

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМХІМІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

**ФАРМАЦЕВТИЧНА  
ТЕХНОЛОГІЯ**  
НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК  
для семінарських занять  
магістрів зі спеціальності «Загальна фармація»  
частина I

Запоріжжя  
2016

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» I частина для семінарських занять магістрів зі спеціальності «Загальна фармація» склали співробітники кафедри фармакогнозії, фармхімії і технології ліків: ст. викл. Смойловська Г. П., ас. Нагорна Н. А., доц. Андрєєва Г. Т., проф. Мазулін О.В.

Рецензенти:

завідувач кафедри технології ліків,  
професор, д.фарм.н.

Гладишев В.В.

професор кафедри клінічної фармації,  
фармакотерапії та УЕФ,  
д.фарм.н., доцент

І. В. Бушуєва

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» I частина розглянутий та затверджений:

на засіданні кафедри фармакогнозії, фармхімії і технології ліків  
(протокол № 18 від 26.04.2016 р.)

цикловою методичною комісією з фармацевтичних дисциплін  
(протокол № 9 від 09.09.2016 р.)

Центральною методичною радою ЗДМУ  
(протокол № 1 від 29.09.2016 р.)

## ЗМІСТ

Вступ	4
Перелік скорочень	5
Тема 1. Сучасний стан та перспективи виробництва вітчизняних лікарських препаратів	7
Тема 2. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики GPP	28
Тема 3. Впровадження стандартів GMP у сучасне виробництво. Належна практика зберігання фармацевтичної продукції (GSP)	39
Тема 4. Біофармація – теоретична основа виробництва і раціонального застосування лікарських препаратів	54
Тема 5. Фармакоекономіка як сучасна наука	68
Тема 6. Врахування взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві) та зберіганні	90
Перелік літературних джерел	100

## ВСТУП

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» для семінарських занять І частина для провізорів магістрів зі спеціальності «Загальна фармація» розроблено згідно з планом та програмою підготовки магістрів фармації зі спеціальності «Загальна фармація» у ЗДМУ, робочим навчальним планом магістратури зі спеціальності «Загальна фармація» та робочою програмою «Фармацевтична технологія».

У сучасних умовах сфера діяльності провізора інакша у зв'язку зі зміною структури фармацевтичного ринку, збільшенням кількості оригінальних і відтворених лікарських препаратів, великої кількості лікарських препаратів-синонімів, що утруднюють їх ефективне використання, введенням в дію стандартів GPP, GMP, GSP та ін.

Фармацевтична технологія для магістрів потребує більш детального розглядання питань з біофармації та взаємодії лікарських речовин з врахуванням вимог Державної фармакопеї України, що відображає сучасний стан фармації в Україні і світі.

Навчальний посібник для семінарських занять дисципліни «Фармацевтична технологія» надає знання провізорам магістрам з питань щодо нових технологій виробництва вітчизняних лікарських препаратів, поняття про міжнародні і регіональні стандарти якості виробництва ліків, фармацевтичних факторів та їх вплив на біологічну доступність ліків, вплив фармакоеконіміки у сучасному розвитку фармацевтичної галузі.

Під час роботи з матеріалом провізори магістри поглиблюють знання з предмету, що сприяє підвищенню їх творчої активності у засвоєнні нового матеріалу.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» розроблено з використанням нових наказів, настанов та стандартів, а також Державної фармакопеї України другого видання та згідно навчального плану та робочої програми дисципліни.

## Перелік скорочень

АТ	– акціонерне товариство
АНД	– аналітична нормативна документація
ВАТ	– відкрите акціонерне товариство
ВО	– виробниче об'єднання
ВМС	– високомолекулярні сполуки
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГНД	– галузевий нормативний документ
ГП	– готова продукція
ДМСО	– диметилсульфоксид
ДСТУ	– Державний стандарт України
ДФУ	– Державна Фармакопея України
ЗАТ	– закрите акціонерне товариство
ЗСЖ	– здоровий спосіб життя
КМУ	– Кабінет міністрів України
ЛЗ	– лікарський засіб
ЛР	– лікарська речовина
ЛП	– лікарський препарат
ЛФ	– лікарська форма
МОЗУ	– Міністерство охорони здоров'я України
МНН	– міжнародна непатентована назва
МТФЕД	– міжнародне товариство фармакоеконічних досліджень
МФФ	– міжнародна фармацевтична федерація
МЦ	– метилцелюлоза
НАП	– належна аптечна практика
НВП	– належна виробнича практика
(GMP)	
НВЦ	– науково-виробничий центр
НД	– нормативна документація
НТД	– нормативно-технічна документація
ПАР	– поверхнево активна речовина
ПАТ	– публічне акціонерне товариство

ПДВ	– податок на додану вартість
ППК	– паспорт письмового контролю
ПрАТ	– приватне акціонерне товариство
ТОВ	– товариство
ТРД	– терапевтична разова доза
ТР	– технологічний регламент
ТУ	– технічні умови
ТхР	– технічний регламент
ФА	– фармакоекономічний аналіз
ФК	– фармацевтичний концерн
ФФ	– фармацевтична фабрика
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт

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

### **Дидактичні цілі та мотивація заняття:**

Визначити сучасний рівень розвитку фармацевтичної промисловості в Україні та світі та прогноз її подальшого розвитку. Запровадження новітніх технологічних процесів при виготовленні ліків у аптечному та промисловому виробництві. Сформувати у магістрів уяву про номенклатуру оригінальних та генеричних лікарських засобів.

**Форма та тривалість заняття:** семінарське (4 години)

### **Питання для контролю знань**

1. Аналіз ринку ліків України.
2. Перспективи виробництва вітчизняних лікарських засобів.
3. Прогноз розвитку лікарських форм.
4. Оригінальні та генеричні ліки.
5. Аптечна заготовка.

### **Інформаційний матеріал**

#### *Аналіз ринку ліків України.*

На сучасному етапі розвитку фармацевтичний ринок України є другим за обсягами серед країн СНД після Росії. Український ринок включає виробництво лікарських засобів і виробів медичного призначення, оптовий і роздрібний продаж продукції через аптечні мережі, зберігання, дистрибуцію, експорт та імпорт продукції.

В Україні зареєстровано близько 14 тис. лікарських засобів, що охоплюють усі фармакологічні групи. У тому числі близько 4 тис. вітчизняного виробництва та 10 тис. іноземного виробництва.

У загальному обсязі продажів фармацевтичної продукції в Україні на лікарські засоби традиційно припадає близько 65%, на вироби медичного призначення – близько 30%, решта – на косметичну продукцію.

Український ринок лікарських засобів сформований госпітальним і роздрібним сегментами. Роздрібний сегмент представлений, насамперед, аптечними мережами. На госпітальний сегмент ринку припадає не більше 10% від загального обсягу продажів в Україні. Особливістю госпітального сегменту є залежність від виконання державних цільових програм розвитку та підтримки системи охорони здоров'я.

На сьогодні система охорони здоров'я України характеризується вкрай низьким рівнем державного забезпечення населення лікарськими засобами. Якщо у розвинутих європейських країнах частка державного забезпечення становить 60-80%, то в Україні лише 10-15%.

Український фармацевтичний ринок в більшості залишається імпортозалежним. Основними імпортерами залишаються такі країни, як: Німеччина, Індія, Франція, Угорщина, Італія, Словенія та інші країни. Основними іноземними компаніями-виробниками є: «Berlin-Chemie/Menarini Group» (Німеччина), «KRKA» (Словенія), «Sanofi-aventis» (Франція) «Gedeon Richter» (Угорщина), «Sandoz» (Швейцарія).

На сьогодні промислове виробництво фармацевтичної продукції в Україні здійснюють близько 120 підприємств. Найбільшими українськими виробниками фармацевтичної продукції є: ПАТ «Фармак», «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Корпорація «Артеріум» («Київмедпрепарат», «Галичфарм»), Корпорація «Стірол», «Дарниця», «Здоров'я», «Лекхім» тощо. На частку п'яти основних компаній-виробників припадає більше 50% виробленої у країні продукції.

Протягом останніх років українські підприємства-виробники фармацевтичної продукції поступово продовжували нарощувати обсяги експортних поставок (Узбекистан, Росія, Казахстан, Білорусь, Азербайджан). Концентрація експорту фармацевтичної продукції українського виробництва до країн СНД пов'язана з дією жорсткої системи контролю якості продукції на європейських ринках, також з необхідністю наявності у виробників відповідних GMP сертифікатів.



Найбільшими українськими виробниками, які експортують свою продукцію є: ПАТ «Фармак», Корпорація «Артеріум», Корпорація «Здоров'я», ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Фармацевтична компанія «Дарниця».

Структура сировинної бази українських підприємств-виробників залишається залежною від імпорتنих поставок основної сировини та матеріалів. При цьому, сировина та матеріали українського виробництва представлені насамперед допоміжними матеріалами.

З основних тенденцій розвитку фармацевтичного ринку України необхідно також відзначити збільшення українськими підприємствами частки у структурі виробництва лікарських засобів, які відносяться до групи препаратів з більшою доданою вартістю (у т.ч. препарати - дженерики).

Згідно з Постановою КМУ від 08.08.2012 р. № 793 фармацевтичні препарати не можуть бути імпортовані в Україну без підтвердження відповідності умов їх виробництва вимогам належної виробничої практики (GMP).

Наказом МОЗУ від 27.12.2012 за №1130 було затверджено Порядок проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP. Порядок було розроблено у рамках дії Закону України «Про лікарські засоби», а також з урахуванням вимог директив Європейського Парламенту та Ради Європейського Союзу.

Сьогодні, на фоні нестабільності на зовнішніх фінансових ринках, ряд провідних українських банків суттєво скорочує обсяги кредитування корпоративного та реального секторів економіки. Крім того, до основних ризиків, які у короткостроковий період можуть обмежувати розвиток українських підприємств-виробників, слід віднести: посилення конкуренції з боку іноземних компаній; подальше зростання собівартості, здорожчення виробничого процесу у цілому; необхідність здійснення значних капіталовкладень; збільшення податкового навантаження, проблеми, пов'язані зі своєчасним відшкодуванням ПДВ тощо.

### *Перспективи виробництва вітчизняних лікарських засобів.*

На зміни у фармацевтичній галузі України значно впливають світові тенденції. Ці зміни перш за все стосуються державного контролю за виробництвом, реалізацією, рекламою фармацевтичної продукції та якістю лікарських препаратів і виробів медичного призначення у процесі їх виробництва та ввезення на територію України, підвищення конкурентоспроможності фармацевтичної продукції та проведення раціональної фармацевтичної політики.

Сьогодні вітчизняні фармацевтичні компанії, прагнучи посилити власні позиції на ринку, використовують маркетингові методики західних партнерів та здійснюють виробництво нових лікарських засобів шляхом формування міжнародних партнерських відносин із зарубіжними компаніями.

Поширеним явищем є укладання домовленостей щодо спільного просування продуктів і використання збутових мереж з метою реалізації великих наукових проєктів. Так, завдяки ефективним партнерським відносинам таких підприємств, як ПАТ «Фармак», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» з провідними європейськими інжиніринговими компаніями «RT» (Австрія), «FAVEA» (Чехія), «BLOCK» (Чехія), «BOCGARD» (Франція), вдалося реалізувати збалансований стратегічний розвиток і активне впровадження нових виробничих потужностей в інфраструктуру власних фірм.

На сьогоднішній день в Україні мають ліцензію на виробництво лікарських засобів в промислових умовах 116 суб'єктів господарювання. У групі провідних вітчизняних виробників лікарських засобів (щомісячний випуск понад 1 млн USD) знаходяться ЗАТ «ФФ «Дарниця», Корпорація «Артеріум», ТОВ «Київмедпрепарат» і АТ «Галичфарм», ТОВ ФК «Здоров'я», ЗАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», ВАТ «Фармак». Кожний із цих гігантів фарміндустрії займає близько 10% ринку вітчизняних лікарських засобів. Далі йде група більш ніж з трьох десятків підприємств, продукція кожного з них займає від 1% до кількох.

Зазначений асортимент ліків характеризується різноманітністю лікарських форм. 77,44 % складають форми для ентерального застосування (таблетки, капсули, каплетти, суспензії, порошки, сиропи, краплі, гранули, ледяники), із яких найбільша частина - таблетки. 11,73 % припадає на препарати для ін'єкцій (розчини, порошки), 4,18 % — на ректальні форми (супозиторії, капсули), 6,65% - на препарати для місцевої дії (мазі, креми, гелі, очні краплі).

Відсутність стимулювання вітчизняних виробників ліків до розробки та впровадження нових оригінальних препаратів та нарощування експортного потенціалу.

В Україні виробництво високотехнологічної фармацевтичної продукції не розвинуте, потреби в оригінальних лікарських засобах забезпечуються переважно за рахунок імпорту.

Існують перспективи у створенні в Україні повного технологічного циклу виробництва імунопрофілактичних препаратів з використанням субстанцій, розроблених вітчизняними вченими.

#### *Прогноз розвитку лікарських форм.*

Протягом становлення фармацевтичної технології еволюціонували лікарські форми, що зумовлено прогресом наукових знань. При цьому одні зникали, інші удосконалювалися, з'являлися нові лікарські форми. Практично вдосконалення лікарських форм відбувалося за рахунок розширення асортименту лікарських та допоміжних речовин, інтенсифікації технологічних процесів їх одержання, поліпшення їх товарних властивостей.

Перспективними є лікарські форми з модифікованим вивільненням, що характеризуються зміною механізму і характеру вивільнення ЛР, призначені для різних шляхів введення, включаючи пероральний, парентеральний, імплантаційний, трансдермальний, інгаляційний і ін.

Відомі такі методи модифікації вивільнення і доставки ЛР:

- фізичні (використання допоміжних речовин, що змінюють розчинність, всмоктування, розподіл або елімінацію; використання фізичних сил - дифузія, осмос, гідродинаміка, аеродинаміка, електромеханічні, магнітні, ультразвук і т. п.) ;

- хімічні (утворення солей, комплексів, додавання або заміна функціональних хімічних груп в молекулу лікарської речовини, кон'югація з речовиною-носієм);

- технологічні - виробництво нанорозмірних готових лікарських форм (створення матриць, одношарових або багатшарових оболонки, резервуарів, мікросфер, ліпосом, наночастинок; мікрогранулювання і мікрокапсулювання; об'єднання часток лікарської речовини з різною швидкістю вивільнення; іммобілізація, адсорбція, дисперсія в матриксу або на носіях; створення лікарських терапевтичних систем і т. п.);

- застосування таргетних (спрямованих) інноваційних препаратів, що забезпечують нанорозмірний вплив на біомішені, що призводить до поліпшеного терапевтичного ефекту.

До найбільш перспективних систем для введення ЛР слід віднести: системи з регульованим вивільненням ЛР (на основі біоруйнівних полімерів, лабіринтних пристроїв, систем введення ЛР крізь слизові мембрани, осмотичних пристроїв, рідких систем з регульованим вивільненням); магнітні системи (імплантовані пристрої і біосумісні мікросфери); насоси, що імплантуються; системи введення ЛР через дихальні шляхи; ліпосомальні системи.

Існує кілька підходів до класифікації лікарських форм з модифікується вивільненням:

за технологією створення,

за механізмом і кінетики вивільнення,

за характеристикою носія, що використовується;

за терапевтичною дією.

За технологією створення лікарських форм з модифікується вивільненням виділяють 3 типи:

1) монолітні (матриксних) системи;

2) резервуарні (мембранні) системи;

3) насосні (осмотичні) системи.

За механізмом вивільнення лікарської речовини розрізняють системи, контрольовані дифузійною, осмотичними або магнітними силами. Лікарська речовина може вивільнятися з ЛФ за допомогою

дифузії в розчинних системах або через нерозчинну оболонку (для резервуарних типів), або нерозчинний матрикс (для монолітних типів) після їх активації під дією рідини (набухання або біодеградації).

Основу монолітної системи становить матрикс (матрична або сітчаста структура), який може характеризуватися різними фізико-хімічними властивостями, бути розчинним або нерозчинним. Матриці можуть набухати і повільно розчинятися або зберігати свою геометричну форму протягом всього перебування в організмі і виводитися в незмінному вигляді. В останньому випадку вивільнення лікарської речовини відбувається шляхом вимивання, при цьому швидкість його вивільнення не залежить ні від змісту ферментів, ні від величини рН і залишається досить постійною в міру проходження таблетки через шлунково-кишковий тракт (ШКТ).

Резервуарні системи складаються з двох частин: оболонки (мембрани), яка утворює резервуар, і ядра, в якому знаходиться лікарська речовина. Вивільнення активних компонентів забезпечується властивостями оболонки. Механізмами вивільнення є дифузія через пори мембрани, що утворюються після її набрякання або біодеградації. Якщо її товщина не змінюється, то процес вивільнення описується кінетикою нульового порядку протягом 80% часу, якщо ж в результаті біодеградації оболонки товщина її зменшується, то швидкість вивільнення з часом буде збільшуватися. Властивостями оболонки досягаються різні ефекти: уповільнене вивільнення (у т. ч. з системою множинних пеллет), відстрочене вивільнення, цілеспрямоване вивільнення (кишковорозчинні оболонки), а також за допомогою багат шарових оболонок - переривчасте (пульсуюче) вивільнення речовини. У резервуарних системах лікарські речовини можуть перебувати у вигляді множинних мікрочастинок (пелет), які розміщені в матриксі або капсулі, така система отримала назву спансули.

Осмотичні системи доставки і вивільнення ЛР призначені для досягнення кінетики нульового порядку протягом обмеженого часу абсорбції у ШКТ. Існує два типи осмотичних систем доставки ЛЗ:

генеричний осмотичний насос і елементарний осмотичний насос. Генерична осмотическая система являє собою пристрій з внутрішнім резервуаром, що містить розчин або суспензію лікарської речовини і оточеним непроникною оболонкою, і зовнішнім резервуаром, що містить осмотична речовина і оточеним напівпрониклою оболонкою. Дія такої системи програмується за допомогою моделювання площі поверхні резервуара з осмотичним речовиною, властивостями осмотичного речовини, товщиною напівпрониклої мембрани, коефіцієнтом проникності для рідини, осмотичного тиску в системі, концентрації ЛР, що дозволяє досягати кінетики вивільнення нульового порядку практично для будь-якого засобу. Генерична осмотическая система використовується для імплантаційних лікарських форм. Тривалість дії генеричною осмотичної системи може значно відрізнятись і становити від декількох годин до декількох місяців (для тих що імплантуються). Елементарний осмотичний насос використовується для пероральних форм, вони мають форму звичайних таблеток або капсул, тривалість їх дії обмежена часом транзиту по ШКТ (технологія OROS). Осмотичні системи можуть використовуватися не тільки для контрольованого вивільнення, але і для пульсуючого або відстроченого вивільнення.

ЛФ з модифікованим вивільненням розрізняються за ступенем управління процесом вивільнення (контрольоване вивільнення, пролонгована або уповільнене вивільнення), кінетики вивільнення (безперервне, переривчасте, відстрочене, пульсуюче або тригерні) і модифікації терапевтичного ефекту (часу настання, тривалості, вираженості).

Не втрачають своєї актуальності дослідження, спрямовані на пошук нових активних і допоміжних речовин.

Серед лікарських форм прогнозують переважання «плаваючих» таблеток або капсул, які дозволять подовжити час перебування ЛР в організмі, а також таблеток для жування, липких гумоподібних ЛП, трансдермальних форм.

Тенденцією, яка найбільше вплине на розвиток фармацевтичної індустрії у середньостроковій перспективі, є розширення використання біотехнологічних розробок у створенні нових ЛП. У світі спостерігається стрімке зростання кількості біотехнологічних компаній, фокусом досліджень яких є саме галузь фармакології.

На стику традиційної фармакології і біотехнології виникає нова галузь – фармакогеноміка. Її мета – створення персоналізованих ЛП, «найбільш ефективних ліків для цього пацієнта зараз».

При створенні ЛФ і систем прогнозується тенденція до індивідуалізації режиму дозування ЛР при вибірковості дії на патологічно змінену ділянку організму. При цьому зростає роль наукових досліджувань в опрацюванні технології ЛР, методів вибору допоміжних речовин, присутність яких у лікарських формах забезпечить максимальне виявлення фармакологічної дії ЛР.

У вік науково-технічного прогресу не лише широкий асортимент ЛР, але й різноманіття ЛФ дозволить з успіхом лікувати пацієнтів з різними захворюваннями.

#### *Оригінальні та генеричні препарати*

У зв'язку з динамічним розвитком фармацевтичного ринку дедалі частіше постає питання щодо оригінальних і генеричних препаратів, їхніх спільних рис і відмінностей.

Оригінальним називається раніше невідомий, тобто вперше створений та випущений на фармацевтичний ринок фірмою-розробником або патентовласником лікарський препарат, який пройшов повний цикл доклінічних і клінічних випробувань та має патентний захист активних компонентів на певний період часу. У різних державах строк, протягом якого інші виробники не мають права випускати препарати, що містять ці компоненти, зазвичай становить від 12 до 20 років.

