

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА УПРАВЛІННЯ І ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ ТА  
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Л. А. Фуклева

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для практичних занять провізорів-інтернів

спеціальності «Загальна фармація»

Частина I

Запоріжжя

2021

**УДК 615.4(075.8)**  
**C51**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
(протокол № від «\_\_» 2021 р.)  
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

**Автори:**

Смойловська Г. П., Малюгіна О. О., Фуклева Л. А.

**Рецензенти:**

**Віталій Валентинович Гладішев** - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

**Андрій Григорович Каплаушенко** - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фізколоїдної хімії Запорізького державного медичного університету.

C51

**Смойловська Г. П.**

**Фармацевтична технологія** : навчальний посібник для практичних занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація». Ч 1 / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Л. А. Фуклева. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. – 94 с.

Навчальний посібник **«Фармацевтична технологія»**: І частина до практичних занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». У навчальному посібнику надано інформацію щодо нових лікарських форм та методів доставки лікарських засобів, удосконалення нормативної бази належної аптечної практики, належної виробничої практики, забезпечення раціональної фармакотерапії для пацієнтів молодших вікових груп, а також питання взаємодій при застосуванні лікарських засобів.

**УДК 615.4(075.8)**

© Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., Фуклева Л.А., 2021.  
©Запорізький державний медичний університет, 2021

## ЗМІСТ

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ПЕРЕДМОВА .....                                                                                                   | 4  |
| Перелік скорочень .....                                                                                           | 10 |
| Тема 1. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології –<br>лікарські засоби нового покоління ..... | 11 |
| Тема 2. Взаємодія лікарських засобів при виробництві та зберіганні .....                                          | 29 |
| Тема 3. Реалізація стандартів GMP в сучасному виробництві лікарських засобів<br>.....                             | 48 |
| Тема 4. Впровадження положень належної аптечної практики .....                                                    | 67 |
| Тема 5. Фармацевтичні та медико-біологічні особливості ліків для дітей .....                                      | 80 |

## ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до практичних занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» І частина» розроблено згідно з типовим навчальним планом та програмою спеціалізації (інтернатури) зі спеціальності «Загальна фармація», затвердженою МОЗ України 12.10.2016 р., робочою інтегральною програмою підготовки провізорів-інтернів (первинна післядипломна спеціалізація) галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» освітня програма «Загальна фармація» (від 04.11.2020 р.), робочим навчальним планом провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» (від 27.05.2020 р.) та робочою програмою «Фармацевтична технологія» (від 22.09.2020 р.). Навчальний посібник розроблений на підставі вимог посібника «Підготовка і видання навчальної та навчально-методичної літератури» (під заг. редакцією Колесника Ю. М., ЗДМУ, 2020).

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» у провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» є систематизація знань про перспективи розвитку фармацевтичної технології в Україні та світі, в т.ч. промислового виробництва традиційних лікарських засобів згідно з принципами GMP та ліків нового покоління, ознайомлення з основними положеннями належної аптечної практики та роллю провізора у вирішенні випадків взаємодії лікарських засобів при виготовленні та застосуванні, а також упорядкування інформації щодо фармацевтичних та медико-біологічних особливостей виготовлення та застосування педіатричних ліків. Навчальний посібник розроблений з урахуванням чинного законодавства України, у тому числі статей Державної фармакопеї України 2-го видання, Стандартів належних практик, у відповідності до змін у типовому навчальному плані та програмі спеціалізації (інтернатури) зі спеціальності «Загальна фармація».

Основними завданнями засвоєння дисципліни «Фармацевтична технологія» є вдосконалення сучасного комплексу вмінь і професійних знань, які необхідні для роботи провізора-інтерна з нормативної документації, регулюючої

виробництво різних видів лікарських форм; загальних вимог законодавчої бази та GMP.

Згідно з вимогами освітньо-професійної програми, провізори-інтерни зі спеціальності «Загальна фармація» повинні знати:

1. Основні поняття, терміни і завдання фармацевтичної технології.
2. Перспективи розвитку фармацевтичного виробництва.
3. Теоретичні основи виробництва лікарських засобів, в т.ч. дитячих лікарських засобів.
4. Основні положення належної виробничої практики (GMP) стосовно процесів виробництва лікарських засобів.
5. Основні положення належної аптечної практики (GPP).
6. Основи дозування та застосування ліків для дітей.
7. Види взаємодії ліків з організмом і між собою та шляхи попередження їх побічної дії.
8. Вимоги ДФУ до лікарських засобів.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 134 години, з них аудиторних – 69 год., самостійна робота – 65 год.

### Структура навчальної дисципліни

| №    | Назва розділів, тем                                                                                 | Кількість годин |        |           |            |               |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------|-----------|------------|---------------|
|      |                                                                                                     | усього          | Лекцій | Сем. зан. | Практ зан. | Самост робота |
| 1    | 2                                                                                                   | 3               | 4      | 5         | 6          | 7             |
| 1.   | <b>Сучасний стан та перспективи розвитку фармацевтичного виробництва</b>                            | 15,5            | 2      | 3,5       | 2          | 8             |
| 1.1. | Актуальні питання фармацевтичного сектору України. Стан вітчизняного виробництва лікарських засобів |                 |        | 3,5       |            |               |
| 1.2. | Нові технології у виробництві лікарських засобів (біотехнології, нанотехнології тощо)               |                 |        |           |            | 4             |
| 1.3. | Медичні імунобіологічні препарати                                                                   |                 |        |           |            | 4             |
| 1.4. | Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології - лікарські засоби нового покоління    |                 | 2      |           | 2          |               |

| 1    | 2                                                                                                                | 3    | 4 | 5   | 6 | 7  |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---|-----|---|----|
| 2.   | <b>Біофармація – теоретична основа створення та раціонального і безпечного застосування лікарських засобів</b>   | 11,5 | 2 | 3,5 | 2 | 4  |
| 2.1. | Загальні питання біофармації                                                                                     |      | 2 | 3,5 |   | 4  |
| 2.2. | Взаємодія лікарських засобів при виробництві та зберіганні                                                       |      |   |     | 2 |    |
| 3.   | <b>Реалізація стандартів GMP в сучасному виробництві лікарських засобів</b>                                      | 9,5  |   | 3,5 | 2 | 4  |
| 3.1. | Реалізація стандартів GMP в сучасному виробництві лікарських засобів                                             |      |   | 3,5 | 2 | 4  |
| 4.   | <b>Належна аптечна практика та належна практика зберігання в діяльності вітчизняного фармацевтичного сектору</b> | 9,5  |   | 3,5 | 2 | 4  |
| 4.1. | Реалізація принципів належної практики зберігання                                                                |      |   | 3,5 |   |    |
| 4.2. | Впровадження положень належної аптечної практики                                                                 |      |   |     | 2 | 4  |
| 5.   | <b>Сучасні лікарські засоби для дітей і людей похилого та старечого віку</b>                                     | 9,5  |   | 3,5 | 2 | 4  |
| 5.1. | Загальнофармацевтичні аспекти ліків для людей похилого віку                                                      |      |   | 3,5 |   |    |
| 5.2. | Фармацевтичні та медико-біологічні особливості ліків для дітей                                                   |      |   |     | 2 | 4  |
| 6.   | <b>Вимоги ДФУ до лікарських засобів. Медико-біологічні та фармацевтичні та аспекти ліків</b>                     | 48   |   | 19  | 6 | 23 |
| 6.1. | Лікарські засоби для вагінального та ректального застосування, палички на сучасному фарм ринку                   |      |   | 3,5 |   |    |
| 6.2. | Особливості технології зберігання та застосування лікарських засобів, що знаходяться під тиском                  |      |   | 3,5 |   |    |
| 6.3. | Місце та роль лікарських засобів для парентерального застосування у сучасних медицині та фармації                |      |   | 5   |   | 4  |
| 6.4. | Фармакопейні вимоги та біофармацевтичні аспекти порошків для нашкольного та орального застосування               |      |   |     | 2 |    |
| 6.5. | Рідкі лікарські засоби для нашкольного та орального застосування                                                 |      |   |     | 2 |    |

| 1     | 2                                                                                                               | 3          | 4        | 5         | 6         | 7         |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 6.6.  | Актуальні питання створення та застосування м'яких лікарських засобів (МЛЗ)                                     |            |          |           | 2         |           |
| 6.7.  | Вушні, назальні, оромукозні лікарські засоби та гумки жувальні лікувальні на вітчизняному фармацевтичному ринку |            |          |           |           | 4         |
| 6.8.  | Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика таблеток                                              |            |          | 5         |           |           |
| 6.9.  | Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика капсул, гранул                                        |            |          |           |           | 4         |
| 6.10. | Принципи розробки, виробництва та застосування пластирів трансдермальних                                        |            |          |           |           | 4         |
| 6.11. | Сучасні вимоги до лікарських засобів, які вимагають специфічного способу застосування                           |            |          |           |           | 3         |
| 6.12. | Очні лікарські засоби: фармакопейна та біофармацевтична характеристика                                          |            |          | 3,5       |           | 4         |
| 7.    | <b>Гомеопатичні лікарські засоби на фармацевтичному ринку</b>                                                   | 9,5        |          | 3,5       | 2         | 4         |
| 7.1.  | Гомеопатична фармакопея. Нормування вимог до якості гомеопатичних засобів                                       |            |          | 3,5       |           |           |
| 7.2.  | Технологічні аспекти виготовлення гомеопатичних ліків                                                           |            |          |           | 2         |           |
| 7.3.  | Гомеопатія як метод холістичної терапії: принципи та етапи розвитку                                             |            |          |           |           | 4         |
| 8.    | <b>Лікарські косметичні засоби</b>                                                                              | 17         |          | 5         | 2         | 10        |
| 8.1.  | Актуальні питання вибору та застосування лікарських косметичних засобів.                                        |            |          | 3,5       | 2         | 4         |
| 8.2.  | Законодавче регулювання обігу лікарських косметичних засобів на вітчизняному фармацевтичному ринку              |            |          |           |           | 4         |
| 8.3.  | Реалізація біофармацевтичних принципів як запорука ефективності засобів лікувальної косметики                   |            |          |           |           | 2         |
| 9.    | <b>Інформаційна діяльність провізора</b>                                                                        | 4          |          |           |           | 4         |
| 9.1.  | Інформаційна діяльність провізора                                                                               |            |          |           |           | 4         |
|       | <b>Разом годин</b>                                                                                              | <b>134</b> | <b>4</b> | <b>45</b> | <b>20</b> | <b>65</b> |

## **Тематичний план практичних занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»**

1. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології - лікарські засоби нового покоління.
2. Взаємодія лікарських засобів при виробництві та зберіганні.
3. Реалізація стандартів GMP в сучасному виробництві лікарських засобів.
4. Впровадження положень належної аптечної практики.
5. Фармацевтичні та медико-біологічні особливості ліків для дітей.
6. Фармакопейні вимоги та біофармацевтичні аспекти порошків для нашкірного та орального застосування.
7. Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування.
8. Актуальні питання створення та застосування м'яких лікарських засобів (МЛЗ).
9. Технологічні аспекти виготовлення гомеопатичних ліків.
10. Актуальні питання вибору та застосування лікарських косметичних засобів. Косметичні засоби м'якої консистенції по догляду за шкірою.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» до практичних занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» І частина» містить 5 тем практичних занять. У структурі кожного заняття виділені тема, цілі, мотивація заняття, питання для контролю знань та наведений інформаційний матеріал, що висвітлює основні питання заняття. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

Однорічна інтернатура зі спеціальності «Загальна фармація» передбачує: 7 місяців роботи в базових аптечних закладах (заочний період) та 4 місяці навчання на кафедрах університету згідно з типовою програмою (очно-дистанційний період). З курсу фармацевтичної технології проводиться перевірка базисного рівня знань (вхідний контроль), поточний, підсумковий контроль. Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» здійснюється на кожному занятті під час індивідуальної роботи викладача із

провізорами-інтернами. При оцінюванні навчальної діяльності надається перевага стандартизованим методам контролю: тестуванню, співбесіді та вирішенню практичних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо провізор набирає або перевищує затверджений відсоток вірних відповідей у 75%. Всі види робіт оцінюються викладачем за п'ятибальною системою.

Форма проведення підсумкового контролю включає контроль теоретичної та практичної підготовки. Практичні навички стосуються питань технологічних процесів виробництва лікарських систем з урахуванням фізико-хімічних властивостей та медичного призначення; основних принципів організації охорони здоров'я, основних державних та відомчих документів, якими керується аптечна служба в своїй діяльності, принципів фармакологічної дії лікарських засобів та умов, які забезпечують ефективність та безпеку застосування, діючих норм відпуску отруйних, сильнодіючих, снотворних, наркотичних і прирівняних до них речовин, можливих адекватних заміन лікарських засобів, біофармацевтичних аспектів лікарських засобів, основних напрямів наукових досліджень у фармації.

Контроль теоретичної підготовки складається з комп'ютерного контролю та співбесіди. Комп'ютерний контроль знань проводиться в установленому порядку за тестовими комп'ютерними програмами, затвердженими МОЗ України за спеціалізацією (інтернатурою) «Загальна фармація».

Оцінка підготовки провізора-інтерна за результатами комп'ютерного тестування здійснюється за бінарної системою «атестований», «не атестований». Атестованим вважається провізор-інтерн, що має не менше, ніж 75% вірних відповідей.

## Перелік скорочень

GMP – Good manufacturing practice; належна виробнича практика  
GPP – належна аптечна практика;  
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;  
ВДД – вища добова доза  
ВМП – вироби медичного призначення  
ВМС – високомолекулярні сполуки  
ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;  
ВРД – вища разова доза  
ДНЦЛС - Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції;  
ДФУ – Державна Фармакопея України;  
ЄФ – Європейська Фармакопея  
ЛДД – лікувальна добова доза  
ЛЗ – лікарський засіб;  
ЛП – лікарський препарат;  
ЛПУ – лікувально-профілактична установа;  
ЛР – лікарська речовина;  
ЛРД – лікувальна разова доза  
ЛФ – лікарська форма;  
МОЗ (МОЗУ) – Міністерство охорони здоров'я (Міністерство охорони здоров'я України);  
МФФ – міжнародна фармацевтична федерація;  
НАП – належна аптечна практика;  
НТД – нормативно-технічна документація;  
ПЕГ – поліетиленгліколь;  
СТ-Н МОЗУ – Настанова МОЗ України;  
ТО – технічне обслуговування;  
ТС – терапевтична система;  
ТТС – трансдермальна терапевтична система;  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

## **Тема 1. Досягнення та перспективи розвитку фармацевтичної технології – лікарські засоби нового покоління**

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

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** визначити сучасний рівень розвитку фармацевтичної галузі, запровадження новітніх технологічних процесів у виготовлення (виробництво) ліків. Сформувані у провізорів-інтернів уявлення про лікарські терапевтичні системи та цілеспрямовану доставку ліків.

### **Питання для контролю знань**

1. Лікарські терапевтичні системи для перорального, трансдермального та інфузійного застосування.
2. Цілеспрямована доставка ліків (ліпосоми, наночастки, нанокапсули).

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

**Лікарські терапевтичні системи для перорального, трансдермального та інфузійного застосування**

*Лікарські терапевтичні системи* - пристрій або дозована лікарська форма, що вивільняє лікарську субстанцію із запрограмованою швидкістю через окремі проміжки часу.

За допомогою контролю процесу доставки лікарських засобів можна керувати терапевтичним ефектом, уникнути передозування, небажаних побічних ефектів та взаємодії, при цьому покращивши споживчі характеристики лікарського засобу.

Залежно від шляху введення терапевтичні системи можна класифікувати на:

- ✓ пероральні;
- ✓ трансдермальні;
- ✓ офтальмологічні;
- ✓ внутрішньопорожнинні;

- ✓ інфузійні;
- ✓ імплантаційні.

Системи спрямованого транспорту АФІ складаються з 3 основних компонентів: компонента-носія (біосумісного природного або синтетичного полімеру), діючої речовини, приєднаної до носія чи включеної до нього та специфічної речовини, що забезпечує власне процес спрямованого транспортування, специфічного «впізнавання» і зв'язування речовин.

При спрямованому транспортуванні АФІ не лише досягає заданого органу (тканини), але й концентрується в ньому. Вибіркове накопичення АФІ в осередку ураження дозволяє підвищити ефективність, знизити їх витрачання, усунути можливий небажаний вплив на здорові органи і тканини.

При створенні терапевтичних систем для цілеспрямованого введення АФІ використовують такі підходи: біохімічний (введення АФІ безпосередньо у хворий орган (тканину) і фізіологічний (використання різних кон'югатів АФІ, застосування зовнішніх впливів на речовину після введення системи). При біохімічному підході шукають можливі шляхи модифікації молекули АФІ з утворенням її попередника – проліків, що в організмі перетворюються на активну речовину.

Для ефективної реалізації такого принципу необхідне легке транспортування попередника до місця дії, швидке всмоктування у місці дії; селективне і швидке перетворення його на активну речовину в заданій ділянці; тривала наявність активної речовини в місці дії з метою забезпечення необхідного фармакодинамічного ефекту.

При фізіологічному підході використовується можливість досягнення селективного введення АФІ за рахунок варіювання розмірів їх носіїв. При в/в введенні колоїдних носіїв (ліпосом, наночастинок) можна підібрати розміри частинок так, щоб понад 90% уведеної ЛР буде потрапляти в певний орган.

Використовуючи кон'югати АФІ, при розробленні систем доставки, застосовують системи медіаторів різних рецепторів організму. Специфічні процеси, що проходять на клітинному рівні (взаємодія системи антитіло -

антиген), можна використовувати для приєднання АФІ до розчинних макромолекул і колоїдних часток - носіїв лікарських речовин. Цей підхід базується на забезпеченні селективного поглинання носія тканиною або вивільнення АФІ з носія в заданій ділянці. З цією метою використовують підвищену температуру, світло, магнітне поле, електромагнітне випромінювання. Наприклад, світло може використовуватися для активації проліків, що містяться в шкірі або прилеглих тканинах. Застосування місцевої гіпертермії можливе з метою вивільнення протипухлинної речовини, введеної у ліпосоми. Впливом магнітного поля можна створити умови для накопичення магнітокерованих частинок у певних органах і тканинах.

Основний технологічний спосіб одержання пероральних терапевтичних систем: покриття їх оболонкою та інкорпорування. Одним з прикладів пероральних терапевтичних систем є осмотичні системи, які представляють собою таблетки, вкриті оболонками, зі спеціальним отвором, крізь який відбувається вивільнення діючої речовини. З найбільш перспективних виділяють оральну осмотичну систему «Орос» - таблетка, вкрита перфорованою оболонкою з ацетату целюлози. Вивільнення лікарської речовини із неї здійснюється наступним чином: вода проникає всередину таблетки крізь напівпроникну мембрану (швидкість проникнення визначається структурою та властивостями мембрани). Потім відбувається розчинення лікарської речовини, що знаходиться в ядрі. Осмотичний тиск, що виникає при цьому, збільшується пропорційно кількості молекул або іонів в одиниці об'єму розчину (рис. 1.1). Під дією осмотичного тиску насичений розчин лікарської речовини викидається через невеликий отвір у мембрані. Доки підтримується насичена концентрація лікарських речовин у системі, швидкість проникнення розчинника в таблетку і швидкість вивільнення розчиненої лікарської речовини залишаються постійними. При повному розчиненні лікарської речовини, відбувається поступове зниження швидкості вивільнення речовини. Якщо отвір у мембрані досить малий, то осмотичний тиск, що виникає при розчиненні лікарської речовини, певною мірою підвищується. При застосуванні добре розчинної

лікарської речовини відбувається швидке розведення насиченого розчину і різке зниження швидкості вивільнення.

