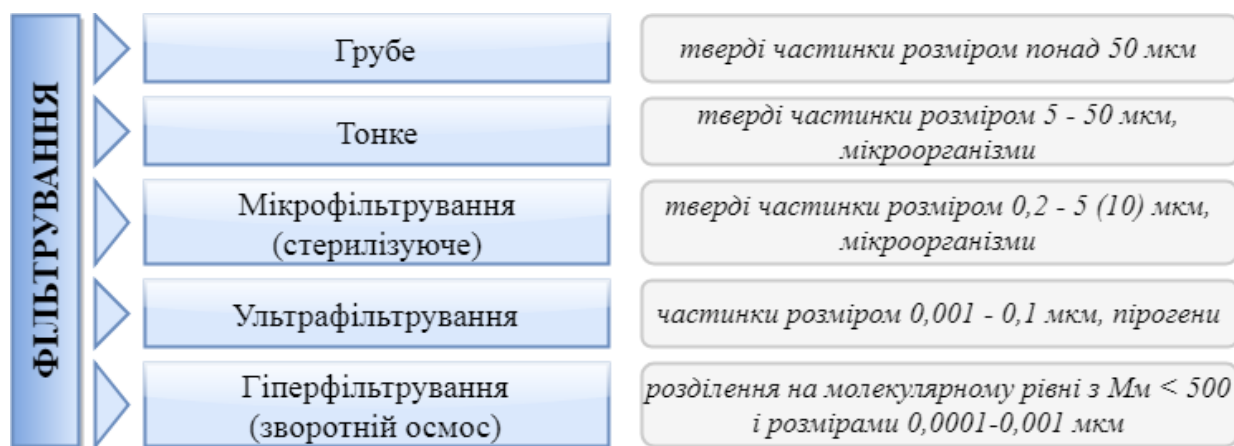


Рис. 4.9. Види фільтрування [джерело: власна розробка]

Слід зауважити, що стерилізуюча фільтрація на сьогодні не вважається достатнім методом видалення мікроорганізмів з препаратів, які не можуть бути піддані стерилізації і рекомендується доповнювати її термічною обробкою певного ступеня. Але складні схеми стерилізації зазвичай застосовуються на підприємствах, що виготовляють стерильні засоби великими серіями або з винятковими вимогами до стерильності.

В умовах аптек фільтрування здійснюють «самотьком» та за допомогою вакуума.

Перед стерилізацією контейнери маркують шляхом напису або штампування на кришці, використання металевих жетонів чи іншими методами.

Захист лікарських форм від мікробної контамінації під час їх зберігання та застосування може бути досягнутий такими шляхами, як належне пакування та додавання *консервантів*. Консервування може бути також розглянуте як метод хімічної стерилізації.

Консерванти (рис. 4.10) - це особлива група речовин, яка активно інгібує ріст мікроорганізмів, що потрапляють до фармацевтичної системи у процесі виробництва та багаторазового використання.

Консервування - процес подовження терміну зберігання ліків і захисту їх від псування, викликаного мікроорганізмами, шляхом додавання консервантів.



Рис. 4.10. Консерванти [джерело: власна розробка]

Як консерванти можуть використовуватися різні сполуки: спирти, феноли, органічні кислоти, ефірні олії. Часто поєднують декілька речовин, які мають синергетичний ефект. Це дозволяє досягти ширшого спектру дії при меншому вмісті консервуючих сполук.

Консерванти застосовують лише у тих випадках, коли іншими методами неможливо досягти мікробної стабільності продукту. Відповідно до ДФУ 2-го видання, антимікробні консерванти не застосовують, якщо:

- об'єм, що вводять в одноразові дози, перевищує 15 мл, якщо немає інших обґрунтувань;
- лікарські засоби, призначені для введення спеціальним шляхом, згідно якого не припустиме застосування антимікробних консервантів. До таких шляхів відносять епідуральне, внутрішньоцистернальне, інтратекальне введення, інтра- та ретробульбарні ін'єкції.

Процес виробництва стерильної продукції закінчується проведенням належного пакування. Для пакування ін'єкційних лікарських засобів та очних крапель використовують контейнери (флакони зі скла, поліетилену чи іншого матеріалу), що не змінюють властивості лікарських речовин і відповідають вимогам ДФУ чи технічної документації на них.

Операції пакування та маркування стерильних і асептичних лікарських засобів повинні відповідати встановленим загальним вимогам. Контейнери, призначені для пакування даної групи препаратів, мають бути стерильними.

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>

2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/39O1GHv>

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с.

4. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

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

6. Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

7. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські

засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03#Text>

8. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

9. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

Основна

10. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 5-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

11. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. Для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Вид. друге, доопр. та доп. – Львів.: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

Додаткова

12. Технологія ліків: у питаннях та відповідях. Навчальний посібник для здобувачів освіти спеціальності 226 Фармація, промислова фармація за освітньо-професійною програмою «Фармація» / Н. М. Косяченко, Т. Р. Зубрицька, В. В. Бур'янова та ін. – Житомир : Рута, 2023. – 209 с.

Тема 5. Дієтичні добавки в аптеках. Особливості фармацевтичного консультування при відпуску дієтичних добавок

Форма і тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мета заняття: створити у асистентів фармацевтів системне уявлення про дієтичні добавки, особливості їх обігу та фармацевтичного консультування

Питання до заняття:

1. Поняття про дієтичні добавки. Класифікація.
2. Вимоги до складу та обігу дієтичних добавок та спеціальних харчових продуктів в Україні.
3. Фармацевтичне консультування при відпуску дієтичних добавок.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Поняття про дієтичні добавки. Класифікація

Щоденний раціон людини в основному складається з різноманітних харчових продуктів, поживних речовин рослинного і тваринного походження та дієтичних добавок. Загалом, компоненти їжі впливають на клітинні процеси в метаболічній системі. Хімічний взаємозв'язок між поживними компонентами раціону та фізіологією людини визначає стан нашого самопочуття в повсякденному житті. Харчові компоненти у збалансованому харчуванні повинні включати ті незамінні речовини, які можуть засвоюватися у травній системі і надавати фізіологічний вплив на організм людини. Застосування нутрицевтиків та функціональної їжі може забезпечити додаткове посилення цього впливу.

Сьогодні на фармацевтичному ринку великої популярності набувають дієтичні добавки (*dietary supplements*). Обсяги їх реалізації в аптеках швидко

зростають. Фактично, вони забирають частку ринку у групи лікарських засобів, питома вага яких в «аптечному кошику» за період з 2017 до 2021 р. зменшилася з 84,6 до 81,4%. Аналіз продажів аптечного асортименту за I півріччя 2023 року свідчить, що 10% від усіх покупок, що здійснили українці в аптеці, - дієтичні добавки. Для порівняння: у 2022 році цей показник становив 7,8%. На фоні цього знижується продаж лікарських засобів. За 6 місяців цього року він склав 79,7%, що на 2,6% менше, ніж минулого року. Найбільш популярними засобами є мультивітаміни, мінеральні добавки, зокрема препарати кальцію, препарати Омега-3 жирних кислот або риб'ячого жиру.

Дієтичні добавки – харчовий продукт, що споживається у невеликих визначених кількостях додатково до звичайного харчового раціону, який є концентрованим джерелом поживних речовин, у тому числі білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, мінеральних речовин (цей перелік не є виключним), і виготовлений у вигляді таблеток, капсул, драже, порошків, рідин або ін. формах.