Процес розробки та впровадження нового лікарського препарату потребує участі багатьох висококваліфікованих спеціалістів, великих коштів (0,5-1 млн доларів і більше) і часу (від 5-6 до 10 і більше років).

Першим етапом є пошук та отримання нових речовин (синтезованих або виділених із природних джерел) або їх комбінацій. У сучасних умовах особливе значення має цілеспрямований синтез біологічно активних речовин, використання комп'ютерного прогнозування видів їхньої фармакологічної активності.

Далі виконується комплекс доклінічних досліджень, які мають відповідати вимогам належної лабораторної практики та починаються з фармакологічного скринінгу на тваринах та/або культурах тканин, клітин, що дає змогу виявити сполуки-лідери; визначення їх гострої токсичності; фармацевтичних досліджень фізико-хімічних властивостей.

Наступний етап доклінічного вивчення передбачає з'ясування специфічної фармакологічної дії на різних моделях захворювань у лабораторних тварин двох-трьох видів порівняно з відомими лікарськими препаратами; поглиблені токсикологічні дослідження (гострої токсичності для різних видів тварин; хронічної токсичності, зокрема загальної та специфічної – мутагенності, канцеро- та тератогенності, ембріо- та фетотоксичності, алергійних властивостей); фармакокінетичні дослідження; створення прийнятної лікарської форми, нормативно-технічної документації.

Якщо результати доклінічних досліджень, на етапі яких майбутні ліки мають назву «фармакологічних препаратів», переконують у нешкідливості та ефективності потенційного лікарського засобу в експериментальних тварин, результати передаються у Державний експертний центр МОЗ України (в інших країнах – у відповідні компетентні органи) для вирішення питання щодо проведення клінічних випробувань. Вони необхідні з огляду на те, що є суттєві міжвидові відмінності чутливості до ліків тварин і людини, а це потребує обґрунтованого клінічного висновку про ефективність, безпечність і переваги нового препарату над аналогами. Клінічні випробування проводяться з дозволу МОЗ за принципами належної клінічної практики на підставі інформованої згоди пацієнтів і проходять 4 фази. За результатами 3-ї фази (розширених клінічних випробувань) у разі високої ефективності та відсутності серйозних



побічних реакцій приймається рішення щодо дозволу застосування нового лікарського препарату. Якщо його зареєстровано й він з'явився на полицях аптек, настає 4-та фаза, яка передбачає дослідження щодо розширення показань, удосконалення режимів дозування й схем лікування, а також уважне спостереження в рамках системи фармаконагляду за побічними реакціями за умов повсякденного клінічного використання.

Препарат має затверджену при реєстрації міжнародну непатентовану назву (МНН) і торгову (фірмову) назву, під якою його випускає виробник.

Таким чином, створення та впровадження оригінального препарату потребує значних витрат. Вони віддзеркалюються у ціні оригінального препарату, яка зазвичай вища, ніж у генеричних препаратів.

Генериком (дженериком) називається непатентований лікарський препарат, який є відтворенням оригінального препарату, на діючі речовини якого збіг термін патентного захисту. Генерики повинні мати доведену терапевтичну взаємозамінність із оригінальним препаратом аналогічного складу. Вони впроваджуються на основі реєстраційного досьє скороченого обсягу та даних щодо біоеквівалентності.

Необхідно відрізнити препарати-генерики та препарати-копії. Копіями називають ліки, термін патентного захисту яких ще не збіг, але вони наявні на фармацевтичному ринку держав, у яких немає належного патентного захисту хімічних сполук і, відповідно, субстанцій лікарських препаратів. Такі «піратські» копії завдають збитків розробнику оригінального препарату.

Вживається термін «брендований генерик»: так позначаються генеричні препарати, прибуток від продажу яких перевищує 1 млн доларів на рік.

Центральним питанням проблеми порівняння генериків із оригінальним препаратом є гарантована взаємозамінність. Вона, у свою чергу, базується на еквівалентності.

Є 3 типи еквівалентності, які тісно пов'язані одна з одною: фармацевтична, фармакокінетична та фармакотерапевтична.

Фармацевтична еквівалентність означає, що в одиниці дозування лікарської форми (1 таблетці, капсулі, драже та ін.) міститься однакова доза одного й того самого фармакологічно-активного інгредієнту.

Фармакокінетична еквівалентність (біоеквівалентність), або ступінь схожості за фармакокінетичними параметрами фармацевтично еквівалентного препарату з референтним, означає, що оригінальний препарат і генерик однаково швидко створюють у тканинах організму аналогічні концентрації діючих речовин. Біоеквівалентність із референтним препаратом необхідна для прояву достатньої фармакологічної активності та є обов'язковою умовою реєстрації генерика. Відсутність біоеквівалентності може бути пов'язана з відмінностями складу та структури субстанцій, з яких виготовляються порівнювані препарати (домішки, неоднакова кристалічна форма, ізомерія тощо), а також з відмінностями складу допоміжних речовин і технології виробництва препаратів. Вплив цих чинників на фармакокінетичні параметри та ефективність препарату вивчає біофармація.

Клінічна еквівалентність визначається однаковою терапевтичною ефективністю та переносимістю порівнюваних препаратів. Іноді трапляються ситуації, коли генерики не є терапевтично еквівалентними оригінальному препарату.

Обрання методу оцінки еквівалентності для конкретного лікарського препарату здійснюється на основі виду лікарської форми та біофармацевтичної характеристики діючої речовини (розчинність і ступінь проникнення). На сьогодні наявна тенденція до заміни досліджень фармакокінетики *in vivo* на добровольцях випробовуваннями *in vitro* (тести розчинення, проникнення через моношар культури клітин або кишкової перфузії *in situ*) за процедурою «біовейвер».

Зазначено, що в Євросоюзі та США є негативне ставлення до фармакокінетичної еквівалентності як єдиного методу підтвердження

взаємозамінності лікарських препаратів. На практиці нерідко виникають проблеми, що стосуються еквівалентності. Так, фармакологічно активний інгредієнт, який забезпечує ефект, може вводитися до складу препаратів у вигляді кислот, основ, різних солей або ефірів, що має назву «проста хімічна модифікація». Особливо часто трапляється використання фармакологічно-активної сполуки – слабкої кислоти або основи – у вигляді кількох солей. Наприклад, метопролол може бути введеним до складу лікарських форм у вигляді сукцинату (препарати «Азопрол ретард», «Беталок ЗОК»), тартрату (препарати «Вазокардин», «Корвітол»), а також фумарату. На ранніх етапах розвитку фармацевтичного виробництва такі відмінності складу препаратів не брали до уваги, виходячи з повної ідентичності активного катіону або аніону. Однак така заміна впливає на фізико-хімічні властивості речовини, може змінювати час розпаду лікарської форми та розчинність активної субстанції і, таким чином, визначати біодоступність при пероральному введенні. Крім того, різні солі можуть відрізнятися за гігроскопічністю, термічною стабільністю і шляхами перетворення. Так, заміна третбутиламінової солі периндоприлу на периндоприлу аргінін (у складі препарату «Престаріум») дала змогу збільшити стабільність складу лікарської форми, а отже – подовжити термін зберігання. До того ж, можливі додаткові фармакологічні ефекти катіону або аніону, який вважають неактивним. Наприклад, у метопрололу сукцинату очікували вищу ефективність проти метопрололу тартрату, пов'язану з відомою протигіпоксичною активністю сукцинат-аніону (хоча переваги метопрололу сукцинату порівняно з метопрололу тартратом підтвердилися не в усіх клінічних дослідженнях).

Законодавство ЄС вимагає поглиблених досліджень генеричного лікарського засобу, якщо виробник замінює активну субстанцію її сіллю/ефіром або комплексом/похідним.

Вважають, що біоеквівалентність препаратів для перорального вживання, які містять різні солі однакової активної речовини, не є достатнім доказом терапевтичної еквівалентності та взаємозамінюваності.

Еналаприлу малеат має дві поліморфні модифікації. Кристалічний склад субстанції залежить від технології синтезу, тому між генеричними препаратами можуть бути відмінності. У свою чергу, однорідність кристалічного складу визначає стабільність субстанції при зберіганні. Більше того, еналаприлу малеат є лабільною речовиною, що може зазнавати гідролізу, рацемізації, циклізації з утворенням неактивних продуктів, а за впливу світла на цю речовину відбувається фотоліз. Це підвищує вимоги до упаковки препарату, недостатній захист субстанції від дії світла та інших чинників може зумовлювати меншу ефективність генеричних препаратів.

Велике значення для еквівалентності препаратів має явище оптичної ізомерії. Більшість фармакологічно-активних речовин є органічними сполуками, що містять асиметричні або хіральні атоми вуглецю. Такі сполуки існують у вигляді декількох оптичних ізомерів із однаковим складом атомів, однак із їх різним розташуванням у просторі, так що ці ізомери неможливо сумістити між собою. За традиційними технологіями одержують суміш ізомерів фармакологічно активних речовин. Оскільки оптичні ізомери не відрізняються за хімічними та фізичними властивостями (окрім напряму обертання площини поляризованого світла), склад суміші неможливо встановити традиційними методами фармацевтичного аналізу. Однак розбіжності просторової будови в таких молекул неминуче впливають на фармакологічну активність, адже взаємодія лікарського засобу з його мішенями (рецепторами, ферментами, іонними каналами тощо) визначається відповідністю його просторової структури цим мішеням. Крім того, можливі й відмінності фармакокінетики оптичних ізомерів. Тому на сьогодні все більше препаратів одержують у вигляді певного оптичного ізомеру, вдаючись до інноваційних технологій. Це позитивно позначається на ефективності та безпечності лікарських засобів. Так, S-ізомер амлодипіну виявляє терапевтичну дію в дозі, вдвічі меншій за дозу суміші ізомерів (2,5 мг замість 5 мг). Більше того, таке розділення дало змогу позбутися специфічного побічного ефекту –

розвитку набряків нижніх кінцівок через порушення постурального вазоконстрикторного рефлексу – у більшості пацієнтів. Визначення ізомерного складу субстанції та її метаболітів не висувається як вимога при реєстрації препаратів, інформація щодо такого складу може не наводитися в інструкціях на лікарські засоби.

І, зрештою, є інформація щодо невідповідності ефективних доз оригінального та генеричних препаратів у клініці. Так, порівнюючи 5 генериків еналаприлу, дійшли висновку, що у хворих на артеріальну гіпертензію I-II ст. ефективна доза оригінального препарату («Ренітек») становила 12 мг на добу, тим часом як одного з генеричних препаратів («Енам») – 37 мг на добу.

Генерик може відрізнитися від оригінального препарату за якісним і кількісним вмістом допоміжних речовин, особливостями технології виробництва. Виробник генериків не може використовувати торгову назву оригінального препарату – тільки МНН або нову, власну торгову назву, складовою якої може бути назва фірми-виробника (в останньому випадку генерик називається «парасольковим»). Сукупність торгових назв оригінального препарату та його генериків являють собою синоніми («Норваск», «Нормодипін», «Стамло», «Амло Сандоз»). Сукупність таких синонімічних препаратів інколи називають «багатоджерельними» або «доступними з різних джерел». В окремих випадках кількість таких препаратів, одночасно наявних на фармацевтичному ринку країни, може сягати кількох десятків, що закономірно створює труднощі як для лікарів і спеціалістів фармації, так і для пацієнтів. Синоніми не можна плутати з аналогами, під якими розуміють лікарські препарати з однієї фармакологічної групи, що мають різні діючі речовини та зумовлені цим певні відмінності фармакологічних властивостей (дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів амлодипін, ніфедипін, лацидипін, ісрадипін).

Впровадження генериків у виробництво та медичну практику не потребує таких великих витрат, як оригінального препарату, тому що немає необхідності у великій кількості складних експериментальних і клінічних досліджень на всіх етапах виведення генеричного

препарату на ринок. Тому генерики зазвичай значно дешевші за оригінальний препарат.

### *Аптечна заготовка*

Основними відмінностями ЛЗ аптечного виготовлення від ЛЗ промислового виробництва є: об'єм виготовлення, нетривалий термін придатності, різноманітний склад прописів, проведення розрахунків безпосередньо перед виготовленням, використання експрес-методів контролю якості та ін.

У зв'язку з чим проблемами стандартизації та виготовлення ЛЗ аптечного виготовлення є: відмінність стандартів у різних країнах, необхідність мінімізації ризиків для пацієнта, різниця у якості одного і того самого пропису у різних аптеках, прогнозованість результату лікування, періодичний перегляд стандартів виготовлення та контролю якості, удосконалення системи відклику ЛЗ неналежної якості.

Аптечна заготовка – продукт, що виготовляють та зберігають в аптеці та доступний для відпуску. офіційний пропис – добре відомий пропис на ЛЗ, що виготовляють в умовах аптеки відповідно до пропису, який затверджено Державною Фармакопеею, та відпускають пацієнту за запитом (рецептом). Таким чином, поняття ЛЗ аптечного виготовлення узагальнює всі ЛЗ, що виготовляють в аптеці, як екстемпоральні, так і про запас.

Аптечна заготовка (внутрішньоаптечна заготовка) - заздалегідь приготовлені і готові до відпуску ЛП у вигляді порошків, мікстур, розчинів для зовнішнього застосування, мазей, очних крапель, ін'єкційних розчинів, а також концентровані розчини (концентрати) для бюреткової системи та напівфабрикати.

Існують дозовані види аптечної заготовки (мікстури, розчини для зовнішнього застосування, очні краплі, основа для очних мазей - вазелін із ланоліном безводним 9:1) та недозований - концентровані розчини для бюреткової установки, тритурації для приготування порошків, напівфабрикати - суміші 2 або 3 порошкоподібних речовин, мазеві концентрати, основи для дерматологічних мазей - вазелін з ланоліном водним порівну. Їх використовують з метою

пришвидшення приготування і відпуску з аптеки різних лікарських форм, підвищення їх якості та культури обслуговування населення.

Організацією приготування цих видів продукції в аптеці займається відділ запасів, а готує їх безпосередньо провізор, який спеціалізується на приготуванні внутрішньоаптечних заготовок в окремій кімнаті з дотриманням асептичних умов і використанням стерильних допоміжних матеріалів, посуду та свіжоперегнаної води очищеної.

Номенклатура концентратів, напівфабрикатів та внутрішньоаптечної заготовки ЛП, які виготовляються в аптеці, повинна затверджуватися аптечним управлінням або ВО «Фармація» після узгодження з контрольно-аналітичною лабораторією та доводитися до відома всіх аптек.

Номенклатура різних видів аптечної заготовки визначається обсягом роботи аптеки та специфікою її екстемпоральної рецептури. Готові до відпуску (розфасовані) ЛП готуються за часто повторюваними прописами з сумісними ЛР відповідно до загальних правил технології ліків. Концентровані розчини та напівфабрикати готують у такій кількості, яка може бути використана протягом встановлених наказом МОЗ України строків придатності.

### **Ситуаційні задачі для самостійного розв'язання**

1. Провізор міжлікарняної аптеки доручив фармацевту приготувати 1000 мл 20% розчин натрію броміду для бюреточної системи. Фармацевт відмірив 1000 мл свіжоперегнаної очищеної води та розчинив 200,0 г натрію броміду, залив до бюреточної системи. Дайте критичну оцінку діям фармацевта. Опишіть вірну технологію приготування аптечної заготовки, встановіть концентрацію отриманого розчину і можливість його використання.

2. Фармацевт приготував 2000 мл 20% розчин калію броміду. Для цього він відмірив 2000 мл свіжоперегнаної очищеної води та розчинив 200,0 г калію броміду, залив у склянку із світлого скла. Після перевірки аналітиком готового розчину концентрація його дорівнювала 18,9%, після зміцнення 23,5%. Дайте критичну оцінку

технології приготування. Чи можливо використовувати його для бюреткової системи? Опишіть вірну технологію приготування аптечної заготовки.

3. Фармацевт приготував 1000 мл 20% розчину гексаметилентетраміну двома методами: за допомогою вимірювального посуду з врахуванням коефіцієнту збільшення об'єму та питомої маси. Кількісний аналіз показав, що концентрація розчину гексаметилентетраміну дорівнювала 15,5% та 23%. Дайте критичну оцінку діям фармацевта. Опишіть вірну технологію приготування аптечної заготовки.

4. У міжлікарняну аптеку надійшов рецепт на приготування мікстури з використанням концентрованих розчинів для бюреткової установи.

Візьми: Кофеїну натрію бензоату 0,5

Натрію броміду 1,0

Води очищеної 200 мл

Змішай. Дай.

Познач. По 1 столовій ложці 3 рази на добу.

Ситуація. Фармацевт відмірив у підставку 5 мл 10% розчину кофеїну натрію бензоату, додав 10 мл 10% розчину натрію броміду, 185 мл води очищеної. Розчин процідив у склянку для відпуску. Оформив до відпуску етикетками. «Перед вживанням збовтувати», «Зберігати в прохолодному місці». Дайте критичну оцінку технології приготування фармацевтом мікстури з використанням бюреточної установки. Опишіть вірну технологію приготування.

5. В аптеку надійшла вимога з дитячої лікарні на приготування розчину протарголу 2% 20 мл. Фармацевт приготував лікарську форму, профільтрував в стерильну склянку та простерилізував при 120° С 8 хвилин, оформив етикетками. Якої помилки допустився фармацевт при виготовленні даної лікарської форми, оцініть його дії.

Візьми: Розчину протарголу 2% 20 мл

Дай. Познач. По 2 краплі 3 рази на добу в ніс

дитині 6 місяців.



## Еталон розв'язання ситуаційних задач

1. Провізор міжлікарняної аптеки доручив фармацевту приготувати 1000 мл 20% розчин натрію броміду для бюреточної системи. Фармацевт відмірив 1000 мл свіжоперегнаної очищеної води та розчинив 200,0 г натрію броміду, залив до бюреточної системи. Дайте критичну оцінку діям фармацевта. Опишіть вірну технологію приготування аптечної заготовки, встановіть концентрацію отриманого розчину і можливість його використання.

Критична оцінка ситуації. Фармацевт порушив асептичні умови приготування даного розчину та допустив помилки, не перевірів концентрацію готового розчину, допустив не вірне зберігання розчину.

Praeparare: Solutio Natrii bromidi 20% (1:5) – 1000 ml

Технологія та її обґрунтування. Розчин готують в асептичних умовах, згідно приказу № 812 від 17.10. 2012 р.

Розрахунок: 20,0 – 100 мл

$$X - 1000 \text{ мл} \quad X = 200,0 \text{ г}$$

У стерильному мірному циліндрі на 1000 мл розчиняють у частині свіжоперегнаної очищеної води 200,0 г натрію броміду, змішують до розчинення та доводять до мітки водою.

У випадку відсутності в аптеці мірного посуду потрібного вмісту, готують розчин ваговим методом, зробивши відповідні перерахунки.

1) з урахуванням коефіцієнту збільшення об'єму для натрію броміду дорівнює 0,25

$$200 \times 0,25 = 50 \text{ мл}$$

$$1000 - 50 = 950 \text{ мл}$$

Для отримання 1000 мл 20% концентрованого розчину натрію броміду необхідно 200,0 г лікарської речовини розчинити у 950 мл очищеної води.

2) Розрахунки з врахуванням питомої ваги розчину:

$$1000 \times 1,1488 = 1148,8 \text{ г}$$

$$1148,8 - 200,0 = 948,8 \approx 950 \text{ мл}$$

Після приготування даного розчину, проводять якісний аналіз за ДФ Х, стор. 441 та кількісне визначення рефрактометрично. Розрахунок кількісного вмісту проводять за формулою:

$$C = \frac{n - n_0}{F} = \frac{1,3586 - 1,333}{0,00132} = 19,4\%$$

Де  $n$  – показник заломлення даного розчину;

$n_0$  – показник заломлення води очищеної (1,333);

$F$  – приріст показника заломлення при збільшенні концентрації розчину на 1% ( $F=0,00132$ ).

Відповідно з діючими нормами відхилень, допустимих при приготуванні концентрованих розчинів, концентрацією до 20 % включно допускається відхилення не більше  $\pm 2$  % від зазначеного відсотку.

Визначають допустиме відхилення концентрації 20% розчину.

20 – 100%

$X = \pm 0,4\%$

Таким чином, у концентратах з вмістом речовин 20% допустиме відхилення знаходиться у межах від 19,6 до 20,4%.

Судячи із результатів наведеного розрахунку, використовувати розчин концентрацією 19,4% не можливо, оскільки концентрація не входить у межі допустимих відхилень. Розчин необхідно зміцнювати.

$$1000 \times (20 - 19,4)$$

Розрахунки ведуть за формулою:  $X = \frac{1000 \times (20 - 19,4)}{100 \times 1,1488 - 20} = 6,32$  г.

$$100 \times 1,1488 - 20$$

Після доведення до потрібної концентрації, розчин повторно перевіряють на кількісний вміст натрію броміду і фільтрують.