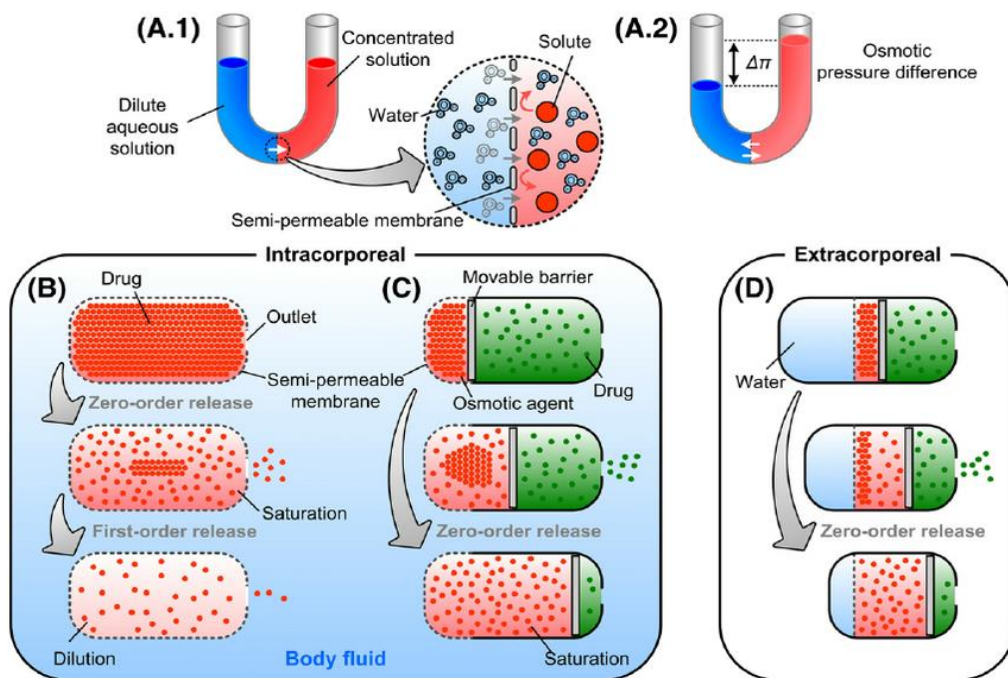


Рис. 1.1. Принцип роботи однокамерного, двокамерного та багатоканального осмотичного насоса

Важливим критерієм осмотичних пероральних терапевтичних систем є вибір полімеру для виготовлення напівпроникної мембрани, яка не тільки контролює швидкість вивільнення лікарських речовин, але й забезпечує постійний об'єм розчинника в процесі розчинення ядра. Мембрана повинна мати достатню механічну щільність і бути стійкою до дії вмісту ШКТ. Для виготовлення мембран найчастіше використовують ацетат целюлози. Проникність мембрани регулюють за допомогою пластифікаторів або інших допоміжних речовин гідрофільної природи. Розмір отвору мембрани часто становить 250-500 мкм; його роблять за допомогою лазерної техніки. Осмотична система «Орос», що містить 85 мг індометацину, забезпечує відносно постійну концентрацію лікарської речовини у крові протягом 18 год.

Прикладом пероральної терапевтичної системи, одержаної шляхом

інкорпорування, є матричні (каркасні) таблетки. У таких таблетках допоміжні речовини (гідрофільні, гідрофобні, інертні) утворюють сітчасту структуру всередині якої розподілена лікарська речовина.

Технологія отримання каркасних таблеток передбачає пряме пресування суміші лікарської речовини із полімерами та іншими допоміжними речовинами, мікрогранул або мікрокапсул. Іноді АФІ з полімерами можуть бути попередньо гранульовані перед пресуванням.

Вивільнення АФІ із системи здійснюється безперервним чином за допомогою контрольованих механізмів розчинення та дифузії та залежить від фізико-хімічних властивостей як діючої речовини, так і допоміжних речовин, а також від інших біологічних факторів.

Існує три основних механізми, за допомогою яких активні речовини можуть вивільнятися із системи доставки: дифузія, деградація та набряк з подальшою дифузією. У певній таблетці можуть мати місце будь-який з цих механізмів або усі разом. Дифузія відбувається, коли лікарський засіб проходить через полімер, який утворює пристрій з контрольованим вивільненням. Спочатку вивільнюються частинки лікарського засобу, розташовані на поверхні, після цього частинки АФІ на послідовно зростаючих відстанях від поверхні і виділяються шляхом дифузії в порах до зовнішньої частини блоку вивільнення (рис. 1.2).

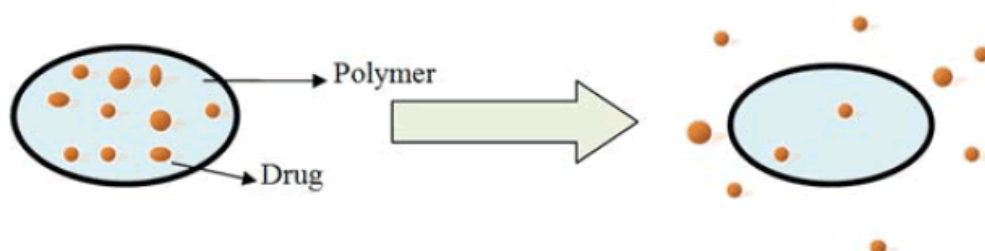


Рис. 1.2. Схема вивільнення АФІ з матричної таблетки

Трансдермальні терапевтичні системи призначені для доставки активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) через шкіру для досягнення системного ефекту ЛР та відрізняються від традиційної місцевої терапії (рис. 1.3).

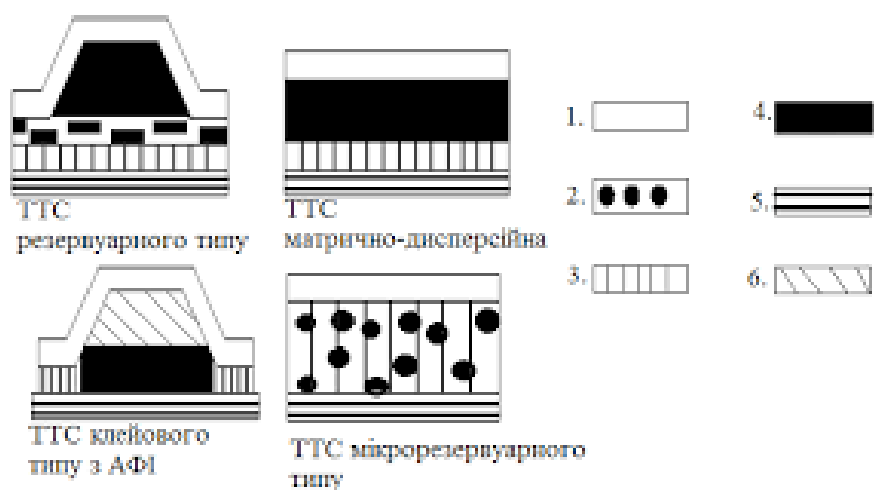


Рис. 1.3. Схематичне зображення різних типів трансдермальних терапевтичних систем

Принцип дії ТТС полягає в транспорті АФІ через шкіру завдяки пасивній дифузії, в результаті якої за рахунок зміни градієнта концентрації АФІ дифундує з матриці або дифузійного середовища і проникає в організм людини. При використанні трансдермальних терапевтичних систем вся доза речовини, що знаходиться поза організмом, лише контактує з ним, тому цю лікарську форму можна розглядати як одну з найбільш простих і безпечних. Процес абсорбції речовини через шкіру залежить від інтенсивності кровопостачання й хімічного складу поверхні шкіри.

Сучасні місцеві офтальмологічні системи поділяються на рідкі, м'які, тверді та багатокомпонентні системи доставки ліків.

Для збільшення часу контакту рідких лікарських форм з тканинами ока, а також збільшення абсорбції цими тканинами АФІ застосовують різні модифікації:

✓ *додавання речовин, що збільшують в'язкість.* Речовини, що володіють таким ефектом, включають гідрофільні полімери з високою молекулярною вагою (полівініловий спирт, полуксамер, гіалуронова кислота, похідні целюлози та ін.), що не дифундують крізь біологічні мембрани і утворюють тривимірні сітки;

✓ *введення до складу речовин, що поліпшують проникнення лікарського засобу* за рахунок зміни цілісності структури епітелію рогівки. Такими властивостями володіють хелатуючі агенти, консерванти, ПАР, але вони можуть проявляти місцеву токсичність;

✓ *використання проліків*, що включає модифікацію хімічної структури АФІ, яка надає йому такі нові властивості як селективність і специфічність. Приклади лікарських речовин, до яких були розроблені проліки: адреналін, пілокарпін та ін. Діпівефрин (складний діефір півалінової кислоти і адреналіну) має у 17 разів вищу проникність через рогівку, ніж адреналін. У порівнянні зі звичайними очними краплями, що містять 2% адреналіну, очні краплі з 0,1% діпівефріна виявляють трохи меншу активність, при цьому знижується внутрішньоочний тиск та у значній мірі зменшуються побічні ефекти;

✓ *використання циклодекстринів*, які здатні утворювати комплексні включення з АФІ, тим самим збільшуючи розчинність у воді гідрофобних сполук без зміни їх молекулярної структури. Оптимальна біодоступність інгредієнта досягається при концентрації циклодекстринів <15%.

До сучасних твердих офтальмологічних лікарських форм відносять:

✓ *контактні лінзи з лікарським покриттям*, які абсорбують на поверхні водорозчинні речовини (тимолол, ципрофлоксацин, дексаметазон). До полімерів у виробництві лінз відносять зшитий полі-(2-гідроксиетилметакрилат) з невеликою кількістю діметилакрилату етиленгліколю, лінзи на основі кремнію;

✓ *очні вставки*. Полімерні матеріали, найбільш часто використовувані для вставок, включають метилцелюлозу і її похідні, етилцелюлозу, полівінілпіролідон, желатин та ін. В залежності від виду полімеру вставки поділяють на розчинні, нерозчинні і біорозкладні. Наприклад, вставка Ocusert (Alza Corporation), що побудована з етилену і вінілацетату, є нерозчинною вставкою, що містить пілокарпін;

✓ *SODI* - розчинні очні вставки у вигляді невеликих овальних

пластинок, виготовлені з акриламід, вінілпірролідону і етилакрилату. Після нанесення на кон'юнктиву вони звожуються слізною рідиною, розм'якшуються і прилипають до поверхні очного яблука. На даний час із застосуванням таких вставок розроблені ЛЗ з неоміцином, атропіном, пілокарпіном, дексаметазоном;

✓ *мінідиск*, який за формою аналогічний контактній лінзі, але має діаметр 4-5 мм. Ця лікарська форма може бути гідрофільною або гідрофобною. Активними інгредієнтами, використаними в дослідженнях міні-дисків, були сульфізоксазол і сульфат гентаміцину;

✓ *NODS* складається з паперової ручки і прапорця з полівінілового спирту, що містить АФІ, прикріпленого до ручки за допомогою розчинної мембрани. Плівка, що містить ліки, відділяється від ручки та розчиняється в слізній рідині, вивільняючи активний інгредієнт. NODS не містить консервантів і стерилізується гамма-променями;

✓ *мінітаблетки* – біорозкладна тверда лікарська форма, яка після нанесення на кон'юнктиву переходять у гель, що збільшує період часу контакту між активним інгредієнтом і поверхнею очного яблука. Мінітаблетки виготовляють методом прямого пресування або гранулюванням. При розробці мінітаблеток, використовуються полімери похідні целюлози, акрилати, карбопол, хітозан, крохмаль та ін. Активні інгредієнти, з яких розроблені мінітаблетки, включають піроксикам, тимолол, ципрофлоксацин, ін.;

Також розробляється багатокомпонентні системи доставки ліків, які представлені *наночастками, ліпосомами, ніосомами, дендримерами*.

### **Цілеспрямована доставка ліків (ліпосоми, наночастки, нанокапсули)**

Розвиток біомедичної науки і біотехнологій призвели до створення нових способів доставки лікарських речовин при застосуванні терапевтичних систем, ліпосом, наносом та інших.

Суть адресної доставки полягає у тому, що лікарська речовина та/або спосіб її доставки (вектор, контейнер) модифікуються молекулами, що можуть розпізнати рецептори на клітинах-мішенях.

Універсальними молекулами, що розпізнають поверхню клітини-мішені, можуть бути антитіла. В якості векторів для доставки лікарських препаратів також застосовують гормони, ферменти, пептиди, глікопротеїди, гліколіпіди, віруси. Доставка речовини всередину клітин складається з наступних стадій: локалізація АФІ на клітині-мішені; розпізнавання та взаємодія зі специфічними рецепторами; доставка всередину клітини-мішені.

Завдяки широкому розвитку фундаментальних біомедичних досліджень, антигенні портрети клітин стають все більш детальними, що дозволяє знаходити відмінності одних клітин від інших на підставі характеристик їхньої поверхні. Присутність молекул, здатних до розпізнавання на поверхні вектору, дозволяє йому сконцентруватися в заданій ділянці (пухлині, вогнищі запалення, біля зони ішемії ) і доставити саме туди лікарську речовину.

Системи спрямованого транспорту на даний час розділяють на 4 покоління, крім того існує класифікація таких систем за механізмом вивільнення АФІ (рис. 1.4)

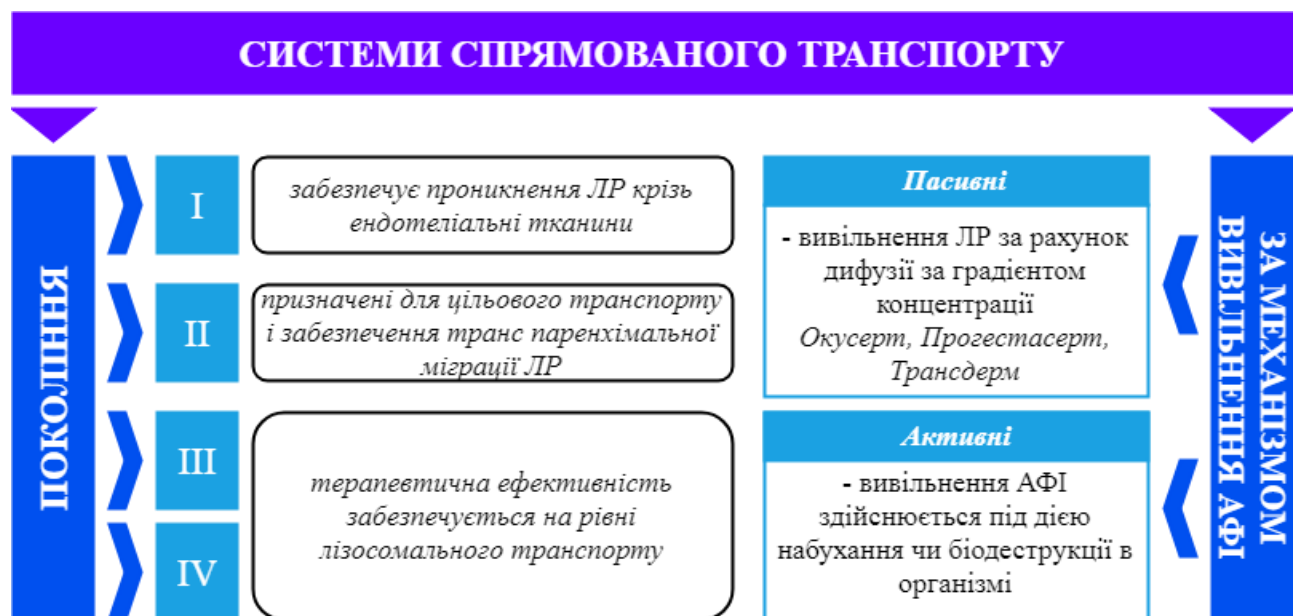


Рис. 1.4. Класифікація систем спрямованого транспорту

У самостійну групу можна виділити системи, що самопрограмуються та вивільнення з яких відбувається за ендосигналом (інсуліновмісні системи, що

реагують на рівень глюкози в крові).

На відміну від звичайного введення лікарської речовини та її поширення по всьому організму, спрямована доставка дозволяє знизити дозу ліків і мінімізувати їх вплив на інші клітини. Під час агресивної терапії пухлин, аспект адресної доставки високотоксичних онкологічних препаратів набуває особливого значення. Додатково з'являється можливість управляти вивільненням ліків з контейнера.

ТС з контрольованим вивільненням забезпечують швидке досягнення й тривале підтримання на одному рівні терапевтичної концентрації АФІ у плазмі крові, сталість фармакологічного ефекту. У системах з регульованим вивільненням використовують полімерні матриці або насоси як пристрої, що забезпечують задану швидкість вивільнення АФІ.

Перевага ТС полягає у забезпеченні пролонгованої дії. У той же час застосування деяких ТС пов'язано з певними проблемами: токсичність або біологічна несумісність; необхідність хірургічного втручання при введенні та видаленні імплантатів; висока вартість, зумовлена вартістю полімеру та складністю процесу виготовлення; необхідність застосування спеціальних заходів безпеки, щоб уникнути витікання АФІ.

Транспортні системи, що забезпечують спрямовану доставку речовини, повинні відповідати ряду вимог (рис. 1.5).

На сьогодні розрізняють три покоління носіїв систем цілеспрямованого транспорту ліків:

- ✓ мікрокапсули і мікросфери (першого покоління);
- ✓ ліпосоми, наносфери і нанокапсули (другого покоління);
- ✓ колоїдні носії з моноклональними антитілами як векторами з молекулярною підкладкою та інші (третього покоління).

| Вимоги<br>до транспортних систем спрямованої доставки     |                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ● Субмікроскопічні розміри                                | ● Тривалий час зберігання                                                                         |
| ● Добра проникна здатність                                | ● Стабільність системи                                                                            |
| ● Органоспецифічність                                     | ● Неалергенні                                                                                     |
| ● Акумулюються у місці вивільнення протягом заданого часу | ● Нетоксичні                                                                                      |
| ● Висока ємність відносно різних АФІ                      | ● Носії виготовлені з біологічно інертного / полімерного матеріалу, який піддається біоруйнуванню |

Рис. 1.5. Вимоги до транспортних систем спрямованої доставки

Капсуляція матеріалів необхідна для забезпечення досягнення АФІ до цільової області, не зазнаючи негативного впливу середовища, через яке він проходить (рис. 1.6). Також за рахунок проведення мікрокапсулювання можливо підвищення стабільності препарату, вирішення проблем несумісності шляхом відокремлення АФІ між собою або матеріалів-носіїв, контрольоване вивільнення активної сполуки (уповільнене вивільнення або затримка вивільнення).

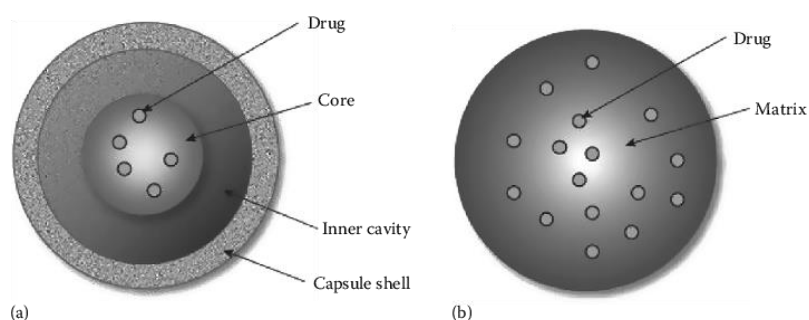


Рис. 1.6. Мембранні (а) та матричні (b) мікрокапсули

У мембранних (резервуарних) системах, якими є мікрокапсули, ядро активної речовини оточують полімерною плівковою оболонкою-мембраною. У деяких випадках полімерна мембрана може бути однією зі стінок резервуарної

системи. Контрольоване вивільнення АФІ досягається добором складу мембрани (для кожної конкретної речовини), враховуючи її проникність, розміри, однорідність пор, гідрофільність чи ліофільність мембрани та інші параметри. Як матричний матеріал для виготовлення мікрокапсул використовують зазвичай природні й синтетичні високомолекулярні речовини, надаючи перевагу синтетичним і природним біодеградуючим матеріалам (лактоза, альбумін, фібриноген та ін.).

Системи доставки першого покоління зазвичай вводять до організму поблизу мішені. Основна перевага подібних систем - легкість досягнення постійної швидкості вивільнення АФІ. Мікрокапсули як носії також працюють у терапевтичних системах із зворотнім зв'язком. Основним компонентом такої системи є макромолекулярна полімерна мембрана, що регулює віддачу і фіксацію лікарської речовини залежно від її вмісту в крові. Розроблені такі системи для регулювання вмісту інсуліну в крові. Система складається з полімерної матриці, інсуліну і ферменту, який сприяє перетворення глюкози на кислоту глюкуронову.

