

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ ТА  
ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ ФПО

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ**

## **НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

для семінарських занять та самостійної роботи  
для передатестаційного циклу провізорів  
зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація»

Запоріжжя  
2016

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» для семінарських занять та самостійної роботи провізорів передатестаційних циклів зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація» склали співробітники кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО: доц. Андрєєва Г.Т., ас. Нагорна Н.О., ст. викл. Смойловська Г. П., ас. Фуклева Л.А., проф. Мазулін О.В.

Рецензенти:

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

Гладишев В.В.

доц. кафедри клінічної фармації,  
фармакотерапії та УЕФ,  
д.фарм.н.

Бушуєва І.В.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» розглянутий та затверджений:

на засіданні кафедри фармакогнозії, фармацевтичної хімії та технології ліків ФПО (протокол № 12 від 09.02.2016 р.)

цикловою методичною комісією з фармацевтичних дисциплін  
(протокол № 6 від 23.02.2016 р.)

Центральною методичною радою ЗДМУ  
(протокол № 5 від 02.06.2016 р.)

## ЗМІСТ

Вступ	4
Перелік скорочень	5
Семінарські заняття	
Тема 1. Впровадження стандартів GMP у сучасне виробництво.	6
Тема 2. Сучасні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (екстемпоральні ліки, внутрішньоаптечна заготівка, малосерійне виробництво)	19
Тема 3. Біофармація – теоретичні основи оптимального виробництва лікарських засобів	36
Тема 4. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики GPP	51
Самостійна робота.	59
Поняття про біодоступність ліків і методи її визначення. Біофармацевтичні методи оцінки якості у процесі виробництва	

## ВСТУП

Навчальний посібник для семінарських занять та самостійної роботи передатестаційних курсів провізорів зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація» написаний у відповідності з планом та програмою, затвердженою МОЗ України, робочим навчальним планом ПАЦ зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація» та робочою програмою «Фармацевтична технологія».

Сучасна фармацевтична технологія включає різні напрямки розвитку фармацевтичного виробництва. Біофармацевтична концепція сприяє розвитку різних наукових біологічних напрямків, суттєво збагачує виробництво ліків новими теоретичними положеннями та ідеями, що дозволяє отримувати фармацевтичну продукцію класичних (звичайних) ліків, що за якістю відповідає вимогам фармакотерапії сьогодення. Також актуальним є впровадження стандартів GMP при різних виробничих умовах, зміна вимог на виготовлення лікарських засобів в умовах аптек та належна аптечна практика.

Навчальний посібник дисципліни «Фармацевтична технологія» надає знання провізорам з питань щодо міжнародних стандартів якості виробництва ліків, основ біофармацевтичної концепції та їх вплив на біологічну доступність ліків, стан справ у сучасному виробництві ліків у цілому з ухилом на оцінку якості ліків при аптечному та заводському виробництві. Під час роботи з матеріалом провізори поглиблюють знання з предмету, що сприяє підвищенню їх творчої активності у засвоєнні нового матеріалу.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» розроблений з урахуванням другого видання Державної фармакопеї України; 2, 3 доповнення до першого видання Державної фармакопеї України та навального плану та робочої програми дисципліни.

## Перелік скорочень

АНД	–	аналітично-нормативна документація
АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
ВДД	–	вища добова доза
ВМС	–	високомолекулярні сполуки
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВРД	–	вища разова доза
ДФУ	–	Державна Фармакопея України
КМУ	–	Кабінет міністрів України
ЛЗ	–	лікарський засіб
ЛП	–	лікарський препарат
ЛПЗ	–	лікувально-профілактичний заклад
ЛР	–	лікарська речовина
ЛРС	–	лікарська рослинна сировина
ЛФ	–	лікарська форма
МОЗУ	–	Міністерство охорони здоров'я України
МЛЗ	–	м'який лікарський засіб
МФФ	–	Міжнародна фармацевтична федерація
НАП	–	Належна аптечна практика
НТД	–	нормативно-технічна документація
ОД	–	одиниця дії
ПАР	–	поверхнево активна речовина
ППК	–	паспорт письмового контролю
РЛЗ	–	рідкий лікарський засіб
ТТС	–	терапевтичні транспортні системи
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
GACP	–	Good Agricultural and Collection Practice
GCP	–	Good Clinical Practice
GDP	–	Good Distribution Practice
GLP	–	Good Laboratory Practice
GMP	–	Good manufacturing practice
GPP	–	Good Participatory Practice
GSP	–	Good Service Practice

## **Тема 1. Впровадження стандартів GMP у сучасне виробництво.**

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

Вивчення комплексу заходів щодо виготовленні якісних лікарських засобів, які забезпечуються мінімум ризику їх контамінацій мікроорганізмами, частками і пірогенним речовинами. Визначення зв'язку належної виробничої практики з іншими стандартами.

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

### **Питання для контролю знань**

1. Основні поняття та вимоги GMP.
2. Принципи належної виробничої практики.
3. Зв'язок GMP з іншими стандартами.

### **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 зразка 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 наявна система відкликання будь-якої серії продукції із продажу або постачання.

10. Повинні розглядатися скарги 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.

*Принципи належної виробничої практики.*

## ФАРМАЦЕВТИЧНА СИСТЕМА ЯКОСТІ

Власник ліцензії на виробництво зобов'язаний виробляти лікарські засоби так, щоб забезпечити їх відповідність своєму призначенню, вимогам реєстраційного доосье або доосье досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів.

Забезпечення якості – головне завдання керівництва і потребує участі й відповідальності персоналу різних підрозділів підприємства-виробника або компанії на всіх її рівнях, а також постачальників і дистриб'юторів. Для цього має бути всебічно розроблена і правильно функціонуюча фармацевтична система якості, що включає належну виробничу практику та управління ризиками для якості. Ця система має бути повністю документована, а її ефективність – проконтрольована. Всі частини фармацевтичної системи якості мають бути належним чином забезпечені компетентним персоналом,



достатньою кількістю відповідних приміщень, обладнання і технічних засобів.

Власник ліцензії на виробництво й уповноважена(і) особа(и) додатково несуть юридичну відповідальність.

## ПЕРСОНАЛ

Належне виробництво лікарських засобів залежить від людей. Тому необхідний персонал, який має достатню кваліфікацію для виконання всіх завдань, що знаходяться у сфері відповідальності виробника. Кожен співробітник повинен чітко розуміти індивідуальну відповідальність, яка має бути документована. Весь персонал повинен знати принципи належної виробничої практики, що стосуються його діяльності, а також пройти первинне і подальше навчання відповідно до його обов'язків, включаючи інструктаж з виконання гігієнічних вимог.

## ПРИМІЩЕННЯ ТА ОБЛАДНАННЯ

Приміщення й обладнання слід розташовувати, проектувати, конструювати, пристосовувати й експлуатувати таким чином, щоб вони відповідали операціям, що проводяться. Їхнє розташування і конструкція мають звести до мінімуму ризик помилок і забезпечувати можливість ефективного очищення й обслуговування з метою недопущення перехресної контамінації, накопичення пилу або бруду і взагалі будь-яких несприятливих чинників для якості продукції.

## ДОКУМЕНТАЦІЯ

Належна документація становить невід'ємну частину системи забезпечення якості та є ключовим елементом для роботи відповідно до вимог GMP. У системі забезпечення якості виробника мають бути чітко встановлені різні види використовуваної документації та носіїв інформації. Документація може існувати у різних формах, у тому числі на паперовому, електронному або фотографічному носіях. Головною метою застосовуваної системи документації має бути встановлення, управління, контроль та протоколювання всієї діяльності, що може безпосередньо або опосередковано впливати на всі аспекти якості лікарських засобів.

На додаток до забезпечення достатнього протоколювання різних процесів та оцінки будь-яких спостережень система забезпечення якості має містити досить докладні інструкції для полегшення загального розуміння вимог таким чином, щоб можна було продемонструвати постійне дотримання вимог.

Для виконання вимог GMP та протоколювання їх дотримання є два основні види документації: інструкції (вказівки, вимоги) та протоколи/звіти. Залежно від типу документа слід застосовувати відповідну належну практику документування.

Для забезпечення точності, цілості, доступності та чіткості документів має бути впроваджений відповідний контроль. Документи, що надають інструкції, мають бути вільними від помилок та бути наявними у письмовому вигляді. Термін «письмовий» означає написаний або задокументований на носіях інформації, з яких може бути отриманий у формі, що можна прочитати.

### ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС

Операції технологічного процесу слід здійснювати за чітко встановленими методиками. Вони мають відповідати принципам належної виробничої практики з метою одержання продукції необхідної якості та бути у відповідності з ліцензією на виробництво і реєстраційним досьє, які їх стосуються.

### КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Контроль якості має відношення до відбору проб, специфікацій і проведення випробувань, також він пов'язаний з організацією, документуванням і процедурами видачі дозволів, які гарантують, що проведені необхідні випробування, які мають відношення до справи, і що матеріали не були дозволені для використання, а продукція не була дозволена для продажу або постачання до того, як їх якість була визнана задовільною.

Контроль якості не обмежується лабораторними роботами, він має бути залучений до прийняття всіх рішень, що стосуються якості продукції. Основним принципом для задовільної роботи відділу контролю якості вважається його незалежність від виробничого відділу.

## ЗОВНІШНЯ (АУТСОРСИНГОВА) ДІЯЛЬНІСТЬ

Необхідна наявність письмового контракту між замовником і виконавцем, у якому чітко визначені обов'язки кожної сторони. У системі управління якістю замовника має бути чітко встановлено порядок дій та повна відповідальність Уповноваженої особи, що видає дозвіл на випуск кожної серії продукції.

## РЕКЛАМАЦІЇ, ДЕФЕКТИ ЯКОСТІ ТА ВІДКЛИКАННЯ ПРОДУКЦІЇ

З метою захисту здоров'я людини слід мати систему та відповідні процедури для протоколювання, оцінки, розслідування та огляду рекламацій, включаючи потенційні дефекти якості, та при необхідності для ефективного і швидкого відкликання лікарських препаратів для людини, а також досліджуваних лікарських засобів з мережі дистрибуції. До розслідування та оцінювання дефектів якості, а також до процесу прийняття рішень щодо відкликання продукції, коригувальних і запобіжних заходів та інших дій для зниження ризику слід застосовувати принципи управління ризиками для якості. У разі підтвердженого дефекту якості (помилкового виробництва, псування продукції, виявлення фальсифікації, невідповідності реєстраційному досьє чи досьє специфікацій на препарат або будь-яких інших серйозних проблем стосовно якості) лікарського препарату чи досліджуваного лікарського засобу, що може призвести до відкликання продукції або незвичайного обмеження постачання, слід своєчасно повідомити всі зацікавлені компетентні уповноважені органи.

## САМОІНСПЕКЦІЯ

З метою контролю відповідності принципам і виконання правил належної виробничої практики, а також пропозиції необхідних запобіжних та коригувальних дій слід проводити самоінспекцію.

### *Зв'язок GMP з іншими стандартами*

Сучасний світовий фармацевтичний ринок динамічно розвивається, що призводить до підвищення конкуренції і нових вимог до організації управління підприємствами. Результати аналізу підприємств даного сектора в країнах-лідерах світової економіки

показують, що досягнення стратегічної мети в управлінні забезпечується шляхом використання європейських методів менеджменту якості та сертифікації систем управління відповідно до ISO 9001, GMP, GLP, GCP, GDP та ін.

Система забезпечення якості лікарських засобів повинна гарантувати, що:

- продукція розроблена з урахуванням всіх вимог і стандартів;
- на всі операції з виробництва та контролю складена чітка документація відповідно до правил стандарту;
- відповідальність і повноваження строго визначені;
- виконуються заходи щодо виробництва, постачання і використання вихідної сировини і пакувального матеріалу;
- проводиться контроль проміжної продукції, технологічного процесу, валідація;
- контроль і перевірка готової продукції проводиться відповідно до вимог стандарту та законодавства;
- виконується процедура проведення самоінспекції та/або аудиту якості, за якою регулярно оцінюють результативність та придатність системи забезпечення якості.

Існують наступні основні елементи забезпечення якості фармацевтичної продукції:

GMP (Good Manufacturing Practice, Належна виробнича практика) – міжнародний стандарт, який встановлює вимоги до виробництва та контролю якості лікарських засобів для людини і тварин, а також спеціальні вимоги до виробництва активних фармацевтичних субстанцій та окремих видів лікарських засобів. Стандарт GMP регулює і оцінює параметри виробництва та лабораторної перевірки.

GLP (Good Laboratory Practice, Належна лабораторна практика) – система якості, що охоплює організаційний процес та умови, за яких виконуються неклінічні дослідження лікарських засобів, пов'язані зі здоров'ям і екологічною безпекою.

GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика) – міжнародний етичний і науковий стандарт планування і проведення

досліджень за участю людини як суб'єкта, а також документального оформлення та представлення результатів таких досліджень.

GSP (Good Service Practice, Належна практика зберігання) – встановлює комплекс заходів, покликаних забезпечити правильне зберігання і транспортування фармацевтичної продукції.

GDP (Good Distribution Practice, Належна практика оптового продажу) – система правил, спрямована на забезпечення якості зберігання лікарських засобів.

GPP (Good Participatory Practice, Належна практика роздрібного продажу) – комплекс норм і правил, покликаних забезпечити належну якість фармацевтичних послуг, що надаються аптечними працівниками населенню.

GACP (Good Agricultural and Collection Practice, Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження) - встановлює правила (вимоги та рекомендації) належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження та є основою для створення належної системи забезпечення якості у цій сфері.