Результати повторного хімічного контролю заносять до «Журналу реєстрації результатів повторного хімічного контролю внутрішньо аптечних заготовок, концентрованих розчинів, напівфабрикатів, етилового спирту та нестійких лікарських засобів».

Приготовлений розчин зберігають у добре закупореній стерильній склянці у захищеному від сонячних променів місці, при

температурі 18-22° С. на склянці закріплюють етикетку, де вказують назву та концентрацію розчину, номер серії, дату приготування та номер аналізу.

Після приготування концентрованого розчину, здійснюють запис у «Книзі обліку лабораторних та фасувальних робіт». Термін зберігання 20 діб (приказ № 812).

*розрахунки*

*Взято: Aquae purificatae 950 ml*

*Natrii bromidi 200,0*

---

$$V = 1000 \text{ ml}$$

Solutio Natrii bromidi 20 %

номер серії \_\_\_\_\_

номер аналізу ( повного  
хімічного) \_\_\_\_\_

## **Тема 2. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики GPP**

### **Дидактичні цілі та мотивація заняття:**

Вивчити філософію, основні вимоги та елементи належної аптечної практики в Україні. Сформувати у магістрів знання про нормативні та законодавчі акти, що прийняті в Україні для забезпечення належної аптечної практики.

**Форма та тривалість заняття:** семінарське (2 години)

### **Питання для контролю знань**

1. Філософія належної аптечної практики
2. Вимоги належної аптечної практики (GPP).
3. Основні елементи GPP.
4. Діяльність провізора, що пов'язана з забезпеченням населення, лікувально-профілактичних закладів лікарськими препаратами та іншими товарами медичного призначення.
5. Мета і задачі медичної валеології.

### **Інформаційний матеріал**

#### *Філософія належної аптечної практики*

Місією фармацевтичної практики є сприяння поліпшенню здоров'я і допомога пацієнтам з проблемами здоров'я з метою найкращого застосування лікарських засобів.

Існує шість компонентів цієї місії:

- бути доступними для пацієнтів з призначення або без призначення;
- виявлення та усунення або класифікація проблем зі здоров'ям;
- зміцнення здоров'я;
- забезпечення ефективності лікарських засобів;
- запобігання шкоди від ліків, а також прийняття відповідального використання обмежених ресурсів охорони здоров'я.

У громадських закладах провізори повинні визнаватися як професіонали охорони здоров'я, у яких пацієнти можуть проконсультуватися з проблем здоров'я. Оскільки медичні товари та послуги можна отримати в аптеці, деякі проблеми можуть бути вирішені в даному закладі охорони здоров'я надання допомоги.

Пацієнтів з проблемами, що потребують додаткових діагностичних заходів або лікування, не доступного в аптеці, можна направити до відповідного медичного працівника або закладу медичної допомоги, наприклад, лікарні. Це потрібно здійснювати в співпраці з медичними працівниками.

Щоб поліпшити використання лікарських засобів, фармацевти несуть відповідальність за багато аспектів застосування лікарських засобів, кожен з яких має важливе значення для досягнення хороших результатів від лікування. Це починається із забезпечення цілісності ланцюга поставок ліків, в тому числі підроблених/неправильно маркованих/фальсифікованих/виявлення контрафактних лікарських засобів, забезпечення належного зберігання лікарських засобів і якості виготовлення ліків, коли це необхідно.

Також потрібно забезпечення належного призначення лікарських засобів: дози, схеми і лікарські форми мають бути відповідними, інструкції для застосування - чіткими, запобігати взаємодії ліків і ліків з харчовими продуктами; уникати відомих і передбачуваних побічних ефектів ліків, у тому числі алергії та інших протипоказань, звести до мінімуму непотрібні процедури і враховувати вартість лікарських засобів.

Іншим важливим компонентом цієї місії є допомога пацієнтам і тим, хто призначає ліки зрозуміти важливість застосування лікарських засобів належним чином: у відповідний час, у належній дозі з урахуванням прийому їжі та інших ліків, щоб уникнути побічних ефектів, які можуть виникнути при прийнятті дози і яких можна очікувати після прийому ліків. Моніторинг лікування для перевірки ефективності і побічних ефектів ліків також є важливою частиною процесу застосування лікарських засобів.

### *Вимоги належної аптечної практики (GPP)*

Належна аптечна практика (Good Pharmaceutical Practice) — рекомендації до діяльності, пов'язаної з постачанням, зберіганням і застосуванням лікарських речовин, ЛП і виробів медичного призначення, яка здійснюється в аптеках, лікувальних закладах і домашніх умовах.

Настанова з GPP ґрунтується на забезпеченні якості фармацевтичних послуг і містить рекомендації з розробки національних стандартів для забезпечення постачання, удосконалення призначення й використання ЛП. Стандарти якості аптечних послуг розроблені відповідно Міжнародною фармацевтичною федерацією та ВООЗ.

Спільна Настанова, прийнята ВООЗ та МФО, дає визначення GPP, як аптечної практики, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів, в наданні оптимальної допомоги, заснованої на принципах доказової медицини.

Вперше документ, який став базою для розробки національних стандартів Належної аптечної практики, був розроблений МФФ і прийнятий на консультативній нараді в Токіо в 1993 році. ВООЗ та МФФ у 1996 г. прийняли рекомендації по розробці і впровадженню стандартів належної аптечної практики в громадських і лікарняних аптеках. Вони були оновлені в 1997 році та в 2011 році з урахуванням постійних змін, що відбуваються на фармацевтичному ринку з урахуванням консультацій із 120 національними членами МФФ.

До вимог належної аптечної практики відноситься:

- НАП вимагає від фармацевта за любых обставин керуватися насамперед міркуваннями благополуччя пацієнта.

- НАП наголошує, що принципова сутність фармацевтичної діяльності полягає у наданні лікарських засобів та інших продуктів для здоров'я підтвердженої якості, відповідної інформації та рекомендацій пацієнтові, а також у моніторингу ефектів застосування.

- НАП підкреслює, що інтегральною складовою внеску фармацевта є сприяння раціональному й економічно обґрунтованому призначенню та належному використанню лікарських засобів.

- НАП вимагає, щоб ціль кожного елемента фармацевтичного обслуговування була прийнятною для пацієнта, чітко прописаною та ефективно зваженою за участю всіх задіяних сторін.

Для задоволення цих вимог необхідно виконати низку умов:

- Професіоналізм має бути головним філософським підґрунтям діяльності, втім важливу роль відіграють й економічні фактори.

- Фармацевт має бути залученим у процес прийняття рішень щодо застосування ЛЗ. Повинна існувати система, яка уповноважує фармацевта звітувати про побічні явища, помилки фармакотерапії, недоліки у якості препаратів або виявлення фальсифікованих продуктів. Ці звіти мають містити інформацію щодо використання ліків, отриману від пацієнта або медичного працівника, безпосередньо або через фармацевта.

- Щоденну взаємодію з іншими медичними працівниками, насамперед лікарями, слід розглядати як лікувальне партнерство, яке ґрунтується на взаємній довірі та впевненості один в одному стосовно всіх питань фармакотерапії.

- Взаємини між фармацевтами мають розглядатися скоріше як між колегами у справі поліпшення фармацевтичного обслуговування, аніж як конкурентами.

- Саме організації, професійні об'єднання і керівники аптечних закладів мають взяти на себе частку відповідальності за визначення, оцінку та покращання якості.

- Фармацевт повинен володіти інформацією про основні медичні та фармацевтичні особливості кожного пацієнта. Отримання такої інформації суттєво полегшується у випадках, коли пацієнт обирає собі для користування одну певну аптеку або має на руках своє фармакотерапевтичне досьє.

- Фармацевтові необхідна незалежна, всебічна, об'єктивна та свіжа інформація про методи лікування та лікарські засоби, що застосовуються.

• У якому б закладі не практикував фармацевт, він повинен взяти на себе персональну відповідальність за підтримання на належному рівні та оцінку власної кваліфікації протягом усього професійного життя.

• Учні програми фармацевтичних навчальних закладів мають відповідним чином враховувати як поточні, так і передбачувані на майбутнє зміни у фармацевтичній діяльності.

• Необхідно розробити національні стандарти НАП і забезпечити їх засвоєння з боку практикуючих фармацевтів.

НАП складається з чотирьох основних видів діяльності:

1. Діяльність, пов'язана зі сприянням поліпшенню стану здоров'я, з попередженням захворювань та досягненням цілей охорони здоров'я.

2. Діяльність, пов'язана з постачанням та застосуванням лікарських засобів та пристроїв для їх використання або з іншими аспектами лікування.

3. Діяльність, пов'язана з самолікуванням, у тому числі консультування щодо ліків та, за необхідності, надання ліків та/або інших видів лікування пацієнтів з симптомами та розладами, які припустимо лікувати амбулаторно.

4. Діяльність, зумовлена впливом на призначення та застосування лікарських засобів.

#### *Основні елементи GPP*

Основні елементи GPP пов'язані з виконанням фармацевтичними працівниками їх професійних обов'язків:

Освіта і профілактика захворювань	Зміцнення здоров'я, профілактика і пропаганда здорового способу життя
Забезпечення раціонального застосування рецептурних препаратів і виробів медичного призначення	Постачання й використання ЛП і виробів медичного призначення
Самолікування	Поради щодо вибору ЛП при симптомах нездужання, які можна усунути без звернення до лікаря



Вплив на прописування й використання ЛП	Вплив на призначення й застосування ЛП
Інші	Співробітництво з іншими працівниками охорони здоров'я в галузі освіти Професійна оцінка реклами ЛП і виробів медичного призначення Розповсюдження компетентної інформації про ЛП та з питань охорони здоров'я Участь у всіх етапах клінічних випробувань

Для кожного з основних елементів GPP розрізняють види діяльності, вимоги, устаткування, приміщення, кваліфікацію працівників, методи оцінки тощо, для яких мають бути розроблені стандарти. Настанови ВООЗ та МФФ не встановлюють обов'язкових вимог для виконання, оскільки умови аптечної практики в різних країнах значно відрізняються. Вони лише визначають межі, в яких національні фармацевтичні організації розробляють свої стандарти.

Впровадження GPP служить інструментом зміни аптечної практики і має велике значення, оскільки воно зосереджене на профілактиці захворювань більше, ніж на лікуванні; орієнтовано на пацієнта; вимагає дотримання професійної етики; акцентує увагу на значенні інформування пацієнтів щодо правильного застосування ЛП; заохочує раціональне виписування й застосування ЛП; забезпечує високий професіоналізм фахівців.

*Діяльність провізора, що пов'язана з забезпеченням населення, лікувально-профілактичних закладів лікарськими препаратами та іншими товарами медичного призначення.*

У рамках концепції GPP наголошується більш інтенсивне співробітництво «лікар – хворий – фармацевт», що дозволяє оптимізувати використання ЛП і сприяти результатам лікування. Призначення GPP полягає у належному наданні допомоги окремим

громадянам і суспільству в цілому для найбільш оптимального застосування ЛП та використання виробів медичного призначення.

При необхідності медикаментозного лікування повинно бути забезпечено правильне застосування ЛП, щоб досягти максимального терапевтичного ефекту і уникнути побічних явищ.

Фармацевти разом з іншими працівниками охорони здоров'я та з хворими беруть на себе колективну відповідальність за результат лікування. Ще один доказ на користь застосування правил GPP це необхідність протидії проникненню фальсифікованих і субстандартних ЛП на фармацевтичний ринок, гарантією чого є чітке виконання своїх професійних обов'язків фармацевтичними працівниками.

Фармацевти - це медичні працівники зі спеціальною освітою і підготовкою, яким доручено відповідними органами влади керування розподілом лікарських засобів для споживачів і докладання відповідних зусиль щодо забезпечення їх безпечного та ефективного застосування. Існує також більше визнання того, що самого по собі забезпечення споживачів ліками не достатньо для досягнення цілей лікування.

Фармацевти - спеціалісти охорони здоров'я, чия професійна відповідальність і підзвітність включає забезпечення того, щоб люди отримували максимальну терапевтичну користь від лікування лікарськими препаратами. Це вимагає бути в курсі подій у фармацевтичній практиці і фармацевтичній науці, професійних стандартах і вимогах, законах та лікарських засобах, досягненнях в галузі знань і технологій, пов'язаних з використанням лікарських засобів.

Для вирішення цих потреб, пов'язаних з ліками, фармацевти беруть більше відповідальності за результати використання лікарських засобів і розвивають свою практику таким чином, щоб надавати пацієнтам більш широкі послуги з використання ліків.

Як і медичні професіонали, фармацевти відіграють важливу роль в розширенні доступу до охорони здоров'я та в скороченні розриву

між потенційною користю ліків і їх фактичною вартістю, вони повинні бути частиною будь-якої комплексної системи охорони здоров'я. Крім того, все більш складна і різноманітна природа ролі фармацевтів в системі охорони здоров'я і потребах здоров'я населення вимагає безперервної підтримки компетенції фармацевтів як працівників охорони здоров'я, які мають сучасні навички і досвід.

Національні професійні асоціації фармацевтів повинні працювати разом з керівними органами та іншими асоціаціями медичних професіоналів для підтримки фармацевтів у своїх країнах шляхом надання безперервної підтримки в сфері розвитку професійної діяльності, включаючи програми дистанційного навчання, а також створення національних стандартів аптечних послуг та цілей практики.

Фармацевтична опіка – це частина медичного забезпечення, яке в рамках своєї компетенції здійснюють фармацевти, покращуючи якість життя пацієнтів. Збільшення тривалості життя в державі, збільшення затрат на медичне забезпечення при невисоких економічних показниках сприяють самолікуванню – лікуванню легких захворювань або підтримці здоров'я за допомогою безрецептурних ліків за своєю ініціативою, при цьому відповідальність лягає на пацієнта, який може звертатися за консультацією до лікаря або провізора. Щоб пацієнт, затративши мінімальні засоби, одержав максимальну користь, фармацевту треба бути консультантом і контролером самолікування, тобто здійснювати фармацевтичну опіку.

У рамках ФО провізор:

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

Головною метою фармацевта є оптимізація ефективного лікування пацієнтів, особливо хворих ризик-груп і тих, що потребують тривалого медикаментозного лікування.

*Мета і задачі медичної валеології.*

Валеологія (від лат. valeo - здоров'я, бути здоровим) - наука про здоров'я. На принципах валеології ґрунтується багато методів народної (нетрадиційної) медицини.

Валеологія – це наука, що вивчає суть, механізми й прояви індивідуального здоров'я, методи його діагностики й прогнозування, а також корекції здоров'я шляхом оптимізації механізмів здоров'я з метою підвищення його рівня, поліпшення якості життя й соціальної адаптації індивіда.

Предмет дослідження валеології: індивідуальне здоров'я, його механізми, можливості управління ними.

Об'єкт валеології: індивіди, які знаходяться у всьому діапазоні здоров'я. Об'єктом валеології є практично здорова людина й людина в стані перед хворобою. Така людина виявляється поза сферою інтересів охорони здоров'я доти, поки вона не перейде в розряд хворих. Маючи справу зі здоровою або людиною, що перебуває в «групі ризику», валеологія використовує функціональні резерви організму для збереження її здоров'я переважно через прилучення до здорового стилю життя.

Теоретичні основи:

1. Валеологія розглядає індивідуальне здоров'я як самостійну соціально-медичну категорію, суть якої може бути кількісно і якісно охарактеризована прямими показниками.

2. Між станом здоров'я і станом хвороби виділяють перехідні стани, характеристика яких визначається співвідношенням механізмів здоров'я і хвороби.

3. Здоров'я розглядається як ширша категорія в порівнянні з хворобою. Передхвороба й хвороба - окремий випадок здоров'я, коли рівень його знижений або є його дефекти.

4. Рівень структурної організації, досліджуваний у валеології, - переважно організмів, підхід - холістичний (цілісний).

Методом валеології є дослідження шляхів підвищення резервів здоров'я людини. Тут важливу роль відіграє якісна й кількісна оцінки здоров'я та резервів здоров'я, а також дослідження шляхів їхнього підвищення. Якщо якісну оцінку здоров'я традиційно в своїй

практиці використовує класична медицина, то кількісна оцінка здоров'я є суцільно специфічною для валеології, вона доповнює якісний аналіз.

Основні завдання валеології:

1. Розробка й реалізація уявлень суті індивідуального здоров'я, пошук моделей його вивчення, методів оцінки й прогнозування.
2. На основі кількісної і якісної оцінки здоров'я індивіда розробка системскринінгуб й моніторингу за станом здоров'я.
3. Формування «психології здоров'я».
4. Розробка методології і методів формування, збереження й зміцнення індивідуального здоров'я.
5. Забезпечення первинної і вторинної профілактики захворювань шляхом підвищення рівня здоров'я.
6. Розробка програм підвищення рівня здоров'я популяцій через індивідуальне здоров'я.
7. Дослідження й кількісна оцінка стану здоров'я та резервів здоров'я людини.
8. Формування установки (мотивації) на ЗСЖ.
9. Збереження й зміцнення здоров'я та резервів здоров'я людини через залучення його до ЗСЖ.

Основною метою валеології є максимальне використання успадкованих механізмів і резервів життєдіяльності людини й підтримка на високому рівні адаптації організму до умов внутрішнього і зовнішнього середовища.

### **Ситуаційні задачі для самостійного розв'язання**

1. Пацієнт звернувся до провізора з проханням відпустити йому лікарський препарат від високого тиску. Які дії повинен зробити провізор?
2. До аптеки звернувся пацієнт з пільговим рецептом на препарат гіпотензивної дії «Лізіноприл» 10 мг № 30 торгової марки Ратіофарм. Дайте критичну оцінку ситуації, як повинен поступити провізор при видачі даного препарату згідно вимог належної фармацевтичної

практики? Опишіть дії провізора у разі відсутності виписаного препарату.

3. При прийманні товару уповноважена особа аптеки виявила невідповідність зовнішнього вигляду лікарського препарату «Но-шпа». Які повинні бути дії уповноваженої особи у даній ситуації.

4. До аптеки звернулася хвора з проханням поради лікарський засіб від алергії. Які дії повинен зробити провізор згідно протоколів відпуску без рецептурних лікарських засобів?

5. До аптеки звернувся пацієнт з проханням поради лікарський засіб для симптоматичного лікування дитини 10 років від болю в горлі та підвищеної температури. Які дії повинен зробити провізор згідно протоколів відпуску без рецептурних лікарських засобів?

### **Еталон розв'язання ситуаційних задач**

1. Пацієнт звернувся до провізора з проханням відпустити йому лікарський препарат від високого тиску. Які дії повинен зробити провізор?

Критична оцінка ситуації.

Провізор повинен виміряти артеріальний тиск пацієнту. При високому тиску (більш ніж 140/90 мм.рт.ст.) викликати швидку медичну допомогу. Якщо артеріальний перевищує нормальний, але менше 140/90 мм.рт.ст. запропонувати лікарський препарат, що дозволено до відпуску з аптеки без рецепту (наприклад, таблетки «Андипал В» № 10 «Монфарм» ПАТ, який відноситься до лікарських засобів дозволених до застосування в Україні, без рецепту приказ № 303 від 06.05.2014). Проінформувати пацієнта о дії засобу, правилах прийому засобу, продовження лікування, можливих протипоказаннях та побічних ефектах, сумісному прийому з іншими ліками, правильному зберіганні. Рекомендувати пацієнту звернутися до лікаря для подальшого встановлення діагнозу та лікування.

### **Тема 3. Впровадження стандартів GMP у сучасне виробництво. Належна практика зберігання фармацевтичної продукції (GSP)**

#### **Дидактичні цілі та мотивація заняття:**

Вивчити основні поняття належної виробничої практики та належної практики зберігання фармацевтичної продукції.

#### **Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)**

#### **Питання для контролю знань**

1. Основні поняття та вимоги GMP.
2. Нормативна документація у виробництві фармацевтичної продукції.
3. Забезпечення на будь-якій ділянці зберігання фармацевтичної продукції кваліфікованим персоналом, що пройшов навчання належній практиці зберігання, законодавству, заходам безпеки.
4. Забезпечення зберігання продукції на карантині, забракованої, повернутої, відкликаної, простроченої.
5. Систематичний контроль умов зберігання (температурний режим, вологість, перевірка апаратури, яка використовується для спостереження).

#### **Інформаційний матеріал**

##### *Основні поняття та вимоги GMP.*

Одним з фундаментальних елементів забезпечення якості процесу виробництва є введення правил про належну виробничу практику (Good manufacturing practice) лікарських засобів.

Перші офіційні вимоги GMP з'явилися в США в 1963 р. У 1967 р. за дорученням 20 Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я був підготовлений проект рекомендацій ВООЗ у цій галузі. Переглянутий варіант був включений в доповнення до Міжнародної фармакопеї другого видання (1971 р.).

Надалі правила ВООЗ переглядалися в 1975 р. і, в останній раз, у 1992 р. Текст GMP став невід'ємною складовою частиною Системи ВООЗ з сертифікації якості ліків в міжнародній торгівлі. У цій же резолюції всім державам-членам Організації було запропоновано прийняти й застосовувати правила GMP в якості основи Системи сертифікації. У 70-х роках, в значній мірі завдяки зусиллям ВООЗ, концепція GMP отримала широке визнання в усьому світі.