Носії другого покоління мають розміри менше 1 мкм та є, в більшості, пасивними колоїдними носіями. Вони можуть застосовуватися як для перорального, так і парентерального, інгаляційного, інтраокулярного, трансдермального введення.

Наноносії можуть бути двох типів:

- ✓ наночастинки на основі природних або синтетичних полімерів;
- ✓ нанокапсули та ліпосоми.

Взаємодія наноносіїв з клітинами залежить від багатьох факторів, перш за все від матеріалу з якого вони виготовлені (фосфоліпіди, полімеризовані ліпіди, модифікований сироваточний альбумін, модифіковані полісахариди, біодеградуючі полімери).

Ліпосоми представляють собою мікроскопічні сферичні ліпідні везикули з рідким вмістом, оточені однією або кількома ліпідними бішаровими мембранами. Мембрану ліпосом зазвичай формують з тих самих фосфоліпідів,

що входять до складу біологічних мембран (фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину), специфічних глікопептидів, а також холестерину. Це дозволяє досягти їх повної біосумісності.

Коло речовин, що можуть бути включеними до ліпосом, надзвичайно широке – від неорганічних іонів і низькомолекулярних органічних сполук до великих білків і нуклеїнових кислот.

Формування ліпосом відбувається таким чином: фосфоліпіди при диспергуванні у воді (або органічних розчинниках) утворюють гетерогенну суміш везикулярних структур, що складаються з декількох бішарових концентричних оболонок. Молекула фосфоліпіду складається з полярної (голівки) та неполярної (хвіст жирної кислоти) частин. У водному розчині голівки фосфоліпідів експонуються назовні (у водний розчин), а хвости обернені всередину, у результаті чого утворюються мембранні везикули.

Ліпосоми готують різними способами, наприклад, піддаючи суміш фосфоліпідів та води впливу ультразвуку, заморожуванням та відтаюванням, екструзією через фільтри з нанорозмірними порами. Останнім часом для отримання ліпосом використовують технологію суперкритичних розчинів. За допомогою цих методів можна отримати багатошарові ліпосоми, а також великі й дрібні одношарові ліпосоми.

Якщо при виготовленні ліпосом використовується водний розчин лікарської речовини, то частина цього розчину виявляється замкнутою всередині ліпосомального контейнера і у вигляді такої лікарської форми вводиться у організм людини. Це важливо в тих випадках, коли вводять токсичну сполуку (протираковий агент) або якщо лікарську речовину необхідно захистити від руйнування до моменту її доставки до цілі.

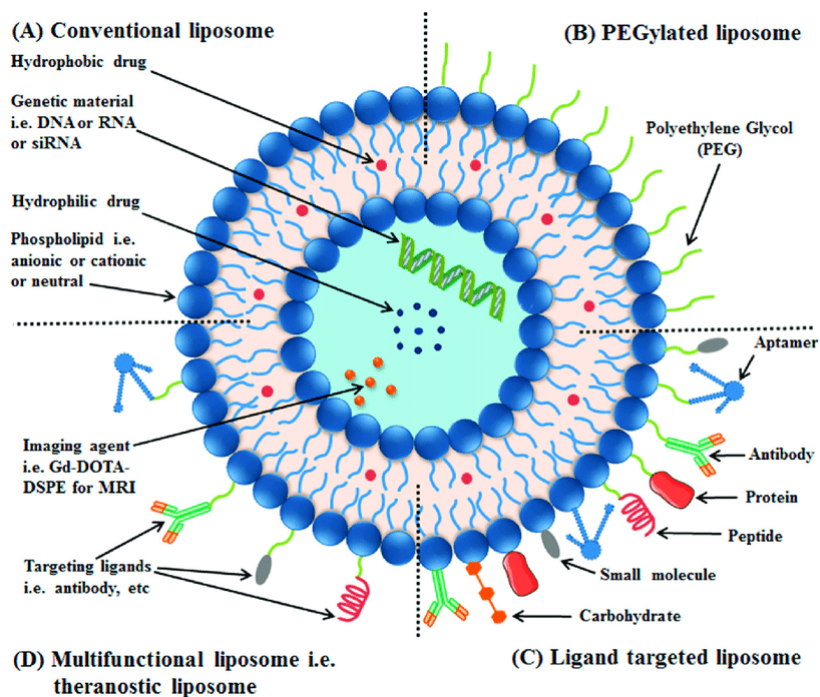


Рис. 1.7. Типи ліпосом: звичайні ліпосоми з фосфоліпідів (А); ПЕГільовані, що містять шар поліетиленгліколю (В); цілеспрямовані ліпосоми містять специфічний ліганд для націлювання на ділянку захворювання (С); багатфункціональні (тераностичні ліпосоми) (D)

Неполярні органічні лікарські сполуки вбудовуються в мембрану ліпосоми і також можуть доставлятися спрямовано. Для спрямованої доставки до поверхні ліпосом ковалентно пришивають адресні молекули, наприклад, антитіла до поверхневих білків клітин-мішеней (ліганд-орієнтовані ліпосоми). Прошивка молекул поліетиленгліколю захищає самі ліпосоми від захоплення клітинами імунної системи і збільшуючи сили відштовхування між ліпосомами та компонентами сироватки, збільшує час перебування ліпосом в кровотоці. Такі поверхнево модифіковані ліпосоми називають ПЕГільованими або стелс-ліпосомами (рис. 1.7). Багатфункціональні ліпосоми вирішують проблем ліпосомних формул з однією функціональністю. Ліпосоми, що мають два ліганди; ліпосоми, що містять два ліганди та два протипухлинні препарати; ліпосоми з націлюючим лігандом та агентом візуалізації, терапостичні ліпосоми та ін. дозволять більш ефективно проводити терапію ракових захворювань.

Результат взаємодії ліпосом із тканинами організму багато в чому залежить від способу введення. При пероральному введенні ліпосоми руйнуються у травному тракті при низьких значеннях рН, ліпазами та детергентною дією жовчних солей. При введенні у кров відбувається їх захоплення клітинами ретикуло-ендотеліальної системи, переважно макрофагами печінки та селезінки.

При парентеральному введенні розподіл ліпосом у організмі залежить від складу ліпосомальної мембрани, їх розміру, заряду, інших хімічних і фізичних параметрів везикул та іммобілізованих у них речовин, а також від способу введення.

Після підшкірного введення значна кількість ліпосом депонується в місці введення та елімінується звідти переважно лімфогенним шляхом. Такий шлях є оптимальним способом доставки до регіонарних лімфовузлів.

При внутрішньом'язовому введенні ліпосоми здатні створювати депо препарату у місці введення, швидкість елімінації з депо залежить від розміру та властивостей ліпосом і складає період від декількох годин (якщо ліпосоми дрібні) до декількох діб (якщо великі). Дрібні бішарові ліпосоми, на відміну від великих, при внутрішньом'язовому введенні значно швидше проникають у кровообіг, що вказує на обмежену здатність останніх проходити крізь капіляри та мембрани судин. При внутрішньовенному введенні дрібні ліпосоми виводяться з кровообігу повільніше, ніж великі.

Одним з напрямків розвитку нанотехнологій у фармації є використання наночастинок магнітного матеріалу для створення фармацевтичних препаратів з магнітокерованими властивостями, що збільшує ефективність та безпечність лікування. Основна перевага феромагнітних наночастинок - це можливість безконтактного управління їх переміщенням у організмі із застосуванням зовнішнього магнітного поля. Серед феритів найбільш вивченим є магнетит ( $\text{FeO} \cdot \text{Fe}_2\text{O}_3$ ), який часто використовують як магнітний наповнювач у лікарських засобах. Введення до складу фериту катіонів інших металів призводить до утворення часток з новими властивостями.

Магнітні наночастки з терапевтичною метою зрідка застосовують у чистому вигляді. Зазвичай їх інкапсулюють або поміщають у біоінертні

матриці (різні органічні сполуки або полімери) з метою зниження можливого токсичного впливу магнітної фази, підвищення її фізико-хімічної стійкості і створення можливості іммобілізації на поверхні таких капсул або матриць лікарських препаратів. Капсулювання зазвичай проводять у суспензіях ультрадисперсних феро-, феррі- та суперпарамагнітних частинок, що містять стабілізуючі реагенти і одержали назву «магнітні рідини». Важливою властивістю магнітних наночастинок є можливість здійснювати їх локальний нагрів високочастотним магнітним полем для ініціації механізму десорбції/декапсулювання ліків або для проведення магнітної гіпертермії.

До носіїв третього покоління відносять антитела, глікопротеїди та інші. Антитіла використовують в комплексі з протипухлинними і противірусними засобами для розпізнавання антигенів на поверхні злокачесвенних клітин або клітин, пошкоджених вірусом. Глікопротеїди – це білкові комплекси з углеводопептидним зв'язком. Вуглеводна частина пов'язана з функцією векторів протеїдів. Рецептори, що взаємодіють з глікопротеїдами, локалізуються в гіпоцітах, лейкоцитах, щитовидній залозі, фібробластах, макрофагах, а також ретикулоцитах.

## **Список літератури**

### ***Основна***

1. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
2. Федонюк, Л. Я. Нанотехнології в медицині. Сучасність та перспективи / Л. Я. Федонюк, Д. І. Остафійчук, М. О. Шаповалов // Буковин. мед. вісн : Український науково-практичний журнал. - 2015. - Т. 19, N 3. - С. 267-269.
3. Чекман, І. С. Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів / І. С. Чекман, А. О. Прискока // Укр. мед. часопис : наук.-практ. загальномед. часопис. - 2010. - N 1. - С. 14-18 .

### *Додаткова*

1. Formulation development and optimization of sustained release matrix tablet of Itopride HCl by response surface methodology and its evaluation of release kinetics / A. Bose, TW Wong, N. Singh // Saudi Pharm J. – 2013. № 21(2). – P. 201-213.
2. Handbook of Encapsulation and Controlled Release / Hemlata Patil, Roshan V. Tiwari, Michael A. Repka. – Taylor & Francis Group, LLC, 2016. - P. 213-233.
3. Ophthalmic drug dosage forms: characterisation and research methods [Електронний ресурс] / P. Baranowski, B. Karolewicz, M Gajda, J. Pluta // The Scientific World Journal. - 2014. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1155/2014/861904>
4. Osmotic micropumps for drug delivery / Simon Herrlich, Sven Spieth, Stephan Messner, Roland Zengerle // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2012. - № 64. – P. 1617\*1627.
5. Surface Functionalization and Targeting Strategies of Liposomes in Solid Tumor Therapy: A Review / Muhammad Kashif Riaz, Flora Zhang, Lin Congcong, Ka Hong Wong // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. - № 19(1). – P. 195
6. Вонс Б.В. Трансдермальні системи доставки лікарських речовин / Б. В. Вонс, М. Б. Чубка, Т. А. Грошовий // Фармацевтичний часопис. - 2017. - № 2. – С. 106 – 112.
7. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. / [Перцев І. М. , Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та ін.] ; за ред. І. М. Перцева. - Х: Золоті сторінки, 2010. - 600 с.
8. Использование процессов внутриклеточного транспорта для доставки лекарств в заданный компартмент клетки. Обзор / А.А. Розенкранц, А.В. Уласов, Т.А. Сланикова и др. // Биохимия. – 2014. – Т. 79, Вып. 9. – С. 1148 – 1168.
9. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження в медичну практику / В. Ф. Москаленко, Л. Г. Розенфельд, Б. О. Мовчан [та ін.] // 1 національний конгрес «Человек и лекарство – Украина». Київ, 2008. - С. 167-168.

10. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації / В.Ф. Москаленко, В. М. Лісовий, І. С. Чекман [та ін.] // Вісник Національного медичного університету. - 2009. - № 2. - С. 17-31.
11. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів / М. Б. Демчук, Т. А. Грошовий, Ю. В. Найда, В. М. Коваль // Фармацевтичний часопис. – 2019. – № 2. – С. 103-111.

## **Тема 2. Взаємодія лікарських засобів при виробництві та зберіганні**

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

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** систематизувати знання з існуючих методів усунення фармацевтичних несумісностей при виготовленні ліків в аптеці. Вміти розрізняти екстракорпоральні несумісності (виникають до прийому ліків) та інтракорпоральні несумісності (які протікають в організмі); вибирати можливі способи подолання цих несумісностей.

### **Питання для контролю знань**

1. Взаємодія лікарських засобів. Види взаємодії.
2. Поняття несумісностей. Фізичні, хімічні, фармакологічні несумісності.
3. Утруднені прописи. Шляхи подолання несумісностей.

## **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

### **Взаємодія лікарських засобів. Види взаємодії.**

***Взаємодія лікарських засобів*** – це зміни у силі, тривалості або характері дії АФІ при застосуванні його одночасно (у комбінації) з іншою лікарською речовиною. Також взаємодія визначається як якісна та кількісна зміна ефекту одного лікарського засобу під впливом іншого.

Залежно від типу взаємодії між складовими лікарського засобу або окремими лікарськими засобами, що застосовуються у складі комбінованої терапії, можливі:

- ✓ зміна терапевтичних показників, у тому числі утворення неактивних або токсичних продуктів, спотворення ефекту, непередбачувані зміни часу настання ефекту, терміну та сили дії;
- ✓ зміна фізичних та хімічних властивостей.

Важливо також пам'ятати, що навіть умовно фармакологічно індиферентні складові лікарського засобу можуть вступати у взаємодію з іншою

речовиною, впливаючи на її біодоступність. Також лікарський засіб може вступати у своєрідну взаємодію сам з собою, індуючи мікросомальне окислення та пришвидшуючи власний метаболізм (наприклад, барбітурати).

На рис. 2.1 наведені основні типи взаємодій лікарських засобів. Як видно зі схеми, взаємодія може відбуватися на будь-якому етапі життєвого циклу лікарського засобу.

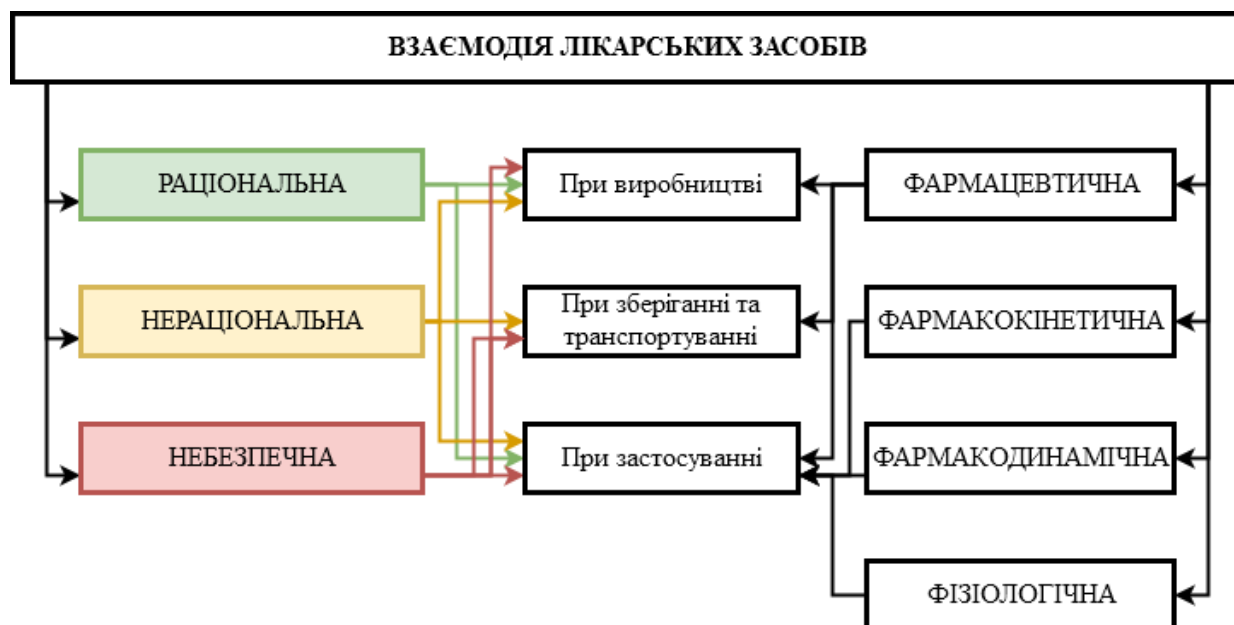


Рис. 2.1. Взаємодія лікарських засобів

*Фармацевтична взаємодія* – взаємодія, що відбувається у процесі виготовлення та зберігання лікарських засобів або при змішуванні лікарських засобів «у одному шприці». До видів фармацевтичної взаємодії лікарських засобів, які слід враховувати при виготовленні лікарських засобів, відносяться несумісності, уявні несумісності та утруднені прописи (рис. 2.2).

Типовими причинами виникнення фармацевтичної взаємодії є:

- ✓ невірне зберігання лікарських засобів, що призводить до фізико-хімічної взаємодії активних та індіферентних речовин, що входять до складу лікарського засобу, під впливом світла, температури, вологості;
- ✓ змішування лікарських засобів у одному шприці;
- ✓ нестабільні інфузійні (ін'єкційні) розчини;

✓ адсорбція речовини на поверхні контейнеру, флакону, шприца, системи для інфузії.



Рис. 2.2. Види фармацевтичної взаємодії, що слід враховувати при виготовленні лікарських засобів

Фармакологічна взаємодія розділяється на фармакокінетичну, фармакодинамічну та фізіологічну.

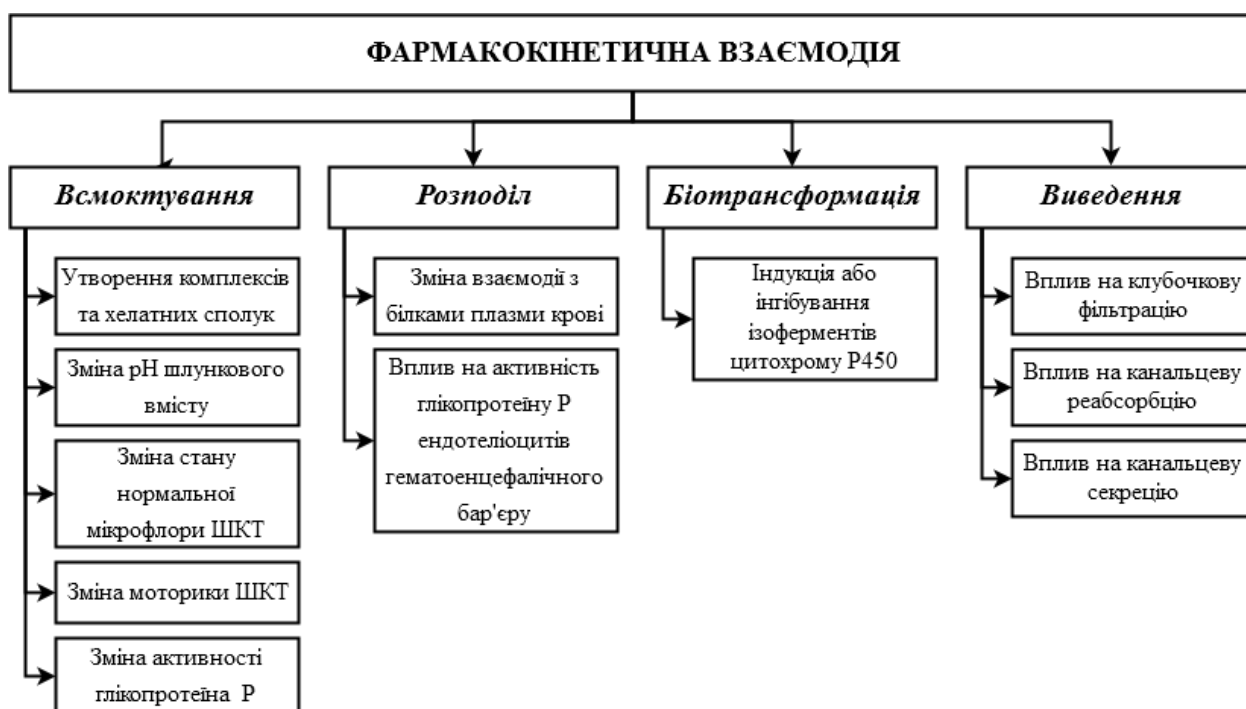


Рис. 2.3. Фармакокінетична взаємодія

*Фармакокінетична взаємодія* – це взаємодія лікарських засобів під час застосування, яка відбувається на етапі всмоктування, розподілу, метаболізму, виведення лікарського засобу (рис. 2.3).