Слід зауважити, що у різних країнах можливі різні термінологічні зазначення і статус окремих речовин. Так, за відомостями літератури, *мелатонін* є дієтичною добавкою у США, «натуральним оздоровчим продуктом» у Канаді та рецептурними ліками – в Австралії.

Дієтичні добавки можуть класифікуватися за різними ознаками: за джерелом походження, функціональним призначенням (на який орган впливає) тощо. За джерелами походження їх розділяють на натуральні (рослинні) екстракти, природні метаболіти, натуральні жири та олії, антиоксиданти, вітаміни та мінерали.

За впливом на органи та системи дієтичні добавки розділяють на такі, що впливають на ЦНС, на тканинний метаболізм, серцево-судинну систему, респіраторну систему, гуморальні фактори регуляції обміну речовин, ДД для підтримки функцій імунної системи, ДД для підтримки функцій органів травлення, ДД для підтримки функцій сечостатевої системи, ДД для підтримки функцій скелетно-м'язової системи, ДД для контролю ваги, джерела мінералів,

джерела антиоксидантів і речовин, що впливають на енергетичний обмін, та ДД, що впливають на лактацію.

ДФУ розділяє дієтичні добавки на основі їх складу та функціонального призначення на нутрицевтики, парафармацевтики та пробіотики (рис. 5.1).

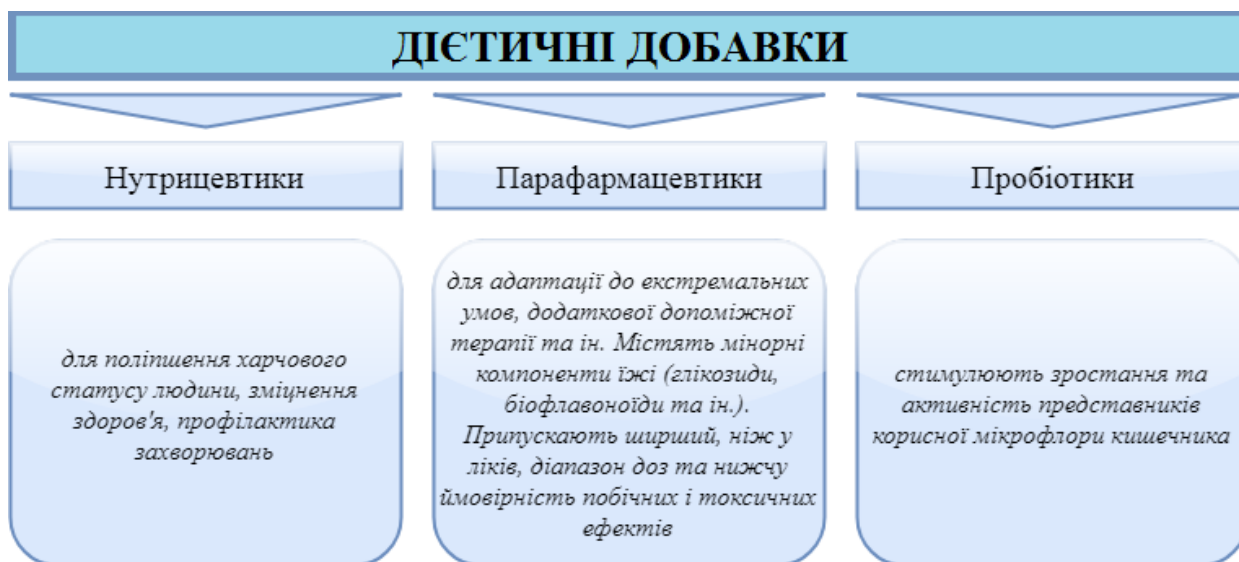


Рис. 5.1. Класифікація дієтичних добавок [джерело: власна розробка]

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

Особливістю нутрицевтиків є те, що вони виробляються з використанням не фармацевтичних, а харчових технологій. Нутрицевтики (рис. 5.2) умовно розділяють на кілька функціональних підгруп, що відрізняються за специфічними завданнями, які вони вирішують: антиоксидантні комплекси, комплекси вітамінів та/або мінералів, препарати поліненасичених жирних кислот, джерела фосфоліпідів, інші.

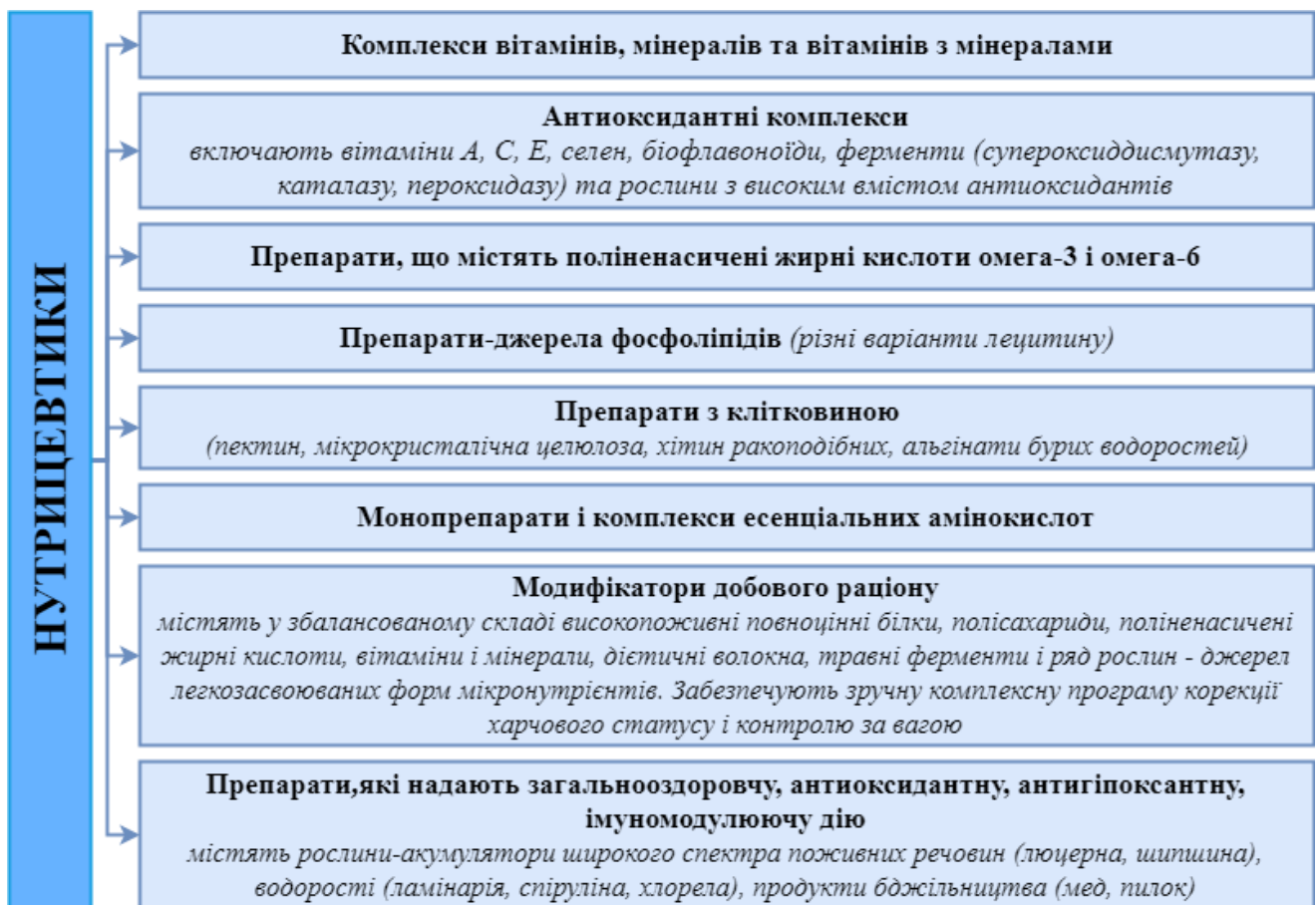


Рис. 5.2. Класифікація нутрицевтиків [джерело: власна розробка]

Парафармацевтики – біологічно активні добавки до їжі, що рекомендуються для зміцнення здоров'я й профілактики різних захворювань, але не для їх лікування.