До теперішнього часу практично у всіх країнах, що виробляють лікарські препарати, прийняті або національні вимоги GMP (за даними ВООЗ у 35 країнах), або один з міжнародних документів.

Стандарт GMP - система норм, правил і вказівок щодо виробництва лікарських засобів, медичних пристроїв, виробів діагностичного призначення, продуктів харчування, харчових добавок і активних інгредієнтів. На відміну від процедури контролю якості шляхом дослідження вибіркового зразків таких продуктів, яка забезпечує придатність до використання лише самих цих зразків (і партій, виготовлених в найближче до даної партії час), стандарт GMP відображає цілісний підхід і регулює і оцінює власне параметри виробництва і лабораторної перевірки.

Належна виробнича практика - це частина системи забезпечення якості, яка гарантує, що продукція постійно контролюється за стандартами якості, відповідними її призначенню і визначеним торговою ліцензією.

Належна виробнича практика пов'язана як із виготовленням так і з контролем якості.

Вимоги Належної Виробничої Практики:

1. Всі виробничі процеси повинні бути чітко визначені, їх слід переглядати з врахуванням отриманого досвіду.

2. Наявність належних засобів для GMP:

- навчений персонал з відповідною кваліфікацією,
- затверджені методики і інструкції,
- відповідні приміщення і площі,
- необхідне обладнання і правильне його обслуговування,
- відповідні речовини, пакувальні матеріали і етикетки,



- відповідне зберігання і транспортування.

3. Критичні стадії виробничого процесу і суттєві зміни процесу повинні пройти валідацію.

4. Методики і інструкції повинні бути викладені чітко, ясно і однозначно, призначені для наявних конкретних засобів.

5. Оператори повинні бути навчені правильному виконанню методик.

6. Під час виробництва протоколи повинні складатися рукописним способом, що документально підтверджують, що всі стадії проведені. Будь-які значні відхилення повинні бути повністю запротокольовані і досліджені.

7. Протоколи виробничого процесу повинні зберігатися в зрозумілій і доступній формі.

8. При дистрибуції продукції повинен бути зведений до мінімуму ризик зниження її якості.

9. Повинна бути в наявності система відкликання будь-якої серії продукції із продажу або постачання.

10. Повинні розглядатися рекламації на реалізовану продукцію, з'ясовуватися випадки дефектів якості і прийматися відповідні міри для попередження подібних випадків.

Правила GMP призначені в першу чергу для зниження ризику, властивого будь-якій фармацевтичній продукції, якого не можна повністю уникнути шляхом проведення випробувань готової продукції.

*Нормативна документація у виробництві фармацевтичної продукції.*

Нормативна документація у виробництві складає невід'ємну частину забезпечення якості. Документація фармацевтичного підприємства поділена на зовнішню (загальну для всіх фармацевтичних підприємств) і внутрішню (складається з документів, які циркулюють між підрозділами й окремими виконавцями усередині організації).

До зовнішньої документації можливо віднесення наступної нормативної документації:

- Закон України про ЛЗ
- Постанови Кабінету Міністрів
- Накази МОЗ
- Стандарти (міжнародні, державні, національні, галузеві, регіональні)
  - Технічні умови
  - Галузеві керівні документи (ДФУ, загальні настанови, ДСТУ тощо)
  - Державний реєстр ЛЗ
  - Директиви Євросоюзу

Внутрішні документи підприємства можуть відрізнятися, залежно від напрямку діяльності фармацевтичного підприємства. На даний час існує два напрями діяльності в залежності від сертифікації виробничих ділянок згідно вимогам GMP: на сертифікованих або не сертифікованих підприємствах.

Відмінність виробничо-технологічних документів регламентується для виробництв, не сертифікованих за GMP, галузевим нормативним документом ГНД 09-001–98 «Продукція медичної та мікробіологічної промисловості. Регламенти виробництва лікарських засобів. Зміст, порядок розробки, узгодження та затвердження», в якому вимоги не повною мірою відповідають вимогам GMP та іншим міжнародним нормам.

НД, яка має відношення до технологічного процесу, називають виробничою технологічною документацією, що регламентує вимоги до технологічного процесу, у тому числі до допоміжних робіт і виробничому контролю. Вона включає виробничу рецептуру і технологічні інструкції (допускається об'єднувати їх в один документ – технологічний регламент), інструкції з пакування і відповідні методики (стандартні робочі методики). Також виділяють реєстраційну технологічну документацію, що є частиною реєстраційного дос'є, і відповідні документи системи якості.

Основним виробничим технологічним документом, що регламентує серійне виробництво ЛЗ, згідно з ГНД 09-001-98 є регламент. Існують технологічний і технічний регламенти.

**Технологічний регламент** – нормативний документ, в якому викладено технологічні методи, технічні засоби, норми і нормативи виготовлення ЛЗ. ТР є документом, який надає право виготовлення ЛЗ, отримання дозволу на медичне застосування, затвердження комплексу АНД і реєстрацію препарату. Дія ТР поширюється на виробництво конкретного ЛЗ за умови наявності ТхР.

Технологічний регламент має складатися з таких розділів:

1. Характеристика готової продукції
2. Схеми виробництва і технологічний процес
  - 2.1 Схеми виробництва
  - 2.2 Характеристика сировини, матеріалів і напівфабрикатів
  - 2.3 Опис стадій технологічного процесу
  - 2.4 Матеріальний баланс
3. Контроль виробництва
4. Додатки (перелік технологічних інструкцій; перелік форм протоколів виготовлення).

**Технічний регламент** – нормативний документ, в якому для конкретного комплексу технологічного устаткування викладені умови, що забезпечують випуск напівпродуктів і ЛЗ певної ЛФ та заданої якості в умовах ефективної і безпечної експлуатації обладнання й вимог щодо охорони навколишнього середовища. Дія ТхР поширюється: на підготовку виробничих приміщень і персоналу до роботи; створення необхідних санітарно-гігієнічних умов виробництва; виконання заходів, пов'язаних з охороною праці, технікою безпеки, пожежною безпекою, охороною навколишнього середовища, кваліфіковану і ефективну експлуатацію устаткування, що гарантує отримання ЛЗ, які відповідають вимогам АНД.

Технічний регламент має складатися з таких розділів:

1. Загальна характеристика виробництва
2. Апаратурна схема, специфікація устаткування
3. Експлуатація технологічного устаткування
4. Загальна схема системи контролю якості
5. Безпечна експлуатація виробництва та охорона навколишнього середовища

## 6. Загальний перелік виробничих інструкцій

7. Інформаційні матеріали (додатки про технічний стан виробництва; інформація про застосування лікарських засобів; протоколи валідації виробництва).

Виробнича технологічна документація для виробництв, сертифікованих за GMP, згідно з Настановою 42-4.0:2015 містить певні види документації:

Вид «Інструкції (вказівки або вимоги)»:

Специфікації докладно описують вимоги, яким мають відповідати продукція або матеріали, що використовуються чи одержуються в ході виробництва. Вони є основою для оцінювання якості.

Виробничі рецептури, технологічні інструкції, інструкції з пакування та інструкції з випробувань: містять детальну інформацію про використовувані вихідні матеріали, обладнання та комп'ютеризовані системи (за наявності); в них мають бути встановлені всі інструкції щодо ведення процесів, пакування, відбору проб та проведення випробувань. Слід зазначити всі точки контролю в процесі виробництва, а також застосовувані процесно-аналітичні технології разом із критеріями прийнятності, якщо це доречно.

Методики (також можуть називатися стандартними робочими методиками): містять вказівки щодо виконання певних операцій.

Правила: містять інструкції щодо виконання та протоколювання певних окремих операцій.

Технічні угоди: укладені між замовниками та виконавцями щодо робіт, виконуваних сторонніми установами.

Вид «Протокол/звіт»:

Протоколи: надають свідоцтво виконання різних дій для доказу відповідності інструкціям, наприклад, операцій (заходів), подій, досліджень; у випадку виробничих серій містять історію кожної серії продукції, включаючи її дистрибуцію. Протоколи містять первинні данні, що використовують для формування інших протоколів. У разі електронних протоколів визначати, які дані слід використовувати як первинні дані, мають регламентовані користувачі. Щонайменше, всі

дані, використовувані при прийнятті рішень щодо якості, мають бути визначені як первинні дані.

Сертифікати аналізу: містять резюме результатів випробувань зразків продукції або матеріалів разом із оцінкою відповідності встановленій специфікації.

Звіти: в них документують виконання конкретних завдань, проектів або досліджень разом із результатами, висновками та рекомендаціями.

Таким чином, нормативна документація фармацевтичного підприємства дає можливість передати сенс і послідовність виконання дій, а її застосування сприяє відповідності продукції встановленим вимогам, повторюваності процесів, забезпеченню об'єктивних свідчень, відповідній підготовці кадрів і оцінюванню ефективності і придатності системи якості.

*Забезпечення на будь-якій ділянці зберігання фармацевтичної продукції кваліфікованим персоналом, що пройшов навчання належній практиці зберігання, законодавству, заходам безпеки.*

Складські зони повинні бути достатньо місткими, щоб забезпечити упорядковане зберігання різних категорій матеріалів і продукції: вихідної сировини і пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, а також препаратів, що знаходяться у карантині, дозволені для випуску, відбраковані, повернуті або відкликані.

Складські зони повинні бути спроектовані або пристосовані для забезпечення належних умов зберігання. Вони повинні бути чистими і сухими, в них повинна підтримуватися необхідна температура. Якщо потрібні спеціальні умови зберігання (наприклад, температура, вологість), то їх слід забезпечувати, перевіряти і контролювати.

Наркотичні лікарські засоби слід зберігати згідно з відповідними положеннями чинного законодавства та чинних регуляторних вимог щодо наркотиків.

Сильнодіючі матеріали або сильнодіючу продукцію слід зберігати в безпечних і захищених зонах.

Високоактивні чи радіоактивні матеріали, наркотичні та інші шкідливі, чутливі та/або небезпечні речовини і ЛЗ, а також речовини, щодо яких існує особливий ризик безпеки, пожежі чи вибуху (легкозаймисті рідини та тверді речовини, а також гази, що знаходяться під тиском) слід зберігати у спеціально призначеній зоні із відповідними додатковими заходами щодо безпеки та охорони.

Матеріали та лікарські засоби необхідно зберігати в умовах, що забезпечують підтримання їх якості. Має бути забезпечена відповідна оборотність товарного запасу. Необхідно дотримуватись принципу: «першим отриманий / першим відпущений».

Оскільки друковані пакувальні матеріали вважаються критичними для відповідності лікарського засобу, слід приділяти особливу увагу безпечному і надійному зберіганню цих матеріалів. Поводження з матеріалами та їх зберігання слід здійснювати таким чином, щоб запобігти погіршенню їх якості, контамінації та перехресній контамінації.

Матеріали, що зберігаються в картонних циліндричних ємностях, мішках або ящиках, слід розміщувати над підлогою і розташовувати таким чином, щоб дати можливість за необхідності провести очищення й огляд.

Матеріали слід зберігати за умов і протягом періоду, які не впливають несприятливо на їх якість; необхідно стежити, щоб матеріали, які надійшли раніше, були використані в першу чергу. Деякі матеріали у відповідних контейнерах можуть зберігатися зовні за умови, що ідентифікуючі етикетки залишаються розбірливими, а контейнери належним чином очищають перед розкриттям.

Газові балони слід зберігати під навісом і оберігати від впливу екстремальних температур. Для збереження чистоти балонів до моменту їх використання необхідно, щоб зони зберігання були чистими, сухими, добре провітрювалися; в цих зонах не має бути горючих матеріалів. Порядок зберігання має передбачати окреме зберігання балонів із різними газами, повних і порожніх балонів, а також забезпечувати оборотність складського запасу на підставі правила «першим надійшов – першим виданий».

Газові балони під час транспортування мають бути захищені від несприятливих погодних умов. Для газових сумішей, в яких при заморожуванні відбувається розподіл фаз, слід дотримуватися особливих умов зберігання і транспортування.

Рослинні субстанції (рослинну сировину) слід зберігати в окремих зонах. Зона зберігання має бути обладнана таким чином, щоб забезпечити захист від проникнення комах або тварин, особливо гризунів. Необхідно вжити ефективних заходів щодо запобігання поширенню будь-яких таких тварин та мікроорганізмів, що потрапили разом із рослинною сировиною, щодо запобігання ферментації та росту плісняви, а також перехресній контамінації. Слід використовувати різні закриті зони для карантину рослинної сировини, що надходить, та дозволеної рослинної сировини. Зона зберігання має бути добре вентильованою; контейнери слід розміщати таким чином, щоб забезпечити вільну циркуляцію повітря. Особливу увагу слід приділяти чистоті й належному обслуговуванню зон зберігання, особливо там, де утворюється пил.

Для зберігання рослинних субстанцій (рослинної сировини) та рослинних препаратів можуть бути потрібні особливі умови щодо вологості, температури і захисту від світла; такі умови необхідно забезпечувати і контролювати.

Контрольні та архівні зразки від кожної серії готової продукції слід зберігати щонайменше один рік після закінчення терміну придатності.

Контрольний зразок має бути упакований в його первинне пакування або в пакування з того ж матеріалу, що і первинний контейнер, в якому препарат знаходиться на ринку.

За винятком випадків, коли чинним законодавством України передбачений більш тривалий термін, зразки вихідної сировини (окрім розчинників, газів або води, використовуваних у виробничому процесі) слід зберігати щонайменше два роки після випуску препарату. Цей період може бути скорочений, якщо термін стабільності матеріалу (речовини), як вказано у відповідній

специфікації, менший. Пакувальні матеріали слід зберігати протягом терміну зберігання готової продукції, якої це стосується.

Для кожного матеріалу та препарату, що знаходиться на зберіганні, постійно в наявності має бути інформація (у письмовому або електронному виді), що містить рекомендовані умови зберігання, будь-які застереження, яких слід дотримуватися, а також дані повторних випробувань. Слід постійно дотримуватись вимог чинного законодавства, фармакопейних вимог та чинних регуляторних вимог стосовно маркування та пакування.

*Забезпечення зберігання продукції на карантині, забракованої, повернутої, відкликаної, простроченої.*

Після відбору проб товар має знаходитись у карантині. Під час карантину та протягом подальшого зберігання слід забезпечити відокремлення серій товару одна від одної.

Матеріали та лікарські засоби слід залишати на карантині до одержання офіційного дозволу на реалізацію або рішення про відбракування.

Слід вживати заходи, що забезпечують неможливість використання відбракованих матеріалів та лікарських засобів. Їх слід зберігати окремо від інших матеріалів або лікарських засобів до їх знищення або повернення постачальнику.

Складські зони мають бути достатньої місткості для забезпечення впорядкованого зберігання продукції на карантині, а також дозволеної до реалізації, відбракованої, поверненої або відкликаної продукції.

Якщо карантин забезпечується тільки зберіганням продукції в окремих зонах, то такі зони мають бути чітко марковані, а доступ туди дозволений тільки уповноваженому на це персоналу.

Для зберігання відбракованих, із закінченим терміном придатності, відкликаних чи повернених матеріалів або препаратів слід застосовувати відокремлення фізичним або іншим відповідним (наприклад, електронним) способом, що має бути валідованим. Ці матеріали або препарати, а також зони їх зберігання мають бути належним чином ідентифіковані.



Зламани чи ушкоджені одиниці слід вилучати із придатного до використання запасу та ізолювати.

Відбракований матеріал має бути ідентифікований і знаходитися під контролем на карантині, щоб запобігти його несанкціонованому використанню у виробництві.

Всі повернені товари слід поміщати в карантин; їх можна повертати в товарний запас тільки після дозволу призначеної відповідальної особи після позитивних результатів повторної оцінки якості. Продукція, яка вийшла з-під контролю дистриб'ютора, може бути повернена у призначений для реалізації запас тільки, якщо:

а) товар знаходиться в своїх початкових нерозкритих упаковках і в належному стані;

б) відомо, що товар зберігали в належних умовах і з ним поводитися відповідним чином;

с) термін придатності, що залишився, є прийнятним;

д) препарат було досліджено і оцінено призначеною для цього особою. Під час оцінювання слід враховувати природу препарату, будь-які спеціальні умови зберігання, а також час, який минув з моменту його випуску. Належну увагу слід приділяти препаратам, які потребують особливих умов зберігання. За необхідності слід звернутися за консультацією до власника реєстраційного посвідчення або Уповноваженої особи виробника препарату.

Будь-який товар, що відпускають повторно, має бути ідентифікований та зареєстрований у документації щодо товарного запасу. Лікарські засоби, повернені пацієнтами до аптеки, не можна приймати назад як товарний запас; вони підлягають знищенню.

Лікарські засоби, термін придатності яких закінчився, не можна ні продавати, ні постачати; їх слід зберігати окремо від придатного до реалізації запасу.

*Систематичний контроль умов зберігання (температурний режим, вологість, перевірка апаратури, яка використовується для спостереження).*

Умови зберігання фармацевтичних продуктів і матеріалів мають відповідати вимогам на етикетці, що базуються на результатах дослідження стабільності.

Поряд з маркуванням контейнерів, одержанням матеріалів і фармацевтичної продукції, контролем і відновленням запасів, перевіркою на наявність ЛП, термін придатності яких минув, і тих, які вийшли з обігу, велика увага приділяється веденню і зберіганню документації.

Для кожного продукту, який зберігається, необхідно мати постійну інформацію у письмовому або електронному вигляді із зазначенням умов зберігання і дат повторного тестування. Обов'язковим є дотримання вимог Фармакопеї й чинного законодавства.

Умови зберігання фармацевтичних продуктів і матеріалів мають відповідати вимогам на етикетці, обґрунтованим результатами досліджень стабільності та враховувати температуру зберігання і відносну вологість повітря. При зберіганні лікарських засобів мають бути виключені сторонні запахи, інші ознаки забруднення та інтенсивне освітлення; приміщення мають бути сухими та добре вентиляльованими.

Зберігати при температурі: не вище 30 °С	від +2 °С до +30 °С
Не вище 25 °С	Від +2 °С до +25 °С
Не вище 15 °С	Від +2 °С до +15 °С
Не вище 8 °С	Від +2 °С до +8 °С
Не нижче 8 °С	Від +8 °С до +25 °С
Берегти від світла	Відпускати пацієнтові у світлозахисному пакуванні
Берегти від вологи	Вологість при нормальних умовах зберігання не більше 60%; відпускати пацієнтові у вологостійкому пакуванні
Не більше ніж 60% вологість	Відпускати пацієнту у вологозахисній упаковці

Нормальним вважається зберігання в сухому, добре провітрюваному приміщенні при температурі 15–25<sup>0</sup>С або, залежно від кліматичних умов, - до 30<sup>0</sup>С, не повинно бути сторонніх запахів, інших джерел забруднення, а також інтенсивного світла. ЛП, які мають зберігатися у специфічних умовах, потребують відповідних інструкцій щодо зберігання.

Відхилення від інструкцій допускаються тільки на короткий час (під час місцевих перевезень), якщо при цьому спеціальні умови не зазначені окремо.

Зафіксовані дані моніторингу температури та, при необхідності, відносної вологості повітря мають бути доступними для перевірки. Обладнання, що використовується для моніторингу, має підлягати перевірці з визначеною періодичністю; результати перевірок слід протоколювати та зберігати.

Усі протоколи моніторингу необхідно зберігати, як мінімум, один рік після закінчення терміну придатності матеріалів та продукції, що знаходились на зберіганні, якщо інше не буде визначено чинним законодавством.

На температурних картах має бути показано, що у всіх місцях зберігання температура є однаковою. Рекомендується розміщувати температурні датчики у зонах, де можливі відхилення температури. Обладнання, що використовується для моніторингу, має підлягати калібруванню з визначеною періодичністю.

### **Ситуаційні задачі для самостійного розв'язання**

1. Перед початком роботи у одного з фармацевтів, що займається виготовленням лікарських засобів аптечного виробництва було встановлено почервоніння ділянок шкіри руки. Руку обробили маззю календули та допустили до приготування ліків. Дайте критичну оцінку даної ситуації відповідно до вимог GMP.

2. В аптеці в приміщеннях зберігання лікарських рослин контролюють температуру повітря. Чи достатньо цього для забезпечення правил GSP?

3. До аптеки надійшли наступні лікарські препарати:

- анальгін 25% - 1 мл № 10
- атропін 1 мг/мл - 1 мл №10
- димедрол 1% - 1мл № 10
- кетамін 5 % - 2 мл № 10
- кетанов 30 мг/мл - 1 мл № 5
- корглікон 0,6 мг/мл - 1 мл №10
- папаверин гідрохлорид 2 % - 2 мл № 10
- платифілін гідротартрат 0,2% - 1 мл № 5
- сібазон 0,5 % - 2 мл № 10
- тавегіл 2 мл № 10

Які з перелічених препаратів повинні зберігатися у сейфі?