*Фармакодинамічна взаємодія* – це взаємодія лікарських засобів, яка відбувається опосередковано через вплив на механізм його дії.

*Фізіологічна взаємодія* - такий вид взаємодії, коли два лікарських препарати незалежно впливають на різні органи чи тканини, що є частинами однієї системи

Як видно зі схеми, небажані (нераціональні та небезпечні) взаємодії можуть відбуватися на усіх етапах життєвого циклу лікарського засобу, а раціональні (бажані) – лише на етапах виробництва та застосування.

Також усі лікарські засоби, що взаємодіють, можна розділити на лікарські засоби, що взаємодіють за типом синергізму та за типом антагонізму (рис. 2.4).

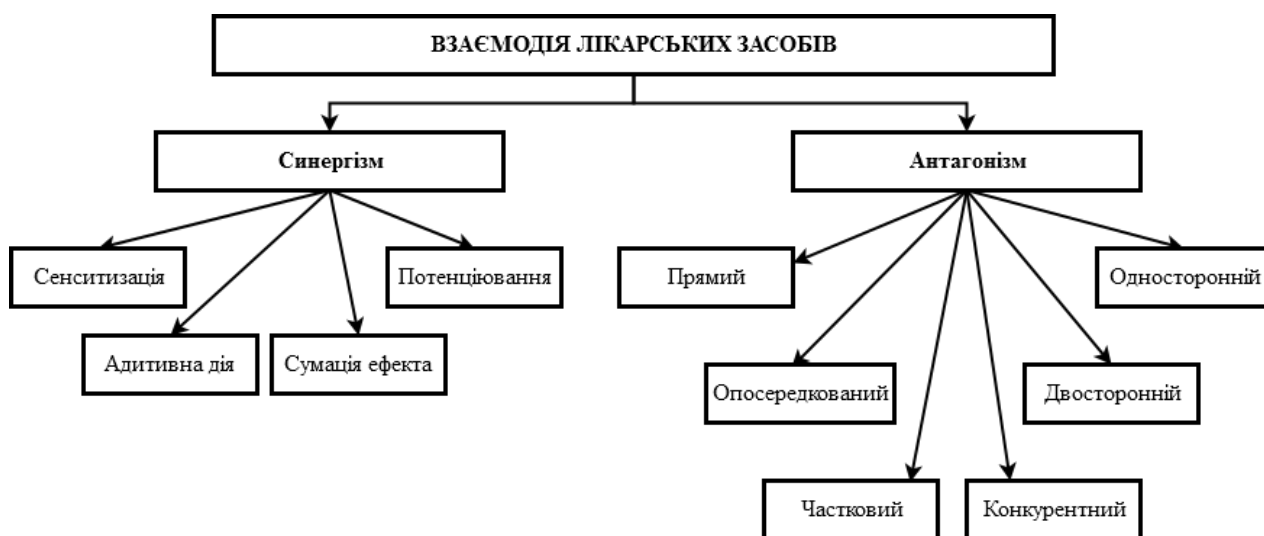


Рис. 2.4. Взаємодія лікарських засобів – синергізм та антагонізм

Антагоністична дія при виготовленні лікарських засобів на наш час практично не використовується і може бути доцільною переважно як засіб зменшення побічних ефектів (антагоністична взаємодія буде відбуватися відносно побічної дії, а не відносно основної).

Прикладом терапевтичної раціональної комбінації ЛР, які діють антагоністично на організм, є мікстура Павлова. До її складу входять кофеїн-бензоат натрію, який збуджує кору головного мозку, і натрію бромід, що пригнічує ЦНС. Раціональним застосуванням антагоністичної взаємодії також є застосування речовин-антагоністів як антидотів та для корекції побічних явищ.

Синергічну взаємодію розділяють на сенсибілізацію, адитивну дію, сумачію ефектів та потенціювання. Терапевтично раціональні поєднання лікарських засобів за принципом синергізму широко застосовуються під час комбінованої терапії та у складі комбінованих лікарських засобів. Наприклад, поєднання каптоприлу з гіпотіазидом дозволяє за рахунок спільного ефекту речовин, що впливають на різні системи організму, ефективно знизити артеріальний тиск, використовуючи менші дози лікарських засобів. Така терапія більш безпечна і має порівняно менше побічних ефектів.

Широко розповсюдженим випадком нераціональної та потенційно небезпечної взаємодії є взаємодія лікарських засобів «у одному шприці» та у місці введення. Зазвичай це саме фармацевтична взаємодія, зумовлена фізико-хімічними властивостями лікарських засобів. Так, при застосуванні сорбентів лікарські засоби, які застосовуються разом з ними, також частково чи повністю абсорбуються, що знижує терапевтичний ефект.

### **Поняття несумісностей. Фізичні, хімічні, фармакологічні несумісності.**

**Фармацевтичними несумісностями (несумісностями)** називаються такі поєднання інгредієнтів, у яких у результаті взаємодії лікарських речовин між собою і з допоміжними речовинами істотно змінюються їх фізико-хімічні властивості, а тим самим і терапевтична дія.

Рецепт, що містить несумісні лікарські речовини, вважається недійсним, і ліки по ньому відпускати не можна. Якщо в аптеку надходить рецепт, у якому прописані несумісні лікарські засоби, провізор повинен поставити на ньому штамп «Рецепт не дійсний» і повернути пацієнту. Про це слід повідомити лікаря, який повинен виписати пацієнту інший рецепт.

Розрізняють фізичні (фізико-хімічні), хімічні та фармакологічні несумісності.

*Фізичні (фізико-хімічні) несумісності* – це несумісності, при яких відбувається зміна тільки фізичного стану лікарських речовин, що входять у препарат (рис. 2.5).

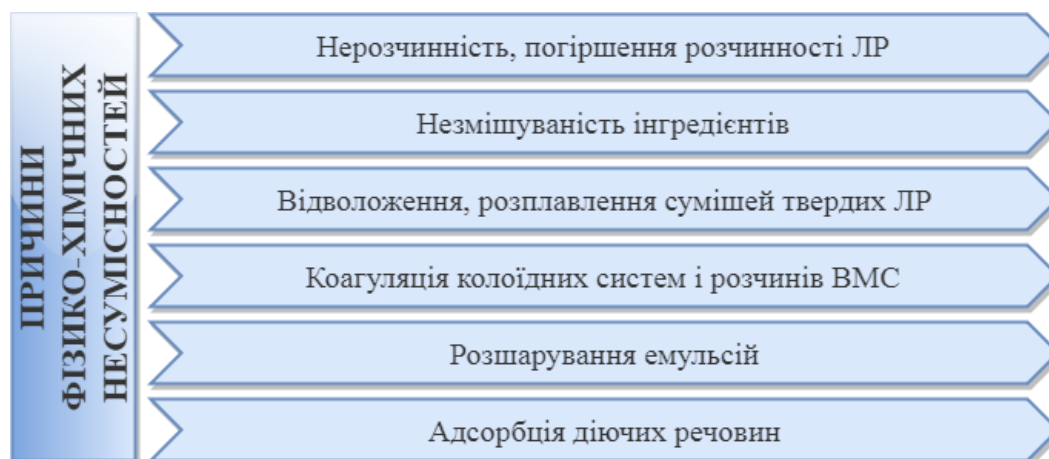


Рис. 2.5. Причини фізико-хімічних несумісностей

*Відволоження та розплавлення сумішей твердих лікарських речовин* відбувається внаслідок підвищення вологості суміші, особливо при наявності в прописі лужних чи лугореагуючих речовин, за рахунок:

- ✓ адсорбції водяної пари з повітря;
- ✓ утворення евтектики;
- ✓ утворення молекулярних сполук;
- ✓ виділення кристалізаційної води при поєднанні в порошках кристалічних форм препарату.

До числа гігроскопічних речовин і препаратів відносяться солі алкалоїдів, глікозиди, антибіотики, ферменти, органопрепарати, сухі екстракти, речовини, що гідролізуються, солі азотної, азотистої, фосфорної кислот, кальцію хлорид та ін.

На відволоження складних порошків впливають кількісні співвідношення інгредієнтів, характер їх змішування, вологість вихідних інгредієнтів, відносна вологість повітря в приміщенні, тривалість зберігання порошків, пакувальний

матеріал. Найбільше значення має відносна вологість повітря в приміщенні. Більшість сумішей, що відволожуються, втрачають сипкість при відносній вологості повітря 50-60% і вище, але деякі суміші настільки гігроскопічні, що відволожуються при будь-яких значеннях відносної вологості повітря.

Збільшення ступеня подрібнення також збільшує гігроскопічність порошку.

Таблиця 2.1

### Суміші, що відволожуються при відносній вологості

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

При відволоженні порошків, в яких поєднані лікарські засоби, між якими можлива хімічна реакція, при підвищенні вологості відбувається взаємодія між компонентами та фізична несумісність переходить у фізико-хімічну.

У практичній роботі слід враховувати, що еуфілін є дуже гігроскопічним і сприяє відволожуванню порошків. Також при поєднанні еуфіліну з речовинами, що мають кислий характер, він при відволоженні вступає з ними у хімічну реакцію.

Таблиця 2.2

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

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

Втрата сипкості порошками може відбуватися за рахунок утворення евтектики. Утворення *евтектичної суміші* можна вважати окремим випадком розчинення: розчином, одночасно насиченим обома компонентами. Утворюються або густі малорухливі рідини, що важко кристалізуються і схильні до значного переохолодження, або суміш просто сильно відволожується та втрачає сипкість.

Таблиця 2.3

### Приклади деяких сумішей, що утворюють евтектику

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

Процес утворення евтектики залежить від природи речовин, температури повітря в приміщенні, кількісного співвідношення, механічного впливу.

Таблиця 2.4

### Лікарські речовини, що утворюють евтектичні суміші

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

*Виділення кристалізаційної води* відбувається при змішуванні деяких лікарських речовин, які містять кристалізаційну воду. Відбувається руйнування кристалічної решітки, утворюються нові речовини, що не містять або містять менше кристалізаційної води. Виділяється вода, суміш відволожується.

Наприклад, у порошках наступного складу:

Rp: Dibasoli 0,005

Thiaini bromidi 0,005

Natrii phosphates

Misce, fiat pulvis 0,3

Da tales doses № 20.

Signa: По 1 порошку 3 рази на день

Якщо натрію фосфат узяти кристалічний, що містить 12 молекул кристалізаційної води, суміш буде зволожуватись за рахунок руйнування кристалічної решітки і виділення води. Необхідно брати висушений натрію фосфат.

*Нерозчинність інгредієнтів* або погіршення умов розчинності спостерігається у випадку, якщо прописана нерозчинна лікарська речовина, перевищена межа розчинності або неправильно підібрано розчинник. Розглядають як несумісність у випадках:

- ✓ В осаді знаходяться отруйні / сильнодіючі речовини;
- ✓ Грубодисперсна суспензія чи осад пристає до стінок або дна флакона;
- ✓ Неможливо дозувати препарат.

Якщо осад легко ресуспендується і дозується та не є отруйним, то має місце фармацевтична суспензія, яка підлягає виготовленню і відпуску.

*Незмішуваність інгредієнтів* – причина несумісності при комбінуванні речовин, різнорідних за консистенцією, агрегатним станом. Зустрічається у рідких лікарських формах та мазях, рідше – у пілюлях та супозиторіях. Так, вода очищена не змішується з дьогтем, вазеліновою олією тощо, олія рицинова - з вазеліном, парафіном та спиртом етиловим у концентрації нижче за 90°. Спирт етиловий, у свою чергу, не змішується з іхтіолом, нафталанською нафтою, маслом вазеліновим, а гліцерин – з маслом вазеліновим.

Таблиця 2.5

**Взаєморозчинність (змішуваність) окремих розчинників**

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

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

*Розшарування емульсій* у фармацевтичній практиці зустрічається не часто, переважно у випадках порушення технології виготовлення. Частіше у цих випадках має місце коагуляція захисного колоїду-емульгатора під впливом електролітів, температури, кислот, спирту тощо. При цьому крапельки олії так і залишаються всередині емульгатора.

*Коагуляція колоїдних систем і розчинів ВМС* може відбуватися під впливом різних факторів: при старінні колоїдів, гідролізі, висолюванні та ін. В аптечній практиці найчастіше випадки коагуляції пов'язані з висолюванням колоїдних часток під впливом концентрованих розчинів електролітів, кислот, лугів, спирту, сиропів. Висолювання у цьому випадку пояснюється тим, що іони нейтральних солей у процесі гідратації «відіймають» у сполук воду. Висолюючий вплив іонів залежить від їх здатності до гідратації та зменшується у такій послідовності:

Таблиця 2.6

| <b>Аніони</b>                       | <b>Катіони</b>                    |
|-------------------------------------|-----------------------------------|
| сульфат>цитрат>ацетат>хлорид>нітрат | літій>натрій> калій>рубідій>цезій |

Наприклад, висолювання можна спостерігати при поєднанні розчинів протарголу, коларголу, іхтіолу з електролітами. Іхтіол піддається коагуляції при введенні препаратів срібла, заліза, міді, ртуті, свинцю, кальцію. Коагуляція у часто супроводжується реакціями обміну, для іхтіолу – утворенням солей сульфоіхтіолової кислоти та виділенням тіофенів у вигляді маслянистої маси.

*Адсорбція лікарських засобів* відбувається під впливом молекулярних сил адсорбента і веде до зменшення вільної поверхневої енергії. Адсорбція може бути фізичною або хімічною (хемосорбція). При фізичній молекули адсорбованої речовини (адсорбату) зберігають свою індивідуальність, при хемосорбції – утворюють поверхневу хімічну сполуку з адсорбентом. При постійній температурі фізична адсорбція збільшується зі зростанням концентрації розчину – це процес оборотний.

Адсорбція часто відбувається в мікстура та суспензіях та відноситься до прихованих несумісностей, які візуально не проявляються. Це особливо небезпечно, коли до складу ліків входять отруйні або сильнодіючі речовини.

Найсильнішими адсорбентами є активоване вугілля, кальцію карбонат, алюмінію гідроксид, бентоніт, у меншій мірі тальк, крохмаль, вісмуту нітрат основний, рослинні порошки та інші подібні речовини.

Наприклад, при поєднанні у одній лікарській формі активованого вугілля з екстрактом беладони, активоване вугілля майже повністю адсорбує алкалоїди з екстракту красавки. У такому випадку активоване вугілля бажано відпускати (за узгодженням з лікарем!) окремо. Також цей процес може відбуватися в організмі хворого, тому прийом активованого вугілля повинен бути розмежований з застосуванням інших лікарських засобів на час, достатній до їх всмоктування.

Разом з фізичними явищами можуть відбуватися й хімічні реакції. Саме тому фізичні несумісності часто називають фізико-хімічними.

Іншим частим типом взаємодії лікарських речовин є **хімічні несумісності** (рис. 2.6).

**Хімічні несумісності** – це такі несумісності, які супроводжуються непередбачуваними хімічними реакціями одночасно прописаних лікарських засобів.



Рис. 2.6. Класифікація хімічних несумісностей

*Утворення осаду* найбільш розповсюджена візуальна ознака несумісності у практиці провізора. В основному характерна для рідких лікарських форм. Випадіння осаду з розчинів може призвести до неправильного дозування, тому у більшості випадків такі препарати відпуску не підлягають.

Причинами утворення осадів можуть бути:

- ✓ осадження основ алкалоїдів та азотистих основ;
- ✓ осадження серцевих глікозидів;
- ✓ осадження дубильних речовин;
- ✓ осадження похідних барбітурової кислоти;
- ✓ осадження сульфаніламідних препаратів;
- ✓ осадження сполук важких металів;
- ✓ осадження антибіотиків
- ✓ хімічні реакції:
  - витіснення слабких кислот з солей більш сильними кислотами;
  - окисно-відновні реакції;

- реакції нейтралізації;
- реакції обміну (обмінного розкладання).

Осадження алкалоїдів відбувається серцевими глікозидами та рядом інших речовин:

Таблиця 2.7

| Речовини лужного характеру                                                                                                                                                     | Дубильні речовини                                           | Осадкові реактиви                          | Солі важких металів                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Розчин аміаку;<br>Натрію гідрокарбонат;<br>Нашатирно-анісові краплі;<br>Барбітал-натрію;<br>Натрієві солі сульфамідних препаратів;<br>Еуфілін;<br>Гексаметилентетрамін<br>тощо | Танін;<br>Відвар кори дубу;<br>Відвар листя мучниці<br>тощо | Розчин йоду у розчині калію йодиду<br>тощо | Солі цинку;<br>Солі срібла;<br>Солі ртуті;<br>Солі свинцю;<br>Солі алюмінію |

Особливо чутливі до лужного середовища солі алкалоїдів (папаверину, стрихніну, апоморфіну, скополаміну, атропіну та ін.) та азотистих основ (прозерин, скополетин, дибазол, промедол, димедрол, новокаїн, дикаїн, етакридин та ін.)

Осадження алкалоїдів відбувається також у результаті розкладання їх солей та утворення важкорозчинних солей алкалоїдів.

Дубильні речовини осаджуються алкалоїдами (крім морфіну гідрохлориду, хініну гідрохлориду та кодеїну), серцевими глікозидами, важкими металами та речовинами лужного характеру.

Серцеві глікозиди осаджуються алкалоїдами, дубильними речовинами та солями важких металів. Також з утворюють осад з кислотами та кислореагуючими рідинами, речовинами лужного характеру, окисниками.

Похідні барбітурової кислоти та сульфамідних препаратів утворюють осад у комбінаціях з кислотами, лужноземельними металами, серцевими глікозидами, солями алкалоїдів та азотистих основ.

Солі важких металів (ртуті, цинку, свинцю, алюмінію, срібла) осаджуються солями алкалоїдів та азотистих основ, серцевими

глікозидами, дубильними речовинами, барбітуратами та сульфаніламідними препаратами, галогенами, ферментами, барвниками, солями лужних та лужноземельних металів.

Антибіотики осаджуються солями важких металів, кислотами, речовинами лужного характеру.

*Зміна кольору* у лікарській формі може бути як наслідком протікання окисно-відновних процесів, так і наслідком утворення забарвлених продуктів.

Окисно-відновні процеси зазвичай протікають при поєднанні у одній лікарській формі окисників та відновників. Часто у ролі відновників виступають речовини органічного походження. Під дією повітря окисно-відновні процеси протікають у прописах, що містять резорцин та феноли з лугами. Характерними є окисно-відновні процеси у лікарських формах, що містять кислоту аскорбінову з речовинами лужного характеру та нітритами.

*Зміна запаху або виділення газу* також свідчать про глибокі хімічні перетворення їх компонентів. Часто вони є наслідком:

- ✓ витіснення слабких кислот (азотиста, тіосірчана, вугільна) та лугів більш сильними;
- ✓ взаємодії перекису водню з різними компонентами;
- ✓ руйнування ряду речовин – гексаметилентетраміну, хлоралгідрату тощо
- ✓ реакцій з речовинами лужного характеру та нітритами.

*Зміна консистенції* лікарського препарату часто супроводжується зміною його активності у зв'язку зі зміною дисперсності лікарських і допоміжних речовин. Такі процеси відбуваються у водовмісних мазях з цинку оксидом і кислотою саліциловою (утворюється маса цинку саліцилату, що важко диспергується), при поєднанні в мазях розчину метилцелюлози з резорцином і йодом, натрій-карбоксиметилцелюлози з солями важких та полівалентних металів тощо.

*Зміни без видимих проявів* можуть виникати в лікарських препаратах, які містять антибіотики, серцеві глікозиди, ферменти, вітаміни, солі алкалоїдів і

азотистих основ у результаті перебігу хімічних реакцій. Це один з найнебезпечніших варіантів несумісностей, які виникають не тільки при виготовленні екстемпоральних лікарських форм, а й при змішуванні препаратів в одному шприці (інфузійній системі).