У складі парафармацевтиків знаходяться глікозиди, біофлавоноїди, біогенні аміни, органічні кислоти, регуляторні олігопептиди, олігосахариди, полісахариди тощо. Їх властивості допомагають організму людини адаптуватися до екстремальних умов і проводити додаткову допоміжну терапію багатьох захворювань, що підвищує якість основних методів лікування. Вони припускають набагато ширший, ніж у ліків, діапазон доз, що викликають свою регулюючу дію на роботу різних систем і органів людини, а також мають нижчу ймовірність, в порівнянні з ліками, появи побічних і токсичних ефектів. Парафармацевтики поділяються за дією, що вони виявляють у організмі людини,

та за походженням основних компонентів дієтичні добавки. Наприклад, парафармацевтики можна розділити на «регулятори голоду», препарати природних ферментів, адаптогени, тонізуючі засоби, імуномодулятори, гіполіпідемічні засоби та регулятори функцій та систем організму. За походженням можуть бути виділені такі групи парафармацевтиків, як рослинні екстракти та рослинні продукти, продукти бджільництва, морепродукти, екстракти тваринного походження, мінеральні компоненти, продукти ферментації, продукти біотехнологій, синтетичні аналоги природних нутрієнтів.

За визначенням ВООЗ та Міжнародної наукової асоціації, **пробіотики** – це живі мікроорганізми, як при введенні (або вживанні) у достатніх кількостях надають користь для здоров'я господаря. ДФУ визначає **пробіотики** як біологічно активні добавки до їжі, до складу яких входять живі мікроорганізми та їх метаболіти. Вони стимулюють зростання та активність представників корисної мікрофлори кишечника, сприяючи тим самим підтриманню її нормального стану.

Пробіотики (спочатку під назвою «еубіотики») почали використовувати на початку 70-х років ХХ ст. Пробіотики зазвичай характеризуються як харчові біотопи (йогурт, сир, молоко, ферментовані овочі), дієтичні добавки та, значно рідше, фармацевтичні препарати.

Концепція пробіотиків розвивалась протягом кількох десятиріч, тому існують різні класифікації пробіотиків.

Ряд авторів виділяє три великих класи пробіотиків: традиційні (звичайні), пробіотики нового покоління та нанопробіотики. (рис. 5.3).

До *традиційних* пробіотиків частіше за все включають штами родів *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* і *Pediococcus*. Комерційно доступні пробіотики зазвичай містять кілька штамів різних видів, а не один штам, оскільки є міркування, що їх комбіноване споживання може мати синергетичний ефект.

Традиційні пробіотики

- Лактобактерії *L. acidophilus* NCFB 1758, *L. acidophilus* CK120, *L. casei* 744, *L. casei* Shirota, *L. casei* CRL431, *L. crispatus* CTV05, *L. fermentum* RC-14, *L. gasseri* SBT2055, *L. johnsonii* La-1, *L. plantarum* 299 v, *L. reuteri* MM53, *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* 1091, *L. salivarius* UCC118
- *B. infantis* 35624, *B. animalis* DN173010, *B. breve*, штам Yakult, *B. thermophilum* RBL67, *B. longum* BB536, *B. lactis* BB12, *B. bifidum* CUL20
- *Streptococcus thermophilus* 1131
- *Lactococcus lactis* L1A
- *Leuconostoc mesenteroides* MCC 3276
- Пропіонобактерія *P. freudereichii* B-11921, *P. jensenii* B-6085
- Педіокок *P. pentosaceus* SW01, *P. acidilactici* SW05
- *Enterococcus faecium* SF 68
- Баціла *B. cereus* IP 5832, *B. clausii* O/C, NR, SIN i T, *B. coagulans* BC4, *B. coagulans* GBI-30 6086, *B. subtilis*
- Вайселла *W. paramesenteroides* MYPS5.1, *W. cibaria* JW15
- *Escherichia coli* Nissle (серотип 06:K5:H1),
- *Eggerthella lenta* (відомий як *Eubacterium lentum*)
- *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745
- *Aspergillus oryzae*

Пробіотики нового покоління

- Бактероїди *Bacteroides xylanisolvens* DSM 23694, *Bacteroides ovatus* V 975, *Bacteroides dorei* D8, *Bacteroides fragilis* ZY-312
- Лактокок *Lactococcus lactis: elafin*, *Lactococcus lactis*, *Lactococcus lactis* – IL-10
- *Akkermansia muciniphila* MucT
- *Faecalibacterium prausnitzii* A2–165

Нанопробіотики

- Лактобактерії *L. acidophilus* FTDC 8933, *L. plantarum* nF1

Рис. 5.3. Класифікація пробіотиків [джерело: власна розробка]

Пробіотики нового покоління – це мікроорганізми, розроблені як «живі ліки». Бактерії GRAS, отримані з їжі, добре переносяться і можуть діяти як транспортний засіб для різних біоактивних молекул або можуть бути модифіковані для їх синтезу. Наприклад, *Lactococcus lactis* був генетично модифікований для виробництва елафіну, інгібітора серинової протеази. Крім того, було отримано модифікований підтип штаму *E. coli* під назвою «SLIC», націлений на пухлинні клітини.

Нанопробіотики – це перспективний напрямок розвитку нанотехнології, що включає нанокапсуляцію як стратегію підвищення життєздатності та виживання пробіотиків в умовах ШКТ.

Пробіотики розділяють на п'ять поколінь (рис. 5.4). На фармацевтичному ринку України переважають препарати, що містять біфідобактерії, лактобактерії, дріжджі. Окремі автори виділяють 6-е покоління пробіотиків - *мультипробіотики* - багатоштамові препарати нового покоління, створені в Україні («Симбітер» та «Симбітер-2» тощо).



Рис. 5.4. П'ять поколінь пробіотиків [джерело: власна розробка]

Пробіотики можуть класифікуватися за родом, видом, підвидом та буквено-цифровим позначенням штаму (приклад: *Bifidobacterium animalis lactis* DN-173 010).

Також пробіотики можуть розділятися на такі групи, як:

Еубіотики – дієтичні добавки у формі живих мікроорганізмів та (або) субстратів і (або) продуктів їх метаболізму, які при введенні у організм людини, мають нормалізуючий вплив на склад та біологічну активність мікрофлори та моторику ШКТ.

Пробіотики (власне пробіотики) – живі організми, які використовуються в достатній кількості для відновлення мікробіоценозів.

Пребіотики – вуглеводні сполуки, які не розщеплюються у верхніх відділах ШКТ, а також інші продукти, які служать джерелом живлення для нормальної мікробіоти кишечника.