4. Аптека отримала лікарські препарати без ТТН. Як повинен вчинити провізор – уповноважена особа з прийому товару в аптеку? Зберігання яких лікарських препаратів потребує проведення карантинних заходів?

5. До аптеки надійшли наступні лікарські препарати:

- ампіцилін таблетки 0,250 № 20
- анальгін таблетки 0,5 № 10
- біфідумбактерін пор. д/ор. заст. по 5 доз во флак. №10
- гепарин розчин д/ін., 5000 мо/мл по 5 мл во флак. №5
- гепаринова мазь туб 25 г.
- корглікон 0,6 мг/мл - 1 мл №10
- лаферобіон суп. 150000 мо по 1 г №5
- лінекс капсули флакон № 16
- новорапід Флекспен розчин д/ін., 100 од/мл по 3 мл в картр. в шпр.-руч. №1
- но-шпа табл. по 40 мг № 24
- папаверин гідрохлорид 2 % - 2 мл № 10
- преднізолон розчин д/ін., 30 мг/мл по 1 мл в амп. №5
- септил плюс фл. по 100 мл
- сульфацил-натрій краплі очні 20% по 1 мл в туб.-кап. № 5
- фталазол табл. 0,5 № 10

Розподілить лікарські засоби в залежності від умов зберігання.

## **Еталон розв'язання ситуаційних задач**

1. Перед початком роботи у одного з фармацевтів, що займається виготовленням лікарських засобів аптечного виробництва було встановлено почервоніння ділянок шкіри руки. Руку обробили маззю календули та допустили до приготування ліків. Дайте критичну оцінку даної ситуації відповідно до вимог GMP.

Критична оцінка ситуації.

Згідно GMP щодо гігієнічних вимог до персоналу, що зайнятий на виготовленні лікарських засобів, при наявності у співробітників інфекційних захворювань і відкритих пошкоджень на незахищених ділянках поверхні тіла, їх потрібно відсторонити від участі в роботі, оскільки при цьому якість ЛЗ підвергається ризику, до тих пір, поки його стан не покращиться, або кваліфікований медичний персонал не встановить, що участь співробітника в виробництві не буде піддавати ризику безпеку або якість ЛЗ.

## **Тема 4. Біофармація – теоретична основа виробництва і раціонального застосування лікарських препаратів**

### **Дидактичні цілі та мотивація заняття:**

Магістр повинен знати визначення біофармації та основних фармацевтичних факторів, які впливають на біологічну дію ЛР, види допоміжних речовин, їх вплив на біологічну доступність ЛР і на стабільність ЛФ. Вміти вибирати допоміжні речовини для приготування ЛФ з метою виявлення максимального терапевтичного ефекту, вибирати оптимальну технологію виготовлення ЛЗ.

**Форма та тривалість заняття:** семінарське (2 години)

### **Питання для контролю знань**

1. Визначення поняття біофармація, основні задачі біофармації.
2. Основні фармацевтичні фактори, що впливають на біологічну дію лікарських речовин.
3. Допоміжні речовини, вплив їх на біологічну доступність лікарських речовин.
4. Комбіновані лікарські засоби і принципи їх застосування

### **Інформаційний матеріал**

*Визначення поняття біофармація, основні задачі біофармації*

**Біофармація** - це наука, що вивчає залежність терапевтичної дії лікарських препаратів на організм від різних факторів (фармацевтичних, біологічних та ін.).

**Біофармація** - це наукова, дисципліна фармації, що займається вивченням впливу фізичних і фізико-хімічних властивостей лікарської речовини і лікарського препарату на кількісну характеристику терапевтичного ефекту в організмі людини чи тварини після прийому лікарської речовини у різних ЛФ.

Перше поняття біофармація з'явилося після встановлення фактів терапевтичної нееквівалентності лікарських препаратів, коли лікарські препарати одного складу, але виготовлені різними

фармацевтичними підприємствами, мали різну терапевтичну ефективність. Це обумовлювалося рядом причин: подрібненістю лікарських речовин, підбором допоміжних речовин і розходженням технологічних процесів, так званих фармацевтичних факторів.

Оскільки терапевтична ефективність лікарських препаратів визначається процесами їх абсорбції (всмоктування), розподілу й елімінації (виведення) з макроорганізму, біофармація приділяє особливу увагу вивченню цих процесів, так само як і впливу на них фізико-хімічних властивостей лікарських речовин. Тому всі досліджувані лікарські форми зараз розглядаються в біофармацевтичних аспектах.

Основні напрями сучасних біофармацевтичних досліджень:

1. Вивчення фармацевтичних чинників.
2. Вивчення біологічної доступності лікарських засобів.
3. Створення методів і приладів для визначення вмісту діючих речовин у біологічних рідинах.
4. Вивчення умов всмоктування, транспорту і виведення речовин у зв'язку зі змінними чинниками внутрішнього і зовнішнього середовища.

Біофармацевтичні дослідження включають також вивчення впливу віку, біологічних ритмів, взаємодії речовин, що вживаються одночасно, на процеси всмоктування і метаболізму речовин, що застосовуються для виготовлення лікарських засобів.

1. Дослідження впливу простої хімічної модифікації на процеси вивільнення речовин з лікарських засобів, їх фармакокінетику, а також стабільність самого засобу.

2. Дослідження впливу фізичного стану лікарських речовин на швидкість вивільнення - всмоктування лікарських речовин, на стабільність, властивості лікарських засобів.

3. Дослідження впливу природи і кількості допоміжних речовин на вивільнення і фармакокінетику лікарських речовин, а також на стабільність лікарського засобу в процесі їх зберігання і застосування.

4. Дослідження впливу виробничих процесів методів приготування ліків - на виділення з лікарської форми і кінетику в організмі лікарських речовин, а також стабільність лікарського засобу.

5. Дослідження впливу виду лікарського засобу на вивільнення і фармакокінетику.

Біофармацевтичні дослідження показують істотну залежність від виду лікарського засобу не лише терапевтичної ефективності лікарської субстанції, але і розвитку небажаних реакцій організму їх застосування.

Крім того, різні форми ЛЗ мають різну характеристику за такими показниками, як курс лікування, кількість (процедур, термін зберігання та ін.)

Основною задачею біофармації в сучасній технології ліків є максимальне підвищення терапевтичної ефективності лікарських речовин і зниження до мінімуму їх можливої побічної дії на організм.

*Основні фармацевтичні фактори, що впливають на біологічну дію лікарських речовин.*

Фармацевтичні фактори, що впливають на біологічну дію лікарських препаратів, розділяють на 5 груп:

- 1) хімічна модифікація препарату (сіль, кислота, наявність ефірних зв'язків, комплексні з'єднання);
- 2) фізико-хімічні стани лікарської речовини (форма кристала, розміри, наявність або відсутність заряду на їх поверхні і т. п.);
- 3) допоміжні речовини, їх природа, кількість;
- 4) вид лікарської форми і шляхи введення;
- 5) фармацевтична технологія.

Хімічна модифікація лікарської речовини обов'язково враховується при розробці нових лікарських препаратів.

Під терміном проста хімічна модифікація лікарських засобів розуміють, коли одна і та ж речовина може бути використана як лікарський засіб у різних хімічних сполуках (сіль, основа, кислота, ефір, комплексне сполука й ін.), у яких цілком зберігається відповідальна за фармакологічний ефект частина молекули речовини.



Наприклад: новокаїн - основа і сіль новокаїну гідрохлориду; кодеїн - основа і кодеїну фосфат - сіль; кофеїн - основа і кофеїну-бензоат натрію – сіль, диклофенак натрію – калію, ацетилсаліцилова кислота – ацетилсаліцилат лізину.

Проста хімічна модифікація (заміна препарату у виді солі з одним катіоном, аналогічним у хімічному відношенні препаратом у виді солі з іншим катіоном або препаратом у виді кислоти, ефіру і т.п.) частіше мають місце в заводському виробництві.

Біофармація приділяє вивченню фактора простої хімічної модифікації серйозну увагу, тому що облік його впливу на фармакокінетику лікарських речовин дозволяє значно підвищити ефективність лікарського втручання, зменшити витрату лікарських препаратів, різко підвищити стабільність багатьох лікарських речовин і їхніх препаратів.

Фізико-хімічний стан лікарської речовини має значний вплив на його біологічну активність. Відома здібність хімічних сполук мати різну структуру, що характеризується у кожному конкретному випадку специфічною сукупністю властивостей.

Геометрична форма і склад кристалів, що утворюються, істотно залежать від характеру розчинника, швидкості кристалізації, температури процесу, від домішок, величини тиску і ін. чинників. Вважають наприклад, що 30-60% сульфаніламідів, 70% барбітуратів поліморфні, 1/3 всіх органічних сполук мають принаймні дві кристалічні форми. Накопичена достатня кількість експериментального матеріалу про залежність структури речовин і їх біологічної доступності.

Під фізичним станом лікарських речовин розуміють:

- Ступінь подрібнення або дисперсність лікарських речовин;
- Поліморфізм лікарських речовин;
- Агрегатний стан (аморфність, кристалічність, форма і характер кристалів), рН, розчинність, оптична активність, електропровідність, температура плавлення.
- Фізико-хімічні властивості (рН, розчинність, оптична активність, електропровідність, температура плавлення).

- Поверхневі властивості лікарської речовини (поверхневий натяг, фільність тощо).

- Ступінь чистоти (вид і кількість забруднень, у тому числі наявність мікроорганізмів, алергенів, що зв'язують речовини і ін.).

За ступеню дисперсності лікарські дисперсні системи класифікуються на гомогенні та гетерогенні.

Гомогенні – однофазні іонно або молекулярно - дисперсні системи (розміри частинок для низькомолекулярних до 1 нм., а для ВМС від 1 до 100нм).

Гетерогенні – двофазні грубодисперсні системи з розміром частинок від 100 до 1000 нм і більше.

Питанням подрібнення у фармацевтичній технології надається особливе значення. Подрібнення лікарських речовин - це найбільш проста, але в той же час одна з найбільш важливих технологічних операцій, виконана фармацевтом при приготуванні різних лікарських форм. Дисперсність лікарської речовини впливає не тільки на сипкість порошкоподібних матеріалів, насипну масу, однорідність змішування, точність дозування.

Вплив величини часток на терапевтичну активність вперше було доведено для сульфаніламідних і, потім, стероїдних препаратів, похідних фурану, саліцилової кислоти, антибіотиків, спазмолітиків, сечогінних, протитуберкульозних, антидіабетичних і кардіотонічних засобів. Встановлено, що при використанні мікронізованого сульфадіазину, максимальна концентрація його в крові людей досягається на дві години раніше, ніж при призначенні його у вигляді порошку звичайного ступеня подрібнення. При цьому максимальні концентрації сульфадіазину в крові виявляються на 40% вище, а загальна кількість речовини, що всмокталася, на 20% більше.

Проте, вибір ступеня подрібнення лікарської речовини має бути науково обґрунтований. Не можна вважати за правильне прагнення до отримання в кожному випадку мікронізованого порошку. Тому як у ряді випадків різке зменшення розмірів часток ЛР може викликати інактивацію речовини, швидке виведення його з організму або може проявлятися небажана (токсичне) дія на організм, а також зниження

стабільності препарату. Зокрема, з різким збільшенням ступеня дисперсності еритроміцину знижується його протимікробна активність при пероральному прийомі. Це пояснюється посиленням процесів гідролітичної деструкції або зниженням його стабільності у присутності травних соків, а також збільшенням поверхні контакту лікарської речовини з біологічними рідинами.

Поліморфізм (від гр. слів «poli» - багато, «morphē» - форма) - це властивість хімічної речовини утворювати в різних умовах кристалізації кристали, що відрізняються один від другого класом симетрії або формою, фізичними, а іноді і хімічними властивостями.

Утворення різних поліморфних модифікацій може відбуватися і в рідких, і в м'яких лікарських формах. Це спостерігається: при заміні розчинників; при введенні в рідкі або м'які лікарські форми різних допоміжних речовин; при сушінні, очищенні, готуванні лікарських препаратів і в процесі їхнього зберігання.

Явище поліморфізму серед лікарських речовин особливо поширене серед саліцилатів, барбітуратів, сульфаніламідів, гормональних засобів. Для більшості модифікацій не існує спеціальних назв і їх позначають буквами а, в або цифрами I, II, III і т.

Врахування і раціональне використання явищ поліморфізму лікарських речовин мають виняткове значення для фармацевтичної і медичної практики. Поліморфні модифікації тої самої речовини характеризуються різними константами стабільності, температурою фазового переходу, розчинністю, що в остаточному підсумку і визначає як стабільність речовини, так і його фармакологічну активність. При цьому особливе значення має розчинність різних поліморфних модифікацій, тому що від неї залежить абсорбція (всмоктування) лікарських речовин.

Існує кілька шляхів підвищення розчинності важкорозчинних речовин і тим самим біодоступності.

1. За допомогою солюбілізації. Солюбілізація визначається як процес мимовільного переходу в стійкий розчин за допомогою ПАР нерозчинних або важкорозчинних у даному розчиннику.

2. З використанням індивідуальних або змішаних розчинників (бензилбензоат, бензиловий спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, етилцелюлоза, димексид, гліцерин і ін.).

3. З використанням гідротропії, що забезпечує одержання гідрофільних комплексів з органічними речовинами, що містять електродонорні замісники - полярні радикали. Прикладами гідротропних речовин можуть служити натрію саліцилат, натрію бензоат, гексаметилентетрамін, новокаїн й ін.

4. Синтетичний шлях - введення в структуру молекули гідрофільних груп: -COOH, CH<sub>2</sub>-COOH, -HPO<sub>3</sub>H, -CH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>H. Приклад: унітіол.

5. Шляхом утворення солей і комплексів:

а) важкорозчинні речовини: основи, кисла форма сполук у лугах або з натрію гідрокарбонатом переходить у легкорозчинну сіль. У такий спосіб можна перевести в розчинні сполуки фенобарбітал, норсульфазол, стрептоцид, осарсол і ін. речовини;

б) одержання водних розчинів йоду за допомогою легкорозчинних комплексів йоду з йодидами лужних металів;

с) для одержання водних розчинів полієнових антибіотиків (ністатину, леворину й ін.) використовують полівінілпіролідон, з яким вони утворюють комплексні сполуки, де нерозчинна у воді речовина і солюбілізатор зв'язані координаційним зв'язком. Ці комплекси добре розчинні у воді.

На терапевтичну активність лікарських речовин істотний вплив чинять також їх оптичні властивості. Серед оптичних ізомерів немає хімічної відмінності, але кожен з них обертає площину поляризаційного променя в певному напрямі. Не дивлячись на те, що хімічний аналіз повністю підтверджує наявність однієї і тієї ж речовини в лікарських препаратах з різними ізомерами, вони не будуть терапевтично еквівалентні.

Безводні лікарські речовини або кристалогідрати мають різну розчинність, що призводить до зміни їх фармакологічної дії. Наприклад, швидше розчиняються безводні форми кофеїну,

ампіциліну, теофіліну, в порівнянні з їх кристалогідратами, а отже і швидше всмоктуються.

*Допоміжні речовини, вплив їх на біологічну доступність лікарських речовин.*

Створення лікарської форми практично у всіх випадках вимагає застосування тієї чи іншої допоміжної речовини. Допоміжні речовини не є індиферентними і у всіх випадках вони так чи інакше впливають на вивільнення лікарської речовини. Найчастіше для цих цілей використовують молочний цукор. Однак при його присутності, наприклад, зростає всмоктування тестостерону, знижується активність ізоніазиду. Тому, у кожному окремому випадку вибір допоміжної речовини повинен бути індивідуальним стосовно конкретної лікарської речовини. Так, наприклад, мазі з антибіотиками (зокрема, з пеніциліном), виготовлені на вазеліні, через погану резорбцію малоефективні. У даному випадку необхідна основа, яка включає 6 ч. вазеліну і 4 ч. ланоліну, що і використовують зараз для виготовлення багатьох мазей з антибіотиками.

Кислота борна не надає бактеріостатичної дії при виготовленні мазі на жирових основах, але ефективна у мазях на гідрофільних основах, в яких міститься велика кількість води. Йод, навпаки, малоактивний в мазях на основах, що містять велику кількість води. Таким чином, введення речовин у різні типи емульсійних основ дає можливість одержати мазі, що володіють різним ступенем всмоктуваності.

На швидкість дифузії лікарських речовин з мазевих основ впливають і структурно-механічні властивості основ. Наприклад, введення аеросилу в кількості 5-8 % у вуглеводневі основи призводить до підвищення в'язкості мазевих основ, у результаті чого вивільнення кислоти саліцилової зменшується. Це підтверджує необхідність індивідуального підходу у виборі допоміжних речовин.

Диметилсульфоксид здатний легко проникати крізь неушкоджену шкіру, транспортувати, депонувати і пролонгувати при цьому надходження лікарських речовин в організм. Так, додавання ДМСО в очні краплі прискорює проникнення антибіотиків у тканини ока,

використання ж МЦ дозволяє утримувати лікарські речовини в тканинах тривалий час, тим самим справляючи пролонговану дію, що важливо при лікуванні багатьох хронічних захворювань органів зору.

Допоміжні і лікарські речовини можуть взаємодіяти одна з одною. Незалежно від природи зв'язку у переважній більшості випадків кінцевим результатом у системі лікарська речовина - допоміжна речовина є реакції комплексоутворення і адсорбції.

Велика кількість ЛР, що мають молекули складної конфігурації, легко вступають у реакції комплексоутворення. Комплекси, що утворюються, можуть бути дуже міцними і послаблювати основні фармакологічні властивості лікарської речовини. Інтенсивність технологічних процесів, що мають місце при виробництві лікарських препаратів, може істотно впливати на реакцію комплексоутворення, прискорюючи або направляючи її у відповідний бік. Особливо відповідальними в цьому відношенні є стадії розчинення, фільтрування, перекристалізації, плавлення, змішування та ін., при яких відбувається зміна агрегатного стану лікарських і допоміжних речовин, інтенсивності і росту числа контактів між ними.

До допоміжних речовин, здатних утворювати комплекси з лікарськими речовинами, відносяться: неіоногенні ПАР, крохмаль, поліетиленоксиди, желатин та ін.

#### *Комбіновані лікарські засоби і принципи їх застосування*

Явище взаємодії лікарських речовин на практиці використовується при призначенні комбінованих препаратів.

**Комбіновані препарати** це лікарські форми, що містять дві і більше активних фармакологічних речовин. Близьке поняття – комбінована терапія має на увазі одночасне застосування двох і більше монокомпонентних препаратів.

Основною метою при цьому є підвищення ефективності, а в ряді випадків поліпшення переносимості.

Частка комбінованих препаратів в асортименті аптек становить близько 20% найменувань. Для них характерні як переваги, так і недоліки. До «суб'єктивних» переваг належать: зручність застосування для пацієнта (позбавляє його від необхідності складати

складні комбінації з різних таблеток); психологічний і соціальний комфорт (істотно простіше проковтнути одну таблетку, ніж кілька, під час роботи, в громадському місці та ін.); у більшості випадків ціна комбінованих препаратів нижче сумарної ціни монопрепаратів.

До об'єктивних переваг комбінованих препаратів відносять потенціювання дії як за рахунок односпрямованого ефекту інгредієнтів, так й за зменшення інактивації лікарської речовини в організмі та створення одним інгредієнтом умов для прояву ефекту іншого (комбінації антибіотиків і інгібіторів лактамаз). Також при прийомі таких препаратів відбувається зниження ризику побічних ефектів.

До недоліків комбінованих препаратів є фіксоване співвідношення активних фармакологічних речовин (не дозволяє в разі потреби змінити дозу одного інгредієнта); неможливість різноспрямованого поєднання з їжею (до, після або під час їжі).

У даний час виготовлення готових комбінованих лікарських засобів є складним процесом, що включає багатогранні фармакологічні, токсикологічні, фармакокінетичні, технологічні та інші дослідження.

Фармакологічні дослідження повинні довести доцільність введення в комбінований препарат кожного з його компонентів; визначити, чи змінюється і в який бік дія основного компонента. При цьому враховується, що фармакологічна взаємодія може мати характер синергізму і антагонізму, причому синергізм може вилитися в простому підсумовуванні ефектів (адитивна дія) або потенціювання, коли загальний ефект перевищує просте складання ефектів кожного з компонентів.

В окремих випадках може спостерігатися синергія-антагонізм, при якому одні ефекти компонентів посилюються, а інші послаблюються. Все це повинно бути виявлено в ході фармакологічного дослідження.

Механізм фармакологічної взаємодії може бути пов'язаний з впливом окремих компонентів на відповідні рецептори. Однак в ряді випадків модифікація фармакологічного ефекту може бути пов'язана

з іншими чинниками: поліпшенням біодоступності, підвищенням стійкості основного компонента до руйнівній дії ферментів, різним компонентів на метаболічні процеси, ін. Так, в сучасних протипаркінсонічних препаратах наком і мадопар дію основного компоненту леводопи посилюється за рахунок додавання інгібіторів декарбоксилування та запобігають інактивацію діючої речовини в периферичних тканинах.