Імплементация стандартів належних практик в Україні грає головну роль у забезпеченні якості лікарських засобів. З цієї ж метою з 1 січня 2013 р забороняється імпортування в Україну препаратів, вироблених без дотримання стандартів GMP. Основна мета впровадження стандартів GXP - забезпечення населення якісними лікарськими засобами.

При створенні препарату головним чином враховуються потреби пацієнта, лікаря і системи охорони здоров'я. Лікарський засіб може бути розробкою de novo або генеричною копією препарату, термін патентного захисту якого закінчився.

У 2005 р Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (International Conference of Harmonization - ICH) був створений документ Q8 Pharmaceutical development (Фармацевтична розробка), який містить поняття життєвого циклу лікарського засобу й алгоритм його розробки.

Фармацевтична розробка - це комплексні експериментальні дослідження, в рамках яких здійснюється обґрунтування складу, етапів технологічного процесу, умов виробництва для подальшого включення цієї інформації в реєстраційне досьє.

Спеціальна експертна комісія аналізує цей документ і визначає, чи зможе конкретний кандидат в препарати після проведення доклінічних і клінічних досліджень бути допущений на ринок. Таким чином, якість закладається в лікарський засіб на етапі розробки.

Далі йдуть доклінічні дослідження препаратів на моделях *in vitro* та *in vivo* з дотриманням правил належної лабораторної практики. GLP охоплює організаційний процес і умови, в яких проводяться доклінічні дослідження, пов'язані з визначенням профілю безпеки і екологічними аспектами. Завдяки цій системі результати доклінічних досліджень визнаються на міжнародному рівні. Саме на цьому етапі вивчається безпека препаратів і залежність їх ефективності від дози. Доклінічні дослідження, в основному, проводяться на тваринах.

Після успішних доклінічних досліджень подається заявка на проведення клінічних досліджень. На цьому етапі життєвого циклу лікарських засобів створюється протокол, після затвердження якого проводяться клінічні дослідження за участю пацієнтів (оригінальні препарати) та/або здорових добровольців (еквівалентність генеричних препаратів).

Клінічні дослідження проводяться відповідно до вимог належної клінічної практики (GCP). GCP - міжнародний етичний і науковий стандарт якості планування і проведення клінічних досліджень лікарських засобів за участю людей, а також документального оформлення та подання їх результатів.

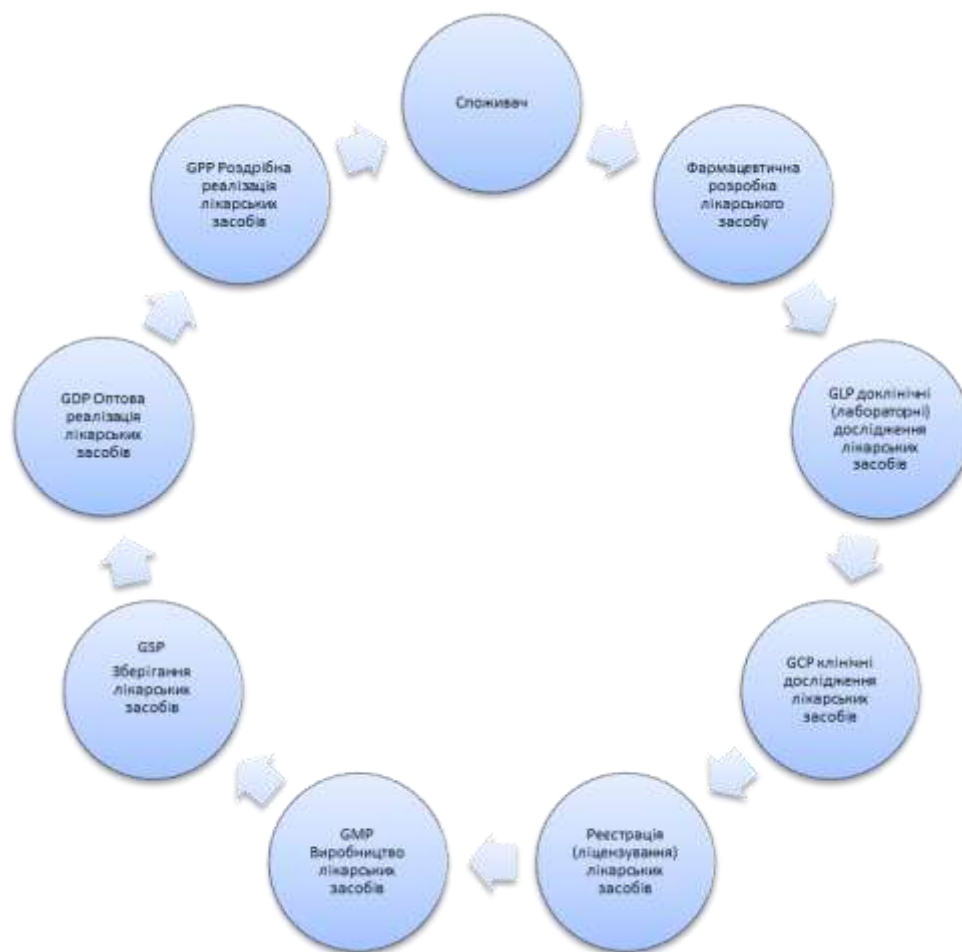
Далі проводиться ліцензування препаратів (в Україні – реєстрація). Отримання ліцензії означає схвалення виробництва препарату в промисловому масштабі, його подальшої реалізації та медичного застосування.

Виробництво лікарських засобів контролюється специфічною для фармацевтичного виробництва системою якості - GMP. Принциповою відмінністю стандартів GMP від системи якості, що

існувала в СРСР, основний упор в якій робився на контроль якості готового продукту, є забезпечення якості на всіх етапах виробництва - від закупівлі сировини, матеріалів та їх контролю (через валідацію і ретельний моніторинг технологічного процесу) до перевірки якості кінцевого продукту та контролю першого етапу дистрибуції.

Далі слідує зберігання і транспортування, які здійснюються відповідно до стандарту належної практики зберігання (GSP), і можуть бути реалізовані як виробником, так і дистриб'ютором.

### Система забезпечення якості



Етап оптової реалізації лікарських засобів здійснюється відповідно до належної дистриб'юторської практикою (GDP). Основні вимоги GDP полягають у дотриманні умов зберігання, у тому числі і в період транспортування, виключення можливості контамінації, забезпеченні доставки необхідних препаратів в медичні та аптечні установи протягом певного періоду і т.п.

Безпосередньо після оптової реалізації слід роздрібна, регламентована належною аптечною або фармацевтичною практикою (GPP). Ця система стандартів створена Міжнародною фармацевтичною федерацією (International Pharmaceutical Federation - FIP), і рекомендована ВООЗ до виконання.

Таким чином, стандарти GXP забезпечують якість на всіх етапах життєвого циклу лікарського засобу.

### **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. На фармацевтичне підприємство надійшла партія трави деревію звичайного 100 кг з наступними документами: товарно-транспортна накладна, дозвіл на заготівлю лікарської рослинної сировини. Які ще документи повинні були супроводжувати партію ЛРС? Які заходи повинна здійснити уповноважена особа, що відповідальна за прийом вхідної сировини?

3. В аналітичну лабораторію фармацевтичного підприємства надійшов зразок з цеху для аналізу серії настойки валеріани. Аналітиком було встановлено, що вміст спирту етилового у ній складає 50%. Чи можна дати дозвіл на використання даної серії настойки? Яким чином можливо виправити виявлену невідповідність?

### **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.

### Перелік літературних джерел

1. Кузьміна Г.І. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Г.І. Кузьміна, А.П. Строкань. - Вісник Хмельницького національного університету. – 2013. - № 3. – С. 144 -147.
2. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика / О. Стефанов, Т. Бухтіярова, В. Коваленко та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2009. – 27 с.
3. Ляпунов Н.А. Внедрение нормативной базы и правил GMP Европейского Союза на Украине // Фармация. – 2003. - № 5. – С. 25 – 28.
4. Настанова 42-5.0-2008. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2009. – 18 с.
5. Настанова 42-7.0-2008. Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіярова та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2009. – 67 с.
6. Настанова 42-4.3-2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов, та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2011. – 30 с.
7. Настанова 42-4.4-2011. Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані Вимоги щодо сертифікації серії / М. Ляпунов, О.

- Безугла, О. Соловйов, та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2011. – 19 с.
8. 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.
9. Настанова 42-4.5:2012. Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження / О. Середа, Л. Глущенко, С. Сур та ін. - Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2012. – 18 с.
10. 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.
11. Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики»
12. Овчаренко Т. Механізм впровадження міжнародних стандартів GMP у фармацевтичний сектор економіки України / Т. Овчаренко, В. Ермолаєва. – Вісник Київського національного університету ім. Т. Шевченка. – 2009. - № 107-108. –С. 90 – 93.
13. Постанова КМУ «Про затвердження Державної цільової науково-технічної програми розроблення новітніх технологій створення вітчизняних лікарських засобів для забезпечення охорони здоров'я людини та задоволення потреб ветеринарної медицини на 2011-2015 рр.» від 22.06.2011 р. № 725 // Урядовий кур'єр від 30.07.2011 р. № 138
14. Принципы и правила надлежащей производственной практики (GMP). Требования к производственным помещениям и оборудованию: Учеб. пособие для слуш. и студ. фармац. высш. учеб. заведений / А.В. Доровской, Е.В. Гладух, А.И. Тихонов и др. – Х.: Изд-во НФаУ, 2006. – 215 с.

**Тема 2. Сучасні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (екстемпоральні ліки, внутрішньо аптечна заготівка, малосерійне виробництво).**

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:**

Вивчення комплексу заходів та вимог щодо виготовленні різних лікарських форм в умовах аптек.

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

### **Питання для контролю знань**

1. Правила виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек.
2. Правила виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек.

### **Інформаційний матеріал**

*Правила виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек.*

#### **Порошки. Загальні правила**

1. Спосіб виготовлення (технологію) екстемпоральних порошків підбирають з урахуванням складу рецептурного пропису, їх медичного призначення та фізико-хімічних властивостей інгредієнтів (агрегатний стан, щільність, колір, запах тощо).

2. Порошки виготовляють за масою. Кількість лікарських речовин на всі порошки та на одну дозу розраховують залежно від способу прописування порошків у рецепті (роздільний чи розподільний).

3. Для подрібнення та змішування твердих лікарських речовин використовують ступки або різні апарати: бігуни, дезінтегратори, шоківі дробарки, молоткові ступки, барабанні млини тощо.

4. Ступінь подрібнення речовин визначають за способом застосування порошків. За відсутності спеціальних вказівок лікарські речовини подрібнюють до розміру частинок не більше 0,160 мм. При

виготовленні простих порошків, які до застосування необхідно розчиняти у воді, лікарські речовини не подрібнюють. Лікарські речовини для присипок розтирають у найдрібніший порошок.

5. При виготовленні порошків з отруйними і наркотичними (психотропними) речовинами необхідно дотримуватися відповідних правил роботи з цими речовинами, що викладені у чинних нормативних документах МОЗ України.

6. Виготовлення порошків з барвними, важкоподрібнюваними, пахучими та леткими лікарськими речовинами виконують на окремому робочому місці, застосовуючи окремі ваги і ступку.

7. При виготовленні порошків з РЛЗ враховують кількість рідини, що вводиться, та фізико-хімічні властивості прописаних порошкоподібних лікарських речовин.

8. При виготовленні порошків з екстрактами враховують консистенцію екстракту.

9. Виготовлення порошків з напівфабрикатами виконують за загальними правилами подрібнення та змішування складних порошків.

### **Збори. Лікарські рослинні чаї. Загальні правила.**

1. Збори - це суміші декількох видів висушеної подрібненої, рідше цілісної ЛРС, інколи з додаванням солей, ефірних олій та інших лікарських речовин.

Лікарські рослинні чаї складаються з одного або декількох видів ЛРС і призначені для виготовлення водних розчинів для перорального застосування за допомогою заварювання, настоювання або мацерації.

2. Компоненти зборів мають відповідати вимогам чинних нормативних документів на цю ЛРС.

Використовувана ЛРС має відповідати вимогам відповідних монографій фармакопеї або у разі їх відсутності - загальній статті «Лікарська рослинна сировина».

3. Ступінь подрібнення сировини, що входить до складу зборів, що використовують для виготовлення настоїв і відварів, має

відповідати вимогам нормативної документації на конкретний лікарський засіб.

4. Якщо ступінь подрібнення ЛРС, яка входить до складу зборів, не зазначений, вона повинна мати такий ступінь подрібнення:

- листя, трави — 4-6 мм (листя мучниці та евкаліпту товчуть до одержання крупного порошку — 1 мм);
- стебла, кора, кореневища і корені — 3 мм;
- плоди, насіння — 0,5 мм (насіння льону не подрібнюють);
- квітки та дрібні суцвіття не подрібнюють (квітки липи подрібнюють);
- ЛРС у зборах для ванн — 2 мм.

5. Збори та лікарські рослинні чаї виготовляють за масою. При призначенні у зборах сильнодіючих речовин застосовують форму дозованих зборів. При цьому кожен дозу збору виготовляють і пакують окремо.

6. Для полегшення очищення і попередження перехресної контамінації під час зважування, змішування та операцій з обробки ЛРС необхідні особливі запобіжні заходи (наприклад, вилучення пилу, використання спеціально призначених приміщень тощо).

### **Рідкі лікарські засоби. Загальні правила.**

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

За масою виготовляють розчини, в яких як розчинник використовують рідини з великою питомою вагою, в'язкі, леткі, а також емульсії та деякі лікарські форми за авторськими прописами.

