

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

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

до семінарських занять для слухачів курсів тематичного удосконалення

«Концептуальні питання розвитку сучасної фармації»

для фармацевтів спеціалізації «Організація і управління фармацією»

Запоріжжя

2024

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ
(протокол № 2 від «28» листопада 2024 р.)
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

Автори:

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

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

Рецензенти:

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

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

C51 **Смойловська Г. П.**

Фармацевтична технологія : навчальний посібник до семінарських занять для слухачів курсів тематичного удосконалення "Концептуальні питання розвитку сучасної фармації" для фармацевтів спеціалізації "Організація і управління фармацією" / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. – 119 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**» розроблений для підготовки до семінарських занять фармацевтів спеціалізації «Організація і управління фармацією» на курсах тематичного удосконалення «Концептуальні питання розвитку сучасної фармації». Навчальний посібник містить інформацію щодо сучасного стану, аспектів розробки та виготовлення терапевтичних систем (трансдермальних, очних, пероральних) та вакцин.

УДК 615.4(075.8)

© Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2024.
© Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2024

ЗМІСТ

Передмова	4
Перелік скорочень	7
Тема 1. Сучасний стан та перспективи розвитку терапевтичних систем: трансдермальні, очні, пероральні терапевтичні системи	9
Тема 2. Сучасні лікарські засоби: вакцини	66

ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять для фармацевтів на курсах тематичного удосконалення «Концептуальні питання розвитку сучасної фармації» спеціалізації «Організація і управління фармацією» освітньої програми «Фармація» розроблено згідно з робочою програмою вивчення навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія», робочого навчального плану, затвердженого Вченою Радою ННПО ЗДМФУ (протокол № 3 від 28.06.2023 р.) з урахуванням вимог професійного стандарту «Фармацевта», затвердженого Наказом ГО «Об'єднання організацій роботодавців медичної та мікробіологічної промисловості України» від 23.03.2023 р. № 03-23.

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» на курсах тематичного удосконалення фармацевтів спеціалізації «Організація і управління фармацією» є систематизація та вдосконалення знань про аспекти фармацевтичної діяльності у сучасних умовах, науково та технологічно обґрунтовані методи виробництва (виготовлення) лікарських засобів та новітні досягнення у фармації; формування вмінь та навичок для здійснення розробки, виробництва та зберігання лікарських засобів на фармацевтичних підприємствах різних форм господарювання для забезпечення якісного виконання функціональних обов'язків фармацевта, а також забезпечення теоретичної бази для подальшого вивчення інших фармацевтичних дисциплін навчального плану.

Основними завданнями дисципліни «Фармацевтична технологія» є теоретичних понять, категорій, систем, інструментарію, алгоритмів та тенденцій сучасної фармацевтичної технології в ринкових умовах з адаптацією до специфіки діяльності фармацевтичних підприємств в Україні.

Навчальний посібник розроблений з урахуванням чинного законодавства України, у тому числі статей Державної Фармакопеї України 2-го видання та Стандартів належних практик.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 12 годин, з них лекційні заняття – 2 години, семінарські заняття – 4 години, самостійна робота – 6 годин.

3. Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин					
	денна форма					
	усього	у тому числі				
л		п	сем.	інд.	СР	
Розділ 1						
Змістовий розділ 1. Сучасні лікарські засоби на фармацевтичному ринку						
Сучасні лікарські засоби. Нові технології у виробництві лікарських засобів	6	2		2		2
Сучасні лікарські засоби: вакцини	2			2		
Разом за змістовим розділом 1	8	2	0	4		2
Змістовий розділ 2. Організація належного зберігання та застосування лікарських засобів						
Організація належного зберігання лікарських засобів, медичних виробів та інших товарів аптечного асортименту.	2					2
Сучасні підходи до фармацевтичного консультування. Фармацевтична інформація	2					2
Разом за змістовим розділом 2	4	0	0	0		4
Усього за дисципліну	12	2	0	4		6

Тематичний план семінарських занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»

1. Сучасні лікарські засоби: трансдермальні, очні та пероральні терапевтичні системи

2. Сучасні лікарські засоби: вакцини

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять для фармацевтів спеціалізації «Організація і управління фармацією» на курсах тематичного удосконалення «Концептуальні питання розвитку сучасної

фармації» містить матеріал до 2 семінарських занять. У структурі кожного семінарського заняття виділені тема, дидактичні цілі та мотивація заняття, наведені питання для контролю знань та інформаційний матеріал, який висвітлює основні аспекти теми, що розглядається, а також запропоновані ситуаційні та тестові завдання для контролю знань. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

З курсу фармацевтичної технології проводиться поточний та підсумковий контроль знань. Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» здійснюється на кожному занятті під час індивідуальної роботи викладача із слухачами курсів тематичного удосконалення. Надається перевага стандартизованим методам контролю та оцінювання результатів навчальної діяльності: тестуванню, співбесіді та вирішенню ситуаційних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо особа, що виконує завдання, набирає або перевищує затверджений відсоток вірних відповідей у 60%.

Підсумкова оцінка підготовки слухача курсів тематичного удосконалення базується на результатах оцінювання поточної діяльності та виражається за двобальною шкалою: «зараховано» або «не зараховано».

Перелік скорочень

ECDC	– Європейський центр профілактики та контролю захворювань;
FCA	– повний ад'ювант Фрейнда;
FDA	– Food and Drug Administration, Управління з продовольства і медикаментів США;
HBS	– hydrodynamically balanced system, гідродинамічно збалансована система;
Hib	– Haemophilus influenzae типу b;
HPMC	– гідроксипропілметилцелюлоза;
LNP	– ліпідні наночастки;
LPS	– ліполісахарид;
PFFD	– physically facilitating drug-delivery system; фізична модуляція систем доставки ліків;
PGA	– Полігліколева кислота;
PLA	– Полімолочна кислота;
PLGA	– poly(lactic-co-glycolic) acid; полі(молочна- со -гліколева) кислота;
PVA/EVA	– polyvinyl alcohol / ethylene vinyl acetate;
ROS-responsive	– Reactive oxygen species-responsive; такий, що реагує на активні форми кисню;
SEDDS	– самоемульгуючі системи доставки ліків;
SLN	– тверді ліпідні наночастинки;
VLP	– вірусоподібна частинка;
АДП	– ацелюлярна (безклітинна) адсорбована дифтерійно-правцева вакцина;
АДП-М	– адсорбована дифтерійно-правцева вакцина в малих дозах;
АКДП	– адсорбована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина
АП	– правцевий анатоксин;

АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
БЦЖ	– жива вакцина проти туберкульозу (бацила Кальметта-Герена);
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ВПЛ	– вірус папіломи людини;
ГепВ	– гепатит В;
ДФУ	– Державна Фармакопея України;
ЖЛ	– вакцина проти жовтої лихоманки;
ІОЛ	– інтраокулярна лінза;
КПК	– вакцина проти кору, паротиту та краснухи;
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛПЗ	– лікувально-профілактичний заклад;
ЛР	– лікарська речовина;
ЛФ	– лікарська форма;
Мм	– молекулярна маса;
МОЗ (МОЗУ)	– Міністерство охорони здоров'я України;
ОПВ	– оральна поліомієлітна вакцина;
ПАР	– поверхнево активна речовина;
ПЕГ	– поліетиленгліколь;
ТС	– терапевтична система;
ТТС	– трансдермальна терапевтична система;
ФТІ	– флаконний термоіндикатор;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт.

Тема 1. Сучасний стан та перспективи розвитку терапевтичних систем: трансдермальні, очні, пероральні терапевтичні системи

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: покращити знання щодо сучасного стану та перспектив розвитку терапевтичних систем, зокрема трансдермальних, очних та пероральних терапевтичних систем.

Контрольні питання

1. Терапевтичні системи: характеристика, класифікація, основні механізми вивільнення
2. Основні типи пероральних терапевтичних систем.
3. Сучасні трансдермальні системи.
4. Сучасний стан розвитку очних терапевтичних систем.

Інформаційний матеріал

Терапевтичні системи: характеристика, класифікація, основні механізми вивільнення

Поняття лікарської форми поєднує у собі два напрямки: форма випуску (лікарський засіб, представлений виробником), та форма застосування. Практично усі лікарські форми є певними дисперсними системами, які складаються з активних фармацевтичних інгредієнтів (діюча речовина / лікарська речовина) та різних допоміжних речовин (ексцipientів).

Активний фармацевтичний інгредієнт – це хімічна речовина, яка безпосередньо призначена для діагностики, лікування, профілактики. Але клінічне використання АФІ у чистому вигляді практично не зустрічається. Для надання структури та форми, підвищення точності дозування (збільшення об'єму композицій, що містять дуже малі кількості АФІ), забезпечення зручності дозування застосовують допоміжні речовини. Крім того, вони використовують

для підвищення стабільності, маскуванню або покращенню смаку, покращення виробничого процесу тощо. Допоміжні речовини покращують біологічну доступність, загальну безпеку, збільшують прийнятність для пацієнта та поліпшують зберігання.

Фармацевтичний препарат – це єдине ціле, що складається із взаємопов'язаних частин, які разом виконують спільну лікувальну функцію, результат якої не можна досягти дією лише однієї речовини або частиною із них.

На сьогодні усю сукупність лікарських форм можна розділити на традиційні та такі, вивільнення діючих речовин з яких різним чином модифіковане.

Державна Фармакопея України визначає **лікарські форми з традиційним вивільненням** як лікарські засоби, з яких вивільнення діючої речовини або речовин навмисне не модифіковане підбором спеціального складу і/або методами виробництва. Рівнозначним є термін «лікарські форми (дозовані форми) з негайним вивільненням».

Традиційні лікарські форми мають коротку біофармацевтичну фазу, невисоку біологічну доступність, потребують частого застосування.

Лікарські форми з модифікованим вивільненням – це лікарські засоби, з яких вивільнення діючої речовини (речовин) відбувається інакше, ніж з лікарських форм з традиційним вивільненням, що застосовуються тим самим шляхом. Ця навмисна модифікація досягається підбором спеціального складу і/або методами виробництва.

Загалом на сьогодні розрізняють три групи стратегій, які застосовуються для збільшення ефективності доставлення ліків до організму: модифікація безпосередньо АФІ, модифікація мікросередовища та застосування систем доставки ліків або терапевтичних систем.

Модифікація АФІ (проста хімічна модифікація) здійснюється зазвичай за рахунок зміни структури молекули, утворення солей та кон'югатів. Метод має на меті вплив на взаємодію препарату із молекулами, клітинами, тканинами організму, а також між препаратом та його цільовим місцем (місцем вивільнення,

органом-мішенню тощо), дозволяючи певний контроль над тим, як препарат переміщується в організмі та які процеси на нього впливають.

Модифікація мікросередовища – це спектр підходів, які охоплюють діапазон від змін у місці дії та введення речовин, які впливають на організм пацієнта. Загалом вони спрямовані на подолання біологічних бар'єрів, наприклад, введення до складу лікарської форми речовин-регуляторів рН, активаторів проникнення, ферментів або засобів для блокування їх впливу, використання сигнальних молекул тощо. Наприклад, модифікатор рН входить до складу препарату «Хуміра» (Адаліумаб).

Найбільшу увагу серед модифікованих лікарських форм привертають системи доставки або **терапевтичні системи (ТС)**. На сьогодні під **терапевтичними системами** розуміють сукупність лікарських засобів, особливі форми доставки ліків до організму, які не розпадаються відразу після введення, а функціонують протягом певного терміну, необхідного для лікувальної дії, забезпечують тривале вивільнення активної речовини з певною швидкістю надходження до організму. Такі засоби дають можливість поєднати стратегії модифікації АФІ та модифікації мікросередовища.

Терапевтичні системи мають низку переваг. Так, однократне їх застосування забезпечує тривалу дію та стабільну терапевтичну концентрацію, що дозволяє зменшити курсову дозу, тривалість або частоту застосування. До переваг ТС також відносяться ефективніша терапія, виключення можливості передозування або недодозування, підтримання концентрації активної речовини на необхідному рівні, нечасті введення препарату та зручність для пацієнта.

Водночас, для ТС властиві такі недоліки, як можлива токсичність та біонесумісність матеріалів-складників системи, утворення небажаних продуктів розпаду, необхідність хірургічного втручання при введенні/видаленні ряду ТС, можливий дискомфорт пацієнта і висока вартість.