Сучасні готові комбіновані препарати є важливим внеском в арсенал лікарських засобів. У ряді випадків комбіновані препарати полегшують проведення фармакотерапії, розширюють її межі, виключають необхідність екстемпорального приготування рецептурних прописів.

При призначенні будь-якого комбінованого лікарського препарату необхідно знати повний його склад і враховувати фармакологічні властивості кожного з його компонентів, навіть якщо його властивості досить відомі. Деякі комбіновані препарати з анальгетичними та протизапальними властивостями (пенталгин, солпадеін), що часто застосовуються при застудних захворюваннях, містять кодеїн, який не тільки пригнічує кашель, але також гальмує рухову активність кишечника і при тривалому застосуванні може викликати запори. Комбіновані препарати цитрамон, солпадеін містять кофеїн і при підвищеній чутливості та тривалому застосуванні можуть викликати підвищену збудливість, порушення сну, а в великих дозах - судомні реакції, розвиток аритмій. Комбіновані препарати, що містять симпатомиметичні аміни та можуть викликати підвищення артеріального тиску.

Все вищесказане дозволяє сформулювати принципи раціональної комбінованої терапії.

1. Призначати тільки ті ліки, для яких у пацієнта є чіткі свідчення.

2. Комбіновані препарати призначати тільки у разі чітких показань до комбінованої терапії.

3. Застосовувати комбіновані препарати тільки в разі «типової» течії захворювання.



4. Застосовувати комбіновані препарати тільки на етапі підтримуючої терапії (не в гострий період захворювання на етапі підбору адекватних доз).

5. Давати пацієнтові чіткі вказівки про можливі взаємодії препаратів, що приймаються всередину, з їжею та іншими лікарськими препаратами.

6. Віддавати перевагу комбінованим препаратам при необхідності тривалого (довічного) лікування «недисциплінованих» пацієнтів.

### **Ситуаційні задачі для самостійного розв'язання**

1. Візьми: Анестезину 2,0

Кислоти борної 1,5

Дьогтю 5,0

Олії рицинової 2,5

Спирт етиловий 96 % до 50 мл

Змішай. Дай. Познач. Наносити на шкіру рук.

Випишіть рецепт латинською мовою згідно наказу МОЗ України № 360 від 19.07.05 р. Обґрунтуйте технологію та наведіть відповідні розрахунки. Напишіть паспорт письмового контролю.

2. До аптеки надійшов наступний рецепт:

Візьми: Анальгіну 3,0

Натрію броміду 3,0

Води очищеної 200 мл

Змішай. Дай. Познач. По 1 ст. ложці 3 рази на день.

При виготовленні фармацевт використав 20 % розчин натрію броміду. У підставку відміряв 180 мл води очищеної, в ній розчив 3,0 г анальгіну. Потім процідив в склянку для відпуску і додав 20 мл 20% розчину натрію броміду. Дайте критичну оцінку ситуації. Випишіть рецепт латинською мовою згідно наказу МОЗ України № 360 від 19.07.05 р. Обґрунтуйте технологію та наведіть відповідні розрахунки. Напишіть паспорт письмового контролю.

3. До аптеки надійшов рецепт:

Rp.: Euphyllini 0,2

Olei Cacao q.s.

ut fiat suppositorium

Da tales doses № 12

Signa. По 1 супозиторію 2 рази на день.

Фармацевт при приготуванні супозиторіїв методом викочування розплавив масло какао, ввів еуфілін, а потім охолодив супозиторну масу до необхідної консистенції і виготовив свічки. Вкажіть помилки фармацевта у технології супозиторіїв і відзначте фармацевтичні фактори які впливають на активність супозиторіїв в даному випадку.

4. До аптеки надійшов рецепт на 10 % стрептоцидову мазь. Фармацевт приготував мазь на вазеліні, змішавши стрептоцид без попереднього подрібнення з мазевою основою. Дайте критичну оцінку ситуації. Випишіть рецепт латинською мовою згідно наказу МОЗ України № 360 від 19.07.05 р. Обґрунтуйте технологію виготовлення. Напишіть паспорт письмового контролю. Вкажіть помилку фармацевта та її вплив на швидкість вивільнення стрептоциду.

5. Візьми: Кислоти саліцилової 1,5

Левоміцетину 3,0

Камфори 1,0

Спирту етилового 50 мл

Настоянки нагідок 10 мл

Змішай. Дай. Познач. Для втирання.

У мірну склянку провізор-інтерн помістив відважені кількості порошкоподібних інгредієнтів, додав 70 % етиловий спирт. Після розчинення довів спиртом об'єм розчину до 50 мл, процідив у склянку для відпуску і додав 10 мл настоянки нагідок. Дайте критичну оцінку ситуації. Випишіть рецепт латинською мовою згідно наказу МОЗ України № 360 від 19.07.05 р. Обґрунтуйте технологію та наведіть відповідні розрахунки. Напишіть ППК.

## Еталон розв'язання ситуаційних задач

1. Rp.: Anaesthesini 2,0

Acidi borici 1,5

Picis liquidae Betulae 5,0

Olei Ricini 2,5

Spiritus aethylici 96 % ad 50 ml

Misce. Da. Sigпа. Наносити на шкіру рук.

Рідка лікарська форма для зовнішнього застосування – спиртовий лінімент.

До складу даного пропису входять інгредієнти, що розчинні у спирті етиловому. Спирт етиловий дозується за об'ємом, тому розрахунки проводять для олії рицинової та дьогтю. Густина олії касторової 0,950 г, дьогтю – 0,936. Об'єм олії рицинової повинен бути 2,6 мл ( $2,5 : 0,950 = 2,6$  мл), об'єм дьогтю - 5,3 мл ( $5 : 0,936 = 5,3$  мл). Для приготування даного пропису спирту етилового необхідно взяти таку кількість, щоб після розчинення анестезину і кислоти борної об'єм спиртового розчину не перевищував 42 мл ( $50 - 7,9 = 42,1$  мл). У тарований флакон для відпуску відважують олію рицинову 2,5 г і дьоготь 5,0 г, додають спиртовий розчин анестезину 2,0 і кислоти борної 1,5 г, попередньо відважені у підставку з 95 % спиртом етиловим 42,1 мл. Ретельно взбовтують до повного розчину інгредієнтів. Оформлюють етикетками «Зберігати у прохолодному місці», «Перед відпуском взбовтати», виписують сигнатуру.

### ППК

Дата

№ рецепта

Взято: Anaesthesini 2,0

Acidi borici 1,5

Spiritus aethylici 95 % 42,1 ml

Olei Ricini 2,5

Picis liquidae Betulae 5,0

---

$V_{\text{заг}} = 50$  мл

Приготував - (підпис)

Перевірив - (підпис)

## Тема 5. Фармакоекономіка як сучасна наука

### Дидактичні цілі та мотивація заняття:

Вивчити основи фармакоекономічних досліджень у фармацевтичній технології.

### Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

### Питання для контролю знань

1. Значення фармакоекономічних досліджень для забезпечення раціонального застосування лікарських засобів.
2. Значення фармакоекономічного аналізу для оцінки витрат на альтернативні методи профілактики, діагностики, лікування захворювань та стандартизації лікарського забезпечення хворих.
3. Фармакоекономічні дослідження – основа наукового обґрунтування вибору методів лікування, складання формулярів, списків лікарських засобів безкоштовного та пільгового відпуску.
4. Фармакоекономіка: теоретичні й практичні напрями у світі та в Україні.

*Значення фармакоекономічних досліджень для забезпечення раціонального застосування лікарських засобів.*

**Фармакоекономіка** - прикладна наука, яка є методологією порівняльної оцінки медичних технологій (методів профілактики, діагностики та лікування, в т.ч. з використанням ЛП), на основі всебічного комплексного аналізу результатів їх застосування та економічних витрат.

Головна мета науки – оцінити ефективне використання ресурсів охорони здоров'я на фармакотерапію, інші медичні та фармацевтичні послуги.

Основним завданням фармакоекономіки як складового компонента, що забезпечує функціонування доказової медицини, є сприяння раціональному використанню ЛП, тобто досягнення

максимального клінічного ефекту шляхом застосування дешевших і більш ефективних ЛП.

В умовах упровадження формулярної системи та стандартів медичної допомоги в охорону здоров'я всіх розвинених країн результати фармакоеконічного аналізу є підставою вибору до стандартів та формулярів тільки тих ЛП, використання яких економічно виправдане. Це ЛП, терапевтична ефективність та безпека яких, з одного боку, доведена у фармакоепідеміологічних дослідженнях, з іншого - вони характеризуються оптимальними витратами на одиницю ефективності, що відповідає можливостям Державного бюджету стосовно охорони здоров'я.

Предметом фармакоеконіки є результати медичних технологій та фінансові витрати на їх використання. При проведенні фармакоеконічної оцінки для аналізу клінічних результатів (ефективності медичних технологій) використовують різні джерела інформації: звіти про клінічні дослідження ЛП, звіти лікувально-профілактичних закладів, наукові публікації: статті, які висвітлюють результати клінічних та фармакоепідеміологічних досліджень ЛП, мета-аналізи, систематичні огляди, статистичні дані про споживання ЛП. Для аналізу фінансових витрат використовують чинні на момент дослідження галузеві тарифи та преїскуранти цін на медичні послуги, прайс-листи на ЛП аптечних закладів та фармацевтичних фірм, базуючись при цьому на загальних економічних підходах.

Предмет дослідження фармакоеконіки становлять:

1. Ефективність медичних технологій, коли можна визначити терапевтичні результати однієї схеми лікування у порівнянні з іншою або з плацебо (альтернативні медичні технології);
2. Вартісні витрати на профілактику, діагностику, фармакотерапію захворювань за альтернативними медичними технологіями;
3. Безпечність та ефективність нових лікарських засобів, що впроваджені в ринок;
4. Документація рандомізованих клінічних випробувань лікарських засобів. Рандомізовані контрольовані клінічні

випробування – порівняльне дослідження ефективності лікарських засобів, коли хворі з чітко встановленим діагнозом методом випадкового відбору розподіляються в групи лікування різними препаратами, чітко фіксуються результати лікування і встановлюються переваги в ефективності препарату;

5. Фармакоепідеміологічна статистика – вивчення терапевтичної ефективності та кількості побічних дій/реакцій, небажаних реакцій на лікарський засіб на великій сукупності хворих за звичайних умов медичної практики після впровадження препарату на ринок. Встановлені показники безпечності лікарського засобу надалі екстраполюються на загальну популяцію хворих;

6. Споживання та визначення потреби в лікарських засобах:

- в уніфікованому показнику – встановлені добові дози, які рекомендовані ВООЗ;

- в економічних величинах, наприклад, вартість лікування захворювання препаратом, витрати на 100 хворих.

Об'єктом фармакоеконіміки як самостійної прикладної науки є оцінка показника ефективності витрат (співвідношення витрат і ефективності медичних технологій) або вартості одиниці ефективності.

Основними об'єктами досліджень у фармакоеконіміці є:

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

2. Результати лікування:

- біологічні (кількість серцевих нападів, астматичних приступів; захворюваність, смертність);

- економічні (зменшення валового національного доходу);

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

Основними методичними підходами фармакоеконіміки є методи фармакоеконімічного аналізу. Мета фармакоеконімічного аналізу - обґрунтування вибору оптимальної медичної технології на основі показника ефективності витрат.

Фармакоеконімічні розрахунки дозволяють прогнозувати необхідний обсяг фінансування на різних рівнях.

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

**Основні напрями використання фармакоеконімічного аналізу для визначення:**

- лікарського засобу до списку Основних лікарських засобів, формулярного списку;
- розмірів і напрямів відшкодування витрат на лікарські засоби;
- витрат на один збережений рік життя, очікуваної якості;
- системи розподілу ліків, яка найбільш вигідна для хворого;
- можливості покращити якість життя хворого при виборі найбільш оптимальної фармакотерапії;
- найбільш раціональної фармакотерапії при конкретному захворюванні - стандартизація схем лікування;
- розробки і впровадження лікарського засобу фармацевтичними виробниками;
- найбільш оптимального (ідеального) лікарського засобу для індивідуального хворого.

**Аналіз загальної вартості захворювання (COI)** – базується на визначенні витрат (прямих медичних і немедичних, непрямих), які несе лікувальний заклад при діагностиці та лікуванні певного захворювання. Результати проведеного лікування при цьому не враховуються.

Показник загальної вартості захворювання розраховується за формулою:

$$COI = DC + IC,$$

Де, COI – показник загальної вартості захворювання;

DC — прями витрати;

IC — непрями витрати.

Переваги аналізу загальної вартості захворювання полягають у тому, що використання цього методу дає можливість визначити повну вартість лікування певного захворювання.

Недоліки методу COI полягають у тому, що отримані результати не можуть бути повноцінним підґрунтям при прийнятті рішень щодо управління якістю медичної допомоги, оскільки метод не враховує результатів лікування.

Сфера застосування аналізу загальної вартості захворювання:

- для визначення повної вартості захворювання на різних етапах його лікування (амбулаторному (1), стаціонарному (2), в період реабілітації (3) тощо). Повна вартість захворювання буде становити:

$$COI = (DC_1 + IC_1) + (DC_2 + IC_2) + (DC_3 + IC_3),$$

- для визначення середньої вартості захворювання в окремому лікувально-профілактичному закладі, регіоні або країні в цілому;

- для визначення захворювань, які завдають найбільших економічних збитків країні;

- для обґрунтування прийняття управлінських рішень у галузі охорони здоров'я з метою визначення напрямків фінансування та ін.;

- для оптимізації розрахунків тарифів на медичну допомогу в межах окремих медичних установ;

- для визначення витрат при застосуванні інших методів фармакоеконічного аналізу.

Метод «вартість захворювання» дозволяє також оцінити сумарні витрати на усунення побічної дії лікарських засобів.

**Аналіз мінімізації витрат (CMA)** – вид фармакоеконічного аналізу, призначений для вибору препарату або методу лікування з мінімальними витратами. Передбачає порівняння вартості методів лікування за умови їх однакової клінічної ефективності. Розрахунки за методом «мінімізації витрат» проводяться за формулою:

$$CMA = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2),$$

Де, CMA - показник різниці у витратах між двома методами лікування;

DC<sub>1</sub> - прямі витрати при застосуванні першого методу лікування;

IC<sub>1</sub> - непрямі витрати при застосуванні першого методу лікування;



DC<sub>2</sub> і IC<sub>2</sub> - відповідно прямі й непрямі витрати при застосуванні другого методу лікування.

Мета аналізу мінімізації витрат – за умови однакової ефективності підтвердити перевагу більш дешевого методу лікування або ЛП, що дозволяє заощадити кошти.

Переваги аналізу мінімізації витрат: простота розрахунків і відсутність необхідності оцінювати результати проведеного лікування у грошовому вираженні.

Недоліки аналізу мінімізації витрат: рідко застосовується, оскільки складно підібрати методи лікування або ЛП, які мають однакову ефективність та відрізняються лише вартістю.

Сфера використання методу: для порівняння витрат при застосуванні різних методів лікування або препаратів, якщо доведена їх однакова терапевтична ефективність; для фармакоеконічного оцінювання генеричних препаратів.

**Аналіз «витрати–ефективність» (CEA)** - передбачає зіставлення як вартості (у грошовому вираженні), так і ефективності (прямі та опосередковані клінічні ефекти) методів лікування. Цей аналіз дозволяє провести вартісне оцінювання ефективності, зокрема оцінити вартість одиниці ефективності методу лікування. В кінцевому результаті визначається не найбільш дешевий метод лікування захворювання, а оптимальний за ефективністю та витратністю.

Умовою проведення аналізу «витрати–ефективність» є наявність клінічних результатів достатнього рівня вірогідності, наявність вірогідної різниці в показниках ефективності порівнюваних методів лікування та використання однакових одиниць виміру показників ефективності.

Показниками ефективності методу лікування або ЛП можуть бути прямі клінічні ефекти: зміни фізіологічних, біохімічних, фізичних та інших показників стану організму хворого (АТ, рівня гемоглобіну, вираженість симптомів захворювання, подовження тривалості життя); опосередковані клінічні ефекти (зниження частоти ускладнень, зменшення кількості повторних госпіталізацій); зміни

показників здоров'я в досліджуваних групах пацієнтів (смертність, виживаність, тривалість життя та ін.); зміни якості життя.

Мета аналізу «витрати–ефективність» - визначити оптимальний за ефективністю та вартістю метод лікування і збільшення фінансових витрат на одиницю підвищення ефективності при заміні менш витратного та менш ефективного методу лікування на більш ефективний та більш витратний.

Виконуючи аналіз «витрати–ефективність», необхідно розрахувати коефіцієнт «витрати-ефективність» для кожного методу лікування, тобто витрати на одиницю ефективності за формулою:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef} ,$$

Де, CER - коефіцієнт «витрати–ефективність»;

DC - прямі витрати;

IC - прямі витрати;

Ef - показник ефективності лікування.

З фармакоекономічного погляду найбільш прийнятним є той метод лікування, який на одиницю ефективності потребує менше витрат (має менше значення коефіцієнта CER). Проте в кожному конкретному випадку прийняття рішення щодо вибору методу лікування або ЛП залежить ще й від інших чинників: наявності та розміру фінансових ресурсів, етичності щодо використання менш ефективного та менш витратного методу лікування, колегіальності експертів, які приймають рішення. Тільки у випадку визначення домінантної альтернативи - методу лікування, що гарантує вищу ефективність порівняно з іншими за умов більш низької або однакової вартості лікування, рішення щодо його прийнятності всіма користувачами є однозначним.

У випадку, коли жоден з методів лікування не є чітко домінантним, проводиться визначення коефіцієнта приросту ефективності витрат (ICER). Тобто додаткової суми, яку необхідно витратити для одержання додаткової одиниці ефективності при

використанні більш ефективного і більш витратного методу лікування замість іншого:

$$ICER = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ef_1 - Ef_2}$$

де,  $DC_1$  та  $DC_2$  - прямі витрати при використанні 1 та 2 методів лікування;

$IC_1$  та  $IC_2$  - непрямі витрати при використанні 1 та 2 методів лікування;

$Ef_1$  та  $Ef_2$  - показники ефективності при використанні відповідно 1 та 2 методів.

При порівнянні більш ніж 2-х методів лікування обирають референтний (метод порівняння). Зазвичай цей метод лікування (ЛП) з найменшою прийнятною ефективністю, або певний стандарт терапії (напр. натрію диклофенак для протизапальної терапії), або той, замість якого пропонується інший метод лікування, відносно якого і розраховують ICER. Показник ICER з паралельним урахуванням кількості хворих дає можливість оцінити і/або прогнозувати додаткові витрати при виборі одного методу лікування або ЛП замість іншого.

Переваги методу «витрати–ефективність»: можливість оцінювати доцільність тієї або іншої терапії з позиції її вартості та ефективності; можливість комплексного обґрунтування прийняття рішення щодо раціонального використання фінансових ресурсів системи охорони здоров'я; можливість оцінювати додаткові фінансові витрати на одиницю приросту ефективності лікування при заміні менш витратного та менш ефективного методу лікування на більш ефективний та більш витратний; відсутність необхідності порівнювати результати втручання в грошовому вираженні.

Недоліки аналізу «витрати–ефективність»: можливість порівнювати тільки ті методи лікування, ефективність яких визначена в однакових одиницях; відсутність оцінки результатів методу лікування з позиції якості життя або бажання пацієнта; при прийнятті рішення щодо оптимального методу лікування за критерієм

«витрати–ефективність» необхідно знати максимальну суму, яку може витратити заклад для одержання певного результату.

Сфера застосування методу «витрати–ефективність»: порівняння альтернативних методів лікування для вибору серед них найбільш раціонального; визначення економічних витрат, що потрібні для досягнення більшої ефективності при заміні одного методу лікування на інший.

**Аналіз «витрати–корисність (утилітарність)» (CUA)** - різновид аналізу «витрати–ефективність», в якому проводиться порівняння вартості лікування в грошовому вираженні та його ефективності в показниках корисності - результатів лікування, виражених у показниках якості життя.

Показник корисності найчастіше виражається в QALY (кількість якісних років життя, які отримав пацієнт унаслідок лікування), але можна використовувати показник корисності, що визначається за допомогою інших прийнятних у медицині методик.

Мета аналізу «витрати–корисність» - визначити найбільш прийнятний для пацієнта метод лікування з позиції вартості та корисності, порівнюють співвідношення «витрати–корисність» (CUR), тобто витрати на одну одиницю корисності кожного методу лікування за формулою:

$$CUR = \frac{DC + IC}{Ut}$$

де CUR - коефіцієнт «витрати–корисність»;

DC - прямі витрати;

IC - непрямі витрати;

Ut - корисність (утилітарність).