2. Як розчинники для виготовлення РЛЗ використовують воду очищену, гліцерин, жирні та мінеральні олії, спирт етиловий тощо.

Якщо розчинник у прописі не зазначений, то виготовляють водні розчини. Під словом «вода», якщо немає спеціальних вказівок, мають на увазі воду очищену.

Якщо лікарська речовина в ДФУ зазначена у кристалічному і зневодненому станах, то застосовують речовини в кристалічному стані.

3. Якщо концентрацію водного розчину наведено у відсотках, то слід розуміти масо-об'ємні відсотки. При зазначенні концентрації розчину 1:1000 мають на увазі вміст лікарської речовини за масою у відповідному об'ємі розчину. Тобто, виготовляючи розчин 1:1000, слід брати 1,0 г речовини і розчинника до одержання 1000 мл розчину.

4. Розчини, в яких концентрація речовини виражена різними способами (розчин натрію саліцилату 2% — 200 мл; натрію саліцилату — 4,0 г, води очищеної — 200 мл; натрію саліцилату — 4,0 г, води очищеної — до 200 мл; розчину натрію саліцилату із 4,0 г — 200 мл), при виготовленні в масооб'ємній концентрації повинні мати однакові об'єми (200 мл).

5. РЛЗ, що випускають фармацевтичні підприємства (настойки, сиропи тощо) при використанні їх для виготовлення лікарських форм дозують за об'ємом.

6. Спирт етиловий дозують за об'ємом. При виготовленні спиртових розчинів, якщо немає інших вказівок, використовують спирт етиловий 90%. Якщо міцність етилового спирту зазначена у відсотках, слід розуміти об'ємні відсотки. Офіційні прописи спиртових розчинів виготовляють на спирті зазначеної концентрації.

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

8. Малі кількості РЛЗ, які у прописі зазначені в стандартних краплях, слід відмірювати емпіричним краплеміром (очною піпеткою), відкаліброваним за відповідною рідиною. На етикетці штангласу зазначають кількість крапель в 1 мл або 1 г лікарського засобу та відповідність кількості стандартних крапель емпіричним.

9. Для прискорення виготовлення РЛЗ використовують концентровані розчини.

10. Загальний об'єм РЛЗ складається з об'ємів усіх рідин, які входять до складу пропису. При розрахунку об'єму РЛЗ із в'язкими, леткими, густими засобами враховують їх густину.

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

### **Лініменти та мазі. Загальні правила.**

1. Спосіб виготовлення (технологію) екстемпоральних МЛЗ підбирають з урахуванням фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, їх прописаної маси та дисперсної системи, що має утворитися.

2. Для виготовлення МЛЗ використовують допоміжні речовини: вазелін, ланолін, парафін, рослинні та мінеральні олії, пропіленгліколь, гліцерин, какаову олію та ін.

3. МЛЗ виготовляють за масою. Кількість лікарських та допоміжних речовин розраховують залежно від способу прописування МЛЗ у рецепті.

За відсутності в рецепті вказівок щодо концентрації лікарської речовини, виготовляють 10% мазь. Якщо мазі містять сильнодіючі або отруйні речовини, їх концентрація обов'язково повинна бути зазначена.

У разі відсутності в рецепті вказівок щодо виду основи використовують вазелін або інші основи з урахуванням фізико-хімічної сумісності компонентів мазі та її медичного призначення.

Мазі, прописи яких офіційні, виготовляють відповідно до складу і концентрації лікарських речовин, зазначених в АНД.

### **Супозиторії. Загальні правила.**

1. Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра з загостреним кінцем або іншу форму з максимальним діаметром 1,5 см, довжиною від 2,5 до 4 см. Їх маса має становити від 1,0 до 4,0 г.

Вагінальні супозиторії можуть бути сферичними (кульки) — globuli; яйцеподібними (овулі) — ovula або у вигляді плоского тіла з

заокругленим кінцем (песарії) — pessaria. Їх маса має становити від 1,5 до 6,0 г.

Палички мають форму циліндра з загостреним кінцем і діаметром не більше 1 см. Їх маса має становити від 0,5 до 1,0 г.

2. Технологію екстемпоральних ректальних та вагінальних супозиторіїв підбирають з урахуванням складу рецептурного пропису, фізико-хімічних властивостей лікарських та допоміжних речовин, їх сумісності та методу виготовлення супозиторіїв.

3. Для виготовлення супозиторіїв використовують метод викачування (ручне формування), а за наявності засобів малої механізації — методи виливання та пресування.

Використання того чи іншого методу залежить від властивостей основи, її здатності утворювати пластичні маси, швидкості застигання після розплавлення, текучості під тиском.

Для одержання супозиторіїв методом викачування використовують какаову олію чи її замінники; пресуванням — какаову олію, бутирол, ПЕО та інші; виливанням — гідрофільні та жирові основи.

4. Як ліпофільні основи для виготовлення супозиторіїв застосовують какаову олію, сплави какаової олії з парафіном та гідрогенізованими жирами, рослинні та тваринні гідрогенізовані жири, твердий жир, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів з воском, твердим парафіном та інші основи. Як гідрофільні основи використовують желатино-гліцеринові гелі, сплави поліетиленоксидів різної молекулярної маси тощо. Желатино-гліцеринову основу виготовляють із желатину медичного, гліцерину та води у співвідношенні 1:5:2.

5. Кількість лікарських та допоміжних речовин на всі та на один супозиторій розраховують залежно від способу прописування супозиторіїв у рецепті (роздільний чи розподільний). При прописуванні паличок кількість основи не позначають, а обов'язково зазначають розміри (довжина і діаметр) паличок та їх кількість.



6. Якщо маса ректальних супозиторіїв у рецепті не зазначена, то їх виготовляють масою 3,0 г. У педіатрії масу супозиторія обов'язково зазначають у рецепті - вона має становити від 0,5 до 1,5 г.

Якщо маса вагінальних супозиторіїв не зазначена, то їх виготовляють масою 4,0 г.

7. При виготовленні супозиторіїв методом виливання їх маса залежить від величини гнізда, форми (об'єму), щільності використовуваних лікарських речовин і основи. Якщо лікарські речовини входять до складу супозиторія в кількості понад 5%, тоді при розрахунках кількості основи враховують коефіцієнт заміщення чи обернений коефіцієнт заміщення

*Правила виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек.*

### **Парентеральні лікарські засоби. Загальні правила.**

1. Ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні розчини необхідно виготовляти в асептичних умовах з подальшою стерилізацією. Спосіб та режим стерилізації повинні бути зазначені в чинних нормативних документах.

2. При виготовленні парентеральних лікарських засобів використовують розчинники (вода для ін'єкцій, жирні олії, етилолеат та ін.), які повинні бути вказані в рецептах, замовленнях (вимогах) ЛПЗ або офіціальних прописах (ДФУ, АНД).

3. Водні розчини для ін'єкцій виготовляють масооб'ємним методом: лікарську речовину беруть за масою, а розчинник — до одержання визначеного об'єму розчину. Розчинення та змішування компонентів проводять з використанням мірного посуду (мірних колб) або кількість розчинника, необхідного для виготовлення розчину, визначають розрахунковим способом з урахуванням густини розчину даної концентрації чи коефіцієнта збільшення об'єму.

4. Кількості лікарських речовин, що містять кристалізаційну воду, розраховують за формулою:  $X = a \cdot 100 / (100 - b)$ , де  $a$  — кількість речовини за прописом (г);  $b$  — фактичний вміст вологи (%).

5. Розчинення лікарських речовин проводять з урахуванням їх фізико-хімічних властивостей.

Легкорозчинні речовини розчиняють при кімнатній температурі, повільно – та важкорозчинні (фурацилін, глюкоза та ін.) — при нагріванні. Натрію гідрокарбонат розчиняють при температурі 18-20 °С, обережно перемішуючи, оскільки при енергійному перемішуванні відбувається деструкція натрію гідрокарбонату з виділенням вуглекислого газу.

### **Очні краплі. Очні примочки. Загальні правила.**

1. Очні краплі, а також концентровані розчини, що застосовують для їх виготовлення, виготовляють в асептичних умовах з подальшою стерилізацією. Спосіб і режим стерилізації мають бути наведені в чинних нормативних документах.

2. Розчини лікарських речовин, які не витримують теплової стерилізації (протаргол, коларгол, лідаза, хімопеин, трипсин, пеніцилін та ін.) або режими стерилізації яких не розроблені, виготовляють в асептичних умовах без подальшої стерилізації.

3. Лікарські речовини розчини яких можуть піддаватися тепловій стерилізації, стерилізують без додавання стабілізаторів. Лікарські речовини, розчини яких можуть піддаватися тепловій стерилізації в присутності стабілізаторів, стерилізують після додавання стабілізаторів. Стабілізатор та його кількість повинні бути зазначені в чинних нормативних документах.

4. Очні краплі та примочки можуть містити консерванти, буферні розчини, пролонгатори за вказівкою лікаря у рецепті або при зазначенні їх у чинних нормативних документах.

5. Консерванти додають перед стерилізацією розчину. У зв'язку з низькою розчинністю ніпагін та ніпазол розчиняють у гарячій воді очищеній при температурі 30-90°C та енергійному збовтуванні. При збовтуванні цетилпіридинію хлориду утворюється рясна піна, тому його обережно розчиняють у воді при температурі близько 50 °С.

6. Очні краплі повинні бути ізотонічні слізній рідині людини і відповідати осмотичному тиску розчинів натрію хлориду концентрації  $0,9 \pm 0,2\%$ , що становить приблизно 286 моль/кг. В окремих випадках допускається застосування гіпертонічних чи

гіпотонічних розчинів, про що має бути зазначено у рецепті чи інших чинних нормативних документах.

Очні краплі не ізотонують у тому разі, якщо прописані колоїдні лікарські речовини (коларгол, протаргол). Ізотонування очних крапель натрію хлоридом, натрію сульфатом і натрію нітратом проводять без вказівки лікаря, а борною кислотою й іншими речовинами — лише за вказівкою лікаря у рецепті.

7. В очних краплях і примочках як розчинник використовують воду очищену, яка відповідає вимогам монографії ДФУ (Додаток 1) «Вода очищена в контейнерах». Для виготовлення крапель і примочок, які не підлягають стерилізації, використовують воду очищену стерильну або воду для ін'єкцій.

8. Очні краплі виготовляють масо-об'ємним способом.

9. При розрахунку кількості лікарських речовин, що містять кристалізаційну воду, враховують її кількість. Розрахунки виконують за формулою:  $X = a \cdot 100 / (100 - b)$ , де  $a$  — кількість речовини за прописом,  $b$  — фактична вологість препарату.

### **Очні мазі. Загальні правила.**

20. Очні мазі виготовляють в асептичних умовах.

21. Якщо в рецепті не зазначена основа, то застосовують основу, що складається з 10 частин ланоліну безводного і 90 частин вазеліну («Для очних мазей\*»), який не містить відновлювальних речовин.

22. Якщо пропис мазі офіційний, то застосовують основу, зазначену в цьому прописі.

23. Очні мазі можуть містити консерванти: бензалконію хлорид, суміш ніпагіну ініпазолу, кислоту сорбінову та ін. за вказівкою лікаря у рецепті або при зазначенні їх у чинних нормативних документах.

### **Лікарські засоби з антибіотиками. Загальні правила**

1. Виготовлення лікарських засобів з антибіотиками необхідно проводити в асептичних умовах. Вони не підлягають стерилізації (за винятком очних крапель з левоміцетином).

2. Антибактеріальна активність антибіотиків виражається в одиницях дії (ОД), які відповідають певним ваговим частинам хімічно чистого кристалічного препарату, що визначається методом

біологічної стандартизації. При перерахунку ОД антибіотиків у вагові співвідношення слід користуватися даними, наведеними у Додатку ОЗ, де зазначена залежність між масою та одиницями дії антибіотиків.

*Приклад розрахунку*

Бензилпеніциліну натрію 200 000 ОД, розчину натрію хлориду ізотонічного 100 мл.

Користуючись даними Додатку ОЗ, складають пропорцію:

1 млн ОД — 0,6 г

200 000 ОД —  $x$  г =  $200\,000 \cdot 0,6 : 1\,000\,000 = 0,12$  г

3. Порошки з антибіотиками виготовляють за загальними правилами технології складних порошків, які викладено у методичних рекомендаціях «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек». Лікарські речовини, що входять до складу порошків, за винятком антибіотиків, попередньо стерилізують і охолоджують.

4. Розчини з антибіотиками виготовляють за загальними правилами технології парентеральних розчинів і очних крапель. У більшості випадків в аптеках виготовляють лише стерильний розчинник, а розчинення виконують безпосередньо перед застосуванням.

5. Як розчинники використовують воду для ін'єкцій стерильну чи ізотонічний розчин натрію хлориду, спирт етиловий, гліцерин, рослинні олії.

6. Мазі з антибіотиками виготовляють на стерильній основі — сплаві 40 частин ланоліну безводного і 60 частин вазеліну «Для очних мазей». Мазі з антибіотиками виготовляють за загальними правилами технології дерматологічних мазей. Мазі з солями бензилпеніциліну виготовляють суспензійного типу, тому що у водному розчині вони швидко інактивуються.

7. Супозиторії з антибіотиками виготовляють методом викачування чи пресування за загальними правилами технології супозиторіїв.

## **Лікарські засоби для дітей. Загальні правила**

1. Лікарські засоби для новонароджених виписують із зазначенням точного віку і маси тіла дитини, а також роблять помітку «Для немовлят\* у верхній частині бланка рецепта.