Синбіотики – лікувально-профілактичні засоби, що містять спільно пробіотики та пребіотики, тобто біфідобактерії та лактобактерії разом із субстратом для їх розмноження.

Також в літературі використовують такі терміни, як:

Постбіотики – компоненти ліофілізованих пробіотичних клітин, фрагментовані сполуки мікробної клітинної стінки, мікробні первинні та вторинні метаболіти, які виділяються пробіотиками.

Парабіотики – мертві або нежиттєздатні, цілі (не ліофілізовані) клітини.

Потенційні біотики – ферментовані продукти та напої, продукти, що містять ферментовані субстрати, мікроорганізми та їх метаболіти.

Останнім часом зустрічаються терміни *імунобіотики* – мають властивість стимулювати імунну дію, та *психобіотики* – пробіотики, здатні регулювати психічний стан пацієнта та інші. Відомий також напрям *аутопробіотичних препаратів* – відновлення кишкової мікробіоти шляхом фекальної трансплантації чи пересадження від здорового донора до реципієнта коктейлів корисних мікроорганізмів.

За формою пробіотики розділяють на *рідкі пробіотики* та *сухі пробіотики*.

Сухі пробіотики – це ліофілізовані мікроорганізми у вигляді капсул, порошку, таблеток. Вони відрізняються більш тривалим терміном зберігання і меншою залежністю від умов зовнішнього середовища. Недоліком цієї форми є те, що при ліофілізації бактерії втрачають частину своїх корисних властивостей, а після вживання препарату проходить від 1 до 8-10 годин до переходу бактерій у активний стан і початку дії.

Рідкі пробіотики містять бактерії в активній формі. Також вони можуть містити спеціальне поживне середовище, яке служить джерелом живлення для фізіологічно активних бактерій; додаткові інгредієнти, що підсилюють ефективність препарату (вітаміни, мікроелементи тощо); метаболіти (продукти життєдіяльності бактерій). У рідкій формі пробіотики можуть бути введені перорально, а також – вагінально, ректально, інтраназально, на шкірно.

За ДФУ до пробіотиків включаються не тільки живі мікроорганізми, але й їх продукти та метаболіти. У той же час, визначення ВООЗ обмежується лише живими організмами.

Здатність покращувати здоров'я господаря та протидіяти несприятливим патологічним ефектам дозволяє визначити окремі продукти на основі корисних мікроорганізмів як функціональні продукти харчування.

Функціональні харчові продукти – це продукти, які призначені для систематичного вживання у складі звичайних раціонів, які окрім високих нутритивних та споживних властивостей мають здатність позитивно впливати на ті чи інші функції організму завдяки вмісту в їх складі фізіологічних функціональних інгредієнтів, що зберігають і покращують здоров'я та знижують ризик розвитку пов'язаних з харчуванням хвороб.

Фізіологічно функціональний харчовий інгредієнт – речовина чи комплекс речовин рослинного, тваринного, мікробіологічного, мінерального походження, що володіє здатністю робити сприятливий ефект на одну чи декілька фізіологічних функцій, процеси обміну речовин в організмі людини при систематичному споживанні в кількості, що становить від 10 до 50% від добової потреби.

Основними аспектами створення функціональних продуктів є вибір групи населення, для якої призначений харчовий продукт. Дія таких продуктів обумовлена біологічними та фармакологічними властивостями функціональних складових, які поділяють на вітаміни, мінеральні речовини, глікозиди, поліненасичені жирні кислоти, харчові волокна, амінокислоти, ферменти, антиоксиданти, пробіотики та інші. До функціональних відносять збагачені

вітамінами, харчовими волокнами, мікроелементами *продукти*. Тобто, дієтичні добавки та функціональні харчові продукти використовують практично ідентичні групи БАР.

Функціональні харчові продукти поділяють на три групи:

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

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

Ключовими функціями функціональних харчових продуктів є: компенсація дефіциту біологічно активних компонентів в організмі, підтримання нормальної функціональної активності органів та систем; зниження ризику захворювань, створення дієтичного фону; підтримка корисної мікрофлори в організмі людини

На сьогодні існує 3 генерації функціональних продуктів (рис. 5.5).

Харчовий продукт для спеціальних медичних цілей - спеціально розроблений та виготовлений продукт, який споживається під наглядом лікаря. Він призначений для часткової або повної заміни звичайного раціону харчування пацієнтів з обмеженою, ослабленою або порушеною здатністю приймати, перетравлювати, засвоювати звичайні харчові продукти або певні поживні речовини, що містяться в них, або їх метаболіти. Харчові продукти для спеціальних медичних цілей також можуть призначатися для повного або часткового годування пацієнтів з іншими потребами, які неможливо задовольнити шляхом модифікації звичайного раціону харчування.

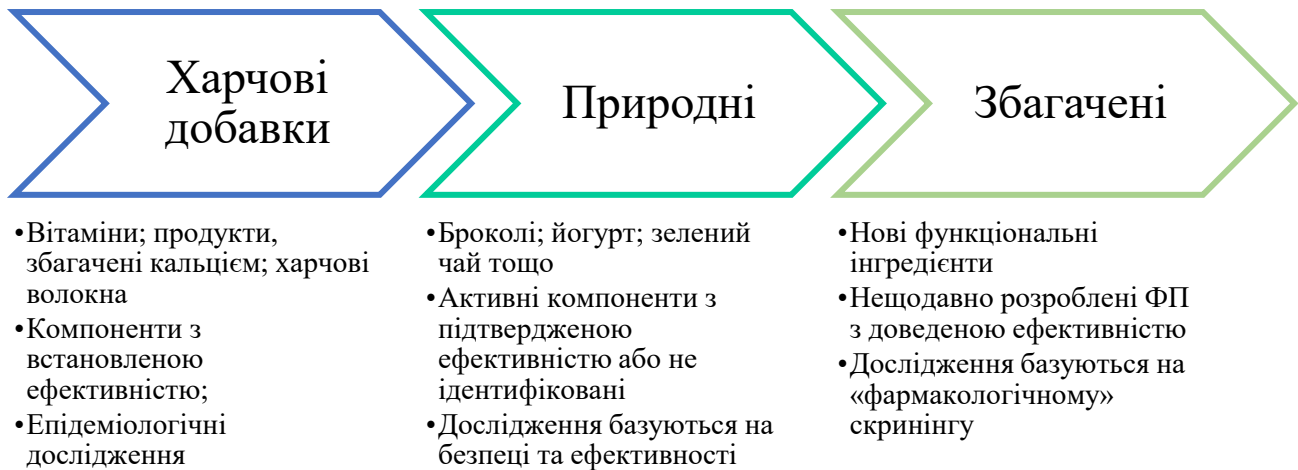


Рис. 5.5. Генерації функціональних продуктів [джерело: власна розробка]

Харчовий продукт для контролю ваги – спеціально розроблений та виготовлений харчовий продукт, призначений для вживання під час дотримання низькокалорійного раціону харчування для зменшення ваги, який при вживанні згідно з інструкцією оператора ринку заміняє щоденний раціон харчування

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

Вимоги до складу та обігу дієтичних добавок та спеціальних харчових продуктів в Україні

Дієтичні добавки часто представляють собою полікомпонентні системи, які містять 2-3 основних компоненти та до 25 додаткових інгредієнтів. У країнах ЄС для відокремлення лікарських препаратів та ДД до їжі була прийнята спеціальна директива № 2002/46ЄС «Про єдині закони про біологічно активні добавки в країнах-учасницях ЄС», згідно з якою навіть продукти, створені для профілактики захворювань, реєструються як лікарські препарати та зобов'язані проходити повний цикл доклінічних та клінічних досліджень. Відповідно до законодавства країн Європейського союзу, ДД до їжі мають статус товарів, що вільно розповсюджуються, тобто їх реалізація дозволена як реалізація інших

товарів широкого вжитку. Це означає, що вітаміни та мінеральні речовини, фітопродукти тощо, якщо вони не зареєстровані у відповідності до закону як ЛЗ, прирівнюються до продуктів харчування.