Вважається, що терапевтичні системи мають повністю або частково характеризуватися пролонгованою дією, регульованим вивільненням та цільовим транспортом ліків до органу-мішені.

«Ідеальна» ТС має бути простою у отриманні та стабільною (у т.ч. мікробіологічно), інертною, біосумісною, нетоксичною, не викликати подразнень та алергічних реакцій, вміщувати достатню кількість ЛР, захищати АФІ від деградації, вивільняти його у терапевтичній дозі та сприяти накопиченню препарату у місці дії. Також «ідеальна» ТС має легко вводиться та піддаватися біодеградації або легко видалятися, не утворюючи токсичних продуктів. Технологія виробництва ТС повинна бути простою і дозволяти забезпечити її стерильність. На сьогодні «ідеальна» терапевтична система не розроблена.

Час вивільнення лікарської речовини з терапевтичної системи залежить від виду ТС і варіюється від кількох діб до кількох років. Швидкість вивільнення ЛР у більшості ТС не залежить від їх кількості в системі, залежить від властивостей допоміжних речовин і виду системи. ТС характеризується не стільки дозою, скільки кількістю АФІ, що надійшла до організму за одиницю часу.

ТС класифікують за механізмом (обсягом) дії та шляхом введення (рис. 1.1).

Також терапевтичні системи розділяють залежно від механізмів вивільнення і шляхів проникнення ЛЗ в організм пацієнта на:

- *Пасивні*, у яких сили, що спричиняють вивільнення ЛР, виникають в системі (дифузія, осмос);
- *Активні*, у яких сили, що вивільняють ЛР, виникають під дією набухання або біодеструкції;
- *Системи, що самопрограмуються*, тобто вивільняють ЛР за ендосигналом (наприклад, реагують на рівень глюкози в крові).



Рис. 1.1. Класифікація терапевтичних систем за механізмом дії та шляхами введення [джерело: власна розробка]

Виділяють такі основні **механізми (методи) модифікованого вивільнення**: контрольоване розчиненням, контрольоване дифузією, з контрольованим проникненням води (за рахунок осмосу або набухання), іоннообмінно-контрольоване, контрольовані фізичними чи хімічними силами, а також з управлінням мікрокомп'ютерами. Більшість препаратів з модифікованим вивільненням розроблене на основ одного з цих механізмів.

Системи із вивільненням, контрольованим розчиненням представлені як резервуарними, так матричними системами (рис. 1.2). Матричні системи є більш поширеними і передбачають рівномірний розподіл АФІ у полімерній матриці. У міру розчинення полімерної матриці, молекули іонів ліків вивільняються у зовнішнє середовище. Розмір препарату (і матриці) зменшується з часом, що призводить до нелінійного вивільнення препарату.

Резервуарні системи складаються з резервуару-серцевини, що вкритий полімерною мембраною, яка обмежує швидкість вивільнення. Швидкість

вивільнення визначається товщиною полімерної мембрани та швидкістю її розчинення. Після розчинення мембрани, препарат вивільняється подібно до препаратів з негайним вивільненням. На основі цього підходу виготовляють мультичастинкові засоби у вигляді таблеток або капсул.

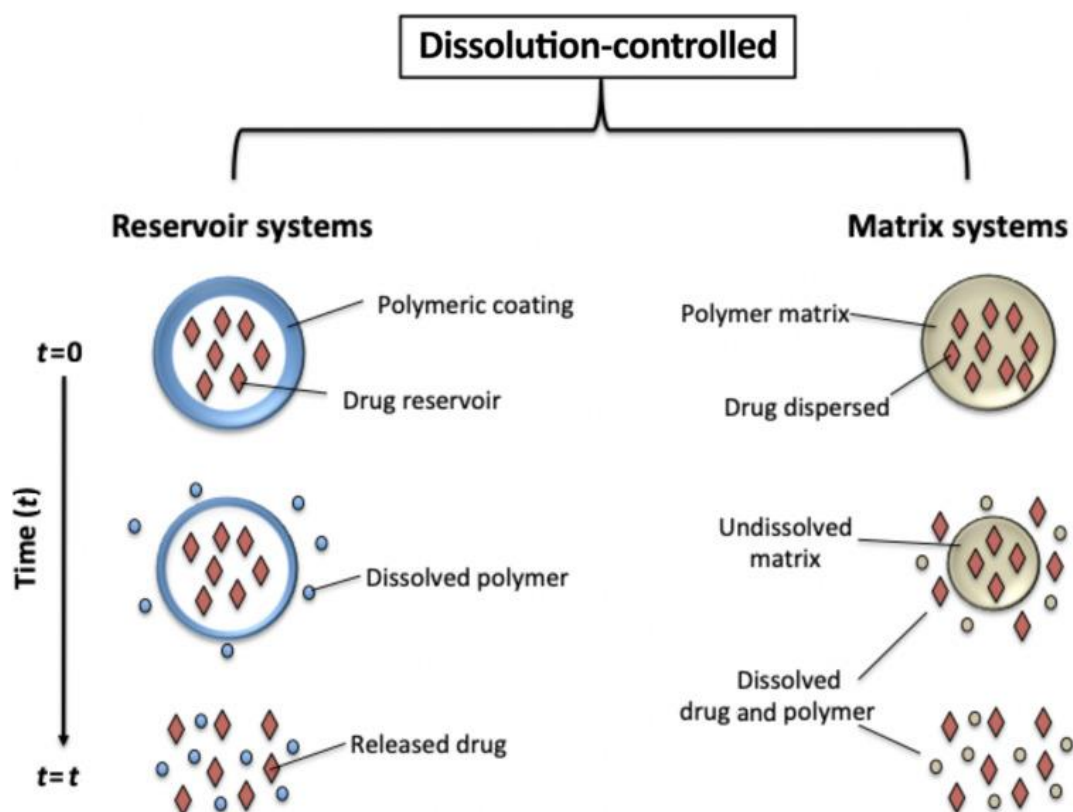


Рис. 1.2. Схематичне зображення систем доставки лікарських засобів із контрольованим розчиненням [джерело: 34]

Однією з переваг підходу є можливість досягти конкретного профілю вивільнення шляхом регулювання товщини полімерного покриття або вибору полімеру, який розчиняється при заданому рН. Слід зазначити, що переваги цього підходу зберігаються лише доки зберігається цілісність покриття протягом зберігання та транспортування, що особливо небезпечно для частинок з крихким покриттям і призводить до так званого «скидання дози» *in vivo*.

Вивільнення, контрольоване дифузією передбачає дифузію АФІ через полімерну мембрану (резервуарні системи) або з матриці (монолітні/матричні системи) для вивільнення (рис. 1.3).

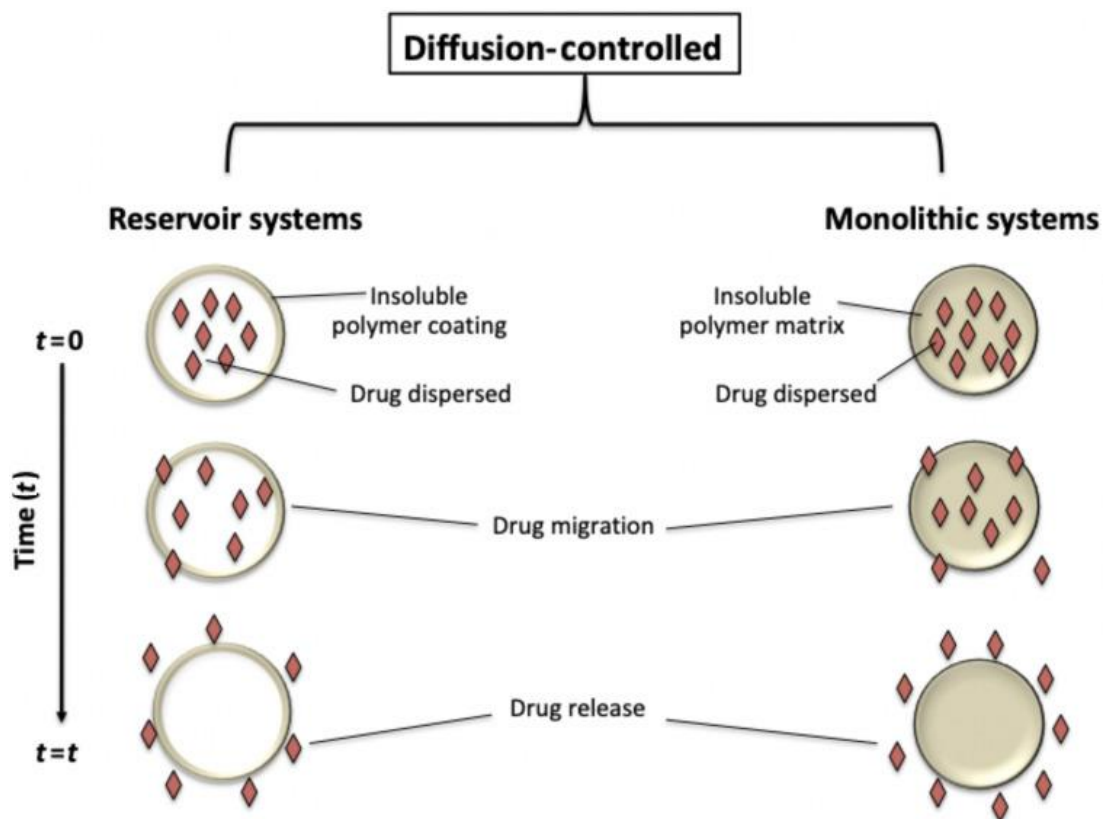


Рис. 1.3. Схематичне зображення систем доставки лікарських засобів із контрольованим дифузією з нерозчинних полімерів: резервуарні та монолітні системи [джерело: 34]

Резервуарні системи, контрольовані дифузією, можна розділити на непористі та мікропористі системи. *Непористі системи* містять молекули АФІ, які дифундують через нерозчинну полімерну мембрану у зовнішнє водне середовище, *мікропористі* – передбачають вивільнення АФІ шляхом дифузії через канали мікропор, утворені при контакті полімерного покриття з водою.

Терапевтичні системи з контрольованим проникненням води бувають двох типів: контрольованим осмотичним тиском і контрольованим набуханням.

Терапевтичні системи, що базуються на осмосі, передбачають спонтанний і природний рух води через напівпроникну мембрану в розчин з більш високою концентрацією осмотичної речовини (рис. 1.4). Осмотичні системи поділяються на системи з елементарним (однокамерним) та генеричним (багатокамерним) осмотичним насосом. Однією з проблем елементарного осмотичного насоса є придатність лише для водорозчинних ЛЗ. Для доставлення погано розчинних у водних середовищах ліків на основі осмотичного насоса була розроблена двокамерна осмотична система *push-pull*.

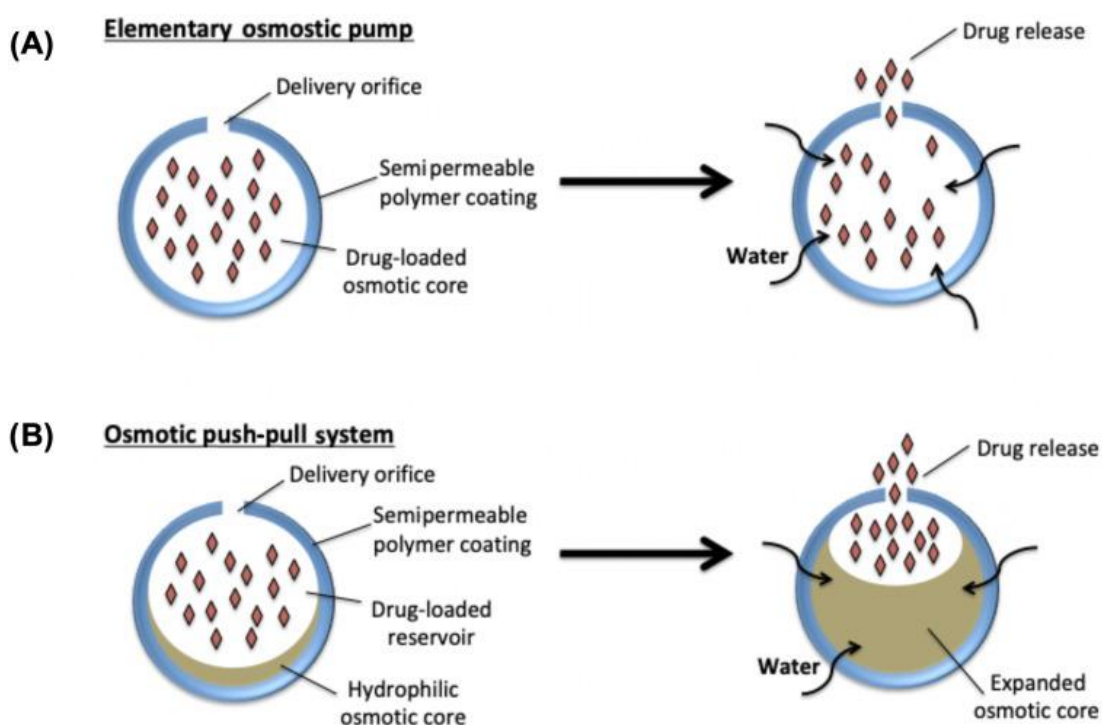


Рис. 1.4. Схематичне зображення вивільнення ліків з (А) елементарного осмотичного насоса та (В) осмотичної системи pull-push [джерело: 34]

У системах доставки ліків *із контрольованим набуханням* препарат розчиняється в гідрофільному полімері, коли він перебуває у склоподібному стані. У водному розчині вода проникає в матрицю, і температура склування полімеру знижується нижче температури навколишнього середовища. Це робить

матрицю набряклою та гумовою, що призводить до повільної дифузії препарату з набряклої гумоподібної полімерної матриці.