2. При прийомі рецептів перевіряють дози отруйних і сильнодіючих речовин, а також сумісність прописаних інгредієнтів з огляду на раціональність поєднання антибіотиків, сульфаніламідів та інших лікарських речовин.

Дози отруйних і сильнодіючих речовин, прописані в супозиторіях і клізмах, порівнюють з дозами для перорального прийому.

3. Виготовлення лікарських засобів для дітей в умовах аптек здійснюють в асептичних умовах відповідно до вимог ДФУ та інших чинних нормативних документів за правилами технології відповідних лікарських форм.

4. Усі лікарські форми для немовлят повинні бути стерильними незалежно від вказівки лікаря, який прописав рецепт.

5. *Розчини для внутрішнього застосування* виготовляють масооб'ємним способом без додавання стабілізаторів чи консервантів. Як коригенти використовують фруктові сиропи: вишневий, лимонний, малиновий, чорносмородиновий та ін., мед, гліцерин (у поєднанні з іншими речовинами), ефірні олії (м'ятна, лимонна, апельсинова, ганусова) і фруктові есенції (яблучна, грушева, абрикосова та ін.). За допомогою сиропів чорної смородини і вишневого коригують неприємний гіркий смак бромідів, сульфатів і деяких органічних речовин.

Солоний смак коригують цими ж сиропами з додаванням лимонної кислоти. Дуже солодкий смак виправляють додаванням цитрусових, лимонної кислоти, екстрактів клюкви.

6. *Розчини для внутрішнього застосування* фільтрують, розливають у контейнери з нейтрального скла, закупорюють гумовими пробками і металевими ковпачками під закатування. Стерилізують насиченою водяною парою під тиском при температурі 120 С. Стерилізація текучою парою при 100 °С допускається лише в

тому разі, якщо в чинній НТД цей метод зазначений як єдино можливий. Термолабільні речовини додають у лікарські форми в асептичних умовах, а отримані розчини піддають бактеріальній фільтрації.

7. Розчини глюкози для внутрішнього застосування 5, 10 і 25% готують без стабілізатора, без урахування вологості речовини, стерилізують при 120 °С 8 хв.

8. Фасування розчинів для внутрішнього застосування у новонароджених і грудних дітей виконують в об'ємі не більше 100 мл в індивідуальній упаковці. Розчини для внутрішнього застосування для новонароджених зберігають відповідно до встановлених термінів придатності.

У контейнерах із сиропами, суспензіями і розчинами передбачається укомплектування їх дозувальними ложечками, кришками з мірними стаканчиками чи крапельницями.

9. *Розчини для зовнішнього застосування*, що містять термолабільні речовини, виготовляють на стерильній воді очищеній і розливають в асептичних умовах у стерильні флакони (розчини калію перманганату 5%, коларголу 2% і пероксиду водню 3%). Розчини термостабільних речовин (етакридину лактату 0,1%, фурациліну 0,02% виготовляють на ізотонічному розчині натрію хлориду, натрію тетраборату 10% на гліцерині) стерилізують в автоклаві при температурі 120 °С протягом 8 хв.

10. Розкриття і розлив розчинів у відділеннях ЛПЗ необхідно здійснювати у стерильні контейнери в асептичних умовах і використовувати негайно.

11. За амбулаторними рецептами розчини для новонароджених відпускають з аптек в об'ємі не більше 100 мл. Після розкриття розчини необхідно використати протягом 2 діб за умови зберігання їх у холодильнику, про що фармацевт робить відмітку на етикетці.

12. *Олійні розчини*. Для обробки шкірних покривів новонароджених або виготовлення олійних розчинів використовують олії: персикову, маслинову, соняшникову і вазелінове масло. Олії та

олійні розчини відпускають у фасовці не більше 30 г для одноразового використання.

Кислотне число жирних олій повинно становити не вище 2,5. Стерилізують їх при температурі 180 °С протягом 30 хв у флаконах для крові місткістю 50 мл, герметично закупорених гумовими пробками марки ИР-21 під закатування. Використання пробок марки 25П (червоного кольору) не рекомендується. Зберігають протягом 30 діб при кімнатній температурі.

13. *Порошки* для внутрішнього застосування готують в асептичних умовах. Присипки виготовляють шляхом подрібнення порошоків з їх подальшою стерилізацією.

Для виготовлення присипок з термостабільними речовинами (цинку оксид, тальк, біла глина та ін.) їх стерилізують відповідно до вимог ДФУ чи інших чинних нормативних документів.

Термолабільні речовини додають в асептичних умовах. Флакони з присипкою ксероформу по 10 г стерилізують у повітряних стерилізаторах у відкритих біксах, потім в асептичних умовах закупорюють стерильними пробками і зберігають протягом 15 діб.

14. При виготовленні *мазей*, якщо немає інших вказівок у рецепті, використовують стерильну очну основу (10 частин ланоліну безводного і 90 частин вазеліну «Для очних мазей»). Мазі з таніном 1 і 5% виготовляють в асептичних умовах, танін розчиняють у мінімальній кількості стерильної води очищеної і змішують зі стерильною очною основою.

15. При виготовленні дитячих *супозиторіїв* як основу звичайно застосовують ті ж допоміжні речовини, що і для дорослих: природні та нейтральні напівсинтетичні та синтетичні тирові основи. Поліетиленоксидні та желатино-гліцеринові основи у зв'язку з їх припікаючою дією (поглинають вологу слизової оболонки прямої кишки, сушать і викликають переміщення рідини з тканин у просвіт кишки) застосовувати не рекомендується.

16. *Розчини для ін'єкцій* виготовляють відповідно до вимог ДФУ та інших чинних нормативних документів.

## Ситуаційні задачі для самостійного розв'язання

1. В аптеку надійшов рецепт порошку з ядовитою та сильнотоксичною речовиною.

Візьми: Платифіліну гідротартрату 0,003

Папаверину гідрохлориду 0,02

Кислоти аскорбінової 0,05

Сахару 0.2

Дай таких доз № 30

Познач. По 1 порошку 3 рази на день.

Опишіть технологію приготування даного пропису.

2. В аптеку надійшов рецепт:

Візьми: Екстракту Беладонни 0,015

Дерматолу 0,3

Анестезину

Бутиролу достатню кількість.

Змішай, щоб утворились супозиторії.

Дай таких доз № 10.

Познач: По 1 супозиторію вранці та ввечері. (Об'єм форми 3,0).

Дайте характеристику даній лікарській формі, обґрунтуйте вірну технологію виготовлення даного пропису.

3. При перевірці технології виготовлення рецепту провізор-аналітик виявив її невідповідність вимогам щодо виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки.

Візьми: Розчин Калію йодиду 2% 10 ml

Рибофлавіну 0,002

Кислоти аскорбінової 0,02

Глюкози достатню кількість

щоб утворився ізотонічний розчин

Дай. Познач. По 2 краплі в кожне око.

Випишіть рецепт та обґрунтуйте вірну технологію виготовлення очних крапель.



## Еталон розв'язання ситуаційних задач

1. Rp.: Platyphyllini hydrotartratis 0,003  
Papaverini hydrochloridi 0,02  
Acidi ascorbinici 0,05  
Sacchari 0,2  
Misce fiat pulvis.  
Da tales doses № 30  
Signa. По 1 порошку 3 раз в день.

**Характеристика лікарської форми.** Складний дозований порошок для внутрішнього застосування, до складу якого входять отруйна речовина платифіліну гідротартрат та сильнодіюча речовина папаверину гідрохлорид.

Перевірка доз: згідно ДФ. ВРД платифіліну г/т 0,01  
ВДД – 0,03  
ВРД папаверину гідрохлориду 0,2,  
ВДД 0,6.

Дози не завищені.

Платифіліну гідротартрату на 30 порошоків необхідно взяти  $0,003 \times 30 = 0,09$  г. Папаверину гідрохлориду на 30 доз необхідно взяти:  $0,02 \times 30 = 0,6$  г; аскорбінової кислоти  $0,05 \times 30 = 1,5$  г; сахару  $0,2 \times 30 = 6,0$

**Технологія.** Відважують 6,0 г цукру, поміщають в ступку, ретельно розтирають. Відсипають на капсулу паперову, залишивши близько 0,1 г. Вносять в ступку, відважені провізором-технологом платифіліну гідротартрату 0,09 г (список "А"), ретельно перемішують, потім додають папаверину гідрохлориду 0,6, перемішують, додають частину цукру з капсули, перемішують, вносять наважку аскорбінової кислоти 1,5 г, перемішують і частинами в 2-3 прийоми додають цукор з паперової консули. Порошкову суміш ретельно перемішують. Розвішують по 0,27 № 30 в вощені капсули. Порошок поміщають в паперовий пакет або картонну коробку.

Оформляють до відпуску етикеткою попереджувальною "Звертатися з обережністю", "Берегти від дітей", виписують сигнатуру і опечатують. Оформляють паспорт письмового контролю.

ППК

№ рецепта "А"

Видав: Platyphyllini hydrotartratis 0,09 (підпис)

Получив: Platyphyllini hydrotartratis 0,09

Взято: Sacchari 6,0

Platyphyllini hydrotartratis 0,09

Papaverini hydrochloridi 0,6

Acidi ascorbinici 1,5.

По 0,27 № 30 m= 8,1 g

### Перелік літературних джерел

1. Асептичні лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні . рекомендації / О.І. Тихонов, Л.В Бондарева, Т.Г. Ярних та ін.; За ред. О.І. Тихонова і Т.Г. Ярних. – Х.: Вид-во НФаУ; Оригінал, 2005. – 184 с.
2. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендація / За ред. проф. О.І. Тихонова, проф. Т.Г. Ярних. – К. : МОЗ України, 2005. – 98 с.
3. Вимоги до виготовлення стерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації / За ред. проф. О.І. Тихонова, проф. Т.Г. Ярних. – К. : МОЗ України, 2005. – 76 с.
4. Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.06 р. «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів».
5. 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».

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

7. Фармацевтическая технология экстенпоральных 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.

### **Тема 3. Біофармація – теоретичні основи оптимального виробництва лікарських препаратів**

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

Вивчення поняття про біофармацію та нові підходи до оцінки якості ліків з позиції біофармації. Ознайомлення з сучасними лікарськими засобами, що створюються за допомогою біотехнологічних прийомів.

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

#### **Питання для контролю знань**

1. Основи біофармацевтичної концепції. Її завдання та нові підходи до оцінки якості ліків.
2. Лікарські засоби, що створюються на основі біотехнологій.

#### **Інформаційний матеріал**

*Основи біофармацевтичної концепції. Її завдання та нові підходи до оцінки якості ліків.*

Біофармація сформувалась як результат досліджень ефективності і безпеки лікарських препаратів з позиції інтегрування різних наукових напрямків: технології, фізики, фармакології, медицини, біохімії та біології. Зараз біофармацію визначають як науку, що вивчає терапевтичну ефективність лікарських препаратів в залежності від фізіологічного статусу пацієнта, фізико-хімічних характеристик активних фармацевтичних субстанцій, виду лікарської форми і її складу, фізіологічного шляху введення і від багатofакторного впливу на активну речовину в процесі виробництва, зберігання, транспортування та застосування лікарського препарату. Ці фармацевтичні фактори, що визначають біоеквівалентність, ефективність і безпеку лікарських препаратів, були сформульовані в процесі біофармацевтичних досліджень та до теперішнього часу стали фундаментом фармацевтичної розробки.

Термін «біофармація» прийнятий у 1961 р. завдяки роботам J. Levi і J. Wagner, присвяченим встановленню явища терапевтичної нееквівалентності ліків, які повністю відповідали вимогам фармакопеї та іншим специфікаціям, мали однаковий склад, тотожні лікарські форми, але відрізнялися за методами виготовлення або використаними допоміжними речовинами. Пояснити терапевтичну нееквівалентність таких ліків було неможливо без докорінного перегляду всієї спадщини фармації і формування нового фармацевтичного мислення. Такий новий погляд щодо дії ліків був згодом сформульований у вигляді *біофармацевтичної концепції*, яка базувалась на точних експериментальних даних, отриманих за допомогою високочутливих методів та впровадження нової техніки у медико-біологічні та фармацевтичні дослідження. Цією концепцією було визнано біологічну значимість впливу змінних фармацевтичних чинників на прояв терапевтичної ефективності ліків, які слід ураховувати на етапі формування їх складу та виробництва.

Вплив фармацевтичних та біологічних (фізіологічних, біохімічних) змінних чинників можна простежити за такою фармакокінетичною схемою дії пероральних ліків: кількість лікарської речовини у ЛП → вивільнення та її кількість у місці всмоктування → біотрансформація та кількість лікарської речовини (метаболітів) у кров'яному руслі і тканинах → екскреція лікарської речовини (метаболітів) різними шляхами (через нирки, ШКТ, легені, шкіру) з організму. Наведена схема демонструє тісний взаємозв'язок усіх змінних чинників та їх вплив на ефективність ліків.

Перш ніж абсорбуватися, лікарська субстанція повинна вивільнитися з лікарської форми (таблетки, супозиторія, мазі тощо), продифундувати до поверхні всмоктування. На цьому етапі технологічні чинники зумовлюють швидкість та повноту вивільнення речовини з фармацевтичної системи, яка залежить від її складу, технології та властивостей. Процес всмоктування переважно є також дифузійним і залежить від чинників як технологічного, так і біологічного (вік, стать, стан організму тощо) характеру. Біохімічні чинники домінують на екскреції активної речовини (метаболітів) з

організму. Вивчення біохімічних чинників є важливим для оцінки ферментативної повноцінності і ступеня активності відповіді організму на введення ЛП, до складу яких входять певні лікарські речовини. Отже, ефективність ліків може бути визначена тільки при вивченні як фармацевтичних, так і біологічних змінних чинників, кожний з яких зумовлює домінуючий вплив на окремих етапах їх «життя», починаючи зі створення та виробництва і закінчуючи раціональним використанням.