На сьогодні питання регуляції обігу дієтичних добавок є складними.

Закон України «Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів» від 23.12.1997 року № 771/97-ВР регулює відносини між органами виконавчої влади, операторами ринку харчових продуктів та споживачами харчових продуктів і визначає порядок забезпечення безпечності та окремих показників якості харчових продуктів, що виробляються, перебувають в обігу, ввозяться (пересилаються) на митну територію України та/або вивозяться (пересилаються) з неї.

Він встановлює, що віднесення харчових продуктів до категорії спеціальних і узгодження в установленому порядку норм використання цих продуктів проводиться тільки на підставі позитивного висновку державної санітарно-гігієнічної експертизи, затвердженого головним державним санітарним лікарем України або уповноваженою ним особою.

Відповідно до [Закону України «Про якість та безпеку харчових продуктів та продовольчої сировини» від 23 грудня 1997 року № 771/97-ВР](#), реєстрацію спеціальних харчових продуктів, до яких відносяться дієтичні добавки, проводить «Центр реєстрів державної санітарно-епідеміологічної служби України». Експертиза включає доклінічні дослідження безпечності (вимоги відносно вмісту токсичних елементів, залишкової кількості пестицидів, мікотоксинів, радіонуклідів, мікробіологічних досліджень), а також клінічні дослідження на ефективність дієтичних добавок. Але Постанова КМУ [«Про затвердження Порядку віднесення харчових продуктів до категорії харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок та їх державної реєстрації»](#) була відмінена [Постановою КМУ від 28.01.2015 р. № 42 «Деякі питання дерегуляції господарської діяльності»](#). Відповідно до першого закону, при віднесенні

продуктів до спеціальних харчових передбачалось проведення санітарно-епідеміологічної експертизи, за результатами якої видавався висновок, що є підставою для внесення харчового продукту до Державного реєстру харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок МОЗ України. До реєстру 2015 р. входило 3070 найменувань спеціальних харчових продуктів. З 2015 року реєстрація дієтичних добавок не здійснюється.

У той же час, ринок дієтичних добавок продовжує зростати, так як виведення на ринок дієтичної добавки не вимагає від виробника великих трудових, фінансових, часових витрат. Також менш суворі вимоги до контролю якості та моніторингу небажаних реакцій дієтичних добавок. Тому ринок дієтичних добавок України потребує подальшого законодавчого регулювання, у першу чергу – впровадження вимог до контролю якості та норм ЄС, які передбачені директивою 2002/46/ЄС, зокрема впровадження процедури *нотифікації*. Нотифікація дієтичних добавок передбачає, що виробники перед початком реалізації таких продуктів мають завчасно направити до контролюючого органу повідомлення про введення їх в ринковий обіг. Це дозволить державним регуляторам отримувати інформацію про вихід дієтичної добавки на ринок та здійснювати контроль за її якістю (складом, ефектами) в рамках ринкового нагляду.

Закон України «Про основні принципи та вимоги до безпечності і якості харчових продуктів» вказує, що для введення в обіг продуктів для спеціальних медичних цілей, виробники та імпортери повинні надсилати до Держспоживслужби повідомлення про намір введення в обіг. Порядок надання такого повідомлення затверджений Наказом Мінагрополітики № 244 від 25.04.2022 р..

Повідомлення надсилається в електронному або письмовому вигляді не менше ніж за 10 робочих днів до введення харчового продукту в обіг. Разом із ним надаються: зразок етикетки (стікера) харчового продукту; обов'язкову

інформацію, зазначену в маркуванні, у текстовому форматі; іншу інформацію/документи, які оператор ринку вважає доцільними.

Підтвердження отримання повідомлення або його повернення у разі надання недостовірної/неповної інформації із зазначенням причини Держпродспоживслужба здійснює протягом 5 робочих днів.

На основі отриманих даних і після підтвердження їх достовірності, інформація про оператора ринку протягом 10 робочих днів вноситься до Переліку повідомлень про намір введення в обіг дитячого харчування, харчових продуктів для спеціальних медичних цілей та харчових продуктів для контролю маси тіла, який оприлюднений на офіційному вебпорталі Держпродспоживслужби.

Маркування дієтичних добавок у загальному випадку є предметом національних і наднаціональних законодавств. Інформація повинна міститись на упаковці, у супровідних документах та може надаватися засобами електронного зв'язку. Відповідно до рекомендацій ДФУ, етикетки дієтичних добавок повинні містити у доступній для споживача формі таку інформацію, як:

- назву харчового продукту – «дієтична добавка»;
- назву ДД;
- назву і повну адресу й телефон виробника, адресу потужності виробництва, а для імпортованих ДД – назву, повну адресу й телефон імпортера;
- назву категорій окремих інгредієнтів, що характеризують ДД або вказують на походження таких окремих інгредієнтів (основні, технологічні або органолептичні);
- якісний та кількісний склад інгредієнтів ДД;
- кількість нетто продукту у встановлених одиницях вимірювання (вага, об'єм, поштучно);
- кількість (порцію) ДД, рекомендовану для щоденного споживання;
- попередження не перевищувати зазначену рекомендовану кількість (порцію) для щоденного споживання;

- калорійність та поживну цінність із зазначенням кількості білків, вуглеводів та жирів у встановлених одиницях вимірювання на 100 г продукту (не обов'язково);

- вказівку на те, що ДД не слід використовувати як заміну повноцінного раціону харчування;

- номер партії виробництва;

- умови зберігання та використання, якщо ДД потребує певних умов зберігання та використання для забезпечення її безпечності та якості;

- застереження про те, що продукт потрібно зберігати в недоступному для дітей місці;

- застереження щодо споживання ДД певними категоріями населення (дітьми, вагітними жінками, літніми людьми, спортсменами та алергіками), якщо такий продукт може негативно впливати на їх здоров'я у разі його споживання;

- наявність або відсутність у складі ДД генетично модифікованих організмів;

- якщо в складі ДД є алерген, його назва має бути виділена в списку інгредієнтів в якийсь спосіб, наприклад жирним шрифтом або шрифтом іншого кольору;

- кінцеву дату споживання «Вжити до» або дату виробництва та термін придатності.

Дієтичні добавки відносять до безрецептурних засобів. Не дозволяється вводити до рецептури ДД наркотичні, психотропні, сильнодіючі та отруйні речовини; не фармакопейну рослинну сировину та рослинну сировину, яка не застосовується в харчуванні. Не дозволяється застосовувати у їх виробництві рослинну та тваринну сировину, отриману за допомогою генної інженерії.