Системи з контрольованим вивільненням на базі іонного обміну містять нерозчинні у воді полімери, які здатні обмінюватися іонами з розчином, з яким вони контактують. Молекули ліків у такій системі приєднані до протилежно заряджених іонних фрагментів через електростатичну взаємодію. При потраплянні до організму вони витісняються іонами такого самого заряду, вивільняючись з іоннообмінної смоли (рис. 1.5).

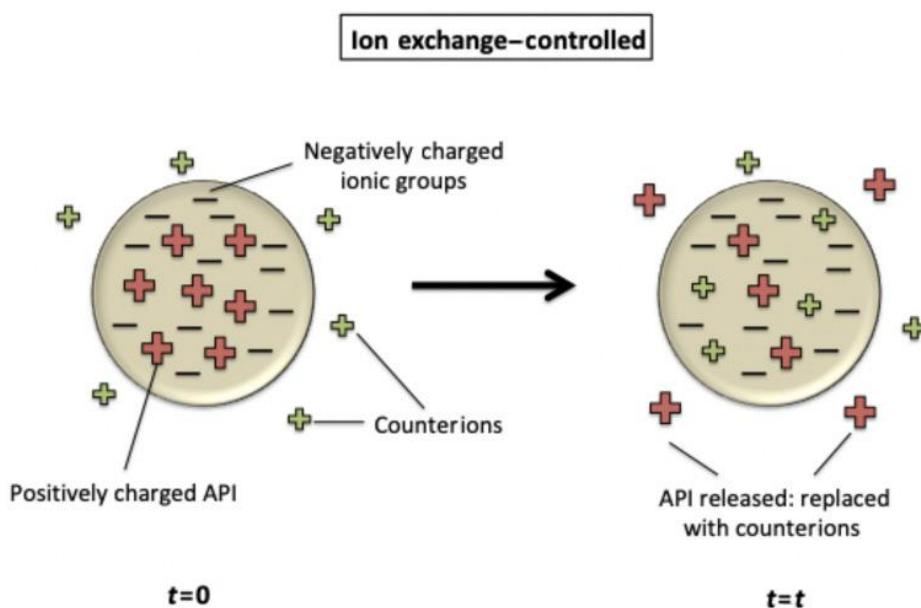


Рис. 1.5. Схематичне зображення механізму вивільнення ліків із систем з контрольованим іонообміном [джерело: 34]

Швидкість вивільнення у таких системах залежить від площі дифузії (поверхні частинок), концентрації електроліту в середовищі розчинення і товщини покриття. Для покращення контролю такі препарати покривають полімерними оболонками, попередньо обробляють ПЕГ 400 тощо. Системи на базі іонного обміну мають кращу здатність утримувати ліки у своїй структурі (зменшення ризику «скидання дози»), можуть пропонуватися у різних ЛФ (суспензії, таблетки, капсули тощо), значно менше подразнюють ШКТ.

Хімічно контрольовані системи доставки змінюють свою хімічну структуру під впливом біологічного середовища. Вони виготовлені з біорозкладних полімерів, які руйнуються в організмі в результаті природних біологічних процесів, усуваючи необхідність видалення системи доставки після вичерпання активного агента з системи. Вони класифікуються на два типи: дисперсійна система полімер-лікарський засіб і кон'югатна система полімер-лікарський засіб.

На основі механізмів **фізичної модуляції системи доставки ліків** (PFDD) можна класифікувати на системи фото-, теплової, магнітної, ультразвукової та електричної модуляції (рис. 1.6.) Ці системи доставки можуть подолати багато перешкод звичайних систем доставки ліків, щоб підвищити ефективність і цільове призначення ліків, а також зменшити токсичність. Внутрішня модуляція або маніпуляція PFDD вимагає інженерної системи, де доставленим препаратом можна маніпулювати шляхом застосування різних фізичних механізмів у середовищі *in vivo*.

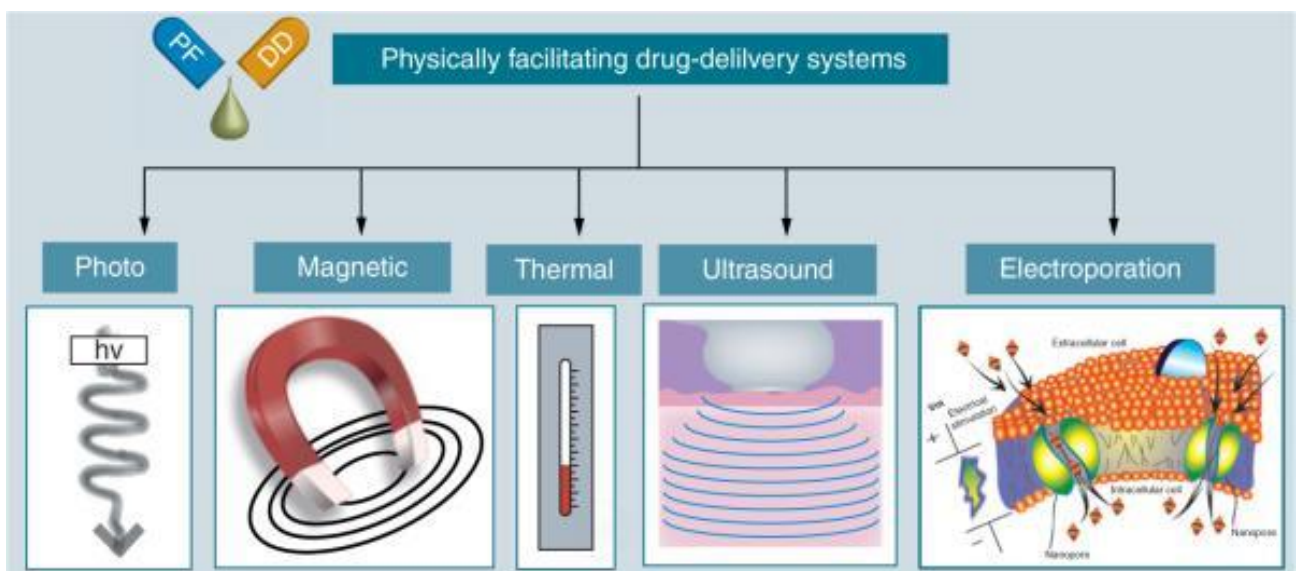


Рис. 1.6. Класифікація методів фізичного контролю систем доставки [джерело: 33]

Основні типи пероральних терапевтичних систем

Пероральний шлях введення – це один з найбільш зручних та поширених шляхів введення ліків. Зазвичай застосовують такі лікарські форми, як таблетки, капсули, суспензії та інші. Пероральне введення має певні недоліки, зокрема можливість розпаду препарату у ШКТ, вплив метаболізму першого проходження, пошкоджуюча дія на шлунок тощо.

На біологічну доступність лікарських засобів, які застосовуються пероральним шляхом, впливають анатомічні, біохімічні та фізіологічні фактори.

Основними *анатомічними* факторами вважаються площа та характер слизової оболонки, до *біохімічних* факторів відносять рН та травні ферменти, а *фізіологічними* - проникність, особливості слизу тощо.

Основними органами, анатомо-фізіологічні особливості яких впливають на всмоктування ліків при пероральному прийомі, є шлунок та тонкий кишківник. Через недостатню поверхню, специфічне ферментне середовище або недостатність часу перебування ротова порожнина, стравохід та товстий кишківник не є основними цільовими органами при розробці лікарських форм, що всмоктуються у ШКТ.

Середовище шлунку відрізняється високою кислотністю (рН 1,0-2,5), яка є основною перешкодою для кислотолабільних ліків. Поверхня шлунку вкрита епітеліальними клітинами та специфічним муцин-бікарбонатним бар'єром, а шлунковий сік містить ряд ферментів, які можуть руйнувати ліки при потраплянні їх до шлунку. *Тонкий кишківник* має величезну площу і вважається основним місцем доставлення пероральних ліків через величезну поверхню та наявність різноманітних шляхів транспортування. Але крім впливу шлункових соків, на біодоступність препаратів, які доставляються до тонкого кишківника, можуть впливати панкреатичні ферменти, жовчні кислоти та особливості слизової оболонки. *Товстий кишківник* відрізняється вищим рН середовища та набагато більшим часом перебування порівняно із верхніми відділами ШКТ. Крім того, ліки можуть метаболізуватися мікрофлорою кишечника, що впливає на характер вивільнення ліків. Націлювання ліків на товсту кишку має велике

значення для лікування захворювань кишечника з меншою кількістю побічних ефектів і меншою дозою ліків. Однак різниця в часі спорожнення шлунку та характері мікрофлори у різних людей залишається основним недоліком для націлювання на товсту кишку.

Серед *біохімічних* факторів основними бар'єрами вважаються рН середовища та присутність травних ферментів. Рівень рН різко змінюється в різних відділах ШКТ, він поступово підвищується від шлунку до товстої кишки в діапазоні від 1 до 8. Перехід від кислого до лужного середовища впливає на активність препаратів і біодоступність. Зміни рН впливають не лише на доставку ліків, але й на шлях орієнтації дизайну пероральних препаратів. Ферментні системи ШКТ критично впливають на біодоступність. У товстій кишці існує понад 400 різних видів аеробних і анаеробних мікроорганізмів; вони можуть виробляти гідролітичні та відновні метаболізуючі ферменти, які можуть бути каталізаторами метаболізму ксенобіотиків та інших біомолекул. Полісахариди можуть метаболізуватися лише в товстій кишці анаеробними бактеріями та бути стабільними в шлунку та кишечнику, що робить можливим цільову доставку ліків у товсту кишку. Оскільки ліки також сприйнятливі до ферментів товстої кишки, підхід «проліків» часто використовується для доставки ліків у товстий кишківник.

Успіх пероральної доставки також залежить від дотримання пацієнтом режиму застосування, що становить певну проблему при лікуванні хронічних захворювань (комплаєнс пацієнта знижується зі збільшенням часу лікування).

Схвалені препарати для перорального застосування включають пастилки / льодяники, пероральні розчини, суспензії, капсули, таблетки, шипучі таблетки, таблетки, вкриті оболонкою, жувальні таблетки, дисперговані таблетки та форми пролонгованого вивільнення. На фармацевтичному ринку із пероральних терапевтичних систем переважають тверді лікарські форми з модифікованим вивільненням у вигляді таблетки та капсули.

Контрольоване вивільнення лікарського засобу у твердих пероральних лікарських формах досягається за допомогою застосування матричних та резервуарних систем. Матриці можуть бути гідрофільними, інертними з

нерозчинних полімерів або нерозчинні матриці на основі неорганічних речовин. Швидкість вивільнення регулюється шляхом зміни площі поверхні, товщини та проникності мембрани.