Природно, що формуванню біофармацевтичної концепції передували широкі експериментальні дослідження, які проводилися в усьому світі, та компетентне обговорення отриманих на той час експериментальних результатів.

Фізичний стан активної речовини з точки зору біофармацевтичної концепції - сукупність її властивостей: здатність до поліморфізму, дисперсність; оптичні, електрофізичні та інші характеристики (агрегатний стан, фільність, форма кристалів тощо), які зумовлюють інтенсивність процесів розчинення, дифузії, фазового переходу, всмоктування, що впливає на біодоступність. Найбільш суттєвими з цієї групи чинників є поліморфізм, дисперсність та оптична активність.

*Поліморфізм* – це здатність речовин утворювати декілька кристалічних модифікацій, ідентичних у хімічному відношенні, але різних за кристалічною структурою, внаслідок чого вони мають різні фізичні властивості. Утворення численних поліморфних модифікацій пояснюється різними умовами перебігу технологічних процесів (температура, тиск, природа розчинника тощо) при отриманні активних речовин, особливо при кристалізації та очищенні, сушінні, подрібненні, грануляції, таблетуванні. Це підтверджує необхідність дотримання певних вимог належної виробничої практики при їх отриманні. Явище поліморфізму має широке розповсюдження серед таких органічних речовин: гормонів, антибіотиків, сульфаніламідів, похідних барбітурової і саліцилової кислот та ін. Знання явища поліморфізму є важливим розділом біофармації і дозволяє активно впливати на ефективність фармакотерапії.

Про те, що *дисперсність активних речовин* може впливати на швидкість їх розчинення та всмоктування відомо давно, але наукове трактування медичної значимості цього чинника було сформульоване в період досліджень випадків терапевтичної нееквівалентності ліків. Подрібнення речовини приводить до збільшення площі поверхні, і до збільшення вільної поверхневої енергії. За другим законом термодинаміки кожне тіло прагне до зменшення вільної поверхневої енергії, тому тонкоподрібнені діючі речовини краще розчиняються, всмоктуються, краще адсорбують виділення шкіри тощо, тобто прагнуть до насичення вільної поверхневої енергії та мають більшу терапевтичну активність незалежно від того, в якій лікарській формі вони знаходяться. Доведено, що анальгезивна дія мікронізованих часток ацетилсаліцилової кислоти у 2 рази вища, ніж часток, отриманих при звичайному механічному подрібненні; це справедливо й для багатьох активних речовин з антикоагуляційною, антисептичною, діуретичною та іншою дією. Проте в деяких випадках підвищення ступеня дисперсності активних речовин (при пероральному застосуванні пеніциліну, еритроміцину) може призвести до зниження терапевтичної активності ліків, що пояснюється підсиленням процесів їх гідролітичної деструкції або зниженням стабільності в присутності біологічних рідин та інших компонентів ШКТ. Спостерігаються випадки, коли з підвищенням дисперсності діючої речовини збільшуються небажані токсичні реакції (нітрофурантін). Тому при виробництві ліків у кожному конкретному випадку вихідна субстанція повинна подрібнюватись до такого ступеня, при якому забезпечується оптимальна лікувальна ефективність і виявляється мінімальна небажана побічна дія ліків.

*Оптичні, електрофізичні властивості активної речовини* також впливають на прояв їх фармакологічної активності. Між оптичними ізомерами хлорамфеніколу та синтоміцину немає хімічної різниці, що підтвердить і хімічний аналіз, але в клінічній практиці виявлено у 2 рази вищу ефективність хлорамфеніколу, ніж синтоміцину. Отже, фармакологічна активність речовини визначається не тільки будовою та розміром молекули, але і її структурними та стеричними

властивостями. Так, транс-амін (гранілципромін) виявляє антидепресивну дію зі збуджувальним ефектом, тоді як цис-амін зберігає антидепресивну дію, але є транквілізуючим компонентом і є менш токсичним. При всмоктуванні крізь ліпідний бар'єр (стінки шлунка, кишечника, шкіри) помітний вплив має *ступінь іонізації, коефіцієнт розподілу діючої речовини* тощо. Безводні модифікації теофіліну, кофеїну, ампіциліну, деяких гормонів більш стабільні, швидше розчиняються та всмоктуються, забезпечуючи більш високу концентрацію речовини в біорідинах порівняно з відповідними кристалогідратами.

*Допоміжні речовини* - це велика група матеріалів природного і синтетичного походження, за допомогою яких отримують різні лікарські форми, де вони зумовлюють технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність ліків. До деяких лікарських форм (мазі, супозиторії та ін.) вони входять у великих кількостях і суттєво впливають на прояв лікувальної дії ліків. Будучи своєрідними носіями (матрицею), допоміжні речовини здатні взаємодіяти як з діючими речовинами, так і зовнішнім середовищем (вмістом ШКТ, стінками судин, тканинною рідиною, киснем повітря тощо) у процесі виготовлення, зберігання та застосування ЛП. Залежно від характеру взаємодії між компонентами фармацевтичної системи її ефективність може суттєво змінюватись або не змінюватись. Тому неприпустиме необґрунтоване сполучення діючих та допоміжних речовин. Необхідно вивчати їх можливу взаємодію та вплив останньої на прояв ефективності і стабільності ЛП.

Одним із головних *завдань* біофармацевтичних досліджень є вивчення селективного впливу допоміжних речовин на модифікацію фармакокінетичних показників ЛП та отримання його оптимальної лікарської форми. Наукове обґрунтування раціонального використання допоміжних речовин має значення при розробленні складу будь-яких ліків, особливо ліків для дітей та геріатричних хворих, прогнозуванні їх дії та стабільності.

Лікувальна значимість *виду лікарської форми* як структурної одиниці характеризувала основні показники (стабільність, тотожність



та кількість субстанції в ЛП) офіційної специфікації, а також зручність застосування ліків, точність дозування, зовнішній вигляд, запах, смак, економічність (комплектність, умови транспортування, зберігання) та деструкції (розпадання, термін повної деформації).

Під *технологічними процесами* розуміють цілеспрямовані виробничі дії: технологічні прийоми та перколяції, пов'язані з обробкою вихідної сировини (АФІ, допоміжних речовин, ЛРС), напівпродуктів, які використані при одержанні ЛП у певній лікарській формі. Доведено, що навіть найпростіші технологічні прийоми можуть суттєво впливати на характер дії ліків. Так, змінюючи температуру при змішуванні масляного дисперсійного середовища і водної дисперсної фази, можна отримати охолоджувальну дію різної сили псевдоемульсій та кольд-кремів. Додавання ВМС до очних крапель змінює їх в'язкість, адгезивну здатність і термін контакту із слизовою оболонкою, внаслідок чого збільшується термін їх терапевтичної дії. Покриття таблеток, драже, гранул оболонками дозволяє уникнути подразливої дії на слизову оболонку, захистити діючу речовину від деструктивного впливу різних чинників зовнішнього середовища, або локалізувати її місце вивільнення та створити більш високу концентрацію в шлунку або кишечнику, що має певне значення при застосуванні проносних, глистогінних та інших ЛП, або отримати ліки пролонгованої дії.

Таким чином, біофармацевтична концепція збагатила фармацевтичну технологію новими теоретичними положеннями та ідеями щодо раціонального використання діючої речовини з метою створення таких ЛП, які б максимально відповідали вимогам сучасної фармакотерапії.

*Лікарські засоби, що створюються на основі біотехнологій.*

З метою поліпшення лікувальних властивостей традиційних ліків зусилля всіх фахівців, які розробляють лікарські препарати, направлені на використання нових технологій їх отримання, вдосконалення складу, підвищення специфічності та вивчення як можна більш повного механізму їх дії на різні системи і органи людини.

Широко будуть застосовуватися лікарські препарати у вигляді терапевтичних систем і біопродуктів, особливо таких, як пептиди і пробіотики, які практично неможливо отримати синтетично. Тому стає зрозумілим зростаюче значення біотехнології для фармацевтичної промисловості.

На сьогодні перед фармацевтичною промисловістю стоїть задача урізноманітнити випуск ГЛЗ і розширити можливості лікаря у виборі необхідної лікарської форми.

Традиційні лікарські форми (таблетки, мазі, супозиторії, розчини для ін'єкцій, порошки та ін.) зараз поступаються місцем перед новими лікарськими формами, які доставляють біологічно активні речовини в уражене місце організму в точно регульованих кількостях. До них належать мікрокапсули, іммобілізовані препарати, пролонговані лікарські форми, тверді дисперсні системи, терапевтичні суміші, а також лікарські форми цільового призначення ліпосоми, лізосомотропні препарати, магнітокеровані системи. Дослідження вчених доказано, що при застосуванні принципово нових засобів доставки лікарських речовин в організм людини виникають можливості для створення абсолютно нових лікарських форм при цьому використовують відомі лікарські речовини, які набули широкого розповсюдження.

Перспективними напрямками застосування мікрокапсулованих лікарських засобів вважається лікування ферментної недостатності, цілеспрямована доставка лікарських речовин в орган-мішень, радіоімунаналіз. Мікрокапсулування лікарських речовин дозволяє пролонгувати дію гормонів, антигенів, пептидів, ферментів та інших лікарських речовин, які вивільняються з мікрокапсул за допомогою дифузії через пори полімерної оболонки, а також часткового її розчинення або руйнування.

Розроблена нова мікрокапсулована лікарська форма з теофіліном. Кожну мікрокапсулу можна назвати автономною системою вивільнення лікарської речовини, що діє рівномірно і забезпечує контрольоване вивільнення лікарської речовини протягом 12 год. Особливістю розробленої технології мікрокапсул з теофіліном

вважається непостійний розмір пор напівпроникної мембрани. Діаметр пор мембрани збільшується упродовж часу, що дозволяє підтримувати постійну швидкість дифузії.

Ліпосоми – це штучно отримані, замкнуті сферичні частинки, утворені біомолекулярними ліпідними шарами, найчастіше фосфоліпідами, в порожнинах між якими міститься сфера формування.

Ліпосоми – зручна система для доставки лікарських речовин до макрофагів печінки, селезінки, шкіри та легенів. У зв'язку з цим відкриваються більші можливості використання ліпосомальних препаратів для лікування ряду інфекційних захворювань, а також для активації макрофагів при лікуванні раку. Ліпосоми, уведені внутрішньовенно, як правило, зв'язуються з органами ретикулоендотеліальної системи, головним чином з печінкою і селезінкою.

Використання ліпосомальних лікарських препаратів дозволяє знизити вірогідність побічних реакцій організму внаслідок біологічної інертності використаних допоміжних речовин, їх біоруйнівності, непоганої проникної здатності і органоспецифічності.

Для доставки лікарських речовин в орган-мішень використовують також колоїдні частинки, які утримують набагато більшу кількість лікарської речовини порівняно з ліпосомальними і лікарськими формами.

В Україні і за кордоном проводяться інтенсивні дослідження, направлені на створення іммобілізованих ферментних препаратів. Для лікування гіпертонічної хвороби, інфаркту міокарда і захворювань периферичних судин пропонується використовувати іммобілізовані калікреїни, а в терапії тромбозів з успіхом випробовуються іммобілізовані трипсин, хемотрипсин, плазмін, фібролізін, урокіназа, стрептокіназа. Іммобілізовані ферменти зберігають свою активність у десятки і сотні разів довше, при цьому їх терапевтична доза знижується в сотні разів. Іммобілізація дозволяє зменшити дози і частоту введення ЛР, захищає тканини від їх подразнювальної дії. Зараз у лікувальній практиці використовують

імобілізовані препарати ферментів, гормонів, амінокислот, полі- і моносахаридів, нуклеїнових кислот і основ, нуклеозидів, антибіотиків, стероїдів.

Асортимент препаратів біогенних стимуляторів різноманітний, їх одержують із тканин як рослинного, так і тваринного походження.

В основі виробництва препаратів із рослин лежить прагнення отримати весь комплекс біологічно активних речовин, які входять у склад рослин, причому в стані, що найбільше відповідає природному.

Тканинні препарати, підвищують неспецифічну резистентність організму на відміну від інших препаратів подібної дії, не мають кумулятивних і анафілактичних властивостей, не призводять до звикання і підсилюють антитоксичну функцію печінки.

Основна особливість препаратів біогенних стимуляторів полягає в тому, що вони спричиняють активацію різних захисних систем організму, головним чином ферментних систем, імунобіологічної реактивності, нормалізацію гормональних функцій, процесів збудження і гальмування в ЦНС. Завдяки індукції, репресії, інгібуванню, підвищенню енергетичного рівня різних ферментів вони впливають на метаболізм організму, а також на весь організм у цілому, чим і пояснюється широкий діапазон їх дії.

На Одеському виробничому об'єднанні «Біостимулятор» отримують препарати рослинного, тваринного і мінерального походження (біосед, екстракт алое рідкий для ін'єкцій і у флаконах, пелоїдин, пелоїдодистилятор для ін'єкцій, ФіБС для ін'єкцій, гумізол, екстракт плаценти, склоподібне тіло та ін.).