Мінімальний вміст кожного вітаміну в рекомендованій щоденній кількості добавки має бути не менше 15% від референтної щоденної кількості споживання. Максимальний вміст окремих поживних речовин, що характеризують продукт або які вказують його походження, має бути науково обґрунтований та

встановлюватись виходячи з максимально безпечних рівнів, встановлених шляхом оцінки ризику на підставі наукових даних; надходження цих речовин з інших джерел харчування; норм фізіологічних потреб населення.

Всі рослини, що входять до складу парафармацевтиків повинні бути дозволені вітчизняним законодавством до застосування у харчовій промисловості, а також у складі фіточаїв відповідно вимог ДФУ.

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

Залежно від складу та форми ДД проводять відповідні випробування, необхідні для підтвердження безпеки та якості, згідно з чинними нормативним документам. Вимоги до граничного вмісту деяких домішок наведені у ДФУ, але звичайно проводять дослідження на вміст важких металів, залишкові кількості пестицидів, афлотоксини та мікробіологічну чистоту.

Відповідно до ДФУ, для нутрицевтиків визначають вміст вітамінів, мінеральних речовин, ліпідів, вуглеводів, білків. Ідентифікація БАР у складі парафармацевтиків утруднена, тому що не для всіх активних речовин наявні методики ідентифікації. Так, для дієтичних добавок, що містять більше 2-3 видів рослинної або іншої природної сировини практично неможливо встановити за допомогою існуючих методів вміст індивідуальних компонентів. Такі композиції, як правило, треба досліджувати на їх ефективність в експериментальних умовах.

Нутрицевтики у більшості випадків не потребують оцінки ефективності в експериментальних умовах. Висновки про їхню ефективність експерт може виносити на основі загальновідомих даних, з урахуванням рекомендованих доз компонентів нутрицевтиків порівняно з добовою фізіологічною нормою.

Чинні світові вимоги вимагають використовувати у пробіотиках лише безпечні штами мікроорганізмів, які мають історію безпечного застосування, не

мають негативного впливу на людину (не можуть викликати захворювання), не здатні до транслокації (переходу з ШКТ до інших органів). Особливу увагу звертають на питання антибіотикорезистентності.

Світова практика рекомендує при обрані придатних для включення до дієтичних добавок (пробіотиків) штамів мікроорганізмів, слід дотримуватися наступних рекомендацій:

1. *Штами ідентифікують за фенотипом та генотипічно*, так як пробіотичні ефекти залежать від штаму. Ідентичність важлива для зв'язку штаму з певним впливом на здоров'я, точного спостереження, епідеміологічних досліджень.

2. *Тести in vitro для виявлення потенційних пробіотиків* дозволяють додатково оцінити безпеку пробіотичних мікроорганізмів, отримати знання про штами та механізм пробіотичної дії. Однак за допомогою тестів не вдається повністю передбачити функціональність пробіотиків в організмі людини.

3. *Оцінка безпеки*. Пробіотики теоретично можуть відповідати за чотири типи побічних ефектів: системні інфекції; шкідлива метаболічна діяльність; надмірна стимуляція імунітету у схильних осіб; перенесення генів. Рекомендується враховувати аспекти стійкості до антибіотиків, метаболічні властивості (декон'югація жовчних кислот, продукція D-лактату), побічні ефекти при випробуванні на людях, епідеміологічний моніторинг несприйнятливих подій у споживачів, продукція токсинів та гемолітичний потенціал (якщо необхідно).

4. *Випробування in vivo на тваринах і людях*. Результати повинні ілюструвати переваги, такі як статистично та біологічно значуще покращення стану здоров'я; знижений ризик захворювання; швидше одужання після хвороби.

5. *Дотримуватися належного маркування*.

Ідеальний пробіотик повинний відповідати таким вимогам:

- непатогенний;
- продукує молочну кислоту;
- продукує антимікробні сполуки;

- може кріпитися до слизової кишківника;
- генетично стабільний;
- безпечний при харчовому та медичному використанні;
- чутливий до антибіотиків;
- виявляє антагонізм проти кишкових патогенів;
- виживає у ШКТ людини.

Згідно із законодавством України, реалізація харчових продуктів спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок дозволяється через мережу аптечних закладів та спеціальні відділи магазинів. Але більшість споживачів віддає перевагу придбанню дієтичних добавок та спеціальних харчових продуктів у аптеках.

Відповідно до чинного законодавства, у рекламі продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів та дієтичних добавок забороняється використовувати вислови щодо можливої лікувальної дії, втамування болю; листи подяки, визнання, поради, якщо вони пов'язані з лікуванням чи полегшенням умов перебігу захворювань, а також посилення на таку інформацію; вислови, які спричиняють чи сприяють виникненню відчуття негативного психологічного стану.

При організації зберігання ДД застосовувані вимоги належної практики зберігання. Зберігають дієтичні добавки у приміщеннях для зберігання з урахуванням фізико-хімічних властивостей окремо від іншої продукції. Кожне найменування та кожна партія (серія) повинні зберігатися на окремих місцях для зберігання (наприклад, піддонах або полицях).

Фармацевтичне консультування при відпуску дієтичних добавок

Застосування дієтичних добавок відноситься до методів альтернативної медицини, яка також включає такі медичні системи як натуропатія, гомеопатія та системи традиційної медицини (китайська, аюрведична тощо), медитації, арт-

терапію, лікування травами (фітотерапія), мануальні та тілесні практики, енергетичну медицину тощо.

На відміну від ліків, дієтичні добавки частіше застосовуються здоровими людьми для нормалізації раціону та функціонально впливу на органи та системи у фізіологічних межах. Основними причинами застосування дієтичних добавок є покращення, підтримання, збереження загального стану здоров'я або окремих органів, керування станом здоров'я (запобігання загострень тощо) та доповнення раціону. Дієтичні добавки та функціональні харчові продукти активно застосовуються у спорті, сфері контролю ваги, покращення імунітету та травлення, лікувальному харчуванні. ДД не є ліками і в стані хвороби можуть використовуватися лише як доповнення до основної терапії (наприклад, пробіотики при лікуванні антибіотиками), а також для профілактики захворювань та покращення загального стану. Часто ДД та фітопрепарати пропонуються при таких станах, як застуда, знижений настрій, легкі депресивні стани.

Під час відпуску дієтичних добавок слід керуватися загальним алгоритмом фармацевтичної опіки при відпуску безрецептурних засобів (рис. 5.6)