Щоб підвищити біодоступність пероральних твердих дозованих форм, фармацевтичні дослідники розробили декілька стратегій:

- зменшення розміру частинок: збільшується площа поверхні, доступна для розчинення, що сприяє швидшому всмоктуванню (мікронізація та нанорозмір);
- застосування аморфних твердих дисперсій: перетворення лікарського засобу з його кристалічної форми в аморфний стан (легше розчиняються);
- сокристалізація: активний фармацевтичний інгредієнт утворює кристалічну решітку з іншою молекулою, часто коформером, що може призвести до покращеної розчинності та стабільності;
- композиції на основі ліпідів: введення ліків у системи на основі ліпідів, такі як самоемульгуючі системи доставки ліків (SEDDS) або тверді ліпідні наночастинки (SLN), може підвищити розчинність і біодоступність;
- модифікація рН: регулювання рН лікарської форми або використання допоміжних речовин, що модифікують рН, може вплинути на розчинність і розчинення, що згодом впливає на біодоступність;
- дизайн проліків: перетворення лікарського засобу на більш розчинну та легко засвоювану похідну може підвищити біодоступність після метаболічного перетворення в організмі.

Незважаючи на те, що ці стратегії можуть покращити доставку та всмоктування ліків при пероральному прийомі, залишаються побічні ефекти, такі як імунологічний стрес, непередбачувана фармакодинаміка, порушення балансу мікрофлори та низька ефективність препарату.

Базуючись на анатомо-фізіологічних особливостях середовища ШКТ, поширеними є стратегії доставлення ліків до ШКТ після перорального введення, представлені на рис.1.7.

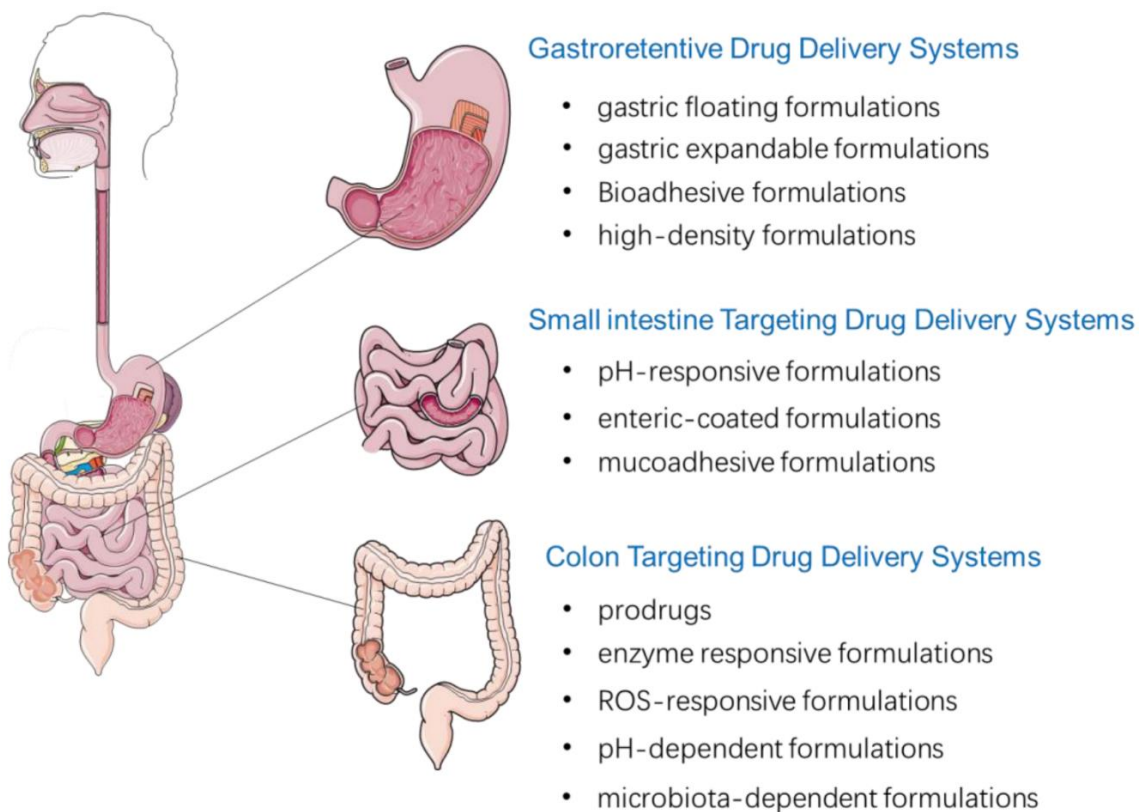


Рис. 1.7. Стратегії доставлення ліків до ШКТ при пероральному введенні
[джерело: 6]

Гастроретентивні системи базуються на стратегії подовження перебування ліків у шлунку. За умови, що препарат є стабільним у кислому середовищі, гастроретентивні системи забезпечують доставлення ліків у шлунок протягом тривалого часу. Існує декілька підходів (рис. 1.8): мукоадгезивна, потопуюча, магнітна, система, що розширюється, та флотуюча (плаваюча).

Загалом розроблення засобів, що затримуються у шлунку, вважається доцільним, якщо:

- препарат діє локально у шлунку;
- препарат має «вікно всмоктування» у шлунку/верхніх відділах ШКТ;
- препарат має високу розчинність при низькому pH;
- препарат нестабільний в нижніх відділах ШКТ.

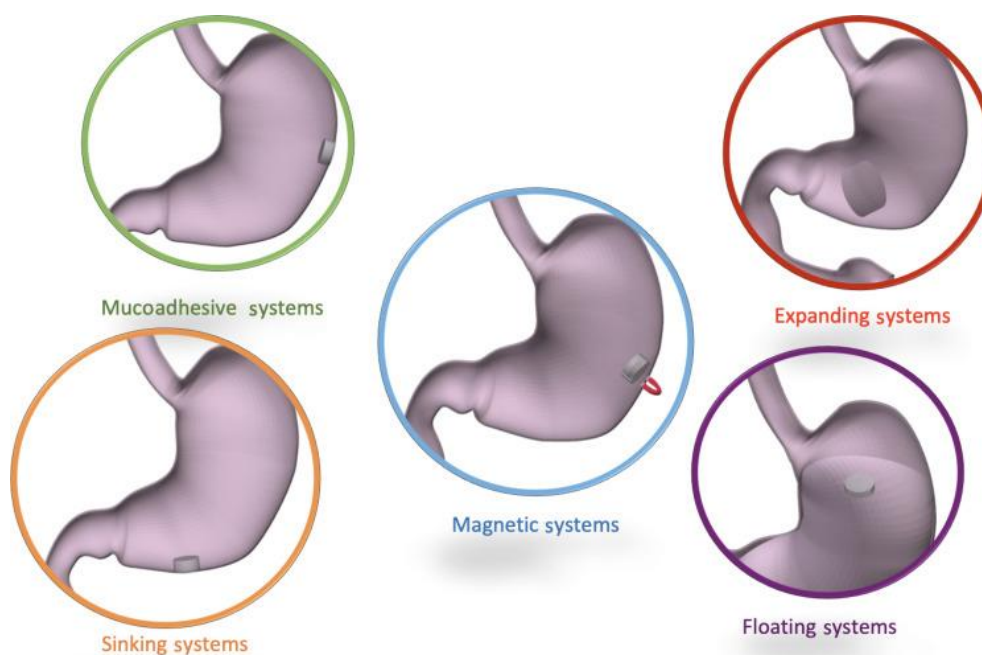


Рис. 1.8. Гастроретентивні системи (мукоадгезивна, потопаюча, магнітна, система, що розширюється, флотуюча (плаваюча) [джерело: 34]

Незважаючи на те, що було вивчено велику кількість гастроретентивних форм, прогрес у клінічному розрізі незначний. Найбільш часто використовуваними моделями є плаваючі («флотуючі») лікарські форми (таблетки, капсули, рис. 1.9), шлункові системи, що розширюються, мукоадгезивні та високоцільні препарати.

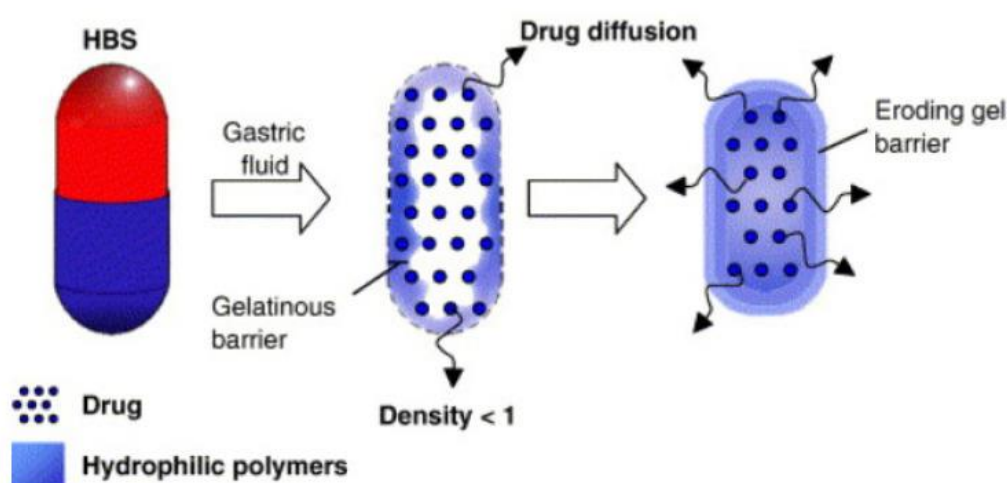


Рис. 1.9. Гідродинамічно збалансована система – структура плаваючої капсули [джерело: 24]

Прикладом гідродинамічно збалансованої системи-капсули є Madopar®HBS, що містить комбінацію леводопи та бенсеразиду. Леводопа поєднується з периферичним інгібітором декарбоксилази бенсеразидом для запобігання передчасному декарбоксилюванню. Леводопа майже повністю всмоктується зі ШКТ, переважно з верхнього відділу тонкої кишки. Біологічний період напіврозпаду становить 1 год. Вироблений препарат, що містить леводопу і бенсеразид, дозволяє значно сповільнити вивільнення лікарської речовини, при цьому забезпечує її рівномірну добову концентрацію. Подовження часу перебування в шлунку досягається, оскільки повільно розчинний препарат має нижчу щільність, ніж хімус. Тому цей препарат може плавати на поверхні шлункового вмісту і лише після повного розчинення лікарської речовини виводиться із шлунку. Гідроксипропілцелюлоза у цій рецептурі використовується як гелеутворюючий полімер, а гідрогенізована рослинна олія – як жировий ексципієнт низької щільності.

Існують і інші стратегії створення «плаваючих» структур.

Розширювані гастроретентивні системи – це системи доставки ліків, які можуть змінювати свою форму при контакті з вмістом шлунку (рис. 1.10, 1.11).

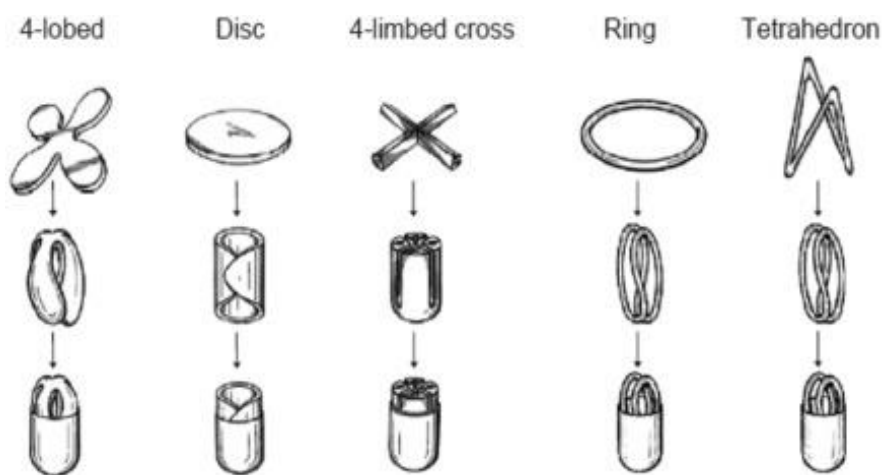


Рис. 1.10. Різні геометричні форми розкладних систем [джерело: 28]

Як правило, ці системи містяться в твердих желатинових капсулах, оскільки вони досить маленькі для перорального введення. Коли оболонка капсули розчиняється в травній рідині, платформа, що розширюється,

занурюється у вміст шлунку, що призводить до розгортання систем, які перевищують розмір гастродуоденального сфінктеру шлунку. Система повинна мати можливість зберігати розгорнуту форму протягом необхідного періоду, щоб утримуватися в шлунку. Після певного періоду системи повинні бути біологічно розкладені в середовищі і можуть бути повністю виведені зі шлунку. Недоліком таких систем є вплив на моторику шлунку при тривалому застосуванні. Крім того, такі системи є одними з найбільш складних для виробництва.