Лінімент алое (*Linimentum Aloës*). Склад: соку алое деревоподібного (консервованого з біостимульованих листків) – 78 частин; олії рицинової – 10,1 частини; емульгатора – 10,1 частин; олії евкаліптової – 0,1 частини; кислоти сорбінової 0,2 частини; натрійкарбоксиметилцелюлози – 1,5 частини. Однорідна густа маса білого або світлого-кремового кольору з характерним запахом.

Застосовують зовнішньо при опіках, для лікуванні ураженої шкіри при променевої терапії. Випускають по 30-50 г у флаконах із

жовтогарячого скла. Зберігають у захищеному від світла місці при температурі не вище 10 ° С.

Біогенні стимулятори тваринного походження: склоподібне тіло, суспензія плаценти для ін'єкцій, екстракт плаценти для ін'єкцій, амніоцен, амніоцен для ін'єкцій, полібіолін, хонсурид, румалон, плазмол, спленін, солкосеріл, актовегін, апілак, прополіс, аерозольний препарат «Пропосол», мазь «Пропоцеум», настойка прополісу, квітковий пилок.

Апілак (Apilacum). Це суха речовина нативного бджолиного маточного молочка (секрету алотрофічних залоз робочих бджіл).

Апілак – ліофілізована порошкоподібна маса або пористі плити кремувато-жовтого кольору; застосовується для виготовлення таких лікарських форм: порошку апілаку, сублімованих таблеток апілаку, супозиторіїв апілаку, 3 %-вої мазі апілаку, кремів з 0,6 % апілаку. Застосовують при гіпотонії, порушеннях харчування в реконвалісцентів, при невротичних розладах, порушенні лактації у післяпологовому періоді, при себорейній шкірі обличчя.

Препарати з мускулистої лікувальної грязі (мінерального походження): целоїдин, гумізол, ФіБС для ін'єкцій, торфот, вулнузан.

ФіБС для ін'єкцій (FiBS pro injectionibus) – це безбарвна рідина з запахом кумарину, рН = 4,6 – 5,4. Випускають в ампулах по 1 мл. Застосовують для лікування кератину, блефариту, артритів, радикулітів зберігають у захищеному від світла місці.

Гормони – біологічно активні речовини різної хімічної природи, які утворюються спеціалізованими клітинами залоз внутрішньої секреції і виділяються безпосередньо в кров, лімфу і регулюють обмін речовин і фізіологічні функції організму.

Гормони і гормональні препарати класифікують за хімічною структурою:

1. гормони білкової природи: прості (інсулін, пролактин, гормон росту) і складні (фолітропін, лютропін, тиреотропін) білки.

2. гормони пептидної природи: глікоген, кальцітонін, соматостатин, вазопресин, окситоцин.

3. гормони – похідні аміноспиртів: адреналін, норадреналін.

4. гормони ліпоїдної природи (стероїдні гормони): кортикостероїди, андрогени і естрогени.

5. Парагормони, тканинні гормони: гастрит, секретин, гепарин.

Препарати підшлункової залози: інсулін, інсулін для ін'єкцій, суінсулін, суспензія інсулін-протаміну для ін'єкцій, суспензія цинк-інсуліну аморфного для ін'єкцій, протамін цинк-інсулін для ін'єкцій.

Компанія «Елі Ліллі» - найбільший центр з розробки технології створення інсуліну методами генної інженерії.

Препарати з надниркової залози: адреналіну гідрохлорид, адреналіну гідротартрат, кортин, кортизону ацетат, гідрокортисон, гідрокортисону гемісукцинат, преднізолон, преднізон, преднізолон, дексаметазон, синафлан.

Ферменти входять до складу всіх клітин і тканин живих організмів і регулюють хід процесів, що лежать в основі життєдіяльності організму. В основному одержують ферменти із сировини тваринного та рослинного походження, а також за допомогою мікроорганізмів.

Препарати ферментів слизової оболонки шлунка: пепсин, пепсиділ, ацидин – пепсин, абомін, сік шлунковий натуральний.

Абомін (Abominum) – препарат, який містить суму протеолітичних ферментів, одержують із слизової оболонки шлунка телят і ягнят молочного віку. Він являє собою аморфний порошок із специфічним запахом, солоним на смак (містить домішки натрію хлориду). Випускають у вигляді таблеток по 0,2 г, із вмістом в одній таблетці 50 000 ОД.

Препарати ферментів підшлункової залози: панкреатин.

Препарати ферментів підшлункової залози великої рогатої худоби: дезоксирибонуклеаза, рибонуклеаза аморфна, хімотрипсин, трипсин кристалічний, пантрипін.

Препарати ферментів із сім'яників: родідаза, лідаза.

Основний напрям мікробіологічного синтезу – використання клітин мікроорганізмів для виробництва ферментів, антибіотиків, вітамінів, амінокислот, полісахаридів, органічних кислот та ін..

Промислове виробництво ферментних препаратів здійснюють в основному з культур мікроорганізмів: пліснявих грибків, бактерій, дріжджів, актиноміцетів. Останніми роками для промислового виробництва використовують в основному міцелярні гриби родів *Aspersillus*, *Penicillinum* і *Rhizopus*, а також організми продуценти бактерій роду *Bacillus*, *Escherihia coli* та ін. Вони здатні продукувати велику кількість різноманітних за своїм складом ферментів, що обумовлено специфічними можливостями їх ферментативного апарата, високою здатністю до розмноження та адаптації в різних умовах навколишнього середовища.

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

1. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення лікарської форми з ферментним препаратом лідазою. Випишіть рецепт латинською мовою згідно наказу МОЗ України № 360 від 19.07.05 р., опишіть біотехнологічні прийоми при виготовленні та проведіть відповідні розрахунки.

Візьми: Розчину новокаїну 0,5% - 20 мл

Лідази 1,0

Метилцелюлози 0,2

Змішай. Дай. Познач. Наносити на уражену ділянку.

2. Візьми: Кислоти хлористоводневої 2 % - 200 мл

Пепсину 3,0

Змішай. Дай.

Познач. По 1 чайній ложці 3 рази на день перед їжею дитині 11 місяців.

Ситуація. Провізор-інтерн відмірив у підставку 4 мл 10% розчину кислоти хлористоводневої з бюреточної системи, розчинив 3,0 г пепсину, процідив у флакон для відпуску крізь тампон вати та оформив до відпуску етикеткою «Мікстура». Дайте критичну оцінку лікарській формі та її приготування. Чи перевірів провізор-інтерн дози розчину хлористоводневої кислоти для дитини.

3. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення лікарської форми з вітамінами. Випишіть рецепт латинською мовою згідно наказу МОЗ України № 360 від 19.07.05 р., опишіть біотехнологічні прийоми при виготовленні та проведіть відповідні розрахунки.

Візьми: Рібофлавіну 0,001

Фурациліну 0,002

Вітаміну В<sub>6</sub> 0,005

Розчин кислоти аскорбінової 0,1% - 10 мл

Метилцелюлози 0,1

Змішай. Дай. Познач. по 2 краплі в ліве око.

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

1. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення лікарської форми з ферментним препаратом лідазою. Випишіть рецепт латинською мовою згідно наказу МОЗ України № 360 від 19.07.05 р., опишіть біотехнологічні прийоми при виготовленні та проведіть відповідні розрахунки.

Rp: Sol. Novocaini 0,5% - 20 мл

Lydasi 1,0

Sol. Methylselulosi 5% - 4 ml

Змішай. Дай. Познач. Наносити на уражену ділянку.

Характеристика лікарської форми. Рідка лікарська форма для зовнішнього застосування – з ферментним препаратом лідазою.

Технологія приготування: В підставку відмірюють 16 мл води і в ній розчиняють заздалегідь відважені на ручних вагах 0,1 г новокаїну і 1,0 г лідази.

Ретельно перемішують до повного розчинення препаратів і проціджують в склянку для відпуску, добавляють 4 мл 5% розчину метилцелюлози.

Оформлюють етикетками «Зовнішнє», «Зберігати в темному прохолодному місті».



## ППК

Дата

№ рецепта

лицьова сторона

Взято: *Aguae purificate* 16 ml

*Novocaini* 0,1

*Lydasi* 1,0

*Sol. Methylselulosi* 5% - 4 ml

$m = 21,2$

зворотня сторона ППК

новокаїну  $0,5 \times 20/100 \quad x = 0,1$  мл

лидази 1,0

p-н метилцелюлози 5 % - 100    0,2 – x    x = 4 мл

$m = 21,2$

Приготував (підпис)

Перевірів (підпис)

### Перелік літературних джерел

1. Биотехнология: введение в специальность / Ю.А. Кошелев, В.В. Росихин, 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. Кузьміна Г.І. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Г.І. Кузьміна, А.П. Строкань. - Вісник Хмельницького національного університету. – 2013. - № 3. – С. 144 -147.
4. Методические рекомендации по освоению дисциплины «Технология получения лекарств» Образовательная программа «Технология получения лекарств». Направление подготовки 33.06.01. Фармация. Раздел: «Биофармация как теоретическая основа разработки лекарственных форм»/Л.П. Лежнева, З.Д. Хаджиева О.В.

Мичник, Л.А. Мичник, А.М. Темирбулатова - Пятигорск: ПМФИ-филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ, 2015.- 57 с.

5. 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.

6. Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фар мац. навч. закл. і фар мац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III – IV рівнів акредитації / В.І. Чуєшов, Л. М. Хохлова, О.О. Ляпунова та ін.; За ред. В. І. Чуєшова. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 720 с.

7. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків [Текст] : навч. посіб. для студ., магістрів, асп., викл., наук. співроб. та спеціалістів фармації / І. М. Перцев, О. Х. Пімінов, М. М. Слободянюк [та ін.] ; за ред. І. М. Перцева ; Нац. фармац. ун-т. - 2-ге вид., перероб. та доп. - Вінниця : Н. Кн., 2007. - 725 с.

## **Тема 4. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики GPP**

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

Вивчити основні вимоги та елементи належної аптечної практики в Україні. Сформувати у провізорів-інтернів 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. Вимоги належної аптечної практики (GPP).
2. Основні елементи GPP.

### **Інформаційний матеріал**

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

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.

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.

НАП - це аптечна практика, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів з метою забезпечення оптимальної медичної допомоги на засадах доказової медицини.

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

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.

- Учбові 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*

Призначення аптечної практики полягає в наданні ЛЗ і виробів медичного призначення, а також в наданні допомоги окремим громадянам для найбільш оптимального їх використання. Комплексне аптечне обслуговування передбачає участь в діяльності по зміцненню здоров'я і запобігання погіршенню здоров'я населення. При необхідності медикаментозного лікування, повинен бути забезпечений процес правильного застосування ліків, що дозволяє домогтися максимального терапевтичного ефекту і уникнути при цьому побічних ефектів. Це передбачає, що фармацевти спільно з іншими працівниками охорони здоров'я та з хворими беруть на себе колективну відповідальність за результат лікування

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.

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

1. В аптеку надійшов рецепт:

Взято: Магнію окису 2,5

Натрію гідрокарбонату 3,0

Сиропу сахарного 10 мл

Води очищеної 100 мл

Змішай. Дай.

Познач. По 1 столовій ложці при печії.

Дайте характеристику даній лікарській формі та опишіть вірну технологію виготовлення.

2. До аптеки надійшов наступний рецепт:

Взято: Платифіліну гідротартрату 0,005

Папаверину гідрохлориду 0,001

Дибазолу 0,02

Дай таких доз № 20

Познач. По 1 супозиторію 3 рази на день.

Випишіть рецепт, дайте характеристику лікарській формі та опишіть вірну технологію виготовлення.

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

Взято: Йоду 0,3

Спирту етилового 10 мл

Хлороформу 80,0

Парафіну 15,0

Змішай. Дай.

Познач. Наносити у вигляді сітки на поперек.

Випишіть рецепт та обґрунтуйте технологію виготовлення даного пропису.

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

1. Rp.: Magnesii oxydi 2,5

Natrii hydrocarbonatis 3,0

Sirupi Sacchari 10 ml

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da.

Signa. По 1 столовій ложці при печії.

Характеристика лікарської форми. Рідка лікарська форма для внутрішнього застосування – мікстура-суспензія з гідрофільною лікарською речовиною – окису магнію.

Технологія приготування. Для приготування цього пропису можна скористатися концентрованим розчином із бюреткової системи натрію гідрокарбонату 5% концентрації (1:20) і потрібно взяти розчин 5% 60 мл, води очищеної слід взяти відповідно  $100 - 60 = 40$  мл.



У підставку відмірюють 40 мл води очищеної, додають з бюретки розчин натрію гідрокарбонату 5% 60 мл, перемішують, потім додають 10 мл цукрового сиропу. У ступку відважують 2,5 г магнею оксиду, додають приблизно 1,5 мл розчину (правило Дерягіна), розтирають до утворення кашкоподібної маси. До тонкої пульпи додають частинами приготований розчин і зливають в склянку для відпуску.

Оформляють до відпуску, постачають етикетками «Внутрішнє», «Перед вживанням збовтувати», «Зберігати в темному і прохолодному місці», виписують паспорт письмового контролю.

### ПШК

Дата

№ рецепта

Взято: Aquae purificatae 40 ml

Solutionis Natrii hydrocarbonatis 5% (1:20) - 60ml

Sirupi Sacchari 10 ml (13,0)

Приготував (підпис)

Перевірив (підпис)

### Перелік літературних джерел

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації / За ред. проф. О.І. Тихонова, проф. Т.Г. Ярних. – К. : МОЗ України, 2005. – 98 с.
2. Вимоги до виготовлення стерильних лікарських засобів в умовах аптек: Методичні рекомендації / За ред. проф. О.І. Тихонова, проф. Т.Г. Ярних. – К. : МОЗ України, 2005. – 76 с.
3. Наказ МОЗ № 283 від 18.05.2015 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів».
4. Наказ МОЗ України N 44 від 16.03.93 «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення»

5. Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.06 р. «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів».
6. Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і вироби 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»
7. Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек».
8. Наказ МОЗ України № 284 від 16.05.2011 р. «Про затвердження протоколів провізора (фармацевтів)».
9. Наказ МОЗ України № 455 від 30.05.2013 р. «Про затвердження настанови «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг».