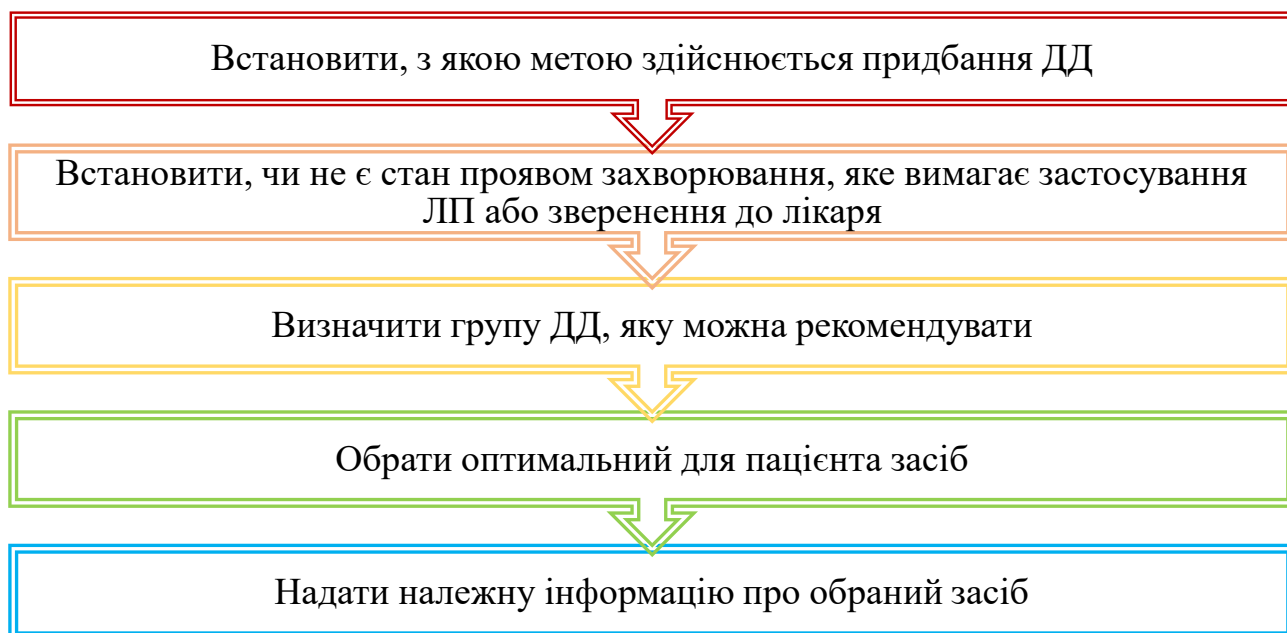


Рис. 5.6. Алгоритм фармацевтичної опіки пацієнта при відпуску ДД [джерело: власна розробка]

Не слід застосовувати дієтичні добавки без необхідності. У межах фармацевтичного консультування, за можливості, варто отримати відповіді на наступні питання:

- Чи достатній раціон харчування пацієнта?
- Який ступінь активності пацієнта?
- Який рівень глюкози в крові має пацієнт?

Також доцільним буде врахування таких факторів, як вік, стать, ІМТ пацієнта.

Медичні працівники, які рекомендують своїм пацієнтам приймати дієтичні добавки, повинні спиратися у своїх твердженнях на достовірну інформацію та клінічні дослідження.

Ключові продукти ринку дієтичних добавок включають каротиноїди, харчові волокна, жирні кислоти, пребіотики та пробіотики, вітаміни, мінерали, фітохімічні речовини, ферменти та антиоксиданти. На фармацевтичному ринку України популярністю користуються засоби, що підтримують функції органів травлення (Лактіале, Йогурт тощо), впливають на процеси тканинного обміну (комплекси вітамінів, Вітамін С, Віта-Супрадин Актив, Гематоген) або є джерелом мінеральних речовин, вітамінів.

Пробіотики в основному впливають на ШКТ. Деякі з них пригнічують ріст патогенних мікроорганізмів. Також пробіотики показали обнадійливі результати у дослідженні щодо профілактики та лікування гострої інфекційної діареї та діареї, пов'язаної з прийомом антибіотиків, некротичного ентероколіту у недоношених дітей, лікування захворювань пародонту та підтримці ремісії виразкового коліту. В експериментах пробіотики запобігали гострим респіраторним інфекціям верхніх дихальних шляхів, мали сприятливий вплив на захворювання шкіри, включаючи atopічний дерматит та акне, деякі постбіотики та парапробіотики виявляли протизапальну, імуномодулюючу, антипроліферативну, антиоксидантну та антимікробну активність.

Пробіотики, як правило, безпечні. Їх побічні ефекти зазвичай незначні та складаються з шлунково-кишкових симптомів (метеоризм). У кількох дослідженнях (головним чином тих, що включали осіб, які були важко хворі або з ослабленим імунітетом), використання пробіотиків було пов'язане з бактеріємією, фунгемією або патологічними інфекціями, які призвели до важкої хвороби. Тому пробіотики слід обережно застосовувати пацієнтам із ослабленим імунітетом та/або критично хворим, щоб запобігти новим інфекціям або погіршити поточні.

Особливою популярністю користуються *трав'яні (рослинні) добавки* у вигляді чаю, екстрактів, таблеток, капсул або порошків. Вони містять 1 або більше рослинних компонентів та виготовляються з рослин, грибів та/або водоростей або комбінації цих речовин. Частими їх складниками є зелений чай, корінь валеріани, кориця, гінкго дволопатеве, ромашка тощо. Варто пам'ятати, що жодна ЛРС, особливо у високому дозуванні, не є абсолютно безпечною, брати до уваги можливі небажані явища, взаємодії та алергічні реакції.

При застуді можуть рекомендуватися препарати цинку, ехінацей, меду, фізіологічний розчин для носа. У вітчизняній практиці рідко, а у іноземній доволі поширені препарати меду, герані, часнику. Мета-аналіз, який оцінював ефективність цинку для зменшення симптомів застуди, прийшов до висновку, що льодяники з вмістом цинку скорочують тривалість виділень з носа, закладеності носа, чхання, болю в горлі, кашлю та болю в м'язах з мінімальними побічними ефектами. Є докази, що використання гречаного меду продемонструвало покращення порівняно з плацебо щодо зменшення частоти кашлю та покращення якості сну у дітей. Ехінацея пурпурова, фізіологічний розчин для носа, екстракт герані та часник дали суперечливі результати та потребують подальших випробувань.

Для профілактики та лікування зниженого настрою та легких депресивних станів зазвичай пропонуються такі препарати, як омега-3 жирні кислоти або вітамін D, препарати звіробою та інші. Мета-аналіз надав докази того, що

звіробій може бути ефективним у лікуванні легкої та помірної депресії порівняно з плацебо; однак для підтвердження його місця в терапії необхідні добре контрольовані дослідження. Слід також зазначити, що існує кілька лікарських взаємодій із застосуванням звіробою, і необхідно ретельно оцінювати взаємодію всіх ліків, перш ніж рекомендувати використання продукту. Омега-3 жирні кислоти не мають переконливих доказів і потребують подальшої оцінки, перш ніж можна буде давати рекомендації.

У відповідності до вимог належної аптечної практики, фармацевтичний працівник зобов'язаний надати споживачу необхідну інформацію щодо правил відпуску; способів застосування; режиму дозування; терапевтичної дії; протипоказань; взаємодії з лікарськими засобами, ДД, їжею та напоями; правил зберігання. Надана інформація не повинна створювати у споживача уявлення, що дієтичні добавки замінюють ліки або мають лікувальну дію.

Слід попередити пацієнта, що у випадку виникнення будь-яких небажаних реакцій, слід негайно припинити застосування ДД та звернутися до лікаря. Основними проблемами, які можуть очікувати на пацієнта при застосуванні ДД, є отримання неякісного засобу (з вмістом незадекларованих компонентів, неналежним вмістом задекларованих, «клонів» ЛЗ тощо), взаємодії, алергічні та небажані (побічні) реакції. Відносно частими є повідомлення про небажані та алергічні реакції на рослинні компоненти ДД.