Прикладами таких несумісностей є інактивація антибіотиків при зміні рН середовища. Бензилпеніциліни у водних розчинах інактивуються перекисом водню, спиртом етиловим тощо; водні розчини стрептоміцину сульфату – лугами, глюкозою, нуклеїновими кислотами, сироваткою крові; тетрацикліни руйнуються у лужному середовищі, а окситетрацикліни – у кислому.

Дещо детальніше слід зупинитися на *окисно-відновних процесах*. Зазвичай вони характерні для лікарських форм, що містять сильні окисники (калію перманганат, срібла нітрат, пероксид водню, йод) або відновники (натрію нітрит, феноли та речовини, що містять фенольні групи, розчини адреналіну гідрохлориду, кислота аскорбінова). Йод окислює аскорбінову кислоту та іхтіол, розчин формальдегіду та ряд інших речовин. Пари йоду також можуть діяти на ряд хімічних речовин і призводити до їх псування. Наприклад, при виготовленні пілюль з окисниками не слід використовувати органічні консистентні речовини (рослинні порошки й екстракти, крохмаль, цукор, борошно) через можливість руйнування калію перманганату, самозаймання або вибуху. Тому для виготовлення таких пілюль використовують неорганічні консистентні речовини: бентоніт, білу глину, алюмінію гідроксид тощо.

На виникнення фізико-хімічних та хімічних несумісностей впливають такі чинники, як світло, температура, леткість інгредієнтів та ряд інших факторів. Відволожування порошків залежить від вологості лікарських речовин і відносної вологості приміщення, температури повітря, характеру і тривалості перемішування, ступеня дисперсності, типу пакування. На швидкість виникнення евтектики впливає природа речовин, площа поверхні зіткнення між частинками речовин, температура навколишнього середовища, механічна взаємодія та інше. Сонячне світло та підвищена температура прискорюють хімічні реакції. Також хімічні реакції більш активно відбуваються у розчинах та при зволоженні.

У практиці провізора широко зустрічаються фармакологічні несумісності.

**Фармакологічні несумісності** – це таке поєднання лікарських речовин, яке в одних випадках призводить до зниження або повної втрати лікувального ефекту, в інших – до посилення його до токсичного або прояву небажаної побічної дії. Фармакологічні несумісності проявляються у вигляді синергізму або антагонізму.

Прикладом терапевтично нераціональної синергетичної взаємодії лікарських речовин є поєднання блокаторів кальцієвих каналів з негативним інотропним ефектом (верапаміл, ділтіазем) та атенололу. Спостерігається взаємне посилення дії, підвищується ризик гіпотензії, брадикардії. У разі необхідності внутрішньовенно їх вводять не раніше, ніж через 48 годин після відміни атенололу. Лікарські засоби, що викликають зсув реакції у основну сторону (препарати антацидів) знижують всмоктування слабких кислот (кислоти ацетилсаліцилової, ібупрофена, антибіотиків групи пеніциліну, цефалоспоринової), підвищують всмоктування слабких основ (алкалоїдів, протигістамінних препаратів).

У виникненні фармакологічних несумісностей істотне значення мають дози, час і шляхи введення препарату.

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

Прикладами терапевтично раціональної комбінації лікарських речовин-антагоністів є рідина Дем'яновича, мікстура з кальцію хлоридом і натрію гідрокарбонатом тощо.

### **Утруднені прописи. Шляхи подолання несумісностей**

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

Існують такі утруднені прописи, які фармацевт може виготовити без

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

На рис. 2.7 схематично зображено шляхи вирішення, що застосовуються при виявленні несумісностей та утруднених прописів у аптечній практиці.



Рис. 2.7. Шляхи вирішення несумісностей, уявних несумісностей та утруднених прописів.

Універсального способу подолання несумісностей у лікарських препаратах не існує. У кожному конкретному випадку фармацевт повинен сам визначити способи і засоби для вирішення задачі, виходячи зі знань фізико-хімічних властивостей компонентів лікарської форми.

Наприклад, такий технологічний прийом, як окремий відпуск (тільки за

узгодженням з лікарем!) повинен спиратися на кількість лікарської речовини (чи можемо ми її відпустити окремо?), її характеристики (чи будуть ліки стабільними? Чи зможе пацієнт їх застосовувати?) тощо.

## **Список літератури**

### ***Нормативно-законодавчі документи***

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

### ***Основна***

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О. І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
3. Фармацевтическая технология экстенпоральных лекарственных средств [Текст] : учеб. для фарм. вузов и ф-тов / В. В. Гладышев [и др.] ; под ред. В. В. Гладышева ; МЗ Украины, Запорож. гос. мед. ун-т, Кафедра технологии лекарств. - Д. : Экономика, 2014. - 374 с.

### ***Додаткова***

1. Лікарська взаємодія та безпека ліків : навч. посіб. / Л. Л. Давтян [та ін.] ; за заг. ред. Л. Л. Давтян [та ін.]. – К. : Блудчий М. І., 2011. – 744 с.
2. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев [та ін.]. ; за ред. І. М. Перцева. - 2-е вид., перероб. та доп. – Вінниця : Нова книга, 2007. - 728 с.

### **Тема 3. Реалізація стандартів GMP в сучасному виробництві лікарських засобів**

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

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** впорядкувати знання з основних вимог належної виробничої практики фармацевтичної продукції та ознайомити з існуючим комплексом заходів, які забезпечують мінімізацію ризику контамінації мікроорганізмами, пірогенними речовинами, виготовлення якісних лікарських засобів.

#### **Питання для контролю знань**

1. Основні вимоги GMP до технологічного процесу виробництва фармацевтичної продукції.
2. Основні вимоги до приміщень, технологічного обладнання, матеріалів.

#### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

**Основні вимоги GMP до технологічного процесу виробництва фармацевтичної продукції**

*Технологічний процес; виготовлення (production)* – це всі операції, пов'язані з виготовленням лікарського засобу, які починаються з одержання сировини, продовжуються обробкою та пакуванням і завершуються одержанням готової продукції.

Операції технологічного процесу повинні здійснюватися 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 та реєстраційним досьє, що їх стосується.

*Основні вимоги, що пред'являються Належною виробничою практикою, до технологічного процесу виготовлення фармацевтичної продукції:*

1. Технологічний процес повинні здійснювати та контролювати компетентні особи.

2. Будь-які дії, проведені з матеріалами і продукцією, такі як одержання і карантин, відбір проб, зберігання, маркування, розподіл, обробка, пакування і дистрибуція, слід здійснювати відповідно до письмових методик або інструкцій і при необхідності протоколювати.
3. Усі матеріали, що надходять, необхідно перевіряти, щоб гарантувати, що постачання відповідає замовленню. Контейнери (тара) при необхідності мають бути очищені і марковані з указівкою необхідної інформації.
4. Ушкодження тари і будь-які інші причини, що могли б несприятливо вплинути на якість матеріалу, мають бути досліджені, запротокольовані, а інформація про них повідомлена у відділ контролю якості.
5. Матеріали, що надходять, і готову продукцію негайно після одержання або обробки аж до видачі дозволу на використання або дистрибуцію слід утримувати в карантині за допомогою роздільного зберігання або відповідних адміністративних заходів.
6. Якщо закупається проміжна і нерозфасована продукція, то з нею при одержанні слід поводитися як із вихідною сировиною.
7. Всі матеріали і всю продукцію слід зберігати у відповідних умовах створених виробником, і у визначеному порядку для забезпечення поділу за серіями і оборотності складського запасу.
8. Необхідно проводити перевірки виходів і зіставлення кількостей, щоб гарантувати, що немає відхилень, які перевищують допустимі межі.
9. Не можна здійснювати одночасно або послідовно роботи з різною продукцією в тому самому приміщенні за винятком тих випадків, коли не існує ризику переплутування або перехресної контамінації.
10. На кожній стадії обробки продукція і матеріали мають бути захищені від мікробної й іншої контамінації.
11. При роботі із сухими матеріалами і продукцією необхідно вжити особливих застережних заходів з метою запобігання утворенню і поширенню пилу.
12. Протягом усього часу обробки усі використовувані матеріали, контейнери для нерозфасованої продукції, основні одиниці обладнання і при необхідності кімнати мають бути марковані етикетками або іншим способом із вказівкою

оброблюваної продукції або матеріалу, а також їхньої активності (якщо це необхідно) і номери серії. Там, де це прийнятно, таке маркування має також указувати стадію технологічного процесу.

13. Етикетки, прикріплені до контейнерів, обладнання або приміщень, мають бути чіткими, однозначними, а їхня форма має відповідати прийнятій на фірмі. Часто корисно на доповнення до інформації на етикетках для вказівки статусу (наприклад: у карантині, прийнято, відбраковано, чисте й ін.) використовувати кольори.

14. Мають бути проведені перевірки, що гарантують належне з'єднання трубопроводів і інших частин обладнання, що застосовуються для транспортування продукції з однієї зони в іншу.

15. Наскільки це можливо, слід уникати будь-якого відхилення від інструкцій або методик. Якщо відбулося відхилення від них, то воно має бути письмово санкціоноване компетентною особою із залученням при необхідності відділу контролю якості.

16. Доступ у виробничі приміщення має бути дозволений тільки уповноваженому на це персоналу.

Велике значення в організації технологічного процесу надається запобіганню перехресної контамінації, дослідженням з валідації процесів та процедур, вимогам до вихідної сировини, пакувальним матеріалам, операціям з проміжною та нерозфасованою продукцією та операціям з пакування. Регламентується поводження з готовою продукцією, відбракованими, регенерованими та поверненими матеріалами тощо.

*До технологічних операцій з нерозфасованою та проміжною продукцією пред'являються наступні вимоги:*

1. Перед початком будь-якої технологічної операції мають бути вжиті заходи, які гарантують, що робоча зона й обладнання є чистими і вільними від будь-якої вихідної сировини, продукції, залишків продукції або документації, не потрібних для запланованої операції.

2. Проміжну і нерозфасовану продукцію необхідно зберігати у відповідних умовах.

3. Критичні процеси мають пройти валідацію (див. пункти 5.23-5.26 частини 1 Настанови).
4. Має бути проведений і за протоколюваний весь необхідний контроль у процесі виробництва і контроль навколишнього середовища.
5. Будь-яке значне відхилення від очікуваного виходу має бути за протоколюване і досліджене.

Рівень організації технологічного процесу та його ефективність можна оцінити, звернувшись до *матеріального балансу* процесу.

Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» наводить визначення *балансу (reconciliation)* як співвідношення між кількістю продукції або матеріалів, виготовлених або використаних теоретично і фактично, з обов'язковим врахуванням звичайного відхилення.

*Матеріальний баланс* – співвідношення між кількістю вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів і проміжної продукції, використаних у виробництві, і кількістю фактично отриманої готової продукції, побічних продуктів, відходів і втрат; співвідношення теоретично можливого і практично отриманого виходу готової продукції.

Частка різного роду витрат у матеріальному балансі ілюструє раціональність та досконалість технологічного процесу.

У загальному вигляді рівняння матеріального балансу має такий вигляд:

$$C_1 = (C_2 + C_3 + C_4) + C_5,$$

де  $C_1$  – кількість вихідної сировини;

$C_2$  – кількість готової продукції;

$C_3$  – кількість побічних продуктів;

$C_4$  – кількість відходів;

$C_5$  – кількість втрат.

Скорочене рівняння матеріального балансу має наступний вигляд:

$$C = C_1 + C_2,$$

де:  $C$  – вихідні сировина і матеріали;

$C_1$  – готова продукція;

$C_2$  – втрати.

Матеріальний баланс розраховується за наступними показниками:

$$\eta \text{ (вихід)} = \frac{C_1}{C} * 100\%;$$

$$\varepsilon \text{ (трата)} = \frac{C_2}{C} * 100\%;$$

$$K_{\text{витр.}} \text{ (витратний коефіцієнт)} = \frac{C}{C_1}; (K_{\text{витр.}} \text{ завжди } > 1)$$

$N_{\text{витр.}}$  (витратна норма) =  $K_{\text{витр.}} \times n$ ,  
де  $n$  – кількість речовини за прописом.

Матеріальний баланс складається на підставі проведеного експерименту на одиницю продукції, що випускається, на один виробничий потік або потужність усього виробництва.

### Основні вимоги до приміщень, технологічного обладнання, матеріалів

Згідно з положеннями належної виробничої практики, приміщення та обладнання слід розташовувати, проектувати, конструювати, пристосовувати й експлуатувати таким чином, щоб вони відповідали операціям, що проводяться. При цьому їхнє розташування та 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 (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Загальні вимоги GMP до приміщень

Окремі вимоги висуваються до виробничих зон, складських зон, зон контролю якості та допоміжних зон.

*До виробничих зон висуваються наступні вимоги:*

1. За допомогою відповідної конструкції та експлуатації виробничих технічних засобів має бути попереджена перехресна контамінація всієї продукції. Заходи щодо запобігання перехресній контамінації мають відповідати ризикам. Щоб обмежувати ризик, створений деякими лікарськими препаратами, залежно від рівня ризику для операцій виробництва та/або пакування можуть бути необхідними спеціально призначені приміщення та обладнання. Детальні щодо вимог можна знайти в розділі 5 частини 1 та в додатках 2, 3 і 6 Настанови.
2. Оптимально, щоб планування приміщень було проведене відповідно до логічної послідовності операцій виробничого процесу і необхідних рівнів чистоти.
3. Щоб звести до мінімуму ризик переплутування різних лікарських засобів або їхніх компонентів, уникнути перехресної контамінації та мінімізувати ризик неправильного здійснення будь-якого етапу при виробництві або контролі, має бути відповідний робочий простір і простір для зберігання в процесі виробництва, що дозволяє упорядковано і логічно розмістити обладнання і матеріали.
4. Там, де вихідна сировина і первинні пакувальні матеріали, проміжна або нерозфасована продукція можуть підлягати впливу навколишнього середовища, внутрішні поверхні (стіни, підлога і стеля) мають бути гладенькими, без щілин і тріщин на стиках, а також легко й ефективно очищатися і при необхідності дезінфікуватися; від них не мають відокремлюватися частки.
5. Трубопроводи, освітлювальні прилади, вентиляційні установки й інші системи обслуговування мають бути спроектовані й розташовані таким чином, щоб не було заглиблень, що утруднюють очищення. По можливості, доступ до них для обслуговування має бути поза виробничими зонами.

6. Стоки мають бути відповідних розмірів і обладнані для запобігання зворотному потоку. Слід уникати відкритих зливальних жолобів; якщо вони необхідні, то мають бути неглибокими для полегшення очищення і дезінфекції.
7. Виробничі зони слід ефективно вентилювати; в них мають бути засоби для контролю параметрів повітря (включаючи температуру і, де необхідно, вологість і фільтрацію) відповідно до оброблюваної продукції, проведених операцій і зовнішнього навколишнього середовища.
8. Зважування вихідної сировини звичайно слід здійснювати в окремій кімнаті, призначеній для цього.
9. У тих випадках, коли відбувається утворення пилу (наприклад, під час відбору проб, зважування, змішування і виробничих операцій, пакування сухої продукції), необхідно вжити спеціальні застережні заходи з метою запобігання перехресній контамінації та полегшення очищення.
10. Приміщення для пакування лікарських засобів мають бути спеціально спроектовані й розташовані таким чином, щоб уникнути плутанини або перехресної контамінації.
11. Виробничі зони мають бути добре освітлені особливо там, де проводиться візуальний контроль.
12. Контроль у процесі виробництва можна проводити у виробничій зоні, якщо це не створює ризику для технологічного процесу.

На фармацевтичному виробництві повинні бути виділені окремі складські зони для зберігання різних категорій матеріалів та продукції (рис. 3.2).

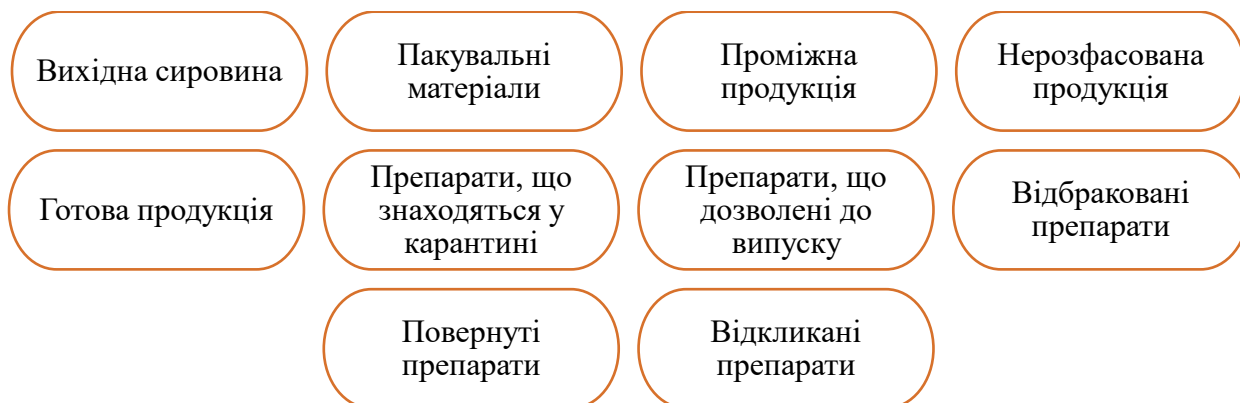


Рис. 3.2. Категорії матеріалів і продукції, що зберігаються у складських зонах

До складських зон пред'являють спеціальні вимоги, представлені на рис. 3.3.



Рис. 3.3. Вимоги GMP до складських зон

Окремо виділяються також *зони контролю якості*. До них висуваються наступні вимоги:

1. Як правило, лабораторії з контролю якості мають бути відокремлені від виробничих зон. Це особливо важливо для лабораторій з контролю біологічних і мікробіологічних препаратів, а також радіоізотопів.
2. Контрольні лабораторії мають бути спроектовані таким чином, щоб відповідати операціям, що в них проводяться. Щоб уникнути плутанини і перехресної контамінації вони мають бути достатньо просторими. Необхідно виділити відповідні та придатні площі для зберігання зразків і протоколів.
3. Для чутливих приладів, що вимагають захисту від електричних перешкод, вібрації, вологості та т. ін., можуть використовуватися окремі кімнати.

4. У лабораторіях, де працюють зі специфічними субстанціями, такими як біологічні і радіоактивні зразки, необхідно встановити спеціальні вимоги.

Також для на будь-якому фармацевтичному підприємстві виділяють допоміжні зони (рис. 3.4), які мають бути відокремлені від інших зон. Якщо запасні частини й інструменти зберігаються у виробничій зоні, то їх слід утримувати в передбачених для цього кімнатах або місцях.

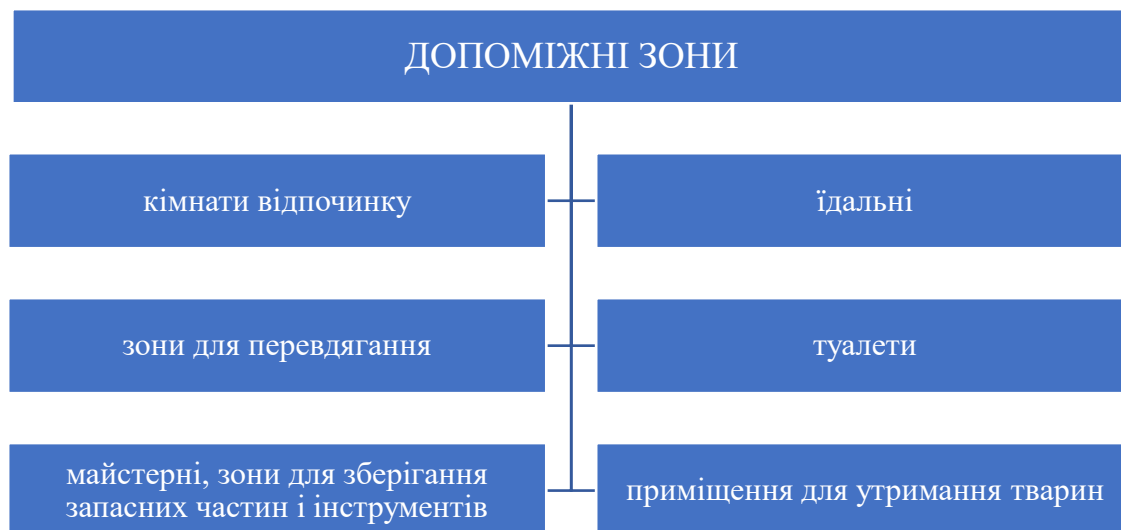


Рис. 3.4. Допоміжні зони фармацевтичного виробництва

Засоби для зміни одягу, для умивання і туалету мають бути легкодоступні і відповідати кількості користувачів. Приміщення, у яких утримуються тварини, мають бути добре ізольовані від інших зон та ці приміщення потрібні мати окремий вхід (доступ до тварин) і окремі системи обробки повітря.