## **Самостійна робота.**

**Поняття про біодоступність ліків і методи її визначення.  
Біофармацевтичні методи оцінки якості у процесі виробництва.**

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

Вивчити сучасні види лікарських форм та шляхи введення лікарських речовин до організму, поняття про біодоступність та вплив різних факторів на технологію приготування лікарських форм. Вивчити методи оцінки якості ліків при виробництві різних лікарських форм.

### **Форма та тривалість заняття: самостійна**

#### **Питання для контролю знань**

1. Біодоступність. Вплив виду лікарської форми на біодоступність.
2. Біофармацевтичні методи оцінки якості у процесі виробництва.

#### **Інформаційний матеріал**

*Біодоступність. Вплив виду лікарської форми на біодоступність.*

Біологічна доступність лікарських форм - один з важливих критеріїв оцінки терапевтичної ефективності ліків у процесі розробки їх складу та технології. Ретельне вивчення біофармацевтичних характеристик ліків необхідно в тих лікарських формах, які містять системнодіючі лікарські речовини і в яких процесу абсорбції повинен передувати процес вивільнення. Це насамперед пероральні, оральні, ректальні, перкутанні (мазі, креми, пасти) лікарські форми, а також ліки нового покоління - терапевтичні лікарські системи, використовувані як для місцевого, так і для системного лікування. Не менш важливим є біофармацевтичне вивчення лікарських форм, призначених для локального (місцевого) застосування (очні, назальні, вушні, інгаляційні, вагінальні препарати).

Лікарська форма – це раціональна з фармакологічної точки зору, зручна для прийому і зберігання форма лікарської речовини, що

забезпечує його оптимальний терапевтичний ефект при мінімумі побічної дії.

Розрізняють дозовані і недозовані лікарські форми:

- Дозовані: капсули, таблетки
- Недозовані: гель, мазь, сироп, екстракт, еліксир, емульсія, лікарський олівець, відвар
- Змішаного типу: пластир (може бути як дозованою, так і не дозованою лікарською формою)

За агрегатним станом:

- Тверді: таблетки, порошок, капсули, драже, гранули, карамель, лікарський олівець
- М'які: мазі, креми, паста, гелі, ТТС, супозиторії
- Рідкі: розчини, настоянки, суспензії, емульсії, краплі, сиропи
- Газоподібні: Аерозолі

Відповідність форм способам прийому ліків

- Пероральний (ліки ковтаються) - таблетки, капсули, драже, мікстури тощо.
- Сублінгвальний (під язик) - легкорозчинні драже і таблетки.
- Парентеральний (шляхом ін'єкції) - ампули.
- Вагінальний - свічки.
- Ректальний - свічки.
- Інгаляційний (вдихання) - розчини та рідини для інгаляцій.

Перорально застосовують розчини, емульсії, суспензії і різні види дозованих лікарських форм (таблетки, гранули, капсули, пігулки та ін.).

Розчини, з біофармацевтичної точки зору, найбільш фізіологічно ефективні в порівнянні з іншими лікарськими формами. Лікарські речовини, що приймаються у вигляді розчинів, володіють гарною біологічною доступністю, тобто швидше всмоктуються і швидше надають лікувальну дію. Запорукою високої ефективності лікарської речовини є введення його в лікарську форму в розчиненому стані. Тому головна умова якості приготування рідких лікарських форм - це параметри розчинності лікарських речовин.

Крім розчинності речовин, в розчинах на адсорбцію впливають також склад розчинника, його рН, в'язкість, поверхневий натяг. Вода очищена та інші розчинники володіють обмеженою розчинувальною здатністю. Найчастіше в розчинах в якості розчинника використовують воду або воду з додаванням спирту етилового, пропіленгліколю, гліцерину, які покращують розчинність багатьох лікарських речовин. Для підвищення розчинності використовують комплексоутворювачі, солюбілізатори, співрозчинники (сечовину, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, багатоосновні оксикислоти, диметилсульфоксид та ін.). Усі ці речовини безпосередньо впливають на БД лікарських речовин. Потрібно враховувати, що покращуючи розчинність, а тим самим і абсорбцію, вони покращують БД, але можуть й погіршити, утворюючи комплекси з лікарськими речовинами.

Для створення рідкої лікарської форми з оптимальними властивостями необхідна достатня вивченість фізико - хімічних властивостей лікарських речовин: щільності, розчинності, об'ємних параметрів, а також їх органічного зв'язку з технологічними процесами в розчинах.

При розробці оптимального складу і технології розчинів з прискорення процесу розчинення лікарських речовин застосовують або прості технологічні операції (нагрівання, попереднє подрібнення, перемішування), або більш складні прийоми (використання співрозчинників, комплексоутворювачів, солюбілізаторів та ін.), що сприяє поліпшенню БД розчинів - як лікарської форми.

Розробка складу та технологічних прийомів при виготовленні рідких лікарських форм проводиться за такою структурою:

- вивчення фізико-хімічних, об'ємних та технологічних засобів лікарських речовин (щільність, розчинність, КЗО, ін.);
- вивчення залежності хімічної структури лікарських речовин;
- розрахунок об'єму лікарської форми;
- розрахунок кількості лікарських речовин;
- розрахунок кількості розчинника;

- обґрунтування способу введення лікарських речовин та технології лікарської форми;

- вивчення сумісності та стабільності компонентів в розчинах.

У рідких гетерогенних дисперсних системах адсорбція лікарських речовин відбувається частіш за все у верхній частині тонкого кишечника. Рідкий стан таких препаратів сприяє їх швидкому проникненню на місце абсорбції, впливає на підвищення секреції ШКТ і збуджує перистальтику. Швидкому переходу з шлунку в кишечник перешкоджають високий вміст ліпідів в емульсіях і підвищена в'язкість емульсійних, а також суспензійних систем. Допоміжні речовини, що містяться в цих лікарських формах, вступають у взаємодію з кишковою мембраною і, як правило, покращують її проникність.

На абсорбцію лікарських речовин з пероральних емульсій і суспензій впливають величина поверхні, в'язкість, поверхневий натяг, поверхнево-активні речовини, здатність розчиняти компоненти дисперсійного середовища і утворення комплексів.

У емульсіях в'язкість олійного середовища підвищується при використанні більш в'язкої олії або при розчиненні в ній вищих жирних спиртів і кислот, емульгатора Т-2, моногліцеридів, при збільшенні молекулярної маси олійного середовища.

В'язкість водного середовища підвищується при включенні до складу емульсій олія/вода гелеутворюючих допоміжних речовин: похідних целюлози й альгінової кислоти, полісахаридів.

Висока в'язкість дисперсійного середовища є фактором, який уповільнює дифузю лікарської речовини в мембрані, що проявляється в уповільненні абсорбції. Максимальна концентрація ЛР в крові у цьому випадку досягає початкової величини порівняно пізніше, причому може наступити і неповна абсорбція.

Вплив поверхнево-активних речовин на адсорбцію виявляється в тому, що вони змінюють проникність мембрани, покращують змочування поверхні, внаслідок чого впливають на розчинність, швидкість розчинення.

Найкраще змочування досягається невеликою кількістю ПАР, якої достатньо для прискорення розчинення багатьох гідрофобних речовин. ПАР впливають на мембрану розчиненням і виділенням фосфоліпідів, що змінює структуру мембрани, яка стає найвищою мірою проникною. Вплив ПАР на абсорбцію проявляється ще й у здатності солюбілізувати гідрофобні речовини. В результаті переходу менш розчинної речовини в розчин підвищується його БД, але у той же час, ця речовина фіксується в міцелах, що ускладнює його дифузю до місця абсорбції. Це явище виникає тоді, коли концентрація ПАР перевищує критичну концентрацію міцелоутворення. Абсорбція уповільнюється, оскільки міцели утворюють скупчення ефективної речовини, з якої при стаціонарних умовах речовина вивільняється кінетикою псевдонульового порядку.

Для поліпшення ступеня дисперсності в рідкі гетерогенні системи в більшості випадків з технологічних міркувань додають етанол, сорбітол, гліцерин, пропіленгліколь і т. п. Ці речовини прискорюють і збільшують абсорбцію за рахунок розчинення частини суспендованої речовини, а також завдяки своїй великій ліпофільності полегшують перехід лікарських речовин через мембрану.

Величина поверхні частинок суспендованої лікарської речовини часто є вирішальним чинником для розчинення та абсорбції. Шляхом подрібнення частинок розчинність лікарської речовини збільшується незначно, а швидкість розчинення зростає суттєво. Прискорення розчинення сприяє більш швидкій абсорбції.

Для забезпечення високої БД вирішальною є їх ефективна поверхня, яка залежить від взаємодії між розміром частинок і поверхневим натягом дисперсійного середовища.

Емульсії характеризуються великою поверхнею диспергованої фази. Однак ця перевага в значній мірі паралізується дуже повільним транспортуванням лікарської речовини до мембрани. Перевага емульсій у тому, що лікарська речовина у внутрішній фазі не схильна піддаватися дії шлункового соку.

Розробка питань стабілізації фармацевтичних суспензій пов'язана насамперед із вивченням адсорбційних процесів різними методами,

які дозволяють отримати цілий ряд параметрів, що характеризують величину поверхні лікарської речовини, питому поверхню, наявність і величину пор і ін.

Особливу важливість ці питання набувають при приготуванні суспензій з гідрофобними лікарськими речовинами, для яких доцільна велика гідрофілізація поверхні. Вона здійснюється за допомогою ПАР, що різко знижують абсолютну величину змочування. Підбір ВМС і ПАР вважається першим етапом у стабілізації суспензій. Другим етапом є скринінг ресуспендуємості й стійкості при використанні та зберіганні.

На підставі біофармацевтичних досліджень і наукового обґрунтування впливу можна створювати лікарські препарати із заданими фармакокінетичними властивостями, в яких закладений певний фармакологічний ефект: синергізм, потенціювання, антагонізм, пролонгація, диференційована або направлена дія і ін. При цьому заданий терапевтичний ефект забезпечується не стільки структурою лікарської форми, але і можливістю використовувати фізіологічні особливості організму.

Серед сучасних лікарських форм застосовуються такі види сучасних пігулок: ретард, оромукозальні, дуплекс, ентеросолюбільні, сублінгвальні, перлінгвальні, букальні, імплантації, шипучі, вагінальні, жувальні, таблетки для крапель, таблетки для пасти, таблетки для приготування розчину і ін. На даний час застосовують різні ректальні форми: суппозиторії слоїні, що порожнисті, такі, що набрякають, ректіоли, шприци, тампони, клізми і ін. Також є нові лікарські форми на основі мікро- і монокапсулювання, спансули, псевдопорошки і псевдосуспензії, ліпосоми, колаген і ін.

Існують інші лікарські форми.

Кахета, або облатка. Отримують шляхом спресовування суміші з пшеничної муки, крохмалю і води поміж нагрітими металевими пластинками. Використовують для порошоків. Кахети мають масу (до 1 г порошку, легко проковтуються (після попереднього зволоження водою) і швидко розчиняються у шлунку.



Глосета або лінгвета - невелика таблетка, призначена для сублінгвального застосування. Вони легко розчиняються, а звільнена активна речовина швидко всмоктується крізь слизову оболонку. Глосети виписують як звичайні таблетки.

Пастилка - це тверда маса звичайно плоскої форми, яку отримують шляхом змішування лікарських речовин з цукром і слизом, їх застосовують у стоматології для лікування хворих з патологією слизової оболонки рота. Пастилки повільно розчиняються у слині і діють на слизову оболонку протягом тривалого часу. Призначають також усередину при захворюваннях травного каналу.

Карамель - тверда дозована лікарська форма, виготовлена у вигляді цукерок змішуванням лікарських речовин з цукром, патокою і з додаванням смакових ароматичних речовин, барвників. Карамелі призначені для лікування хворих із запальним процесом слизової оболонки порожнини рота та ясен. їх затримують у роті до повного розчинення. Карамелі виписують, як таблетки.

Спансули - це капсули для приймання всередину, які містять у собі мікро-драже лікарських речовин з різною тривалістю дії. У спансулі може бути три, чотири і навіть більше п'яти типів мікродраже з різною тривалістю вивільнення і абсорбування (всмоктування) діючих речовин. Спансула може вмістити від 50 до 400 мікродраже, а також суміші лікарських речовин і рідин.

*Біофармацевтичні методи оцінки якості у процесі виробництва.*

Оцінка якості порошків. Оцінка якості порошків включає опитувальний, фізичний, органолептичний, хімічний (вибірково) контроль і контроль при відпуску. При оцінці якості порошків проводиться перш за все аналіз документації (рецепту, ППК), перевірка сумісності лікарських засобів, перевірка доз лікарських речовин сильнодіючих і отруйних і норми відпустки наркотичних лікарських засобів. Перевіряють відповідність кольору, смаку, запаху властивостями вхідних лікарських речовин. Визначають відхилення в масі від слухних доз допустимим нормам. Однорідність перевіряють після натискання голівкою маточки на масу порошку (на відстані 25 см від ока не повинно бути видимих окремих частинок, блискіток).