Особливу увагу слід звернути на взаємодію між ДД та ліками. Добре відомою є взаємодія між вітаміном К і антикоагулянтом варфарином. Звіробій знижує ефективність деяких протівірусних препаратів, антидепресантів, імунодепресантів, контрацептивів та інших ліків шляхом індукції активності ферментів і транспортерів, що метаболізують ксенобіотики. Повідомлялось про взаємодію препаратів часнику, які застосовуються для профілактики захворювань ЦНС, та антикоагулянтів – підвищення ризику кровотеч. Також з антикоагулянтами взаємодіють препарати гінкго, які використовують для покращення мозкового кровообігу. Взаємодія між інгібіторами протонної помпи

та абсорбцією вітаміну В12 з їжі, можуть негативно вплинути на стан харчування. Пробиотики можуть впливати на фармакокінетику препарату, впливаючи на абсорбцію ліків (рН шлунку, зміна часу проходження, вплив на слизову та транспортери тощо), склад або активність мікробіоти кишечника.

Особливі групи населення (вагітні або ті, хто годують груддю; люди похилого віку) можуть мати більший ризик розвитку побічних явищ, тому слід бути обережними, рекомендуючи нутрицевтики для цих груп населення. Також уваги потребує консультування осіб, що професійно займаються спортом. Окремі сполуки можуть бути заборонені для використання під час участі у спортивних змаганнях, змінювати та/або спотворювати результати антидопінгових тестів. Поширене серед спортсменів використання сумішей декількох дієтичних добавок також може призвести до взаємодії їх компонентів з ризиком токсичних ефектів.

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи

1. Деякі питання дерегуляції господарської діяльності [Електроний ресурс]: Постанова КМУ від 28.01.2015 р. № 42. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/367-2019-%D0%BF#Text>

2. Про затвердження Порядку віднесення харчових продуктів до категорії харчових продуктів для спеціального дієтичного споживання, функціональних харчових продуктів і дієтичних добавок та їх державної реєстрації [Електроний ресурс]: Постанова КМУ №767 від 07.08.2013 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/767-2013-%D0%BF>

3. Про основні принципи та вимоги до безпечності та якості харчових продуктів [Електроний ресурс]: Закон України № 771/97-ВР від 23.12.1997. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771/97-%D0%B2%D1%80#Text>

Основна

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

Додаткова

5. Classification of drugs and dietary supplements [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://surl.li/nmlxg>

6. Considerations for determining safety of probiotics: A USP perspective [Електронний ресурс] / A. L. Roe, M. E. Boyte, C. A. Elkins et al. // Regulatory Toxicology and Pharmacology. – 2022. – Vol. 136. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105266>

7. Dahiya D. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Fermented Foods as Potential Biotics in Nutrition Improving Health via Microbiome-Gut-Brain Axis [Електронний ресурс]/ D. Dahiya, P. S. Nigam // Fermentation. – 2022. – Vol. 8, No 7. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/fermentation8070303>

8. Exploring the potential impact of probiotic use on drug metabolism and efficacy [Електронний ресурс] / C. Purdel, A. Ungurianu, I. Adam-Dima, D. Margină // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2023. – Vol. 161. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114468>

9. Gad S. C. Dietary supplements / S. C. Gad // Encyclopedia of Toxicology (Fourth Edition). – 2024. – Vol. 3. – P. 719-725 DOI 10.1016/B978-0-12-824315-2.00628-X

10. Kieps J. Current Trends in the Production of Probiotic Formulations [Електронний ресурс] / J. Kieps, R. Dembczyński // Foods. – 2022. – Vol. 11, Is. 15. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390%2Ffoods11152330>

11. Lecture on Nutriciology. Dietary Supplements [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cnc.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2020/04/2.dietary-supplements-lecture-1.pdf>

12. Neczyk C. Use of Complementary/Alternative Medicines in Pharmacy Practice / C. Neczyk // Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy. – 2019. – P. 371-384. DOI: 0.1016/B978-0-12-812735-3.00719-6
13. Rider C. V. Chapter 8 - Dietary supplements / C. V. Rider // History of Food and Nutrition Toxicology. – 2023. – P. 157-182 DOI 10.1016/B978-0-12-821261-5.00006-4
14. Thomas P. R. Chapter 35 - Dietary supplements / P. R. Thomas, P. M. Coates, C. J. Haggans // Present Knowledge in Nutrition (Eleventh Edition). - Volume 1: Basic Nutrition and Metabolism. – Elsevier Inc., Academic Press : 2020. – P. 573-590 <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-66162-1.00035-4>
15. Vitamins & Supplements. Guide For Pharmacists [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://surl.li/nmltt>
16. Webb G. P. Food and Nutritional Analysis | Dietary supplements: A Classification and Overview of Uses and Efficacy [Електронний ресурс] / G. P. Webb // Encyclopedia of Analytical Science (Third Edition). – 2019. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409547-2.13971-X>
17. Аналіз та визначення перспектив розвитку аптечного ринку дієтичних добавок в Україні [Електронний ресурс] / М. О. Петровський, В. О. Лебединець, О. С. Ромелашвілі та ін. // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2019. – Т. 5, № 4. – Режим доступу: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.19.168>
18. Аналіз тенденцій сучасного розвитку ринку дієтичних добавок в Україні [Електронний ресурс] / А. С. Немченко, В. І. Міщенко, О. В. Вінник, В. В. Ляшенко // Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: мат. VII Міжнар. наук.-практ. Інтернет-конф. (м. Харків, 24-25 листопада 2022 р.). – Х. : Вид-во НФаУ, 2022. – Режим доступу: <https://ztl.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2022/11/zbirnyk.pdf#page=284>
19. Бриф-аналіз фармринку: підсумки квітня 2023 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/665965>

20. Введення в обіг харчових продуктів для спеціальних медичних цілей — роз'яснення Держпродспоживслужби [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://surl.li/nmlrk>

21. Дієтичні добавки у спорті: про яку небезпеку варто пам'ятати спортсменам? [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://surl.li/nejmi>

22. Дуган О. М. Перспективи розробки рекомбінантних пробіотиків / О. М. Дуган, О. І. Яловенко, А. Д. Хабленко // Proceedings of the XXXIII International Scientific and Practical Conference “Trends in the development of science in the modern world”, August 23-26, 2022, Graz, Austria. – С. 42-46.

23. Калініченко С. В. Сучасні напрямки створення та удосконалення пробіотиків [Електронний ресурс] / С. В. Калініченко, О. О. Коротких, І. Ю. Тіщенко // Український біофармацевтичний журнал. – 2016. - №1 (42). – Режим доступу: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/8824/1/04-10.pdf>

24. Ковальова А. Р. Сучасні дієтичні добавки / А. Р. Ковальова // Гостинність і туризм майбутнього: наукові та практичні горизонти: збірник тез доповідей I-ої міжнародної науково-практичної конференції (17-18 травня 2022 р.). – Київ: НУБіП України, 2022. – С. 110-111

25. МОЗ: Запровадження нотифікації дієтичних добавок - це не лише наближення до ЄС, але й врегулювання ринку таких продуктів [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://surl.li/ngjns>

26. Останіна Н. В. Реєстрація дієтичних добавок в Україні / Н. В. Останіна, Н. М. Очеретяна, О. М. Кузнецова // Фармацевтичний журнал. - 2013. - № 2. - С. 96-104.

27. Пробіотики | Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/944/probiotiki>

28. Хижняк О. С. Біотехнологічні аспекти створення препаратів на основі пробіотиків / О. С. Хижняк, Ю. М. Краснопольський // Вістник НТУ «ХП». Серія «Нові рішення у сучасних технологіях». – Харків: НТУ, «ХП». - 2012. – № 44 (950). – С. 72-78.