Значну увагу звертає належна виробнича практика на обладнання (рис. 3.5).

|                                                                                                                 |                                                                                     |                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Проектування, розміщення й обслуговування відповідно до призначення                                             | Роботи з ремонту та ТО – безпечні для якості продукції                              | Легке очищення виробничого обладнання відповідно до докладних письмових методик.               |
| Зберігання обладнання у сухому та чистому стані.                                                                | Устаткування (інвентар) для миття й очищення не повинен бути джерелом контамінації  | Обладнання має бути встановлене таким чином, щоб не допустити ризику помилок або контамінації. |
| Обладнання не становить небезпеки для продукції, не вступає з нею в реакцію, не виділяє та не абсорбує речовини | Ваги і обладнання для вимірювань мають необхідний діапазон і точність               | Регулярне калібрування засобів вимірювання, ваг, контрольних пристроїв тощо.                   |
| Стаціонарні трубопроводи чітко марковані з указівкою вмісту, за необхідності – напрямку потоку.                 | Трубопроводи для води піддаються санітарній обробці відповідно до письмових методик | Несправне обладнання виробничих зон та зон контролю якості вилучається або чітко маркується.   |

Рис. 3.5. Вимоги GMP до обладнання

Особливу увагу належна виробнича практика приділяє запобіганню контамінації фармацевтичної продукції як мікроорганізмами, так і перехресній контамінації.

**Контамінація; забруднення** – це небажане внесення домішок хімічної чи мікробіологічної природи або чужорідних речовин у (на) вихідну сировину, проміжну продукцію чи АФІ під час технологічного процесу, відбору проб, пакування або перепакування, зберігання і транспортування

**Перехресна контамінація** – це забруднення сировини або продукції іншою сировиною або продукцією.

Положення належної виробничої практики із запобігання перехресної контамінації регламентують наступне:

1. Слід уникати виготовлення продукції немедичного призначення в зонах і за допомогою обладнання, призначених для виробництва лікарських засобів; але за умови обґрунтування це може бути дозволено, якщо вживають заходи для запобігання перехресній контамінації з лікарськими засобами.

Виробництво та/або зберігання технічних отрут, таких як пестициди (за винятком тих, що використовуються для виробництва лікарських препаратів) та гербіциди, не дозволяється у зонах, використовуваних для виробництва та/або зберігання лікарських препаратів.

2. Слід запобігати контамінації вихідної сировини або продукції з іншою сировиною або продукцією. Слід оцінити ризик випадкової перехресної контамінації, що виникає в результаті неконтрольованого поширення пилу, газів, парів, аерозолів, генетичного матеріалу або організмів з діючих речовин, іншої вихідної сировини та оброблюваної продукції, з залишків в обладнанні, а також з технологічного одягу. Ступінь ризику змінюється залежно від типу забруднюючого матеріалу та продукції, що контамінується. Перехресна контамінація такої продукції, як препарати для ін'єкцій, або препарати, призначені для тривалого застосування, є найбільш небезпечною. Проте, контамінація всіх препаратів становить ризик для безпеки пацієнтів залежно від природи та ступеня забруднення.

3. Перехресній контамінації слід запобігати, приділяючи увагу конструкції приміщень та обладнання. Це має супроводжуватися увагою до розробки процесу та впровадженням будь-яких відповідних технічних та організаційних заходів, включаючи ефективні та відтворювані процеси очищення для обмеження ризику перехресної контамінації.

4. Для оцінки та контролю ризиків перехресної контамінації, що становить вироблювана продукція, слід використовувати процес управління ризиками для якості, що включає в себе оцінку сили дії та токсикологічних властивостей. Також слід врахувати такі фактори: конструкція технічних засобів / обладнання та їх використання, потоки персоналу та матеріалів, результати мікробіологічного контролю, фізико-хімічні характеристики діючої речовини, параметри технологічного процесу, процеси очищення та аналітичні можливості стосовно відповідних меж, встановлених за результатами оцінки продукції. Результат процесу управління ризиками для якості має бути основою для визначення необхідності спеціально призначених приміщень та обладнання для

конкретної продукції або групи препаратів, а також ступеня такої необхідності. Це може включати в себе спеціально призначені частини обладнання, що контактують з продукцією, або спеціально призначені виробничі технічні засоби цілком.

5. Результат процесу управління ризиками для якості має бути основою для визначення обсягу технічних і організаційних заходів (рис. 3.6, 3.7), необхідних для контролю ризиків перехресної контамінації.

|                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Спеціальне призначення всіх технічних засобів цілком або автономної виробничої зони для виробництва за принципом кампаній з подальшим процесом очищення з валідованою ефективністю | Зберігання спеціального захисного одягу всередині зон, де обробляють продукцію, що викликає високий ризик перехресної контамінації |
| Перевірка очищення після кожної кампанії з виробництва препарату                                                                                                                   | Перевірка очищення поверхонь, що не контактують з продукцією                                                                       |
| Моніторинг повітря у виробничій зоні та/або у прилеглих зонах                                                                                                                      | Спеціальні заходи щодо обробки відходів, забруднених стічних вод та забрудненого одягу                                             |
| Протоколювання випадків розливів, аварій або відхилень від процедур                                                                                                                | Організація процесів очищення приміщень і обладнання таким чином, щоб вони не становили ризику перехресної контамінації            |
| Докладні протоколи для процесів очищення                                                                                                                                           | Використання звичайних загальних зон прання за принципом кампаній                                                                  |
| Нагляд за поведінкою працівників, щоб гарантувати ефективність навчання та дотримання відповідних процедурних вимог                                                                |                                                                                                                                    |

Рис. 3.6. Організаційні заходи при управлінні ризиками для якості

6. Заходи щодо запобігання перехресній контамінації та їх ефективність слід періодично перевіряти згідно з установленими методиками.

|                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Спеціально призначені технічні засоби (приміщення, обладнання);                                                                                                                  | Автономні виробничі зони, з окремим технологічним обладнанням та системами підготовки повітря (HVAC).                                                                                                                               |
| Ізольовані системи забезпечення для окремих зон.                                                                                                                                 | Використання фізичних бар'єрних систем (в т. ч. ізоляторів)                                                                                                                                                                         |
| Планування виробничого процесу, конструювання приміщення та обладнання таким чином, щоб мінімізувати можливості перехресної контамінації під час ведення процесу, ТО та очищення | Спеціально призначене обладнання, спеціально призначені частини обладнання, що контактують з продукцією, або спеціально призначені окремі частини, які важче очищати (наприклад, фільтри), спеціально призначені інструменти для ТО |
| «Закриті системи» для обробки / передачі матеріалу/продукції між одиницями обладнання;                                                                                           | Контрольоване видалення пилу поблизу джерела контамінації (локальні витяжні системи тощо)                                                                                                                                           |
| Використання одноразових технологій                                                                                                                                              | Використання обладнання, спроектованого для полегшення очищення                                                                                                                                                                     |
| Належне використання повітряних шлюзів і перепадів тиску, щоб обмежити можливу контамінацію повітря частками в межах спеціальної зони                                            | Мінімізація ризику контамінації внаслідок рециркуляції або повернення необробленого або недостатньо обробленого повітря                                                                                                             |
| Використання автоматичних систем «очищення на місці» з валідованою ефективністю                                                                                                  | Для звичайних загальних зон прання – відокремлення прального обладнання, зон сушіння та зберігання                                                                                                                                  |

Рис. 3.7. Технічні заходи при управлінні ризиками для якості

В рамках положень Належної виробничої практики значна увага приділяється забезпеченню якості матеріалів.

**Матеріали (materials)** - загальне поняття, що розповсюджується, головним чином, на вихідну сировину (starting materials) та пакувальні матеріали (packaging material), а також на деякі інші матеріали: реактиви, розчинники, допоміжні матеріали (наприклад, фільтри) тощо.

*Вимоги до вихідної сировини представлені наступними положеннями:*

1. Вибір, кваліфікація, затвердження постачальників вихідної сировини та підтримування відносин з ними, закупівля та схвалення вихідної сировини мають бути задокументовані як частина фармацевтичної системи якості. Рівень нагляду має відповідати ризикам, пов'язаним з окремими речовинами, з урахуванням джерела їх походження, виробничого процесу, складності ланцюга

постачання та заключного використання шляхом введення речовини в лікарський препарат. Слід зберігати докази, що підтверджують затвердження кожного постачальника / матеріалу. Персонал, залучений до такої діяльності, повинен мати сучасні знання щодо постачальників, ланцюга постачання та пов'язаних з цим ризиків. Якщо можливо, вихідну сировину слід закуповувати безпосередньо у виробника цієї сировини.

2. Встановлені виробником показники якості вихідної сировини мають бути обговорені з постачальниками. Відповідні аспекти виготовлення, випробування і контролю вихідної сировини, у тому числі вимоги стосовно поводження з нею, маркування, пакування, дистрибуції, рекламаций і процедур відхилення та відкликання, слід задокументувати в офіційній угоді щодо якості або в специфікації.

3. Для затвердження постачальників діючих та допоміжних речовин і підтримування відносин з ними висувуються вимоги, представлені на рис. 3.8.

|                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Встановлення простежуваності ланцюга постачання,                                                                                                                                      | Оцінка та періодична перевірка ризиків для готового ЛЗ, пов'язаних з діючою речовиною як вихідною сировиною. Заходи зменшення ризиків для якості діючої речовини.               |
| Виробник (імпортер) ЛЗ має зберігати протоколи щодо ланцюга постачання та його простежуваності для кожної діючої речовини, ці протоколи мають бути доступними.                        | Проведення аудиту виробників і дистриб'юторів діючих речовин для підтвердження дотримання ними відповідних вимог належної виробничої практики та належної практики дистрибуції. |
| Аудити мають бути відповідної тривалості та обсягу, щоб гарантувати проведення повного та чіткого оцінювання GMP. Мають бути впроваджені всі необхідні коригувальні та запобіжні дії. | Періодичність проведення аудитів визначається за допомогою процесу управління ризиками.                                                                                         |

Рис. 3.8. Вимоги до постачальників діючих речовин

Необхідно належним чином контролювати допоміжні речовини та постачальників допоміжних речовин на основі результатів офіційного загального оцінювання ризиків для якості, що рекомендується проводити відповідно до *Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 «Лікарські засоби»*.

*Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини».*

4. У кожній поставці вихідної сировини контейнери необхідно контролювати цілість пакування та пломб, а також на відповідність між даними, зазначеними в накладній, замовленні на закупівлю, на етикетках постачальника та у затвердженій виробником та постачальником інформації, що визначається виробником лікарського препарату. Слід документувати перевірки при отриманні кожної поставки.

5. Якщо одне постачання матеріалів складається з різних серій, то кожену серію необхідно розглядати як окрему щодо відбору проб, проведення випробування і видачі дозволу на використання.

6. Вихідна сировина, що знаходиться у складській зоні, має бути відповідним чином маркована. Етикетки мають містити таку інформацію:

- ✓ присвоєне найменування продукції та при необхідності посилання на внутрішньозаводський код;
- ✓ номер серії, присвоєний при одержанні;
- ✓ при необхідності статус вмісту (наприклад: у карантині, на випробуванні, дозволено, відбраковано);
- ✓ при необхідності термін придатності або дату, після якої потрібен повторний контроль.

Якщо використовуються цілком комп'ютеризовані системи зберігання, то вищевказана інформація не обов'язково має міститися на етикетці в розбірливій формі.

7. За допомогою відповідних методик і заходів має бути гарантована ідентичність вмісту кожного контейнера з вихідною сировиною. Контейнери з нерозфасованою продукцією, з яких були відібрані проби, мають бути ідентифіковані (див. розділ 6 частини 1 Настанови).

8. Слід використовувати тільки ту вихідну сировину, яка дозволена відділом контролю якості й термін придатності якої ще не закінчився.

9. Виробники готової продукції несуть відповідальність за будь-яке випробування вихідної сировини, як описано в реєстраційному досьє. Вони можуть частково або повністю використовувати результати випробувань від затвердженого виробника вихідної сировини, але повинні, як мінімум, провести випробування з ідентифікації кожної серії відповідно до додатку 8 Настанови.

10. Підставу для аутсорсингу таких випробувань слід обґрунтувати та задокументувати; мають бути виконані такі вимоги:

- ✓ особливу увагу слід приділити контролю дистрибуції (транспорт, оптова торгівля, зберігання і доставка);

- ✓ виробник лікарського препарату має проводити аудити з відповідною періодичністю, враховуючи ризик на ділянці (ділянках), де здійснюють випробування (у тому числі відбір проб) вихідної сировини;

- ✓ сертифікат аналізу, наданий виробником / постачальником вихідної сировини, має бути підписаний призначеною особою з відповідною кваліфікацією та досвідом. Цей підпис гарантує, що кожна серія була перевірена на відповідність узгодженим специфікаціям на продукт, якщо таке гарантування не надається окремо;

- ✓ перед зниженням обсягу власних випробувань виробник лікарського препарату повинен мати відповідний досвід відносин з виробником вихідної сировини (у тому числі через постачальника), включаючи оцінювання отриманих раніше серій та період підтвердженого дотримання вимог;

- ✓ виробник лікарського препарату (або затверджена контрактна лабораторія) має також виконувати повний аналіз речовини з відповідною періодичністю з врахуванням ризику та порівнювати результати з результатами виробника цієї речовини або з сертифікатом аналізу постачальника, щоб перевірити надійність останнього. Якщо таке випробування виявить будь-які неточності, слід здійснити розслідування і вжити відповідних заходів. Прийняття сертифікатів аналізу від виробника речовини або постачальника має бути припинено доти, доки ці заходи не будуть завершені.

11. Вихідну сировину повинні видавати тільки призначені особи згідно з письмовою методикою, щоб гарантувати, що потрібні матеріали точно зважені чи відміряні в чисті і належним чином марковані контейнери (тару).
12. Необхідно здійснювати незалежну перевірку кожної виданої речовини, а також її маси чи об'єму; ця перевірка має бути запротокольована.
13. Речовини, видані для кожної серії, мають зберігатися поруч і бути чітко марковані.

***Пакувальний матеріал (packaging material)*** - всякий матеріал, що використовують при пакуванні лікарського засобу, крім будь-якої транспортної тари для транспортування або відвантаження.

Пакувальні матеріали відносяться до первинних або вторинних залежно від того, призначені вони для безпосереднього контакту з лікарським препаратом чи ні.

*Вимоги до пакувальних матеріалів* наступні:

1. Вибору, кваліфікації, затвердженню постачальників первинних і друкованих пакувальних матеріалів та підтримувannya відносин з ними слід приділяти таку ж увагу, як і постачальникам вихідної сировини.
2. Особливу увагу необхідно приділяти друкованим матеріалам. Їх необхідно зберігати в достатньо безпечних умовах, що виключають доступ сторонніх осіб. Розрізані етикетки й інші розрізнені друковані матеріали слід зберігати і транспортувати окремо в закритій тарі для запобігання плутанині. Пакувальні матеріали можна видавати для використання тільки уповноваженому на це персоналу відповідно до затвердженої та документованої методики.
3. Кожному постачанню або серії друкованого чи первинного пакувального матеріалу має бути наданий спеціальний номер або ідентифікаційний знак.
4. Прострочений або той, що вийшов із ужитку, первинний або друкований пакувальний матеріал необхідно знищити, а факт знищення запротоколювати.

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи*

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: [https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%A1%D0%A2-%D0%9D-%D0%9C%D0%9E%D0%97%D0%A3-42-4.0\\_2020.pdf](https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-%D0%A1%D0%A2-%D0%9D-%D0%9C%D0%9E%D0%97%D0%A3-42-4.0_2020.pdf)
2. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>

### *Основна*

1. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. - Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с.
2. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів. Навчальний посібник / К. І. Сметаніна. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 376 с.

### *Додаткова*

1. Кузьміна Г.І. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Г. І. Кузьміна, А. П. Строкань. – Вісник Хмельницького національного університету. – 201. - №3. – С. 144-147.
2. Овчаренко Т. Механізм впровадження міжнародних стандартів GMP у фармацевтичний сектор економіки України / Т. Овчаренко, В. Ермолаєва. – Вісник Київського національного університету ім. Т. Шевченка. – 2009. - № 107-109. – С. 90-93.
3. Практикум з промислової технології лікарських засобів для студентів спеціальності «Фармація» / О. А. Рубан, Д. І. Дмитрієвський, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій [та ін.]; За ред. О. А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2015. – 374 с.
4. Система качества и надлежащие практики в фармации: Учебное пособие / Ю.В. Подпружников, А.С. Немченко, Л.Н. Андрюкова, Н.И. Гуменюк. – Киев: ТОВ «СПК ГРУП Україна», 2017. – 652 с.

5. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en)

## **Тема 4. Впровадження положень належної аптечної практики**

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

**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, у тому числі забезпечення населення лікарськими препаратами. Вивчити алгоритму дій провізора при здійсненні фармацевтичної опіки під час відпуску безрецептурних лікарських препаратів, є важливим аспектом у роботі провізорів спеціальності «Загальна фармація».

### **Питання для контролю знань**

1. Вимоги належної аптечної практики. Основні елементи GPP.
2. Діяльність провізора, що пов'язана з забезпеченням населення, лікувально-профілактичних закладів лікарськими препаратами та іншими товарами медичного призначення.
3. Основні напрямки раціонального застосування лікарських препаратів, що забезпечують ефективність та безпечність лікарської терапії.
4. Алгоритм дій провізора при здійсненні фармацевтичної опіки під час відпуску безрецептурних лікарських препаратів.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

**Вимоги належної аптечної практики. Основні елементи GPP.**

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

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

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

## **ВИМОГИ НАЛЕЖНОЇ АПТЕЧНОЇ ПРАКТИКИ**

Керуватися насамперед міркуваннями благополуччя пацієнта

Сутність фармацевтичної діяльності - у наданні ЛЗ та інших продуктів для здоров'я підтвердженної якості, відповідної інформації та рекомендацій пацієнтові, а також у мониторингу ефектів застосування

Інтегральна складова внеску фармацевта - сприяння раціональному й економічно обґрунтованому призначенню та належному виконанню лікарських засобів

Мета кожного елемента фармацевтичного обслуговування повинна бути прийнятною для пацієнта, чітко прописаною та ефективно зваженою за участю всіх задіяних сторін

Рис. 4.1. Вимоги НАП

Правила GPP (рис. 4.1) передбачають підвищення вимог до фармацевтичного персоналу. Провізори грають важливу роль в поліпшенні доступу до охорони здоров'я і усунення розриву між користю від ліків і реальною цінністю. Крім того, все більш складна роль фармацевтичних працівників у системі охорони здоров'я і вимагає постійного підтримання компетенцій провізорів як професіоналів, які володіють сучасними навичками і досвідом. Фармацевтичні фахівці повинні володіти інформацією про основні медичні та

фармацевтичні особливості кожного пацієнта. Тому провізору необхідна незалежна, всебічна, об'єктивна та свіжа інформація про методи лікування та лікарські засоби, що застосовуються. Отримання такої інформації суттєво полегшується у випадках, коли пацієнт обирає собі для користування одну певну аптеку або має на руках своє фармакотерапевтичне досьє.

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

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 (рис. 4.2).



Рис. 4.2. Основні види діяльності, що утворюють НАП

Основні елементи GPP (рис. 4.3) пов'язані з виконанням фармацевтичними працівниками їх професійних обов'язків та допомогти пацієнтам з проблемами здоров'я.