З погляду фармакоекономіки метод лікування з меншим значенням CUR є більш прийнятним для пацієнта. При вирішенні питання заміни одного методу лікування на інший необхідно розраховувати *інкрементальний показник корисності (ICUR)*, тобто вартість додаткової одиниці корисності, напр. вартості одного додаткового року якісного життя:

$$ICER = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ut_1 - Ut_2}$$

де ICUR - інкрементальний показник корисності;

DC<sub>1</sub> та DC<sub>2</sub> - прямі витрати при використанні 1 та 2 методів;

IC<sub>1</sub> та IC<sub>2</sub> - непрямі витрати при використанні 1 та 2 методів;

Ut<sub>1</sub> та Ut<sub>2</sub> - утилітарність при використанні 1 та 2 методів.

Переваги аналізу «витрати–корисність»: можливість враховувати бажання пацієнта щодо надання переваги результатам того або іншого методу лікування; можливість враховувати кількість та якість набутих пацієнтом років життя при оцінюванні корисності методів лікування в показниках QALY.

Недоліки аналізу «витрати–корисність»: складність та наявність суб'єктивних факторів при вимірюванні показника корисності.

Цей вид фармакоекономічного аналізу є найбільш складним та високовартісним. Він доречний, коли якість життя є найбільш важливим показником ефективності терапії, зазвичай при лікуванні хронічних захворювань; коли метод лікування впливає як на показник смертності, так і на показник захворюваності, і бажано мати інтегральний показник результатів лікування; коли методи лікування, що порівнюються, мають широкий спектр клінічних результатів і необхідно знайти однакові одиниці виміру показника ефективності при різних захворюваннях; коли метою є порівняння одного методу лікування з іншим, результати якого вже були виражені в показниках корисності.

**Аналіз «витрати–вигода (користь)» (СВА)** - дозволяє порівнювати різні медичні технології, бо оцінює і витрати, і результати лікування в грошовому еквіваленті (вартість методів лікування враховується на момент оцінювання результатів).

Мета аналізу «витрати–вигода» - розрахунок чистої вигоди (вигода мінус вартість) від застосування певного методу лікування з подальшим приведенням її до рівня цін сьогодення. Коефіцієнт відношення вигоди до вартості ( $\frac{K_b}{C}$ ) розраховують згідно з формулами:

$$K_{\frac{b}{c}} = \frac{\text{Вигода}_{(зрн.)}}{\text{Витрати}_{(зрн.)}} \quad \text{або} \quad K_{\frac{b}{c}} = \frac{\sum_{t=1}^n \frac{B_t}{(1+r)^t}}{\sum_{t=1}^n \frac{C_t}{(1+r)^t}}$$

де  $K$  - коефіцієнт «вигода–вартість»;

$B_t$  - загальна вигода за період часу  $t$ ;

$C_t$  - загальна вартість за період часу  $t$ ;

$r$  - рівень дисконтування;  $n$  - кількість часових періодів.

Може бути декілька варіантів результатів:  $\frac{K_b}{c} > 1$  - вигода переважає витрати - метод лікування є вигідним;  $\frac{K_b}{c} = 1$  - вигода еквівалентна витратам;  $\frac{K_b}{c} < 1$  - вигода менша за витрати - метод лікування є невигідним. При порівнянні двох або декількох методів лікування оптимальним вважається той, для якого значення  $K$  буде вищим, тобто той, який дає більшу вигоду.

При проведенні аналізу «витрати–вигода» враховуються як прямі, так і непрямі витрати. Загальну економічну вигоду від методу лікування розділяють на пряму, непрямую та необчислювальну.

Пряма вигода – це економія коштів за рахунок запобігання витратам завдяки використанню певного методу лікування. Пряма вигода утворюється за рахунок економії витрат на профілактику, діагностику, лікування, реабілітацію, а також на інвестування капіталу на професійні послуги та медикаменти.

Непряма вигода – це потенційно збільшений заробіток людини, підвищення продуктивності її праці, що було б неможливим без використання певного методу лікування. Непряма вигода розраховується, виходячи з можливості завдяки лікуванню запобігти зниженню продуктивності праці пацієнтом та втрати заробітку.

Необчислювальна вигода - вигода, що має нематеріальний, психологічний характер (задоволеність здоров'ям після лікування).

Головні труднощі при проведенні аналізу «витрати–вигода» пов'язані з вираженням результатів терапії в грошових одиницях. Для цього в міжнародній практиці використовуються підходи: методика розрахунку «вартості людського капіталу» та методика «умовної

оцінки». За методикою оцінювання «вартості людського капіталу» розрахунок базується на обчисленні валового дисконтованого доходу, що надходить від працюючої людини. Одним з можливих варіантів розрахунку «вартості людського капіталу» є рівняння Mishana. Цей метод оцінює вартість життя людини на основі її економічної продуктивності. При використанні методики «умовної оцінки» вигоди від результатів лікування оцінюються на основі опитування пацієнтів щодо визначення тієї суми, яку вони можуть або згодні заплатити задля того, щоб запобігти певному ризику, що виникає через хворобу, напр., смерті від інфаркту міокарда. Ця методика теж недосконала, оскільки «готовність заплатити» за певний метод лікування може залежати від достатку пацієнта. Крім того, зазвичай хвора людина готова заплатити за можливістьвилікуватися більше, ніж здорова людина, яку опитують про невідоме захворювання. З огляду на складність вираження клінічних результатів лікування в грошовому вираженні аналіз «витрати–вигода» використовується дуже рідко.

Переваги аналізу «витрати–вигода»: можливість використання для оцінювання різних методів лікування, в т.ч. з подібними або з різними наслідками; використання методу є доцільним при обмежених бюджетних ресурсах, коли тільки один з методів лікування може бути виконаний.

Недоліки аналізу: складність вираження результатів методів лікування в грошовому еквіваленті; наявність певного елемента дискримінації, оскільки метод показує більші переваги від лікування людей, які працюють або мають високу заробітну плату.

Сфера використання аналізу «витрати–вигода»: аналіз як одиничних, так і різних програм або методів лікування у системі охорони здоров'я. Аналіз «витрати–вигода» використовується переважно у випадках, коли результати лікувально-профілактичних технологій визначаються не окремим критерієм, а комплексним: запобігають виникненню захворювання, його подальшому розвитку, появі ускладнень, смерті (напр. вигоди лікування хворих на бронхіальну астму, вакцинації проти грипу).

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

### **Параметри фармакоеконімічної оцінки лікарських засобів і методів лікування**

Фармакоеконіміка є базою соціальної системи охорони здоров'я, зокрема, медичного страхування у країнах Заходу, тому в практичному плані займається економічними, фармакотерапевтичними, організаційними розробками, спрямованими на найбільш ефективно забезпечення хворих медичною і фармацевтичною допомогою при обмеженому фінансуванні охорони здоров'я.

На сучасному етапі функціонування ринкових механізмів, інтеграції України у європейське та світове співтовариство виникла необхідність розробки теоретичних засад та практичного впровадження фармакоеконімічних методик аналізу лікарських засобів для дослідження споживання й уточненого прогнозування потреби в ЛЗ із певною адаптацією до специфіки ринкової економіки України. Ключовим питанням фармакоеконімічних досліджень є ідентифікація та визначення ефективності фармакотерапії, інших медичних чи фармацевтичних послуг.

Чинники, що сприяють зростанню витрат на охорону здоров'я:

- старіння населення;
- збільшення спектру і вартості медичних послуг;
- зміни в образі життя населення, пов'язані з розповсюдженням факторів ризику (куріння, зловживання алкоголем), соціально-обумовлених захворювань;
- зростання загальноосвітнього і життєвого рівня населення;
- зростання цін на ЛП і засоби медичної допомоги;
- низька платоспроможність частини населення;
- недостатній рівень роботи системи охорони здоров'я (наприклад, відсутність профілактичних заходів, направлених на попередження та інше).



Одним з підходів, що дозволяють знизити і оптимізувати бюджетні витрати на охорону здоров'я, є проведення фармакоеконічних досліджень, яке передбачає визначення оптимального варіанту фармакотерапії або діагностики захворювання на основі одночасної оцінки клінічних результатів і вартості альтернативних медичних технологій. При цьому одна з технологій може бути пов'язана з фармакотерапією, а інша, окрім фармакотерапії, може додатково включати інші лікувальні підходи.

Фармакоеконічні дослідження представляють інтерес не тільки для держави, але і для хворого та інших учасників фармацевтичного ринку (служб охорони здоров'я різного рівня, страхових компаній, фармацевтичних і дистриб'юторських компаній, виробників лікарських засобів, наукових лабораторій, що займаються розробкою нових лікарських засобів, лікарів): зниження вартості та терміну лікування, кількості випадків переходу захворювання в хронічну форму, частоти виникнення побічних ефектів, підвищення ефективності терапії.

### **Значення основних фармакоеконічних категорій для проведення фармакоеконічних досліджень**

**Фармакоеконічні дослідження** – це вивчення ефективності фармакотерапії при певній медичній технології, встановлення її терапевтичної та еконічної відмінностей від альтернативної. Одночасно оцінюються витрати на альтернативні медичні технології.

Метою фармакоеконічних досліджень є виявити найбільш ефективну, безпечну та еконічно вигідну медичну технологію.

Проведення фармакоеконічного аналізу є доцільним, коли при переході з технології А на технологію В одержують підвищення ефективності й вартості. При цьому фармакоеконічне дослідження повинно стати базою для експертизи, яка з двох медичних технологій могла би бути ефективнішою, тобто за прийнятною вартістю і достатньою ефективністю.

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

оцінці моделюють економічні, терапевтичні та соціальні результати лікування, тому лікарські засоби розглядаються з позиції їх терапевтичних, економічних властивостей, а також впливу на суспільство. Безпечність та ефективність ЛЗ є основними характеристиками, проте препарат можна оцінювати з позиції його вартості в цілому для охорони здоров'я, і для якості життя хворого.

Фармакоекономіка допомагає вирішити, які терапевтичні показники, характеристика пацієнта та практична опіка є найбільш прийнятні для індивідуального втручання у хворобу, а також допомагає оптимізувати використання лікарських засобів. Це зумовлено такими причинами: облік лікарських засобів у фармації та раціональне використання лікарських засобів, співучасть пацієнта, згода хворого.

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

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

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

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

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

Фармакоекономіка є важливою складовою частиною страхової системи охорони здоров'я, бо результати фармакоекономічного аналізу використовуються для **стандартизації медичної допомоги та лікарського забезпечення.**

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

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

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

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

Оволодіння провізорами навичками фармакоеконімічної оцінки лікарських засобів для вибору найбільш економічно вигідно на курс лікування препарату сприяє раціональному використанню коштів, як конкретного хворого, так і бюджетних чи страхових ресурсів.

**Формулярна система** базується на критеріях доказовості, вона забезпечує ефективність витрат, раціональне призначення й використання лікарських препаратів відповідно до встановлених стандартів.

**Формуляр** містить погоджений і прийнятий на міжнародному і державному рівні перелік лікарських засобів на основі практичних рекомендацій (стандартів) лікування. Це доказово обґрунтований підхід до ведення раціональної фармакотерапії, ретельний аналіз структури захворюваності, з урахуванням даних про найбільш клінічно й економічно ефективні та безпечні лікарські препарати, результати досліджень про рівень їх споживання і вартості курсу лікування кожного захворювання.

Формуляр - це динамічний документ, який постійно уточнюється й поповнюється новою інформацією. Впровадження формулярної системи підвищує доступність лікарських засобів, забезпечує соціальний захист хворих і підвищує контроль витрат при проведенні терапії. Проте, наявність у лікувальному закладі формулярного списку ліків, затвердженого для застосування і закупівель, не гарантує їхнього правильного призначення і використання.

Національний формуляр може бути основою політики раціонального використання лікарських засобів. Головною перевагою національної формулярної системи є те, що її прийняття можна порівняти з впровадженням "єдиної валюти - євро" у системі лікарського забезпечення.

Відсутність авторитетного, незалежного, ґрунтовного й об'єктивного джерела інформації у галузі фармакотерапії в Україні (та в інших постсоціалістичних країнах) - національного формуляру лікарських засобів може розглядатися, як головний бар'єр до модернізації сектора охорони здоров'я.

## *Фармакоекономіка: теоретичні й практичні напрями у світі та в Україні*

З 1995 р. діє Міжнародне товариство фармакоекономічних досліджень, яке розвиває і координує фармакоекономічні дослідження у світі. Головна мета МТФЕД – впроваджувати результати фармакоекономічних досліджень у практику охорони здоров'я для гарантії розподілу у суспільстві, що обмежено ресурсами охорони здоров'я, справедливо та ефективно.

Для розповсюдження та обміну інформації з фармакоекономіки МТФЕД створило інтернет-сторінку і видало глосарій з фармакоекономіки, що включає більше 400 термінів, для практичного використання у системі охорони здоров'я.

Провідну роль у процесі наукових комунікацій відіграють періодичні видання. У світі публікується журнал «Фармакоекономіка» (PharmacoEconomics), МТФЕД видає журнал «Value in Health», газету «ISPOR Connections», у яких представляються результати світових фармакоекономічних досліджень, матеріали з конгресів.

Метою оцінки медичних технологій є надання керівникам охорони здоров'я даних про безпечні та ефективні засоби для досягнення вищої цінності – здоров'я.

У 1992 році були опубліковані перші рекомендації з оцінки медичних технологій, в яких наведені формалізовані вимоги до фармакоекономічної оцінки коротко- і довготривалих наслідків застосування медичних технологій.

У європейських країнах функціонують НТА-центри, зокрема, у Великій Британії відомий Національний інститут з оцінки здоров'я і клінічних переваг (NICE), що діє з 1999 року; у Німеччині – Інститут оцінки якості та ефективності в охороні здоров'я (IQWiG) з 2003 року); у Франції – Інститут з оцінки медичних технологій (HAS) з 2004 року, які проводять оцінку медичних технологій і надають уряду рекомендації при перегляді переліків лікарських засобів, вартість яких відшкодовується населенню .

NICE має найбільший досвід з оцінки медичних технологій і публікує рекомендації щодо їх використання для європейських країн. Провідним методом ФА є «вартість–користь», який оцінює витрати для досягнення одного року стандартизованого за якістю життя. NICE встановлені граничні межі витрат на препарат: до 20 тис. фунтів стерлінгів для збереження одного QALY (року життя, стандартизованого за якістю) проводиться відшкодування вартості препарату зі страхового фонду. Проте навіть коли витрати є значно вищими, проводиться їх відшкодування при важких хронічних захворюваннях, наприклад у разі лікування раку грудей, раку нирок.

У Німеччині найчастіше використовується метод «вартість–вигода», який оцінює очікувану тривалість життя, зменшення захворюваності, смертності, задоволеність пацієнтів лікуванням та відповідні витрати. За результатами цього аналізу переглядається позитивний перелік лікарських засобів, вартість яких відшкодовується, а також негативний перелік медичних технологій, які не фінансуються страховими касами. Для позитивного переліку ліків встановлюється і референтна ціна, тобто максимальний ліміт для відшкодування вартості препарату.

У Франції проводиться наукова незалежна оцінка медичних технологій, відбір ліків у позитивний перелік для відшкодування і ціноутворення у страховому забезпеченні населення. Основні методи фармакоекономічного аналізу, які там використовується це «вартість–ефективність» і «вартість–вигода», що дозволяють науково обґрунтовано обирати ліки до позитивного переліку, витрати на які відшкодовуються.

Оцінка медичних технологій у кожній країні має спільні та відмінні характеристики, при цьому можна стандартизувати показники, які використовуються у фармакоекономічному аналізі, та лише гармонізувати процес оцінки медичних технологій у Європі.

У Польщі діє Агентство з оцінки медичних технологій, в Угорщині – Національний інститут стратегічних досліджень здоров'я МОЗ, які узагальнюють інформацію про медичні, соціальні, економічні та етичні аспекти при використанні медичної технології у

системній, прозорій, неупередженій формі, щоб надати керівникам охорони здоров'я дані про ефективність витрат лікарського забезпечення. Відповідно до прийнятого законодавства, два рази на рік переглядається перелік лікарських засобів, вартість яких відшкодовується страховими фондами.

Провідні напрями розвитку ФА в Україні – це захворювання серцево-судинної, бронхолегеневої, шлунково-кишкової, опорно-рухової, сечостатевої систем та інші; пільгове забезпечення населення, військовослужбовців. Кількість методик ФА онкологічних захворювань, туберкульозу для педіатричних, геріатричних хворих незначна, тому такі об'єкти вивчення є також перспективними.

У вітчизняних дослідженнях в основному використовуються методи ФА «мінімізація вартості» та «вартість–ефективність».

В Україні відповідно до рекомендацій ВООЗ «Фокус на пацієнта» реалізується Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2010-2020 рр. (Наказ МОЗ України від 13.09.2010 р. № 769), в якій підкреслюється актуальність впровадження методик ФА для оптимізації лікарського забезпечення населення. Затвердження Державного формуляру лікарських засобів України (четверте видання, 2012 р.) є основою для функціонування формулярної системи у нашій державі. Доцільним є затвердження єдиного науково і фінансово обґрунтованого переліку лікарських засобів, вартість яких компенсується населенню з державних, у

### **Ситуаційні задачі для самостійного розв'язання**

1. Основні напрями використання методу «мінімізації вартості» при порівнянні альтернативних схем антибіотикотерапії поширених захворювань

2. Розрахувати вартість лікування хворих сезонним та алергічним ринітом і хронічною кропивницею з допомогою фармакоеконімічного аналізу «загальна вартість захворювання»

3. Які фармакоеконімічні аспекти лікування есенціальної артеріальної гіпертонії

## Еталон розв'язання ситуаційних задач

1. Основні напрями використання методу «мінімізації вартості» при порівнянні альтернативних схем антибіотикотерапії поширених захворювань

Напрями використання методу «мінімізації вартості» при порівнянні альтернативних схем антибіотикотерапії поширених захворювань, коли доведено, що результати лікування суттєво не відрізняються і мають аналогічну ефективність (безпечність):

1. Альтернативні схеми антибіотикотерапії, що мають аналогічну ефективність для лікування одного захворювання.

2. Різні курси прийому антибіотика (традиційні і короткі курси).

3. Антибіотикопрофілактика.

4. Традиційні і сходинкові схеми лікування антибіотиками.

5. Оригінальні і генеричні ЛЗ за умови їх біоеквівалентності.

Проілюструвати метод «мінімізації вартості» на прикладі схем антибіотикотерапії негоспітальної пневмонії неважкого перебігу за даними вітчизняного фармакоепідеміологічного дослідження.

Суттєвих відмінностей в ефективності лікування не виявлено, що дозволяє провести порівняння витрат на схеми, наведені у таблиці:

<b>Лікарський засіб</b>	<b>Схема лікування</b>	<b>Ціна</b>	<b>Витрати на курс</b>
Макропен	400 мг 3 р. 12 днів		
Сумамед	500 мг 1 р. 3 дні		
Азитроміцин	500 мг 1 р. 3 дні		
Амоксиклав	625 мг 3 р. 10 днів		
Бензилпеніцилін-КМП (в/м)	500 ОД 6 раз 12 днів		



При обчисленні суми витрат на внутрішньом'язове введення бензилпеніциліну-КМП необхідно врахувати витрати на допоміжні матеріали, а саме на шприци, розчинник, вату, спирт та вартість послуг медсестри, витрати на утилізацію шприців. Найменші витрати на курс лікування має азитроміцин (вітчизняного виробництва), який володіє додатковими перевагами - короткий 3-х денний курс, однократний прийом забезпечують високу комплаєнтність хворого. Інші - макропен, сумамед, амоксиклав є більш витратними. Найбільш вартісною схемою є прийом бензилпеніциліну. Таким чином, метод "мінімізація вартості" дозволяє знизити витрати, водночас не зменшуючи ефективності лікування.

## **Тема 6. Врахування взаємодії лікарських речовин при виготовлені (виробництві) та зберіганні**

### **Дидактичні цілі та мотивація заняття:**

Магістр повинен знати причини виникнення фармацевтичних несумісностей; види фармацевтичних несумісностей; екстракорпоральні несумісності (виникають до прийому ліків). Вміти розрізняти інтракорпоральні несумісності (які протікають в організмі); фармакологічні; вибирати можливі способи подолання цих несумісностей.

**Форма та тривалість заняття:** семінарське (4 години)

### **Питання для контролю знань**

1. Утруднені випадки приготування ліків. Їх характеристика.
2. Визначення поняття «несумісність».
3. Фізичні несумісності в лікарських формах.
4. Хімічна несумісність в лікарських формах.
5. Фармакологічна несумісність в лікарських формах.

### **Інформаційний матеріал**

*Утруднені випадки приготування ліків. Їх характеристика.*

Одним з важливих факторів прояву лікувальної дії ЛП є сумісність речовин у прописаній ЛФ. Однак бувають випадки, коли інгредієнти, що входять до складу ЛП, при взаємодії утворюють нові речовини.

Іноді така взаємодія не порушує терапевтичної дії лікарського препарату, оскільки речовини, що утворюються, мають ті ж терапевтичні властивості, що і вихідні. Наприклад, пілюлі Шерешевського, у яких вільний йод вступає у взаємодію з іншими компонентами, але його терапевтична дія при цьому зберігається.