Набухаючі гастроретентивні системи (рис. 1.11) можуть бути отримані шляхом вмісту гідрофільних або гідрогелеутворюючих полімерів у лікарській формі. Системи повинні бути здатні протистояти моториці шлунку. Гідрофільні полімери, що використовуються для формування систем, що набухають, повинні бути здатними поглинати воду і набухати, значно розширюючи свій розмір до тривимірної мережі при контакті з шлунковим вмістом. Полімери, які були використані для приготування систем, що набухають, включають хітозан, гідроксипропілметилцелюлозу, глікольхітозан, полівініловий спирт тощо. Прикладами систем, що набухають, є гідрогелі. Недоліками таких систем є затримка у кишківнику, залежність розміру від наповнення шлунку.

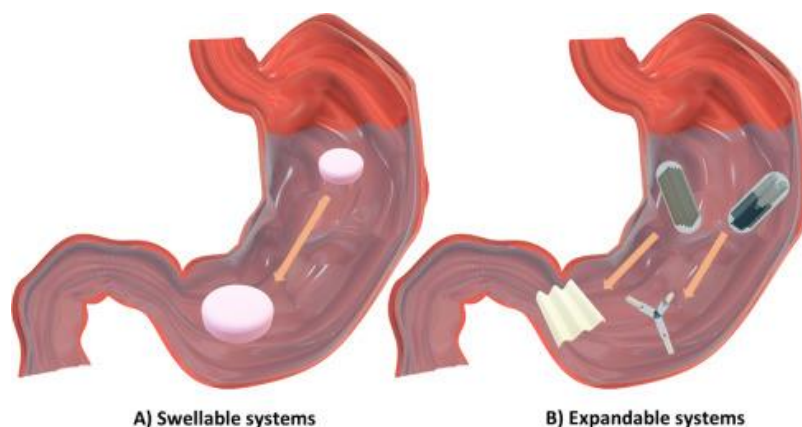


Рис. 1.11. Системи що набухають (А) та розширюються (В) [джерело: 4]

Біоадгезивні або мукоадгезивні гастроретентивні системи (рис. 1.12) використовуються для стабілізації доставки ліків *in vivo*, щоб збільшити всмоктування ліків у певному місці. Деякі з мукоадгезивних полімерів

використовуються для розробки біоадгезивних або мукоадгезивних систем доставки ліків для полегшення мукоадгезії до епітеліальних оболонок шлунка. Матеріали, що використовуються для досягнення біоадгезії: полісукральфат, акрилова кислота, холестирамін, полімолочні кислоти, НРМС, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, натрій альгінат, хітозан, декстрин, лектин, трагакант тощо. Адгезія зменшується через перистальтичні рухи шлунку, що призводить до зменшення часу утримування.

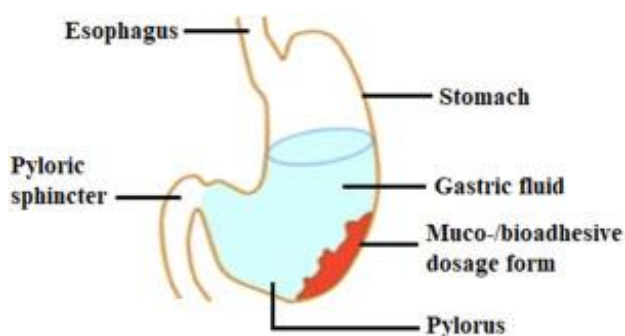


Рис. 1.12. Гастроретенція муко- або біоадгезивних ТС [джерело: 28]

Високощільні препарати (системи, що тонуть) (рис. 1.13) мають щільність більшу, ніж типовий вміст шлунку та достатньо невеликі розміри для того, щоб утримуватися в складках тіла шлунку поблизу пілоричного відділу. Ці засоби передбачають нанесення препарату на важке ядро або поєднання його з інертними речовинами, такими як порошок заліза, сульфат барію, оксиди цинку та титану. З їх допомогою можна збільшити щільність до 1,5–2,4 г/см³.

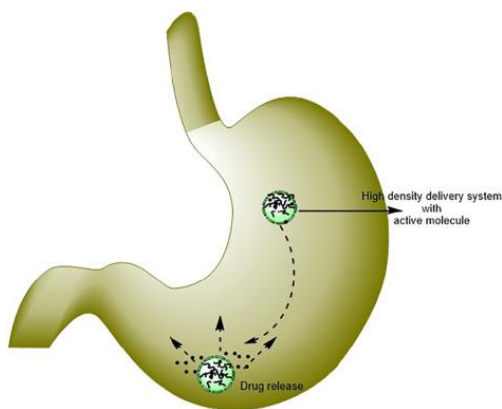


Рис. 1.13. Схематичне представлення механізмів гастроретенції флотуючих систем доставки ліків високої щільності [джерело: 28]

Магнітні гастроретентивні системи (рис. 1.14) спираються на тяжіння між двома магнітами. Один з цих магнітів міститься в системах доставки ліків разом з активною сполукою та допоміжними речовинами, а інший є зовнішнім магнітом, який прикладається до області шлунка, щоб утримувати лікарську форму в шлунку. У дослідженнях такі системи демонстрували здатність збільшувати час перебування ліків у шлунку. Успіх цієї системи залежить від інтенсивності магнітної сили тяжіння між двома магнітами та точності застосування зовнішнього магніту. Складність розміщення зовнішнього магніту в певному місці протягом тривалого періоду робить цю систему непридатною для реального клінічного використання на даний час.

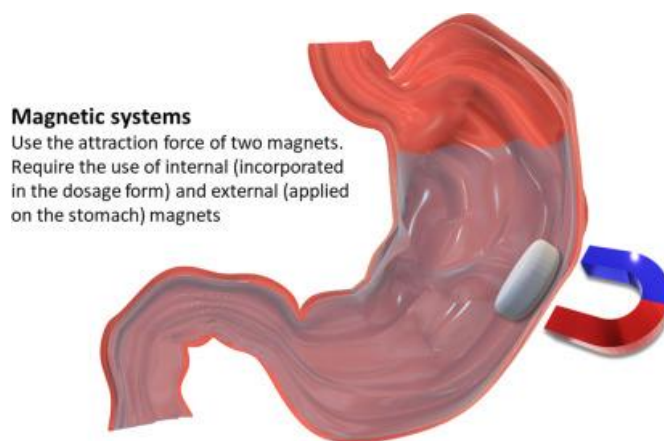


Рис. 1.14. Магнітні гастроретентивні системи [джерело: 28]

Доставлення ліків до тонкого кишківника здійснюється за допомогою гастроретентивних систем, рН-залежної та мукоадгезивної стратегії. В якості рН-чутливі носіїв для досягнення контрольованого вивільнення в кишечнику використовуються гідрогелі, наночастинки, мікросфери, міні-таблетки тощо.

Цікавою лікарською формою, що досліджується для доставки ліків до кишківника, є *кишковий пластир* (рис. 1.15), застосування якого підвищує біодоступність, зменшує розпад ліків у ШКТ та дозволяє уникнути болючих ін'єкцій протипухлинних препаратів при хіміотерапії. Кишкові пластирі зазвичай мають міліметрові розміри та можуть складатися з 2, 3 або 4 шарів.

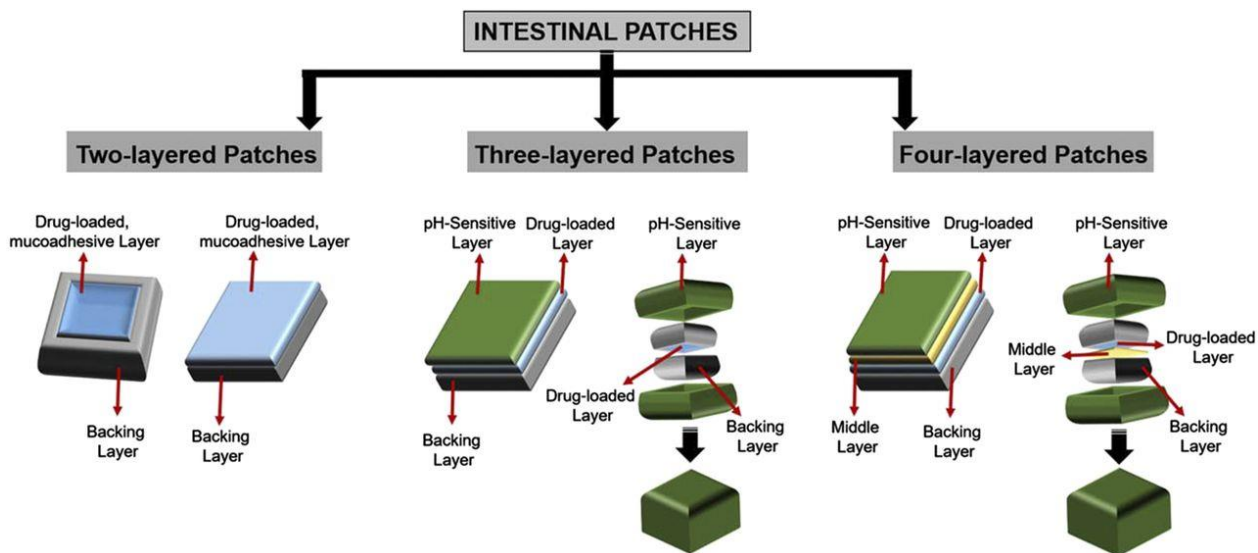


Рис. 1.15. Види кишкових пластирів [джерело: 25]

Двошарові кишкові пластирі складаються з заднього шару та мукоадгезивного шару, наповненого препаратом. Підкладковий шар зазвичай складається з гідрофобних полімерів, таких як ацетат целюлози та його похідні, він підтримує односпрямоване вивільнення препарату до слизової оболонки кишечника. Мукоадгезивний шар зазвичай складається з мукоадгезивних полімерів, таких як похідні хітозану, альгінати, гідроксипропілцелюлоза. Метою мукоадгезивного шару є забезпечення міцного прикріплення до слизової оболонки кишечника.

До тришарових кишкових пластирів (рис. 1.16) введено додатковий рН-чутливий шар для захисту лікарського шару від кислого рН шлунка, тоді як чотиришаровий кишковий пластир складається з двох окремих шарів для препарату та мукоадгезивних полімерів.

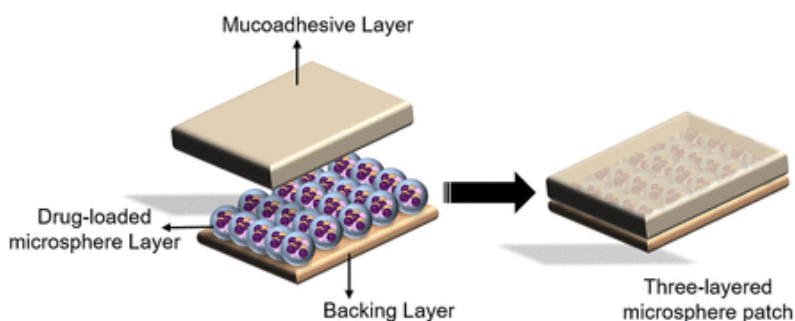


Рис. 1.16. Тришаровий кишковий пластир [джерело: 25]

Кишкові пластирі з заднім шаром і мукоадгезивним шаром, наповненим ліками, можуть бути вміщені в чутливі до рН капсули, щоб захистити їх від кислотних умов і ферментативної деградації в шлунку. У кишечнику вони прикріплюються до слизової оболонки завдяки наявності мукоадгезивного полімерного шару та забезпечують односпрямований потік завантажених молекул ліків до епітелію кишечника для адсорбції, що призводить до кращої біодоступності препарату в організмі.

Гідрогелевий пластр із закритим покриттям складається з двох частин: резервуара для ліків на основі полімеру та чутливого до рН гідрогелевого затвора. За відповідних умов рН гідрогелевий затвор набухає, щоб відкрити матрицю лікарського засобу для доставки у відповідне положення. Механізм дії кишкового пластри зображений на рис. 1.17.