Рис. 4.3. Основні елементи GPP

Для кожного з основних елементів GPP розрізняють види діяльності, вимоги, кваліфікацію працівників, методи оцінки, 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 ліків;
- ✓ заохочує раціональне виписування лікарських засобів;
- ✓ забезпечує високий професіоналізм фахівців.

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

У рамках концепції GPP наголошується більш інтенсивне співробітництво «лікар – хворий – провізор», що дозволяє оптимізувати використання ЛП і покращити результати лікування.

Провізори повинні бути визнані медичними професіоналами, які допомагають пацієнтам впоратися з проблемами зі здоров'ям.

Провізори разом з іншими працівниками охорони здоров'я та з хворими беруть на себе колективну відповідальність за результат лікування. Вони несуть відповідальність за багатьма аспектами процесу використання лікарських засобів, кожен з яких важливий для досягнення результатів лікування.

Гарантування якості починається з поставок ліків, включаючи виявлення неправдивих / фальсифікованих / підроблених ліків. Гарантією якості є чітке виконання професійних обов'язків фармацевтичними працівниками.

Провізори повинні забезпечувати належне зберігання лікарських засобів і якісне приготування ліків, у відповідності до основних законодавчих норм, які діють у країні.

Реалізація (відпуск) громадянам лікарських засобів за рецептом та без рецепта лікаря здійснюється у порядку, встановленому центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я. Наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 затверджено Порядок відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділі. Під час відпуску рецептурного лікарського засобу спеціаліст має в рамках своїх можливостей та повноважень у першу чергу перевірити вірність виписування рецепту. Відпускати лікарські засоби за Рецептами, виписаними з порушенням Правил, забороняється. Рецепти обов'язково виписуються на рецептурні лікарські засоби; безрецептурні лікарські засоби, вироби медичного призначення у разі відпуску їх безоплатно

чи на пільгових умовах; лікарські засоби, які виготовляються в умовах аптеки для конкретного пацієнта.

Перелік лікарських засобів, що дозволено відпускати з аптечних підрозділів без рецепта, постійно корегується. На даний час регулюється Наказом МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» та включає 2961 найменування лікарських препаратів.

При відпуску безрецептурних лікарських засобів провізор повинен дотримуватися Наказу від 11.10.2013 р. № 875 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)», який включає 34 додатки для лікування різноманітних хворобливих станів.

Також діяльність фармацевтичних працівників включає забезпечення належного застосування ліків таким чином, щоб схеми дозування і лікарські форми були доцільними; інструкції для використання пацієнти добре розуміли; проводити запобігання медико-харчових взаємодій; обов'язково інформувати щодо несприятливих медикаментозних реакціях, включаючи алергію та інші протипоказання, рекомендувати ліки з вартістю що є прийнятною для пацієнта.

Провізори відіграють важливу роль в розширенні доступу до охорони здоров'я та в скороченні розриву між потенційною користю ліків і їх фактичною вартістю.

Збільшення ролі провізора в системі охорони здоров'я і потребах здоров'я населення вимагає безперервної підтримки компетенції фармацевтів як працівників охорони здоров'я, які мають сучасні навички і досвід. Це потребує бути в курсі подій у фармацевтичній науці і практиці, професійних стандартах, законах та лікарських засобах, досягненнях в галузі знань і технологій, пов'язаних з використанням лікарських засобів.

Збільшення тривалості життя, збільшення затрат на медичне забезпечення при невисоких економічних показниках сприяють самолікуванню (лікуванню легких захворювань або підтримці здоров'я за допомогою безрецептурних ліків

за своєю ініціативою, при цьому відповідальність лягає на пацієнта, який може звертатися за консультацією до лікаря або провізора). Щоб пацієнт, затративши мінімальні кошти, одержав максимальну користь, провізор виступає у ролі консультанта і контролера самолікування, тобто здійснює фармацевтичну опіку. У рамках фармацевтичної опіки провізор виступає дистриб'ютором ліків, надає фармакотерапевтичні консультації та здійснює нагляд за побічними ефектами.

Головною метою діяльності провізора є оптимізація ефективного лікування пацієнтів, особливо тих, що потребують тривалого застосування медикаментів.

**Основні напрямки раціонального застосування лікарських препаратів, що забезпечують ефективність та безпечність лікарської терапії.**

Безпека ліків - комплексне поняття, що має на увазі забезпечення якості ліків на всіх етапах їх обігу, у т.ч. виробництво, транспортування, зберігання та раціональне застосування в медичній практиці з метою вилучення або мінімізації виникнення токсичних та побічних ефектів при роздільному та одночасному застосуванні з іншими ліками чи компонентами їжі.

Безпека ліків визначається на стадії фармацевтичної розробки лікарських засобів, забезпечується в процесі промислового виробництва, вивчається на стадії доклінічних і клінічних досліджень, оцінюється на етапі реєстрації, а моніторинг безпеки ліків проводиться протягом усього їх життєвого циклу.

Але безпека та раціональне застосування ліків пов'язана не тільки з діями лікаря, провізора, виробника.

За даними ВООЗ приблизно половина осіб старше 60 років з хронічними захворюваннями не виконують рекомендацій лікаря щодо особливостей профілактики і тактики лікування. Недотримання призначень лікаря призводить до серйозних медичних наслідків та істотно знижує ефективність лікування. Прийом навіть оптимальних з усіх позицій ліків стає марним, якщо пацієнт не виконує призначення лікаря. До того ж, переоцінка лікарем дисциплінованості

хворого у поєднанні з неефективністю лікування призводить до багаторазових переглядів фармакотерапії та призначення нових лікарських засобів. Якщо пацієнт недооцінює важливість дотримання медичних рекомендацій, недостатня ефективність фармакотерапії викликає недовіру до професіоналізму лікаря, дискредитує в очах хворого сучасну медицину і систему медичної допомоги. При цьому вчасна кваліфікована фармацевтична допомога може вплинути на медичну допомогу та процес лікарського забезпечення та комплаєнс.

***Комплаєнсність (прихильність) пацієнта до лікування*** – це готовність пацієнта виконувати рекомендації та призначення лікаря чи провізора.

Чинники, що впливають на комплаєнсність пацієнта:

- ✓ вік, рівень освіти хворого і емоційний стан хворого;
- ✓ частота дозування (кількість таблеток, що приймаються, за добу);
- ✓ швидкість настання очікуваного ефекту при прийомі препарату;
- ✓ лікарська форма препарату, що приймається (нерідко лікарська форма не може приховати неприємний смак препарату або незручна для прийому);
- ✓ обмеження при прийомі препарату (наприклад, неможливість управляти автомобілем, вживати певну їжу тощо);
- ✓ побічні ефекти лікування (часто пацієнти відмовляються від прийому призначених ЛЗ через неприємні відчуття, викликані останніми: нудота і ін.);
- ✓ повнота і доступність інформації про препарат;
- ✓ ціна препарату і вартість всього курсу лікування;
- ✓ кількість препаратів, що приймаються одночасно (одночасне призначення великого числа препаратів різко знижує дисципліну пацієнта; доцільно рекомендувати комплексні комбіновані препарати).

Основна увага проблемі комплаєнсу приділяється у випадку хронічної патології. При хронічних захворюваннях медичні рекомендації довгострокові і успіх лікування досягається тільки при тривалій терапії. Тому від хворого потрібна велика наполегливість у правильності виконання призначень лікаря.

За кордоном приділяється велика увага взаємодії між лікарем - пацієнтом – фармацевтом з раціонального призначення та ефективного використання

лікарських засобів, яка може відображатися в спеціальному фармацевтичному досьє пацієнта. Такі програми були розроблені з метою підвищення безпеки відпуску лікарських засобів фармацевтами шляхом обмеження ризиків взаємодії препаратів та зайвих методів лікування.

Наприклад, бельгійські фармацевти ведуть конфіденційний облік ліків для своїх пацієнтів за допомогою DPP, що містить деталі щодо відпущених ліків (з рецептом або без рецепта), використовується для виявлення взаємодій, зловживання ліками, дублювання терапії і контролювання дотримання призначень. Ця система повністю інтегрована до існуючого аптечного програмного забезпечення, але фармацевт, щоб отримати доступ до DPP, повинен працювати в громадській аптеці (e-ID перевіряється органами влади), мати «терапевтичні стосунки» з пацієнтом і повинен отримати інформовану згоду пацієнта. На сьогоднішній день понад 60% населення Бельгії підписалися на цю послугу. Пацієнтам у Бельгії доступний мобільний додаток, який показує місцезнаходження та доступність фармацевтів у будь-який час, та дозволяє пацієнтам швидко та легко знайти найближчу аптеку, яка може надавати цілодобові послуги протягом ночі, вихідних та святкових днів.

Належна аптечна практика до сих пір в Україні має рекомендований характер та повністю не запроваджена. Основні кроки, які мають намір вводити, відображені на рис. 4.4.



Рис. 4.4. Взаємодія між лікарем, пацієнтом, провізором

Лікар:

- ✓ діагностує, приймає рішення щодо тактики ведення хворого;
- ✓ проводить профілактику, визначає фармакотерапію;
- ✓ консультує хворого, проводить роз'яснювальну роботу;
- ✓ призначає та прописує лікарські засоби;
- ✓ сприяє процесу реабілітації та проводить адаптацію хворого.

↓

Пацієнт (хворий):

- ✓ радиться з лікарем, виконує рекомендації лікаря;
- ✓ консультується з провізором, виконує рекомендації провізора
- ✓ щодо особливостей дозування та споживання ЛЗ, призначених лікарем

↑

Провізор:

- ✓ відпускає ЛЗ за рецептом або без (залежно від групи препаратів);
- ✓ надає консультативно-інформаційні послуги хворому про особливості використання ЛЗ та умови його дозування;
- ✓ дотримується умов фармацевтичної опіки, етики, допомоги;
- ✓ допомагає хворому знайти компроміс з лікарем.

Така співпраця лікаря і фармацевта дозволить поліпшити якість фармакотерапії, зменшити число лікарських і фармацевтичних помилок, упорядкувати інформацію про побічні дії лікарських засобів.

### **Алгоритм дій провізора при здійсненні фармацевтичної опіки під час відпуску безрецептурних лікарських препаратів**

Відповідно до правил і рекомендаціями НАП (GPP) для кожного симптому або нездужання, яке можна лікувати самостійно, існує окремо розроблений алгоритм, з яким в обов'язковому порядку повинен бути знаком провізор, що працює в аптеці. У цілому, дії провізора при здійсненні

фармацевтичної опіки пацієнтів під час відпустки безрецептурних лікарських препаратів можуть бути представлені у вигляді наступних алгоритмів.

- ✓ Встановити, для лікування якого саме симптому купується лікарський препарат.

- ✓ Визначити на підставі опитування пацієнта, чи не є даний симптом проявом захворювання, що вимагає обов'язкового втручання лікаря

- ✓ Визначити фармакологічну (фармакотерапевтичну) групу препаратів для лікування даного симптому

- ✓ Вибрати серед лікарських препаратів певної групи оптимальний препарат для даного хворого

- ✓ Надати хворому належну інформацію про обраний препарат

Велике значення при виборі препарату для конкретного пацієнта має лікарський анамнез – збір відомостей про попередню медикаментозну терапію. Збір лікарського анамнезу необхідний, тому що в ряді випадків лікарські препарати можуть бути причиною хвороби або викликати симптоми, що симулюють захворювання.

#### 1. Правильно оцінити проблему пацієнта.

Коли пацієнт звертається за рекомендацією або просить відпустити йому не прописаний препарат, провізор повинен одержати інформацію, що дозволяє належним чином оцінити конкретну проблему зі здоров'ям у даного пацієнта. Для цього необхідно обов'язково з'ясувати, у кого виникла проблема (щоб мати можливість оцінити приналежність пацієнта до групи ризику й використовувати ці відомості при подальшому консультуванні), які симптоми, як давно триває нездужання, чи ухвалювалися які-небудь заходи, інші лікарські препарати.

Провізоріві необхідно розв'язати, чи не зв'язані симптоми із серйозним розладом здоров'я; у такому випадку хворого слід направити до лікаря, щоб він негайно одержав його рекомендації.

При менш серйозній проблемі зі здоров'ям слід дати пораду, при цьому рекомендувати використання лікарських засобів необхідно тільки у випадку реальної потреби.

## 2. Забезпечити пацієнта безрецептурним лікарським засобом.

Провізор повинен максимально використовувати свої професійні знання й досвід при виборі безрецептурних лікарських засобів, враховуючи їх ефективність, безпеку, якість і економічну доцільність. При відпуску безрецептурного препарату забезпечити повну інформацію про дію препарату, способі його застосування (як, коли, у яких дозах), тривалості лікування, можливих побічних ефектах, сполучуваності з іншими ліками і їжею.

3. Забезпечити пацієнтові подальше спостереження. Провізорів слід оцінити ефективність препарату за допомогою пацієнта.

Провізор (фармацевт) повинен рекомендувати пацієнту звернутися до лікаря, якщо симптоми не зникають через певний період.

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи*

1. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП). [Електронний ресурс]. [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/897\\_009](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/897_009)
2. Про затвердження протоколів провізора (фармацевта) [Електронний ресурс] : Наказ № 875 від 11.10.2013 р. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0875282-13>

### *Основна*

1. Фармацевтична опіка: навч. посіб. для студ. фарм. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. закл. IV рівня акредитації спец. "Клін. фармація" та інтернів-клінічних провізорів / О. С. Хухліна [та ін.] ; рец. В. Й. Мамчур [та ін.] ; МОЗ України. - 2-ге вид., допов. та випр. - Вінниця : Нова книга, 2014. – 520 с.

### *Додаткова*

1. Гала Л.О. Аптеки як заклади охорони здоров'я в контексті належної аптечної практики / Л.О. Гала // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики: науково-практичний журнал. – 2012. – №1. – С. 91–94.

2. Гала Л.О. Поширення достовірної інформації про лікарські засоби – вимога належної аптечної практики / Л.О. Гала // Фармацевтичний часопис. - 2015. - № 3. – С. 57 – 62.
3. Толочко В.М. Фармацевтичне законодавство: до питань упровадження елементів належної аптечної практики в аптечні заклади / В.М. Толочко, А.В. Кайдалова // Укр. вісн. психоневрології: Науково-практичний журнал. – 2010. – Т. 18, №2, Додаток. – С. 79–80.

## **Тема 5. Фармацевтичні та медико-біологічні особливості ліків для дітей**

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

**Дидактичні цілі та мотивація заняття** закріпити знання фармацевтичних та медико-біологічних особливостей приготування та відпуску лікарських засобів для дітей. Покращити навички проведення розрахунків дозування лікарського засобу різними способами, що є необхідними при здійсненні відпуску педіатричних лікарських засобів.

### **Питання для контролю знань**

1. Умови приготування лікарських засобів для дітей. Основні вимоги чинного законодавства.
2. Особливості прописування та дозування лікарських засобів для дітей. Способи розрахунку дози.
3. Допоміжні речовини у дитячих лікарських формах. Загальні вимоги.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

**Умови приготування лікарських засобів для дітей. Основні вимоги чинного законодавства.**

Приготування, контроль якості, зберігання і використання лікарських засобів для дітей в аптеках і ЛПУ здійснюється відповідно до вимог ДФУ, діючих наказів і інструкцій. ДНЦЛС України розроблені методичні вказівки щодо вимог до дитячих лікарських форм. Основними документами, що регламентують виготовлення лікарських засобів для дітей є Настанова «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек» (СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015) та Наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек».

Всі лікарські форми для дітей готують за загальними правилами приготування, але з дотриманням умов асептики. Обов'язкова умова для лікарських препаратів для дітей до 1 року – стерильність (мікстури для зовнішнього та внутрішнього використання, олії) або асептичність виготовлення (мазі, супозиторії, порошки). Усі пероральні ліки до стерилізації пробують на смак. Принципова технологічна схема виготовлення дитячих лікарських форм наведена на рис. 5.1.

Підготовка персоналу, приміщень, устаткування, флаконів, допоміжних матеріалів і умови виготовлення лікарських форм для немовлят повинні відповідати всім вимогам, викладеним у наказах МОЗ України.



Рис. 5.1. Технологічна схема виготовлення дитячих лікарських форм

Ряд лікарських форм має певні особливості виготовлення. Наприклад: *розчини для внутрішнього застосування* виготовляють масо-об'ємним способом без додавання стабілізаторів чи консервантів. Для корекції смаку використовують фруктові сиропи та екстракти, лимонну кислоту. Розчини

фільтрують, розливають у флакони з нейтрального скла, закупорюють гумовими пробками і металевими ковпачками під обкатку. Термолабільні речовини (антибіотики, протаргол тощо) додають асептично, а розчини піддають бактеріальній фільтрації. Мікстури стерилізують при 120°C – 8 хвилин. Стерилізація розчинів для внутрішнього застосування новонародженим текучою парою при 100°C допускається лише у випадку, якщо вона вказана як єдино можлива у чинних нормативних документах (НТД). Наприклад, при 100°C стерилізують розчини кислоти аскорбінової 1% для немовлят (для внутрішнього застосування).

Не дозволяють фасування дитячих лікарських форм більше 100 мл за рецептами. Розчин 0,02 % димедролу фасують не більше 10 мл. Розчини для зовнішнього застосування – аналогічно як і мікстури.

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

*Для рідких дитячих лікарських форм для внутрішнього застосування в банках і флаконах із сиропами, суспензіями і розчинами передбачається укомплектування їх дозуючими ложечками, кришками з мірними стаканчиками чи крапельницями.*

*Розчини для ін'єкцій виготовляються для новонароджених дітей відповідно до вимог ДФУ, діючих наказів та інструкцій МОЗ України.*

*Розчини для зовнішнього застосування, що містять термолабільні речовини, готують на стерильній очищеній воді і розливають в асептичних умовах у стерильні флакони (розчини калію перманганату 5 %, коларголу 2 % і перекису водню 3 %). Терміни придатності розчинів калію перманганату і перекису водню – 15 діб, коларголу – 30 діб. Розчини термостабільних речовин (етакридину лактату 0,1 %, фурациліну 0,02 % на ізотонічному розчині натрію хлориду, натрію тетраборату 10 % на гліцерині) стерилізують в автоклаві при температурі 120°C 8 хв.*

Розкриття і розлив розчинів у відділеннях ЛПУ повинні здійснюватися у стерильні флакони в асептичних умовах і використовуватися негайно. Зберігання розкритих флаконів із залишками питних розчинів і ЛФ для зовнішнього застосування категорично забороняється. Після розкриття розчини повинні бути використані протягом 2 діб за умови зберігання їх у холодильнику, про що фармацевт робить відмітку на етикетці.

*Порошки* готують за загальними правилами з наступною їх стерилізацією в повітряних стерилізаторах при  $t = 180^{\circ}\text{C}$  1 годину і зберігають 15 діб. Порошки для внутрішнього застосування готують в асептичних умовах відповідно до вимог Фармакопеї. Термолабільні речовини додають в асептичних умовах.

*Олійні розчини* готують на основі рослинних олій належної якості за загальними правилами, піддають стерилізації та відпускають у пакуванні не більше 30,0 г для одноразового використання. Стерилізують їх при температурі  $180^{\circ}\text{C}$  30 хв. у флаконах для крові місткістю 50 мл, герметично закупорених гумовими пробками марки ИР-21 під обкатку. Використання пробок марки 25П (червоного кольору) не рекомендується. Зберігаються такі олії 30 діб (при кімнатній температурі).

*Мазі.* При виготовленні мазей для дітей, якщо немає інших вказівок у рецепті, використовують стерильну очну основу (10 частин ланоліну безводного та 90 частин вазеліну «Для очних мазей»). Наприклад, мазі з таніном 1 % і 5 % готують в асептичних умовах, розчиняючи танін у мінімальній кількості стерильної води і змішуючи зі стерильною основою. Варто пам'ятати, що шкіра дітей, особливо новонароджених, ніжна, легко ранима, має високу всмоктуючу здатність, що збільшує можливість резорбтивної дії лікарських речовин, застосовуваних зовнішньо, і небезпеку інтоксикації.