Іноді лікар свідомо створює умови для взаємодії компонентів пропису в розрахунку на фармакологічну дію продуктів реакції (різні комбінації натрію тіосульфату з кислотами, розраховані на

терапевтичний ефект дрібнодиспергованої сірки, що виділяється при розкладанні натрію тіосульфату в кислому середовищі) або передбачає при цьому посилення специфічної дії інгредієнтів (що називається фармакологічним синергізмом), в інших випадках – ослаблення чи навіть повне усунення побічної дії одного з прописаних компонентів, тобто передбачає розумне використання фармакологічного антагонізму деяких лікарських речовин для досягнення бажаної терапевтичної дії.

У технологічному аспекті при виготовленні складних лікарських препаратів можуть виникати різні утруднення, що вимагають застосування особливих прийомів чи додавання (без узгодження або за згодою лікаря, що прописав рецепт) не передбачених у рецепті допоміжних речовин.

При надходженні в аптеку утруднених прописів необхідно спочатку з'ясувати причину утруднення, а потім, керуючись фізико-хімічними властивостями вхідних речовин, підібрати відповідний спосіб готування.

**Утруднені прописи** – це такі поєднання ЛР, за якими фармацевт у силу своїх професійних знань може приготувати ЛП, вдаючись до особливих технологічних прийомів.

Утруднення, що носять технологічний характер, можна подолати шляхом зміни порядку виготовлення або застосування інших прийомів (подрібнення, нагрівання та ін.), не змінюючи складу і дії препарату.

Роздільне розчинення ЛР у частині розчинника, роздільне змішування їх з частиною основи чи іншими компонентами препарату і наступне об'єднання частин застосовуються для запобігання утруднень у рідких препаратах для внутрішнього і зовнішнього застосування, мазях, супозиторіях, розчинах для ін'єкцій, очних краплях та інших ЛФ.

**Уявні несумісності** – це такі прописи, в яких антагоністичне поєднання препаратів за фармакологічною дією або хімічна взаємодія між інгредієнтами, а також зміна фізичного стану ЛЗ передбачається лікарем як лікувальний фактор.

Прикладами терапевтично раціональної комбінації ЛР, що діють антагоністично, є мікстура Павлова, рідина Дем'яновича, мікстура з кальцію хлоридом і натрію гідрокарбонатом та ін.

Rp.:Kalii permanganatis 3,0

Spiritus aethylici

Aquae purificatae 30 ml

Misce. Da. Signa: Для змазування шкіри.

У результаті взаємодії компонентів калію перманганат окисляє етанол з виділенням бурого осаду діоксиду марганцю. Препарат запропонований для лікування еритематозного вовчака.

Утворення евтектичного сплаву в порошках небажане, але в зубних краплях – виправдане і доцільне. Тому важливо, перш ніж робити висновок про несумісність, перевірити спосіб застосування.

Rp.:Acidi carbolici crystallisati 2,0

Mentholi

Thymoli

Phenylii salicylatis 4,0

Misce. Da. Signa: Зубні краплі.

Якби в цьому випадку передбачався препарат у вигляді порошку, тоді даний пропис кваліфікувався б як фізична несумісність. Але оскільки прописані зубні краплі, препарат відноситься до сумісних прописів і підлягає виготовленню.

*Визначення поняття «несумісність».*

Серед чинників, що впливають на дію лікарських речовин, певне значення має лікарська форма (розчини, таблетки, свічки, мазі тощо), що може суттєво відбиватися на дії активної речовини, яка створюється за допомогою різних допоміжних, коригуючих і формоутворювальних речовин. Ці речовини можуть впливати на характер взаємодії лікарського засобу й організму: вступати в реакцію з лікарськими інгредієнтами, змінюючи їх активність, порушувати процеси транспортування (абсорбції, всмоктування) і розподілу діючих речовин в організмі та їх виведення (елімінацію).

Несумісність лікарських засобів один з одним, виникає в шприці або в ШКТ при спільному введенні несумісних у хімічному відношенні лікарських засобів.

Несумісність лікарських речовин в організмі прийнято називати збірним терміном «фармакологічна несумісність».

Фармацевтичні несумісності - такі поєднання інгредієнтів, при яких внаслідок взаємодії змінюється фізичний стан, хімічні та фармакологічні властивості, що призводить до зниження або втрати терапевтичного ефекту, посилення токсичної дії, що не передбачено лікарем. Зміни можуть відбуватися під час виготовлення, зберігання та застосування ЛП.

Згідно з діючими наказами МОЗ України виготовляти ЛП, які містять несумісні речовини, забороняється. Провізор-інтерн зобов'язаний 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.

Розрізняють три типи несумісностей:

1. фізичні (фізико-хімічні);
2. хімічні;
3. фармакологічні.

*Фізичні несумісності в лікарських формах.*

Фізичні несумісності – це несумісності, за яких відбуваються зміни фізичного стану лікарських речовин у препараті.

Розрізняють такі причини їх виникнення:

- нерозчинність або погіршення умов розчинності лікарської речовини;
- незмішуваність інгредієнтів;
- відволожування й розплавлення суміші твердих речовин;
- коагуляція колоїдних систем і розчинів ВМС;
- розшарування емульсій;
- адсорбція діючих речовин.

На виникнення несумісностей впливають й інші чинники, наприклад, світло, температура, леткість інгредієнтів.

Відволожування порошків залежить від вологості лікарських речовин і відносної вологості приміщення, температури повітря, характеру і тривалості перемішування, ступеня дисперсності, типу пакування. Разом з фізичними явищами можуть відбуватися й хімічні реакції (фізико-хімічні несумісності). На швидкість виникнення евтектики впливає природа речовин, площа поверхні зіткнення між частинками речовин, температура навколишнього середовища, механічна взаємодія та інше.

Нерозчинність інгредієнтів спостерігається в тому випадку, якщо прописана нерозчинна лікарська речовина, у якій перевищена межа розчинності чи ж неправильно підібраний розчинник.

Незмішуваність інгредієнтів. Є цілий ряд речовин, які не можна сполучити один з одним, тому що вони не утворять гомогенної системи. У практичній роботі необхідно пам'ятати, що касторова олія не змішується з вазеліном, парафіном і ін. нафтопродуктами, етиловим спиртом концентрації менше 90°.

Відволоження й розплавлення суміші твердих речовин спостерігається часто при прописуванні порошків. Причинами відволоження можуть бути: порошкова суміш сухих лікарських речовин більш гігроскопічна, чим її компоненти окремо; відволоження спостерігається у випадку утворення подвійних солей з меншим змістом кристалізаційної води; виділення води у результаті реакції чи нейтралізації утворення гігроскопічних продуктів (фізико-хімічна несумісність).

Евтектический сплав - це суміш сполуки з постійною температурою правління, більш низькою, чим кожної речовини окремо. У результаті взаємодії між речовинами утворюються густі малорухомі рідини, що важко кристалізуються і схильні до значного переохолодження. Легко утворюють евтектичні суміші при кімнатній температурі антипірін, бромкамфора, камфора, ментол, резорцин, тимол, хлоралгідрат, фенілсалицилат, фенол, ін.

До фізико-хімічних несумісностей відноситься також коагуляція колоїдних розчинів і ВМС. Процес коагуляції колоїдних часток у розчинах можуть відбуватися під впливом різних факторів.

Найчастіше зустрічаються випадки висолювання колоїдних часток, що відбуваються під впливом електролітів, кислот, основ і спирту. Ці процеси залежать від природи речовини і концентрації колоїдного розчину.

Розшарування емульсій відбуваються під впливом електролітів, температурних умов, концентрованих сиропів і інших речовин.

Явище адсорбції діючих речовин спостерігається при сполученні солей алкалоїдів і рослинних порошоків. Рослинні порошки з лікарськими речовинами утворюють важко розчинні сполуки, у результаті чого також губляться лікувальні властивості препаратів. Це небажане явище легко усунути, якщо замінити рослинні порошки сумішшю цукру, глюкози і крохмалю. Також адсорбція може бути при виділенні в мікстурах неотруйних осадів, що на своїй поверхні можуть адсорбувати вхідні до складу мікстури цінні лікарські речовини. Це особливо небезпечно, коли до складу лікарського препарату входять отрутні чи сильнодіючі речовини.

*Хімічна несумісність в лікарських формах.*

Хімічними несумісностями називаються поєднання ЛП, які супроводжуються непередбаченими хімічними реакціями між інгредієнтами і призводять до зниження фармакологічного ефекту, утворення неактивних сполук або збільшення чи появи побічної дії.

Класифікація хімічних несумісностей:

а) по візуальних ознаках хімічних реакцій, що протікають:

- утворення осадів;
- зміна кольору;
- зміна запаху лікарського препарату і виділення газів;
- зміни, що протікають без видимих зовнішніх проявів.

б) по типі хімічної реакції:

- окислювально-відновні.
- обміну;
- гідролізу;
- витиснення;
- нейтралізації.

Утворення осадів. Дана група несумісностей є найчастішою і виявляється в рідких лікарських формах. Причини утворення осадів:

- осадження алкалоїдів, азотистих основ, серцевих глікозидів, дубильних речовин, похідних барбітурової кислоти, сульфаніламідних препаратів, сполук важких металів, антибіотиків;
- витіснення слабких кислот із солей сильнішими основами, реакції окислення-відновлення, нейтралізації, обміну.

Несумісність лікарських речовин у ряді випадків є відносною, тому що небажана взаємодія між ними може протікати тільки за певних умов. Використовуючи раціональні технологічні прийоми, можна попередити несумісність.

#### *Фармакологічна несумісність в лікарських формах*

Фармакологічні несумісності - поєднання лікарських речовин, що призводить до зменшення або повної втрати фармакологічної дії, до прояву або посилення побічного ефекту.

Фармакологічна дія проявляється у вигляді:

- сенергізму – одночасна дія в одному напрямку двох або декількох лікарських засобів, яка забезпечує більш виражений, ніж кожний окремо, лікувальний ефект. Сенергізм проявляється в двох формах: підсумовування (коли загальний ефект дорівнює сумі ефектів) і потенціювання (коли загальний ефект перевищує суму ефектів).
- антагонізму – протилежна дія на організм.

Частіше спостерігаються явища антагонізму. Прикладом терапевтичної раціональної комбінації ЛР, які діють антагоністично на організм, є мікстура Павлова. До її складу входять кофеїн-бензоат натрію, який збуджує кору головного мозку, і натрію бромід, що пригнічує ЦНС.

Види антагонізму: прямий, непрямий, односторонній, двосторонній, конкурентний, частковий.

Прямий антагонізм – односистемний, бо при цьому протилежна дія ЛР реалізується в межах однієї і тієї ж системи. Наприклад, застосування атропіну сульфату при отруєнні мухоморами – грибна



отрута мускарин збуджує М-холінорецептори, атропін діє навпаки, блокуючи їх.

Непрямий – ЛР діють на різні фармакорекцептори і діють при цьому цілеспрямовано. Наприклад, поєднання кураре зі стрихніном для купірування судом при гострому отруєнні стрихніном. Судомна реакція, викликана збудженням однієї системи знімається за рахунок пригнічення іншої.

Прямий одно- і двосторонній антагонізм відбиває результат протилежних впливі різних речовин на одні й ті ж рецептори. Односторонній – застосування однієї ЛР виключає можливість наступної дії іншої. Двосторонній – ефект послаблюється незалежно від черговості приймання ЛП. Особливо яскраво це виражено на прикладі речовин, які збуджують і пригнічують ЦНС, при отруєнні снодійними застосовують для лікування кофеїн, коразол, фенамін.

Конкурентний антагонізм демонструє різний ступінь спорідненості різних речовин з одними й тими ж рецепторами. Проявляється в тому випадку, якщо в організмі одночасно знаходяться дві сполуки, близькі за хімічною природою і просторовою структурою, внаслідок чого обидві речовини можуть зв'язуватися з одним і тим же рецептором клітини. У такій конкурентній боротьбі перемагає речовина, яка або має велику хімічну спорідненість з рецепторами, або знаходиться в організмі в великій концентрації.

Частковий – коли одна з речовин знімає не всі, а тільки окремі ефекти. Це позитивний момент медичної практики для зниження побічних ефектів деяких ЛП.

Причини фармакологічних несумісностей залежить не тільки від неправильного поєднання ЛЗ, які входять до складу ЛП, а також залежать від хімічного середовища ШКТ, куди потрапляє ЛП.

Крім справжніх несумісностей, розрізняють «уявні» несумісності, в яких зміни фізичного стану лікарських речовин, хімічні реакції між ними, антагоністична дія препаратів передбачаються лікарем як лікувальний чинник.

## Ситуаційні задачі для самостійного розв'язання

1. Візьми: Настою кореневищ з корінням валеріани

Натрію броміду 4,0

Фенобарбіталу 2,0

Змішай. Дай.

Познач. По 1 столовій ложці 3 рази на добу.

Інтерн приготував лікарську форму, використовуючи рідкий екстракт валеріани (12 мл) (1:2), розчинив натрію бромід. При введенні фенобарбіталу утворилась суспензія. Інтерн надав етикетку «Перед вживанням збовтувати» та приготував до відпуску. Як ви оцінюєте ситуацію.

2. В аптеку часто поступають рецепти наступного пропису:

Розчину фурациліну 0,02 % - 10 мл

Розчину адреналіну гідрохлориду

Виготовлена внутрішньоаптечна заготівка цього розчину. Через 5 днів зберігання розчин змінив забарвлення. Обґрунтуйте це явище.

3. Молодий фахівець, проводячи фармацевтичну експертизу рецепту, припустив несумісність у прописі:

Rp.: Tincturae Valerianae

Tincturae Convallariae ana 10 ml

Kalii bromidi 2,0

Misce. Da. Signa. По 10 капель 3 рази в день.

і звернувся за консультацією до провізора-технолога. Яким повинно бути рішення фахівців відносно цього пропису?

4. В аптеку поступив рецепт, що містить пропис складу:

Rp.: Dibazoli 0,01

Dimedroli 0,03

Acidi ascorbinici

Euphyllini aa 0,1

Amidopyrini 0,15

Misce ut fiat pulvis

Da tales doses № 20

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Провізор відмовив у виготовленні препарату по причині фармацевтичної несумісності і зареєстрував рецепт в журналі неправильно виписаних рецептів. Обґрунтуйте дії провізора.

5. Лікарем виписаний даний рецепт. Яким шляхом можливо уникнути несумісності в лікарській формі?

Возьми: Раствора кислоты борной 2%-100 мл

Раствора йода спиртового 10%-0,5 мл

Змішай. Дай. Познач. Примочка для очей.

### **Еталон розв'язання ситуаційних задач**

Rp.: Solutionis Calcii chloridi ex 10,0 - 100 ml

Papaverini hydrochloridi 0,5

Misce. Da. Signa. По 1 десертній ложці 3 рази на день.

Папаверину гідрохлорид повільно розчинимо у воді (1: 40). Об'єм води достатній для розчинення речовини, але під впливом надлишку іонів хлору різко знижується розчинність папаверину гідрохлориду. У осіданні буде маса, що перевищує його ТРД (0,2 г). Слід рекомендувати лікареві виписати два розчини окремо і дати хворому рекомендації відносно інтервалу прийому розчинів. *Зменшення розчинності при зміні умов розчинення (використання іншого розчинника)*. Розчинність лікарських речовин, легко розчинних в певних розчинниках, може істотно знизитися при додаванні інших дисперсійних середовищ. Наприклад, спиртові розчини камфори, ментолу, ефірних олій (м'ятного, анісового, цитралю та ін.) каламутніють і речовини, які випадають в осад або виділяються з розчину при додаванні до них води, водних розчинів і інших гідрофільних рідин.

## Перелік літературних джерел

1. Биотехнология: введение в специальность / Ю.А. Кошелев, В.В. Россихин, Г.С. Башура и др. – Бийск: Алтайвитамины, 2005. – 240 с.
2. Биофармация: Учеб. для студ. фарм. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец, А. С. Данькевич, Е. Е. Богуцкая, Н. В. Бездетко, Ю. Н. Азаренко; Под ред. А. И. Тихонова. - Х. : Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. - 240 с.
3. 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.
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. 2. – 724 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. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. / [Перцев І. М. , Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та ін.] ; за ред. І. М. Перцева. - Х: Золоті сторінки, 2010. - 600 с.
7. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96-ВР.
8. Заліська О.М. Фармакоекономіка: теоретичні й практичні напрями у світі та в Україні / О.М. Заліська, Б.Л. Парновський // Рациональная фармакотерапия. - 2010. - 4(17). - С. 14-16.
9. Збірка програм і навчальних модулів підвищення кваліфікації спеціалістів фармації з фармацевтичної технології / С.О. Тихонова, О.Л. Халєєва, О.Ф. Пімінов та ін. – Х.:Вид-воНФаУ, 2006. – 180 с.

10. Зупанець І. А., Старченко М. Г., Добрава В. Є Розробка моделі організації клінічних випробувань генеричних лікарських засобів / Запорозький медичний журнал. – 2011. – том 13, № 4. Режим доступу:  
[http://www.nbu.gov.ua/portal/chem\\_biol/zmzh/2011\\_4/zupanez.pdf](http://www.nbu.gov.ua/portal/chem_biol/zmzh/2011_4/zupanez.pdf)
11. Інструкція по організації зберігання в аптечних установах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення / Затв. наказом МОЗ України № 44 від 16.03.1993р.
12. Лікарська взаємодія та безпека ліків. Посібник, за заг. ред.. Л.Л.Давтян, Г.В.Загорія. Ю.В.Вороненка, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенка.- К.:ЧП «Блудчий М.І.», 2011.-744 с.
13. Ляпунов Н.А. Внедрение нормативной базы и правил GMP Европейского Союза на Украине // Фармация. – 2003. - № 5. – С. 25 – 28.
14. Меньшутина Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства / Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес. – Т. 1. – М. : Изд-во БИНОМ, 2012. – 328 с.
15. Меньшутина Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства / Н.В. Меньшутина, Ю.В. Мишина, С.В. Алвес и др. – Т. 2. – М. : Изд-во БИНОМ, 2012. – 480 с..
16. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: Морион, 1999. – 896 с.
17. Наказ МОЗ № 283 від 18.05.2015 «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів».
18. Наказ МОЗ України N 44 від 16.03.93 «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення»
19. Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні в Україні та виготовляються в аптечних

умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів»

20. Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.06 р. «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів».

21. Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень»

22. Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек»

23. Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики».

24. Настанова 42-5.1-2011. Лікарські засоби. Належна практика зберігання / О. Соловйов, І. Демченко, О. Кропивний та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2011. – 18 с.

25. Настанова 42-4.0-2015. Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2015. – 336 с.

26. Настанова 42-4.5-2015. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек / І. О. Тихонов, Т.Г. Ярних, М.Ф. Пасічник та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2015. – 117 с.

27. Настанова 42-4.6-2015. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек / І. О. Тихонов, Т.Г. Ярних, М.Ф. Пасічник та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2015. – 82 с.

28. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування. За редак. Л.Л.Давтян, Р.С.Коритнюк, Г.М.Войтенко та інш. Довідник –учбовий посібник, - Київ.- «НВП Інтерсервіс», 2012.-76с.

29. Опасные взаимодействия лекарств при комбинированной терапии / Бабак О. Я., Деримедведь Л. В., Перцев И. М., Хоменко В. Н. (Серия «В помощь врачу и фармацевту»).— Х., 2002.— 28 с.
30. Перцев И.М., Зупанец И.А. Биологическая фармація – современная теорія оптимального производства и использования лекарств // Клінічна фармація. – 1999. – Т. 3, № 2. – С. 128 -132.
31. Практикум по биофармации: Учеб. пособие для студентов вузов / А.И.Тихонов, Е.Е. Богуцкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. - Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые станицы, 2003. - 96 с.
32. Практикум по промышленной технологии лекарственных средств для студентов специальности «Фармація» / Подю редю Рубан Е.А. – Х. :, 2014. – 389 с.
33. Сысуев Б. Б. Современное состояние исследований разработок в области инновационных лекарственных форм и их модификаций / Б. Б. Сысуев, И. В. Плетнева // Вестник ВолгГМУ. – 2014. – Вып. 4 (52). – С. 7 - 12.
34. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл. : у 2 ч. Ч. 1 / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : Вид-во НФаУ «Оригінал», 2012. – 694 с.
35. Технологія ліків промислового виробництва: підручник для студ. вищ. навч. закл. : у 2 ч. Ч. 2 / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. – Х. : Вид-во НФаУ «Оригінал», 2012. – 638 с.
36. Тихонов О.І. 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 4-те, випр.. та допов. – Вінниця: Нова книга, 2016. – 536 с.
37. Фармацевтическая технология экстемпоральных лекарственных средств: Учеб. для фармац. вузов и фак. / В.А. Головкин, В.В. Гладышев, Давтян Л.Л., Соколова Л.В., Пухальская И.А.; Под ред. В.В. Гладышева.- Тернополь: Изд-во ТГМУ им. И.Я. Горбачевского, 2012.- 312 с.