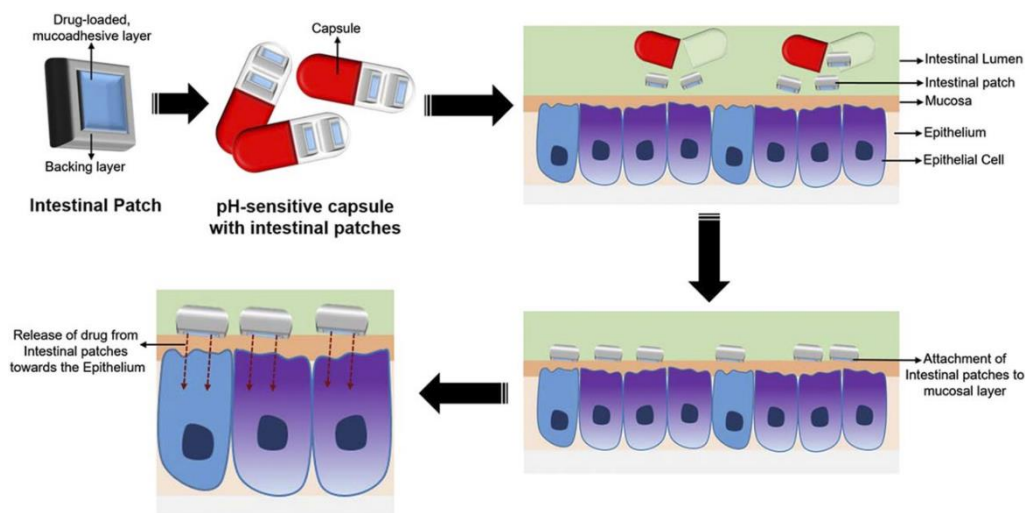


Рис. 1.17. Робота кишкового пластри та рН-чутливого гідрогелевого пластри з закритим покриттям [джерело: 25]

Доставка ліків, орієнтована на товсту кишку, є часто використовуваним підходом для лікування місцевих захворювань товстої кишки. Таке доставлення може допомогти у досягненні швидкої дії, зменшити дозування препарату та мінімізувати шкідливі побічні ефекти. Для доставлення ліків в товстий кишківник використовують такі стратегії як використання

проліків, підхід ферментної відповіді, ROS-чутливий підхід, рН-залежний підхід тощо.

Використання проліків зазвичай базується на отриманні проліків шляхом ковалентного зв'язування фрагмента ліків з іншою хімічною речовиною. Проліки розроблені таким чином, щоб ледве всмоктуватися та гідролізуватися у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, але вивільняти активний препарат в товстій кишці завдяки ферментативному або рН-гідролізу.

Підхід ферментної відповіді базується на створенні полімерних систем з використанням розкладних полімерів, чутливих до специфічних ферментів товстої кишки. Таку стратегію використовують також у проліках.

ROS-чутливий підхід базується на пригніченні запальних явищ шляхом функціоналізованих наночастинок.

рН-залежний підхід базується на більш високих значеннях рН у товстій кишці, ніж у інших відділах ШКТ.

Системи, залежні від мікробіоти, залучають до свого складу мікрочастинки клітинної стінки дріжджів (наприклад, HA/PEI-RH NYP для лікування виразкового коліту, навантажена реїном). Клітинна стінка дріжджів захищає мікрочастинки від агресивного шлункового середовища і може бути розкладена β -глюканазою, що виробляється мікробіотою в товстій кишці, сприяючи вивільненню ліків.

Завдяки прогресу технології виробництва препаратів і глибокому розумінню патофізіології захворювання дослідники успішно досягли цілеспрямованого застосування пероральних ТС при різноманітних захворюваннях, таких як системне запалення, пухлини, захворювання мозку, серцево-судинні захворювання, захворювання, пов'язані з ожирінням, і артрит (рис. 1.18).

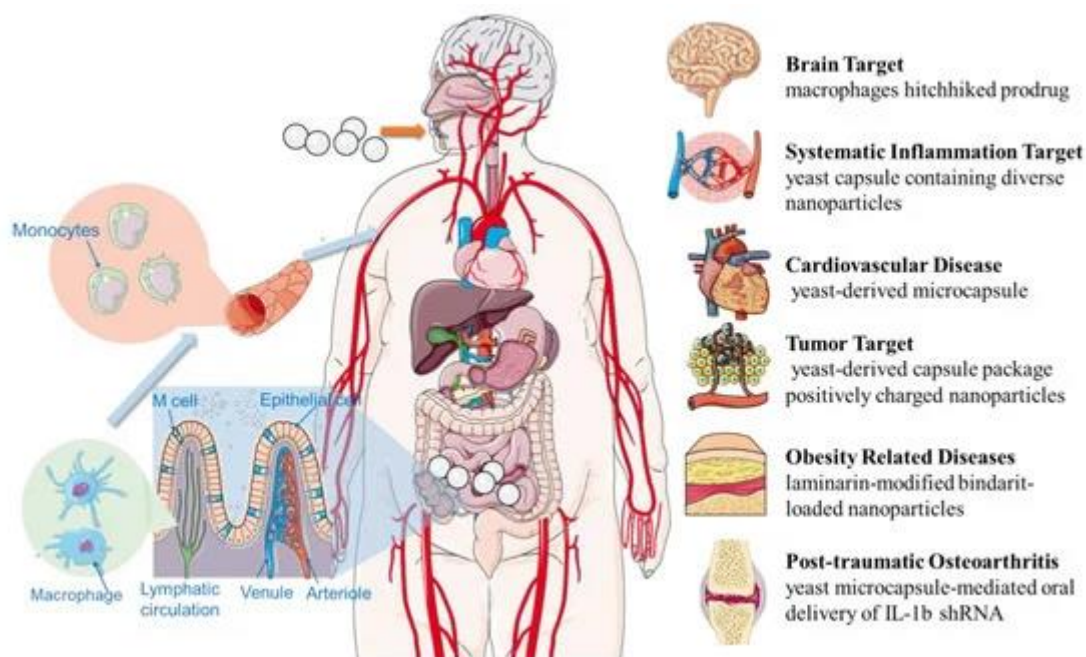


Рис. 1.18. Націлювання систем доставки на нешлунково-кишкові захворювання після перорального введення [джерело: 6]

Сучасні трансдермальні системи

Трансдермальні терапевтичні системи призначені для доставки АФІ через шкіру для досягнення системного ефекту. Такі препарати часто призначені для забезпечення тривалого надходження засобу до організму. Сьогодні розроблені або розробляються трансдермальні засоби, які забезпечують так зване «регіональне» доставлення при нанесенні. Наприклад, доставлення АФІ до ураженого суглобу з м'якої лікарської форми (мазі, гелю) або трансдермального пластиру.

Трансдермальна доставка має багато переваг і дозволяє обійти обмеження, пов'язані зі стабільністю препарату у ШКТ та його метаболізмом (у шкірі метаболізується приблизно 20% нітрогліцерину, у печінці – 90%). Трансдермальний шлях зручний для пацієнта і часто добре переноситься, дозволяє уникнути побічних ефектів, пов'язаних з подразненням ШКТ тощо. Пацієнти можуть застосовувати трансдермальні засоби самостійно, відсутня загроза пошкодження шкіри та інфікування. Зазвичай трансдермальний шлях

потребує меншої дози ліків, ніж пероральний, через меншу дифузійну довжину, необхідну для досягнення судинної мережі. У той же час, не всі препарати здатні проникати через роговий шар шкіри. Також за допомогою пластирів розумного розміру можна вводити лише доволі невеликі дози препаратів (10-20 мг), але великі дози можливо ввести за допомогою, наприклад, систем з мікроголками.

Вивільнення терапевтичного агенту із ТТС і його транспортування до системного кровотоку – багатоступінчастий процес (рис. 1.19). Принцип дії ТТС полягає в транспорті АФІ через шкіру завдяки пасивній дифузії, у результаті якої за рахунок зміни градієнта концентрації, АФІ дифундує з матриці або резервуару і проникає в організм людини.

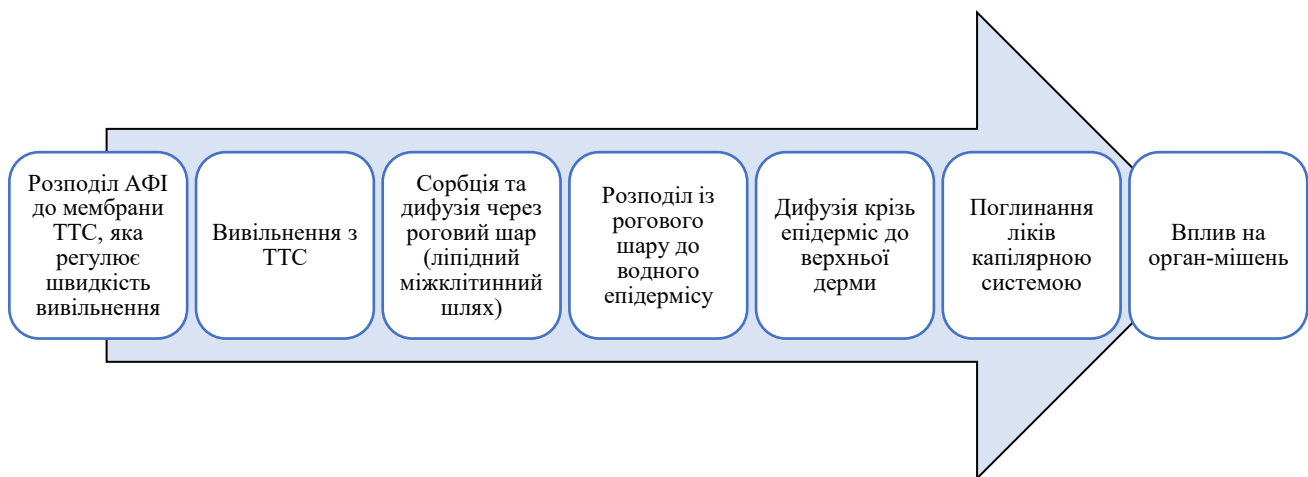


Рис. 1.19. Схема транспорту лікарських речовин із ТТС [джерело: власна розробка]

Системна трансдермальна доставка вимагає від ліків здатності проникати крізь ліпіди рогового шару (міжклітинний шлях) та розподілятися в гідрофільному середовищі живого епідермісу та дерми. У шкірі лікарський препарат створює певне депо, з якого буде всмоктуватися після видалення пластиру.

Наносити трансдермальний засіб слід на місце, зазначене в інструкції, тому що проникність різних ділянок тіла може сильно відрізнятися через різну товщину рогового шару, придатків шкіри, площі поверхні кореоцитів, вмісту

ліпідів, кровопостачання. Доза для пластирів часто визначається їх розмірами, для мазей та гелів – кількістю (вагою) лікарської форми.

Регіональні трансдермальні засоби всмоктуються крізь шкіру та повз дермальні капіляри проходять до нейронів або запалених суглобів під областю застосування. Певна частина препарату може потрапити до капілярів, але вона зазвичай не має системного впливу та не знижує ефективності ЛЗ (рис. 1.20).