*Супозиторії.* Ректальний шлях введення забезпечує можливість призначення речовин, що руйнуються травними ферментами, швидкість терапевтичної дії, простоту й безболісність застосування, зручний у випадку високої температури або несвідомого стану у дітей. Також застосування супозиторіїв дозволяє зменшити або усунути побічну дію та алергічні реакції,

не вимагає коригування смаку та запаху. У той же час можу відмічатись мінливість всмоктування у прямій кишці, особливо у дітей раннього віку, а також подразнення слизової оболонки.

У педіатрії масу супозиторія обов'язково зазначають в рецепті – вона має становити від 0,5 до 1,5 г.

Усі лікарські форми, що виготовляються для дітей, особливо для немовлят, піддаються повному хімічному контролю.

Готові ЛФ складають близько 30% від таких, що призначаються дітям до 1 року. Це, переважно, мазі, лініменти, ін'єкційні розчини. На сучасному фармацевтичному ринку лише невелика кількість лікарських засобів існує у спеціально розроблених для дітей лікарських формах.

При розробці пероральних лікарських засобах слід приділяти увагу:

1. Дизайну твердих лікарських форм – вони не повинні бути схожі на кондитерські вироби. Розмір таблеток, капсул та ін. повинен бути таким, щоб дитина могла легко його проковтнути.

2. Рідкі ЛФ повинні супроводжуватися дозуючим пристроєм. Максимальна кількість крапель на 1 прийом – 10 крапель (0,5 мл).

3. Смаку та запаху. Неприємні можуть знизити ефект лікування.

4. Для розчинних таблеток має бути обов'язково вказаний об'єм розчинника для кожної вікової групи.

5. При необхідності подрібнення таблеток, розкриття для застосування у певній віковій групі до їх вмісту висуваються вимоги щодо смаку та запаху.

6. При розробці лікарських форм з модифікованим вивільненням слід приділяти особливу увагу фізіологічним особливостям дітей, оскільки вони впливають на всмоктування та інші показники.

7. Ліки для наскірного застосування (трансдермальні та лікувальні пластири) мають враховувати розміри та форма тіла дитини для того, щоб не заважати її повсякденній діяльності. Пластирі розробляються як одноклинові лікарські форми з лініями розрізу для подальшого їх дозування.

8. При створюванні ЛЗ для оромукозного застосування слід обґрунтовувати їх розмір та форму для кожної вікової групи. За можливості слід додавати вказівки щодо особливостей застосування таких засобів у дітей раннього віку (наносити за допомогою ватної серветки, тампону).

9. Лікарські засоби для назального застосування потребують спеціальних дозаторів, розмір яких повинний підбиратися з урахуванням розміру ніздрів або порожнини носу для кожної вікової групи. Дітям раннього віку інтраназально не застосовуються введення олійних розчинів, тому що при цьому відбувається пригнічення дихального центру та може відбутися потрапляння олійних розчинів до дихальних шляхів.

10. Очні та вушні краплі для дітей раннього віку повинні бути розроблені таким чином, щоб уникнути застосування консервантів. При розробці очних ЛЗ слід враховувати високу всмоктувальну здатність слизових оболонок.

11. Лікарські засоби під тиском для застосування у дітей раннього віку потребують використання спеціальної прокладки та маски. Більш старші діти можуть використовувати інгалятори без прокладок. Інгалятори, що містять сухий порошок, у дитячій практиці не використовуються. Лікарські засоби, застосовувані інгаляційно, можуть викликати подразнення дихальних шляхів.

12. При розробці лікарських засобів для ректального застосування розмір та форма супозиторіїв повинні відповідати віку та зросту дитини. При призначенні лікарських речовин у вигляді клізм слід дотримуватися правила «обсяг клізми відповідає віку дитини».

13. Лікарські засоби для парентерального харчування повинні розроблятися з урахуванням таких показників, як розмір часток твердої фази, в'язкість, об'єм однієї дози, сумісність із пакувальним матеріалом.

Для дозування лікарських препаратів необхідно використовувати спеціальні дозувальні пристрої (ложки-дозатори, мензурки, крапельниці, піпетки тощо). Упаковка ліків має бути із захисним пристроєм, що дозволяє відкривати її тільки дорослим.

## **Особливості прописування та дозування лікарських засобів для дітей.**

### **Способи розрахунку дози.**

Виписування дитячих лікарських засобів здійснюється, як і дорослий, згідно Наказу МОЗ України № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів 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». При випишуванні ліків необхідно на рецептурному бланку чітко вказувати вік дитини. Ліки для новонароджених дітей випишуються на бланках рецептів з позначенням «Для немовлят» і вказуванням точного віку дитини та маси.

При прийманні рецепту необхідно перевіряти дози отруйних і сильнодіючих речовин, а також сумісність прописаних інгредієнтів, враховувати раціональність поєднання антибіотиків, сульфаніламідів та інших лікарських речовин.

Дозування ліків у дитячій практиці здійснюється з урахуванням ряду факторів, до яких належать:

- ✓ вік і маса дитини;
- ✓ фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських препаратів;
- ✓ характер і тяжкість захворювання;
- ✓ стан печінки, нирок, серця;
- ✓ індивідуальна чутливість дитини;
- ✓ лікарський анамнез (чи лікували дитину або матір цим ЛЗ, чи були ускладнення, алергічні прояви, тощо).

Слід враховувати дуже незначні розходження між низькими (неефективними) та токсичними дозами.

Для визначення доз в педіатрії використовують наступні методи:

1. Емпіричний – необхідну дозу препарату вираховували для дітей різних вікових груп на основі того ефекту, який спостерігався від введення препарату в тій чи іншій дозі.

2. Розрахункові:

А) Дозу препарату для дітей зменшують від дози дорослого відповідно до віку. ДФУ рекомендує варіацію цього методу. Згідно ДФУ дозу для дітей можна розраховувати в залежності від віку, приймаючи дорослу дозу за одиницю (табл. 1). Метод не є точним, тому що діти одного віку мають різну вагу тіла, умови проживання, харчування і т.п.

Таблиця 5.1

**Вищі дози препаратів для дітей залежно від віку (за ДФУ)**

| Вік дитини, років | Вища доза ЛП по відношенню до дози дорослих | Вік дитини, років | Вища доза ЛП по відношенню до дози дорослих |
|-------------------|---------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------|
| 0-1               | 1/24                                        | 6                 | 1/4                                         |
| 1                 | 1/12                                        | 7                 | 1/3                                         |
| 2                 | 1/8                                         | 14                | 1/2                                         |
| 4                 | 1/6                                         | 18                | 3/4                                         |

Б) Для обрахунку дози ЛП можна застосувати формули:

$$\text{Дитяча доза} = \frac{\text{Доза дорослого} \times \text{маса тіла дитини}}{70}$$

$$\text{Дитяча доза} = \frac{\text{Доза дорослого} \times \text{вік дитини у роках}}{\text{Вік дитини у роках} + 12}$$

В) Для обрахунку дози седативних і наркотичних засобів:

$$\text{Дитяча доза} = \frac{Б(4 \times а) + 20}{100},$$

де Б – доза для дорослого,  
а – вік дитини в роках.

Г) розрахунок доз за S. A. Lenart

S. A. Lenart розробив формули, згідно яких можна визначити відсоток дози, що необхідна для дитини:

$$\% \text{ дози} = 2 \times \text{вік (років)} + \text{маса тіла (кг)}$$

При цьому показники віку та маси тіла округлюють: до 0,5 року зменшують, після – збільшують.

Для визначення дози препаратів (жарознижуючі, ферменти, вітаміни, деякі снодійні, сульфаніламід, антибіотики), до яких діти малочутливі, S. Lenart пропонує наступну формулу:

$$\% \text{ дози} = 2 \times \text{вік (років)} + \text{маса тіла (кг)} + 12$$

Для препаратів, до яких діти особливо чутливі, відсоток дози визначається за формулою:

$$\% \text{ дози} = 2 \times \text{вік (років)} + \text{маса тіла (кг)} - 12$$

Ці формули не придатні для підрахування доз гормональних препаратів та антибіотиків широкого спектру дії.

Д) З урахуванням дозис-фактору Харнака:

$$\text{Дитяча доза} = \frac{\text{Доросла доза}}{70} \times m \times \text{Дозис-фактор},$$

де  $m$  – маса тіла дитини,

Дозис-фактор (Дозис-фактор за Harnack) відповідно до віку:

0-1 рік – 1,8

1-6 років – 1,6

6-10 років – 1,4

10-12 років – 1,8

від 12 років – 1,0

Е) З урахуванням площі тіла дитини (табл. 2):

$$ND_{\text{діти}} = ND_{\text{дорослого}} \times KO \times KO_{\text{дітей}} / 1,73 \text{ м}^2,$$

де  $ND$  – нормальна доза

$KO$  – поверхня тіла

Таблиця 5.2

**Співвідношення поверхні тіла у залежності від віку, росту та маси тіла дитини**

| Вік           | Маса,<br>кг | Ріст,<br>см | Поверхня<br>тіла, м <sup>2</sup> | Відсоткове відношення<br>до дорослих |            |
|---------------|-------------|-------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------|
|               |             |             |                                  | % маси                               | % поверхні |
| Новонароджені | 3,5         | 50          | 0,25                             | 5                                    | 14         |
| 2-3 міс       | 5           | 60          | 0,28                             | 8                                    | 16         |
| 6 міс         | 7,5         | 65          | 0,35                             | 11                                   | 20         |
| 1 рік         | 10          | 75          | 0,43                             | 15                                   | 25         |
| 3 роки        | 15          | 97          | 0,6                              | 23                                   | 35         |
| 6 років       | 20          | 115         | 0,85                             | 30                                   | 46         |
| 7 років       | 23          | 123         | 0,9                              | 35                                   | 50         |
| 9 років       | 28          | 135         | 1,0                              | 42                                   | 50         |
| 10 років      | 30          | 140         | 1,05                             | 46                                   | 60         |
| 12 років      | 40          | 142         | 1,2                              | 62                                   | 70         |
| 14 років      | 50          | 150         | 1,43                             | 77                                   | 86         |
| Дорослі       | 70          | 162         | 1,73                             | 100                                  | 100        |

У наш час визначення дози лікарського засобу для дитини як тієї чи іншої частки дози дорослого (емпіричний метод) практично не використовують, тому що цей спосіб не є точним та не враховує індивідуальних особливостей. Але для деяких лікарських засобів доза визначається лише емпірично. Це стосується переважно засобів, для яких, з огляду на біологічну специфіку організму дитини, неможливо використовувати розрахункові методи.

Найбільш точними з наведених є розрахунок дози з урахуванням дозис-фактору Харнака та метод, що враховує площу поверхні тіла дитини. Ці методи є взаємодоповнюючими, тому що враховуються маса тіла дитини, вікові особливості обмінних процесів та ін.

### **Допоміжні речовини у дитячих лікарських формах. Загальні вимоги**

Лікарські препарати складаються з діючої речовини (АФІ, біологічно активні речовини) та комбінації допоміжних речовин.

**Допоміжна речовина** - будь-яка речовина лікарської форми, яка не є АФІ або готовим ЛЗ та відповідно не здійснює фармакологічної, імунологічної або діагностичної дії, входить до ЛЗ та необхідна для його виробництва (виготовлення), зберігання та/або застосування.

Вибір допоміжних речовин є одним з ключових елементів у розробці педіатричних лікарських форм. Їх концентрації і характеристики можуть вплинути на функціональні властивості лікарського препарату або на можливість його виробництва, тому вибір необхідно здійснювати з урахуванням відповідної функції кожної допоміжної речовини.

При підборі допоміжних речовин для педіатричних ЛФ враховують:

- ✓ технологічні властивості;
- ✓ профіль безпеки (рис. 5.2);
- ✓ передбачувана тривалість лікування;
- ✓ технологічність допоміжних речовин;
- ✓ наявність алергізуючої дії.

У залежності від хімічного складу, шляху введення, віку та стану здоров'я дитини, безпечність допоміжної речовини може змінюватися від повної відсутності побічних явищ до протипоказань до їх використання.

При розробці нової лікарських форм з застосуванням допоміжних речовин з певним індексом ризику для здоров'я дітей, слід чітко співвіднести можливість їх використання та застосування інших ЛФ, що таких речовин не містять.

За можливості у виробництві ліків для дітей застосовують природні допоміжні речовини, які відрізняються своєю нешкідливістю.

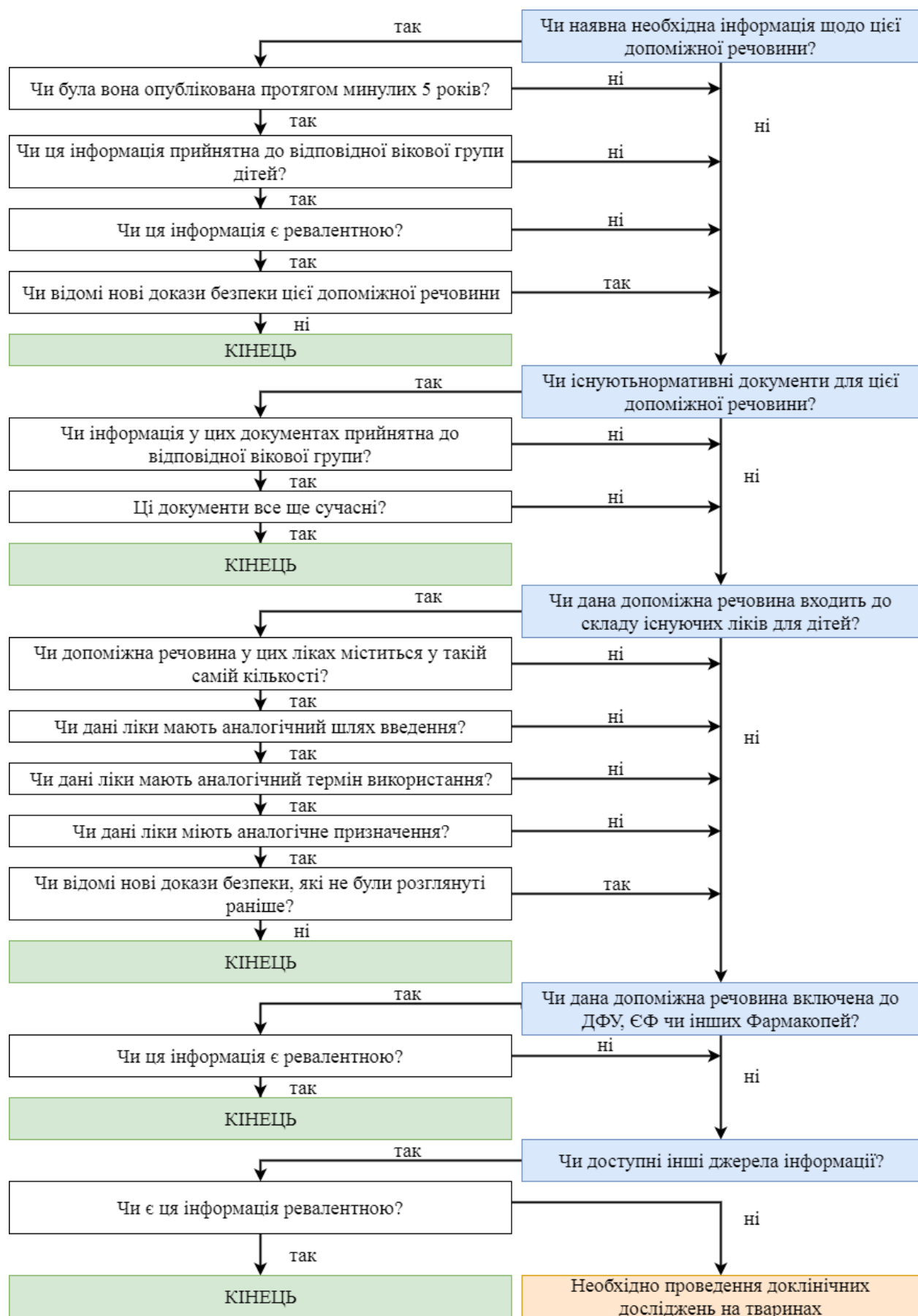


Рис. 5.2. Дерево рішень для оцінки профілю безпеки допоміжних речовин

У виробництві дитячих лікарських форм доволі широко застосовуються коригенти смаку та запаху. Як відомо, покращення смаку та запаху запобігає виникненню у дитини негативного умовного рефлексу на прийом ліків, а також може сприяти лікувальному ефекту через вплив на емоційний стан пацієнта. Для поліпшення смаку використовують цукор або підсолоджувачі, цукровий та фруктові сиропи. 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 або журавлиного екстрактів, лимонної кислоти. Припустимим є використання меду, гліцерину, фруктових есенцій. Застосування цикламатів у якості підсолоджувачів заборонене, використання цукру – є небажаним. При підборі підсолоджувачів слід звертати увагу на такі аспекти, як вплив на стан здоров'я дитини, тривалість використання ЛЗ та можливі алергічні реакції.

При застосуванні коригувальних речовин слід враховувати зміни всмоктування діючих речовин із коригованих фармацевтичних систем.

Барвні речовини додають для покращення зовнішнього вигляду лікарських форм, як засіб диференціації подібних ЛФ, а також для захисту світлочутливих АФІ. Найчастіше барвники додаються до фармацевтичних препаратів для внутрішнього застосування, з метою застереження – до препаратів з отруйними й сильнодіючими речовинами. Барвники повинні бути нешкідливими, біологічно неактивними, неканцерогенними, не взаємодіяти і не змінювати біологічної доступності діючих речовин, не мати неприємного смаку та запаху, розчинятися або рівномірно розпадатися у дисперсійному середовищі, витримувати стерилізацію, мати високу світловитривалість і фарбувальну здатність. Використання барвників у ліках для дітей не є рекомендованим через можливу алергізуючу дію і має бути ретельно обґрунтованим. За необхідності краще змінити форму та розмір, а не колір. Неприйнятними для педіатричної практики є азольні барвники. Частіше за все використовуються каротиноїди (різні відтінки, Е 160а, Е 160b (лютеїн) та ін.), хлорофіл (зелений, Е 140), індигокармін (синій, Е 132), руберозум (барвник на основі сахарози), куркумін, паприка, бетаїн, екстракт солоду (карамельний), рослинне вугілля.

Консерванти є окремою групою допоміжних речовин, які додають до ЛЗ для запобігання мікробної контамінації та псування під дією мікроорганізмів. При розробці дитячої ЛФ слід враховувати, що консерванти можуть впливати на життєдіяльність клітин організму дитини, блокуючи ферменти, спотворюючи процеси клітинного поділу та змінюючи проникність біологічних мембран. Як активні хімічні речовини, консерванти можуть також вступати у реакцію з компонентами лікарських форм та їжею. У дитячих лікарських форм рекомендується уникати додавання консервантів, забезпечуючи захист від контамінації іншими шляхами. На наш час технології дозволяють виключити використання консервантів при приготуванні ЛЗ для новонароджених і грудних дітей. Якщо уникнути додавання консервантів неможливо, їх вибір має бути досліджений та обґрунтований. При використанні декількох консервуючих агентів слід досліджувати їх індивідуальну та об'єднану токсичність.

Існують деякі особливості у підборі формотворчих речовин для окремих лікарських форм. Так, ректальні лікарських форм для дітей виготовляються з використанням природних та нейтральних синтетичних та напівсинтетичних основ. Поліетиленоксидні та желатиново-гліцеринові основи використовувати не рекомендується через їх припікаючу дію.

Для приготування розчинів для новонароджених та дітей молодшого віку використовують воду очищену стерильну. Також її слід використовувати у якості розчинника при приготуванні лікарських форм для орального та на шкірного застосування з порошків та ліофілізатів.

Широке застосування у педіатричній практиці знайшли жирні олії. Їх використовують і як окрему лікарську форму (для змащування шкіри), і як розчинник при приготуванні олійних розчинів. У складі дитячих ЛФ слід використовувати свіжі жирні олії (персикова, оливкова, соняшникова) з кислотним числом не більше ніж 2,5 або олію вазелінову, які піддають стерилізації у повітряних стерилізаторах (180°C, 30 хв.) в герметичному пакуванні.

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи*

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-5-2015>
2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-6-2015>
3. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>
4. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу : <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>
5. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.15:2014. – Режим доступу : <http://bit.ly/42-3-15-2014>

### *Основна*

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.