Сипучість перевіряють пересипанням порошку з однієї капсули в іншу, при цьому не повинно бути його комкування. Перевіряють оформлення порошків – відповідність етикеток, упаковки.

Оцінка якості зборів. У зборах визначають запах і смак (у водному витягу). Для визначення достовірності збору з середньої проби беруть аналітичну пробу масою 10,0 г, поміщають на чисту гладку поверхню і в ній визначають складові компоненти за зовнішнім виглядом, розглядаючи їх неозброєним оком і за допомогою лупи (10 ×). Всі досліджувані шматочки повинні мати діагностичні ознаки, що відповідають видам сировини, що входить до складу збору. У зборах визначають: вміст діючих речовин (методи визначення вказані у відповідній НТД); вологість; вміст золи загальної та золи нерозчинної в 10% -му розчині соляної кислоти; подрібненість і вміст домішок.

Оцінка якості рідких лікарських препаратів. Рідкі лікарські препарати перевіряють на чистоту, а посуд, у якій вони перебувають, – на герметичність. Якщо флакон з рідким лікарським препаратом перевернути пробкою вниз, то при легкому постукуванні об долоню рідина не повинна просочуватися через пробку. Закупореній флакон з рідким лікарським препаратом (розчином) злегка струшують, перевертають і переглядають у прямому і відбитому світлі. У рідині не повинно бути помітно будь-яких сторонніх часток. Оцінку якості рідких лікарських форм проводять відповідно до вимог нормативно-технічної документації.

Оцінка якості крапель. Якість приготовлених крапель оцінюють так само, як і інших форм, тобто перевіряють документацію (рецепт, паспорт), оформлення, упаковку, колір, запах, відсутність механічних включень, відхилення в обсязі. Важливим фактором підвищення якості крапель для носа і вушних крапель є застосування буферних розчинників, стабілізаторів та інших допоміжних речовин, що забезпечують терапевтичну ефективність, стабільність і інші показники.

Оцінка якості суспензій. Оцінку якості суспензій проводять за наступними показниками: однорідність часток дисперсної фази, час відстоювання, ресуспендіруемість, сухий залишок.

*Про однорідність частин дисперсної фази* визначають при мікроскопіруванні. Не повинно бути неоднорідних великих часток. Розмір частинок повинен відповідати зазначеному в приватних статтях.

*Час розшаровування.* За величиною відстояного шару при зберіганні судять про стійкість суспензій. Чим менше висота відстояного шару, тим стійкість більше.

*Ресуспендуємість.* При порушенні стійкості суспензій вони повинні відновлювати рівномірний розподіл часток по всьому об'єму після 24 годин зберігання при збовтуванні протягом 15-20 секунд, після трьох діб зберігання – протягом 40-60 секунд.

*Сухий залишок.* Визначають з метою перевірки точності дозування суспензій. Для цього відмірюють необхідну кількість суспензії, висушують і встановлюють масу сухого залишку. Відхилення діючих речовин в 1 г (мл) суспензії не повинно перевищувати  $\pm 10\%$ . Всі суспензії відпускають у флаконах з безбарвного скла, щоб можна було бачити результати збовтування, з додатковою етикеткою «Перед вживанням збовтувати».

Оцінка якості емульсій. Оцінку якості емульсій проводять за наступними показниками: однорідність часток дисперсної фази, час розшаровування, термостійкість, в'язкість.

*Однорідність частин дисперсної фази.* Розмір частинок, що визначаються при мікроскопії, не повинен перевищувати показників, зазначених у частинах статтях.

*Час розшарування.* Розшарування емульсій визначають за допомогою центрифуги. Емульсію вважають стійкою, якщо не спостерігають розшарування системи в центрифuzі з числом обертів 1,5 тис. / хв.

*Термостійкість емульсій.* Емульсія вважається стійкою, якщо витримує температуру нагрівання 50 ° С без розшарування.

*В'язкість* в емульсіях визначають по фармакопейним методикам за допомогою спеціальних приладів – віскозиметрів та ін.

Водні витяги. Оцінка якості. Водні витяги, а також всі рідкі ліки, що містять водні витяжки, внаслідок їх малої стійкості відпускають тільки свіжоприготовленими з попереджувальними етикетками «Зберігати в прохолодному місці» і «Перед вживанням збовтувати». Контроль якості проводять за тими ж показниками, що і для інших рідких лікарських форм: відповідність рецепта ППК, колір, смак, запах, відсутність механічних домішок (прозорість), відхилення в обсязі, закупорювання, оформлення до відпуску.

Контроль якості лініментів. Контроль якості лініментів здійснюють за відхиленням в масі, а також за органолептичними показниками: однорідність, відсутності сторонніх включень, кольором, запахом. Упаковують лініменти зазвичай в скляні флакони з нагвинчують кришками. Відповідно до вказівок фармакопеї лініменти, як і всі мазі, зберігають у прохолодному, захищеному від світла місці, якщо немає інших вказівок у приватних статтях.

Оцінка якості мазей. Якість приготовлених мазей оцінюють так само, як і інших лікарських форм, тобто перевіряють документацію (рецепт, паспорт), упаковку, оформлення, відсутність розшаровування і механічних включень, відхилень у масі. Визначення справжності проводять візуально за зовнішнім виглядом та органолептичними ознаками (запах, колір та ін.), які залежать від властивостей складових лікарських речовин та використаних мазевих основ.

*Однорідність мазей* визначають за величиною часток твердої фази. Для цього використовують біологічний мікроскоп. Пробу мазі відбирають, як зазначено в статті «Добір проб лікарських засобів», і вона повинна бути не менше 5,0 г. Якщо концентрація лікарських речовин у мазях перевищує 10 %, то їх розбавляють відповідною основою до вмісту близько 10 % і перемішують. При доборі слід уникати подрібнення часток.

Для аналізу одного препарату проводять п'ять визначень середньої проби. У полі зору мікроскопа повинні бути відсутні частинки, розмір яких перевищує норми, зазначені у власних статтях.

*Визначення рН* мазей необхідне для контролю стабільності лікарських речовин і основи під час зберігання. Порушення рН свідчить про зміну їх фізико-хімічних властивостей.

Важливий критерій якості мазей - показники їх *структурно-механічних (реологічних) властивостей*. Консистенція мазей впливає на процеси їх виготовлення і розфасовки, намазуваності мазей і вивільнення з них лікарських речовин.

Один з важливих факторів, від яких залежить консистенція. – це гранична напруга зсуву, яка характеризує здатність мазі чинити деякий опір при намазуванні та екструзії (здатності видавлюватися з туб, дозаторів і т. п.).

Важливими реологічними характеристиками мазей є *пластична в'язкість*, яку можна визначити на ротаційному віскозиметрі, а також *пластична міцність*, що визначається на конічному пластометрі.

Оцінка якості супозиторіїв. Якість приготовлених супозиторіїв оцінюють так само, як і інших лікарських форм, тобто перевіряють документацію (рецепт, паспорт, упаковку, оформлення, колір, запах, відсутність механічних включень).

Специфічним для якості супозиторіїв є: розмір, форма, які повинні відповідати пропису рецепта.

*Однорідність змішування* – на зрізі супозиторна маса повинна бути однорідна, без вкраплень, допускається наявність повітряного стрижня або воронкоподібного поглиблення.

*Маса супозиторіїв* повинна перебувати в інтервалі, зазначеному ДФУ. Відхилення в масі окремих свічок не повинні перевищувати  $\pm 5\%$ . Готові супозиторні лікарські форми повинні мати певну твердість, щоб забезпечити їх використання, інакше вони непридатні, тому що можуть деформуватися в руках хворого до їх використання.

Для супозиторіїв, приготовлених на гідрофобних основах, визначають температуру плавлення, яка не повинна перевищувати 37 °С, якщо немає інших вказівок у приватних статтях.

Для супозиторіїв, приготовлених на гідрофільних основах, визначають *час розчинення*. Для цього один супозиторій поміщають на дно посудини місткістю 100 мл, що містить 50 мл води з температурою  $37 \pm 1$  °С. Посудина через кожні 5 хвилин струшують таким чином, щоб рідина і проба придбали обертальний рух. Супозиторій повинен розчинитися протягом 1 години, якщо немає інших вказівок у приватних статтях. Визначення кількісного вмісту і однорідність дозування діючих речовин мають бути зазначені в приватних статтях.

Контроль якості пілюль. Якість приготовлених пілюль контролюють, перевіряючи їх відповідність фармакопейним вимогам до форми, відхилень за масою, однорідності в розрізі, розпадання і ін. Оскільки пілюлі можуть відволожуватися або, навпаки, висихати, піддаватися мікробному обсіменінню, їх необхідно зберігати в сухому прохолодному місці відповідно до конкретного терміну зберігання.

Контроль якості очних лікарських форм. Раціональна упаковка очних крапель - це одне з найважливіших умов, що забезпечують продовження терміну їх придатності. Флакони і крапельниці, призначені для відпустки і зберігання очних крапель, а також пробки не повинні змінювати їх якість. Вони повинні бути чистими, хімічно стійкими і відповідати вимогам відповідних ГОСТів або іншої технічної документації.

Оцінка якості лікарських форм з антибіотиками. Лікарські форми з антибіотиками оцінюють так само, як та інші лікарські форми, тобто перевіряють правильність документації, упаковку (укупорку); органолептичний контроль (колір, запах, наявність осаду); відсутність механічних домішок (рідкі ліки), відхилення в обсязі або масі, однорідність змішування (порошки, мазі), температуру плавлення, час повної деформації (супозиторії).

Лікарські препарати для дітей. Лікарські препарати для новонароджених дітей виписуються на бланках рецептів з позначенням «Для новонароджених» і зазначенням точного віку дитини і маси. При прийомі рецепта необхідно перевіряти дози

отруйних і сильнодіючих речовин, а також сумісність прописаних інгредієнтів, враховуючи раціональність поєднання антибіотиків, сульфаніламідів і інших лікарських речовин. Дози отруйних і сильнодіючих речовин, прописані в супозиторіях і клізмах, порівнюють з дозами для перорального прийому. Приготування, контроль якості, зберігання і використання лікарських препаратів для дітей в аптеках і лікувально-профілактичних установах здійснюється відповідно до вимог ДФУ, діючих наказів та інструкцій. Всі лікарські форми для новонароджених повинні бути стерильними незалежно від вказівки лікаря, прописали ліки. Розчини лікарських речовин для внутрішнього застосування для дитячих стаціонарів і дітей першого року життя за індивідуальними рецептами також повинні бути стерильними. Розчини для внутрішнього застосування готують

Оцінка якості гомеопатичних препаратів. Якість рідких препаратів визначають за такими показниками: щільність рідини, вміст етилового спирту, екстрактивних речовин, жирних олій, алкалоїдів, відновників; забарвлення есенцій, настоянок і рідких розведень; капілярний і капілярно-люмінесцентний аналіз рідких розведень, тритурацій та ін. Рівномірність розподілу лікарської речовини в тритурації визначають за допомогою лупи або мікроскопа. У низьких розведеннях можна визначити забарвлення, запах, смак відповідних ЛР. У деяких випадках для перевірки тритурації використовують явище перекристалізації лікарських речовин з пересичених розчинів. Величину частинок металів і вугілля в тритурації вимірюють під мікроскопом. У мазі визначають однорідність, в супозиторіях – час повної деформації. Справжність препаратів визначають за допомогою загальних, специфічних кольорових реакцій, а також методів тонкошарової хроматографії. Цей метод використовується як орієнтовний для встановлення доброякісності матричних настоянок. При аналізі хроматограми, як правило, не вказуються діючі речовини, а дається лише її опис із зазначенням послідовності розташування зон. Кількісний вміст БАР вказується лише в рідкісних випадках, зокрема, при аналізі настоек, що містять отруйні речовини, а також препарати миш'яку, ртуті,

кадмію. Якість настоянок гарантується параметрами хроматографічного аналізу заданої кількості наноситься проби, а також випробуванням четвертого десяткового розведення, якому піддаються настойки, містять отруйні та сильнодіючі речовини (аконіт, строфант, нукс воміка, Ігнація, беладона).

### Перелік літературних джерел

1. Державна Фармакопея України. Доповнення 2. / Держ. п-во „Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Х. : Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
2. Державна Фармакопея України. Доповнення 3. / Держ. п-во „Український науковий центр якості лікарських засобів”. – 1-е вид. – Х. : Державне підприємство „Український науковий центр якості лікарських засобів”, 2009. – 280 с.
3. Лекарственные формы с жидкой дисперсионной средой. Ч 1: Учеб. пособ. для самостоят. подготовки слушат. циклов ПА, ТУ, С и интернатуры / С.А.Тихонова, А.Ф. Пиминов, Е.Л. Халеева и др. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2004. – 104 с.
4. Лекарственные формы с жидкой дисперсионной средой. Ч II: Учеб. пособ. для самостоят. подготовки слушат. циклов ПА, ТУ, С и интернатуры / С.А.Тихонова, А.И. Тихонов, И.М. Перцев и др. – Х.: Изд-во НФаУ; 2006. – 76 с.
5. М'які лікарські форми: Екстемпоральна рецептура: Методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, О.В. Лукієнко та ін.; За ред. О.І. Тихонова. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003. – 128 с.
6. Настанова 42-7.1-2014. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності / О. Баула, О. Нагорна, М. Головенко та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2014. – 59 с.
7. Тихонов О.І., Ярних Т.Г. Технологія ліків: Підруч. для студ. фармац. факультетів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / Пер. з рос.; За ред. О.І. Тихонова. – Вінниця: Вид-во НОВА КНИГА, 2004. – 640 с.