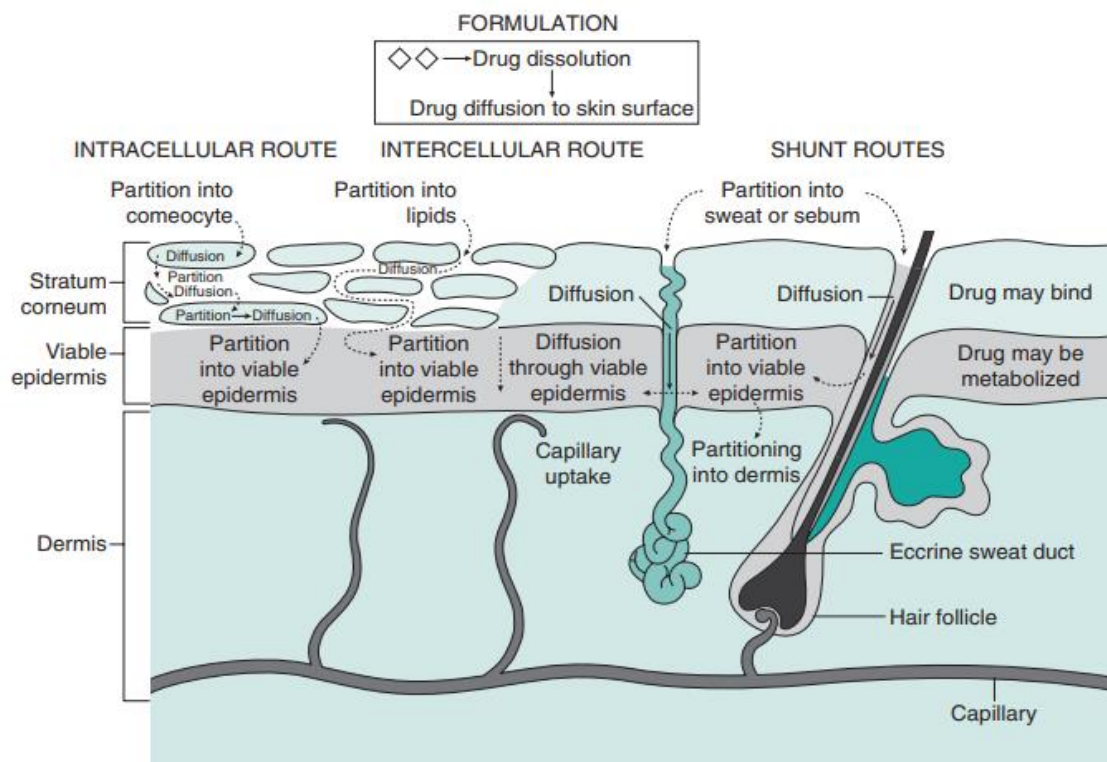


Рис. 1.20. Транспорт лікарських речовин із ТТС [джерело: 9]

На етапі *розподілу* препарат потрапляє до судинної мережі. Дерма та підшкірна клітковина насичена судинами. Потік крові до дерми становить в середньому до 2-2,5 мл/хв на 100 г тканини.

Головним завданням у розробці трансдермальних засобів є забезпечення належного вивільнення препарату. Це може бути швидке вивільнення препарату для регіонального доставлення або тривале і повільне для 7-денного пластиру.

На сьогодні порівняно невелика кількість ліків застосовується для трансдермальної доставки. Так, у вигляді трансдермальних пластирів застосовується менше 25 АФІ. Це пов'язано з необхідністю подолання шкірного

бар'єру перед тим, як речовини потраплять до кровотоку. Успішне проникнення речовин зумовлюється їх коефіцієнтом розподілу (1-3), молекулярною масою (менше 500 Дальтон) та ефективністю препарату. Важливою є розчинність препарату у воді (бажана більше 1 мг/мл при дозі менше 1 мг/добу), спорідненості як до ліпофільної, так і до гідрофільної фази, низька температура плавлення. Якщо брати біологічні властивості АФІ, то препарат повинен бути ефективним при дозі менше 50 мг на день (краще менше 10 мг на день), мати короткий період напіврозпаду і не викликати подразнення та алергії, не повинен необоротно зв'язуватися в підшкірній клітковині тощо. Більшість схвалених для включення до ТТС лікарських речовин на сьогодні представлені ліпофільними препаратами з Мм менше 450 Дальтон, та доза яких не перевищує 1 мг.

Відповідно до особливостей вивільнення АФІ з ТТС, сьогодні можуть виділяти такі покоління трансдермальних терапевтичних систем:

1 покоління – дифузія відбувається за градієнтом концентрації, іноді використовуються підсилювачі проникнення (енхансери);

2 покоління – дифузія стимулюється фізичними методами (електрофорез, іонофорез, сонофорез тощо);

3 покоління – проникнення підсилюється за допомогою таких методів, як мікродермабразія, теплова абляція, мікроголки.

Для кожного покоління ТТС важливим є підбір рецептури. Часто забезпечення належного доставлення ліків пов'язане із підвищенням проникності шкіри для необхідного рівня поглинання. Існує два шляхи підвищення проникності шкіри – хімічний та фізичний.

Хімічне підвищення проникності досягається шляхом додавання невеликих молекул розчинників, жирних кислот та їх ефірів та компонентів, які підвищують плинність міжклітинних ліпідів (рис. 1.21). Нерідко у трансдермальних продуктах для покращення проникнення застосовують низькомолекулярні спирти. Спирти можуть проникати до шкіри, створюючи «резервуар», у який потім можуть розподілятися ліки. Крім того, спирти є добрими розчинниками для багатьох ліків і при цьому швидко випаровуються з поверхні шкіри.

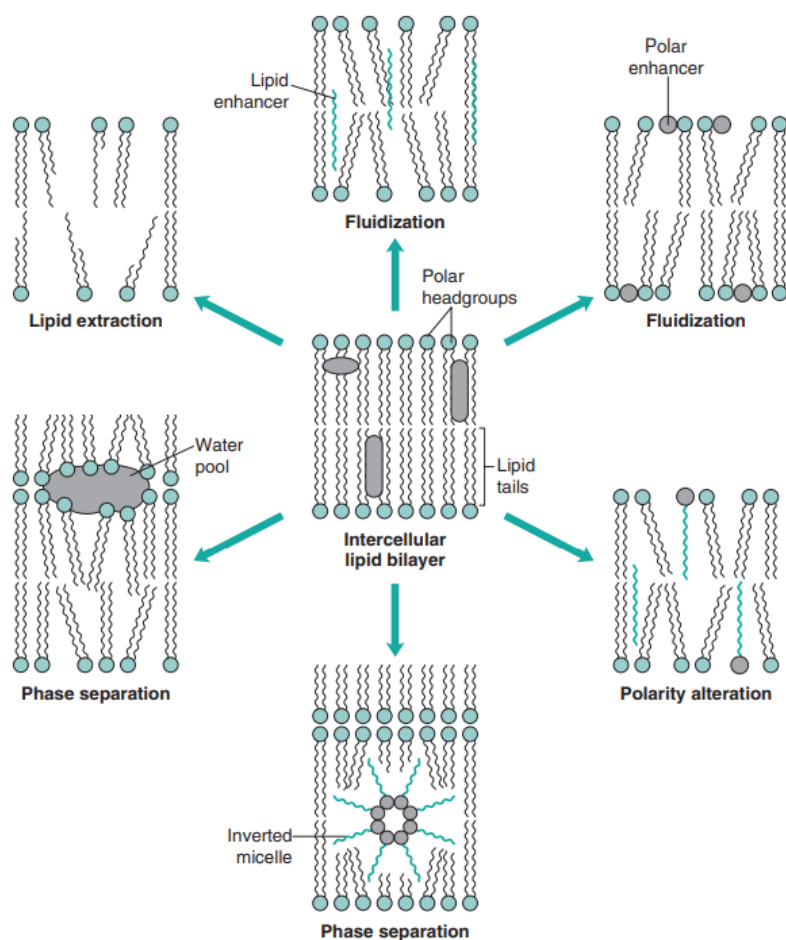


Рис. 1.21. Потенційні механізми дії підсилювачів проникнення, що діють на міжклітинні ліпіди рогового шару [джерело: 9]

В ідеалі підсилювачі проникнення повинні бути фармакологічно інертними, не токсичними, не подразнювати, модифікувати шкірний бар'єр оборотним чином, бути сумісними з ліками та допоміжними речовинами, прийнятними для пацієнтів (гарне «відчуття» шкіри, без запаху, кольору тощо). Як приклад, ібупрофен погано розчиняється у воді (1 мг/мл), але добре (10 мг/л) у системі етанол-вода 20:80. Якщо гель ібупрофену втирати у шкіру, то спочатку ібупрофен буде розчинений у гелі, але у міру випаровування спирту вміст води у препараті буде відносно збільшуватися, що призведе до збільшення доставлення до тканин.

Хімічні підсилювачі проникнення використовуються для збільшення дифузії малих молекул, але вони не дуже ефективні у посиленні проникнення великих молекул, таких як пептиди та білки, а також можуть викликати подразнення шкіри.

Також для покращення проникнення лікарські речовини можуть бути модифіковані з створенням *проліків*. Гідрофобні препарати можуть бути пегільовані для підвищення розчинності у воді. Ферменти, присутні в шкірі, розщеплюють проліки з утворенням відповідних (вихідних) ліків.

До *фізичних підсилювачів проникнення* відносять мікроголки, тепло, термічну абляцію, іонофорез та ультразвук.

Нагрівання (тепло). Окремий відсік у ЛФ містить запатентовану порошкову суміш, яка реагує з киснем повітря з виділенням тепла. Реалізовано у лікарській формі Synera (Лідокаїн/тетракаїн контрольований пластир із доставкою ліків із підтримкою тепла)

Термоабляція – нагрівання поверхні шкіри, внаслідок чого в роговому шарі відбувається мікронна перфорація. Нагрівання триває мілісекунди, завдяки цьому процедура безболісна. Таким чином можуть бути доставлені паратгормон, альфа-інтерферон, антиген гепатиту В, еритропоєтин та деякі інші речовини.

Мікроголки – це порожнисті або суцільні голкоподібні утворення, достатньо довгі, щоб проникнути крізь роговий шар шкіри і створити канал для доставлення ліків, але достатньо малі для того, щоб процедура була безболісною. На сьогодні розроблена велика кількість мікроголок різного складу та структури. За допомогою мікроголок можна доставити паратиреоїдний гормон, інсулін, імуноглобулін G, гормон росту, вакцини проти грипу та гепатиту В.

Іонофорез – це переміщення молекул препарату до шкіри за допомогою дії безперервного електричного струму. Так можуть бути доставлені фентаніл, лідокаїн, золмітриптан, паратиреоїдний гормон, інсулін та деякі інші речовини.

Електростимуляція – це використання коротких електричних імпульсів високої напруги для створення тимчасових пороподібних пошкоджень у роговому шарі для проникнення лікарських речовин.

Сонофорез – це метод доставлення за допомогою ультразвуку. Ультразвук створює кавітаційні бульбашки, що порушує структуру рогового шару. Таким чином можуть бути доставлені інтерферон гама, інсулін, гепарин, еритропоєтин.

Дослідження показує, що фізичні методи дозволяють краще підвищити проникність, ніж хімічні, та можуть дозволити проникнення великих, заряджених препаратів (пептиди, білки, олігонуклеотиди).

Оклюзія також збільшує доставлення більшості ліків. Покриття шкіри непроникним бар'єром перешкоджає трансепідермальній втраті води, що призводить до зволоження шкіри. Набухання кератиноцитів мембрани послаблює ліпідний шар між клітинами, значно підвищуючи абсорбцію ліків. Сьогодні усі трансдермальні пластирі виготовлені з оклюзійною підкладкою, яка запобігає втраті води через шкіру під ним, що призводить до гідратації та набряку рогового шару і сприяє доставленню ліків.

Основною лікарською формою, в якій представлені на фармацевтичному ринку трансдермальні терапевтичні системи, є ***трансдермальні пластирі***. Також для трансдермального введення зазвичай використовують такі лікарські форми, як трансдермальні мазі та гелі. Як перспективні форми трансдермальної доставки розглядаються трансдермальні піни, лініменти, плівки тощо.

Пластирі трансдермальні (трансдермальні терапевтичні системи) – гнучкі фармацевтичні препарати різного розміру, що містять одну або більше діючих речовин. Вони призначені для нанесення на неушкоджену шкіру з метою доставки діючої речовини (діючих речовин) до системного кровообігу після проходження крізь шкірний бар'єр. Пластир трансдермальний, нанесений на висушену, чисту та неушкоджену шкіру, має щільно прилипати до шкіри за допомогою легкого натискання руки або пальців і може відшаровуватися, не викликаючи помітного ушкодження шкіри або відділення препарату від зовнішнього покривного шару.

Основними перевагами використання трансдермальних пластирів є сталість дозування та прийнятність для тривалого лікування, можливість уникнути впливу проходження через ШКТ та метаболізму першого

проходження, менш інвазивний спосіб введення (без пошкодження шкіри) та можливість видалити пластир з поверхні шкіри у будь-який момент.

Основні недоліки – неприйнятність для ряду речовин та дозувань, можливість подразнення шкіри, непостійне всмоктування тощо.

Розроблені наступні категорії трансдермальних пластирів:

- ✓ системи на основі напівпроникних мембран («Трансдерм-нітро-ТТС»);
- ✓ системи на основі адгезивів, які насичені АФІ («Франдол»);
- ✓ системи на основі полімерних некогезійних матриць, які забезпечують задану швидкість дифузії і коригують вивільнення АФІ за рахунок створення в резервуарі градієнта їх концентрації («Нітро-Дур»);

- ✓ полідисперсні системи, в яких мікрорезервуари дисперговані у ліпофільному полімері («Нітродиск») та інші.

В основному трансдермальний пластир має 3, 4 або 5 шарів (рис. 1.22): непроникна верхня мембрана backing, проникний шар з лікарською речовиною (drug) matrix / reservoir, мікропориста мембрана membrane, адгезивний шар adhesive (контакт зі шкірою), захисний шар liner.

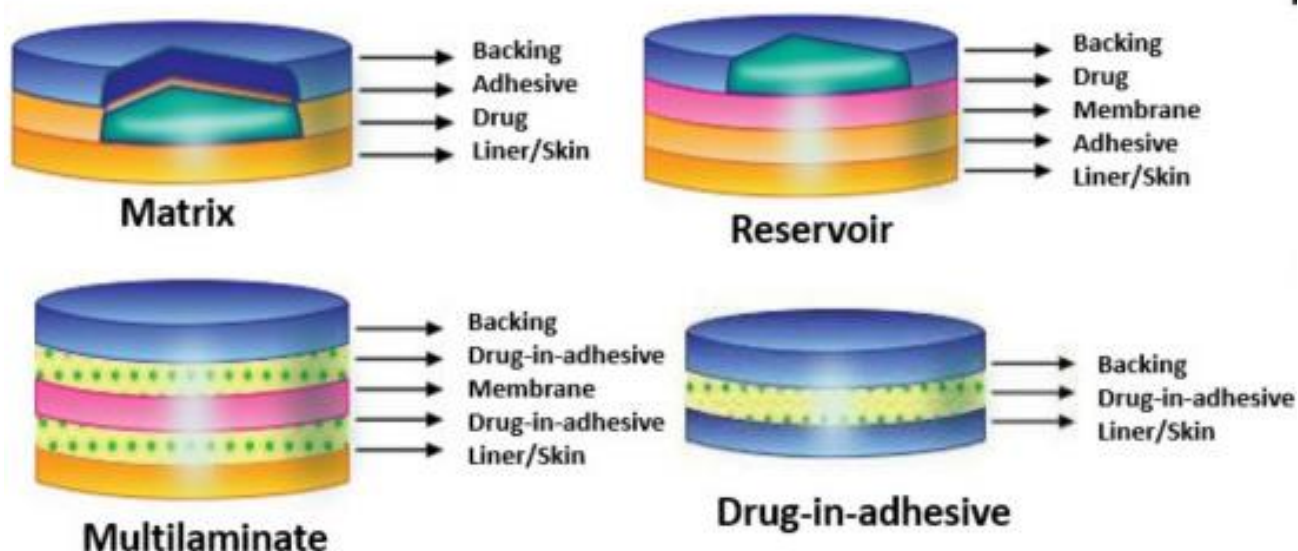


Рис. 1.22. Типи трансдермальних пластирів [джерело: 3]

Зовнішній покривний шар (підложка, підкладка, Backing) призначений для утримання препарату та захисту його від впливу зовнішнього середовища. Він виготовляється з еластомерів (поліолефінові масла, поліестер, поліетилен тощо), часто з додаванням алюмінієвої фольги і є непроникним для діючої речовини і, зазвичай, для води. У більшості покривний шар за розміром відповідає або перевищує розмір препарату. Зовнішній покривний шар пластиру утримує препарат, що містить діючу речовину (діючі речовини).

Основною ТТС (трансдермального пластиря) є насичений діючою речовиною шар, який призначений для вивільнення діючої речовини. Зазвичай цей шар виготовляється з різного типу полімерів: природніх (похідні целюлози, желатин, шелак, віск, смоли, хітозан та інші); синтетичних (полівініловий спирт, полівінілхлорид, поліетилен, поліпропілен, поліакрилати, поліаміди, сечовина, полівінілпіролідон, поліметилметакрилат тощо), а також синтетичних еластомерів (полібутадієн, ізобутилен, нітрил, акрилонітрил, неопрен, бутилкаучук тощо). Основа визначає тип ТТС і може бути виготовлена у вигляді одношарової або багатшарової твердої/м'якої матриці (склад і структура якої визначають характер дифузії діючої речовини у шкіру) або м'якого резервуару, одна сторона якого є *мембраною*, що контролює вивільнення та дифузію діючої речовини із препарату.

Адгезивні речовини (Adhesive) забезпечують приліпання трансдермального пластиря до шкіри та наносяться на усю мембрану або на частину зовнішнього покривного шару навколо препарату, якщо підложка перевищує за розмірами препарат (резервуар або матрицю, насичену діючою речовиною). Адгезивний шар може складатися із силікону, гуми полівінілацетату або поліізобутилену, залежно від бажаних властивостей адгезії до шкіри, а також може містити підсилювачі проникнення.

З боку поверхні вивільнення препарату пластр вкритий захисним шаром, який видаляють перед нанесенням на шкіру. *Захисний шар* призначається для захисту препарату під час зберігання та складається з листа пластикового або металізованого матеріалу, полімерної плівки. При видаленні захисного шару

адгезив та препарат (матриця або резервуар) не мають відокремлюватися або пошкоджуватися.

Резервуарні трансдермальні системи містять АФІ та допоміжні речовини у резервуарі для ліків і, зазвичай, містять шар адгезиву та мембрану, що контролює швидкість. Адгезивний шар може покривати усю поверхню вивільнення препарату (суцільна адгезія) або створювати периметр навколо зони вивільнення (периферійна адгезія).

У *матричній трансдермальній системі* препарат вводиться в адгезивний полімер, з якого ліки трансдермально дифундують до системного кровотоку. Кількість ліків, що транспортуються, є функцією площі ТТС, нанесеної на шкіру, і кількості ліків у матриці. Матричні системи здебільшого тонші, ніж резервуарні системи, і можуть забезпечити більший комфорт і косметичне застосування. Одним з їх недоліків є складність формування, особливо для адгезивних систем, оскільки адгезив містить ліки та регулює і їх доставку, і прилипання до шкіри.

Найбільш поширеним та найбільш простим типом трансдермальних пластирів є *drug-in-adhesive* («ліки в адгезиві»), представлений пластирами з ніотином, естрадіолом, нітрогліцерином. У такому пластирі ліки розчиняються або розподіляються в адгезивному шарі, який нанесений на підложку (зовнішній покривний шар, підкладка, Backing). Зазвичай збільшення добової дози забезпечується збільшення площі поверхні пластиру. Частіше за все такі пластири призначені для застосування протягом 1-7 днів з постійною швидкістю. На практиці для пластиру типу «ліки в адгезиві», концентрація препарату в пластирі падає, коли молекули переходять до шкіри. Таким чином, зменшення градієнта концентрації від пластиру до шкіри уповільнює доставку. Щоб нейтралізувати це явище, адгезивний шар можна зробити більш товстим і, отже, таким, що вміщує більше лікарського засобу, тому вивільнення певної кількості препарату буде менш помітним. Також до адгезиву можна додати добавки, щоб збільшити розчинність препарату або підвищити проникність шкіри.

Більш складні системи з обмеженням швидкості зазвичай містять лікарську речовину у резервуарі, вивільнення з якої контролюється через

напівпроникну мембрану. Складні системи можуть мати більш складну конфігурацію ніж представлені раніше.

При промисловому виробництві використовують різні методи виготовлення трансдермальних пластирів, такі як асиметричний мембранний метод, метод круглої тефлонової форми, методу ртутного субстрату, метод «ІРМ-мембрани», метод клейової плівки та інші. Виготовляють ТТС також з використанням проліпосом та мікроголок і методом 3D-друку.

На сьогодні в Державному Реєстрі лікарських засобів України як трансдермальні лікарські форми зазначені трансдермальні пластирі з диклофенаком, фентанілом, естрадіолом, а також спреї трансдермальні з естрадіолом.

Сучасний стан розвитку очних терапевтичних систем

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), понад 285 мільйонів людей у всьому світі страждають від захворювань очей, тому сьогодні доставлення ліків до структур ока є одним з найактуальніших питань сучасної офтальмології..

Введення речовин в око є одним з найскладніших шляхів для розробки ефективних та безпечних лікарських форм. Анатомія, фізіологія та біохімія ока роблять цей орган доволі непроникним для сторонніх речовин за рахунок очного захисного бар'єру. Основна проблема очних лікарських форм полягає у швидкому виведення звичайних очних крапель з ока, що призводить до значної втрати ліків. Об'єм слізної рідини в нормальних умовах надзвичайно маленький, тому коли об'єм рідини на поверхні ока перевищує $0,03 \text{ см}^3$, з ока витікає сльоза. З врахуванням того, що об'єм однієї краплі при введенні в око майже у два рази більший, частина введеного препарату видаляється з ока негайно, а залишок – через 7-10 хв. Лише невелика кількість препарату проникає в шар рогівки і досягає внутрішньої тканини ока. Це вимагає розробки способів введення та лікарських форм, які дозволять збільшити час контакту та біологічну доступність ЛР при введенні в кон'юнктивальний мішок.

Особливою проблемою є доставлення ліків у задній сегмент ока. А захворювання заднього сегмента ока безпосередньо впливають на зір та якість життя.

Очні краплі є найбільш широко використовуваними офтальмологічними засобами доставки ліків завдяки низькій вартості виробництва та простоті введення. Однак розчини мають дуже низьку очну біодоступність через значну втрату препарату при сльозотечі, морганні, системній елімінації та оновленні сльози. Для підтримки результативних концентрацій препарату необхідні часті введення, що призводить до низької прихильності пацієнта.

Для підвищення ефективності доставки ліків сьогодні пропонується доволі широкий діапазон способів та стратегій, у тому числі лікарські форми з використанням наноносіїв, пристроїв, контактних лінз.

Серед стратегій вирізняються такі, як збільшення часу перебування ліків у контакті з оком (збільшення густини тощо), підвищення проникнення ліків у тканин ока (модифікатори проникнення, проліки).

Одним із найбільш часто використовуваних методів збільшення часу контакту з поверхнею ока є використання в'язких речовин, таких як полівініловий спирт, гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, поліетиленгліколі та полівінілпіролідон. Також використовуються природні полімери: гіалуронова кислота, Veegum®, альгінати, ксантанова камедь, желатин, акація та трагакант. Гідрофільні полімери з високою молекулярною масою не дифундують через біологічні мембрани і утворюють тривимірні сітки у воді. Максимальне збільшення проникнення розчину у вигляді очних крапель через рогівку відбувається при в'язкості від 15 до 150 мПа. Гелі з подібною в'язкістю можна використовувати 1 раз на добу.

Офтальмологічні гелі поділяються на дві категорії: гелеві очні краплі та гелі *in situ*. Перші представляють собою в'язкі розчини і зазвичай використовуються для лікування синдрому «Сухого ока» як замінник сліз. Гелі *in situ* – це рідини, які наносяться у вигляді крапель на око і лише після введення зазнають переходу із золю в гель у кон'юнктивальному мішку після дії таких

зовнішніх чинників як рН, температура або іони. Крім того, гідрогелі застосовуються в інтравітреальних ін'єкціях або у формі контактних лінз.

Застосування очних *емульсії та мікроемульсії* покращує розчинність і біодоступність гідрофобних ліків, забезпечує тривале вивільнення та краще поглинання рогівкою, подовжує час перебування в прекоorneальній зоні. В офтальмології перевагу надають системам олія/вода через кращу переносимість і зниження подразнення очей завдяки зовнішній водній фазі.

Додавання підсилювачів проникності посилює абсорбцію АФІ рогівкою за рахунок зміни цілісності структури епітелію. Такі властивості мають деякі хелатні агенти, консерванти, пептиди, поверхнево-активні речовини та солі жовчних кислот. Однак через часті побічні ефекти та місцеву токсичність, їх використання обмежене.

Розробка проліків дозволяє отримати речовини, які краще проникають крізь рогівку шляхом модифікації структури АФІ у напрямку селективності та специфічності. Проліки розроблені на основі адреналіну, фенілефрину, тимололу і пілокарпіну. Наприклад, дипивефрин, складний діефір півалінової кислоти і адреналіну, має у 17 разів вищу проникність через рогівку, ніж адреналін. Отже, менша доза діпівефріна (0,1%), нанесена на очне яблуко, має терапевтичний ефект, аналогічний адреналіну (2%).

Введення циклодекстринів (до 15%) дозволяє збільшити розчинність гідрофобних сполук у воді без зміни їх структури. Циклодекстрини мають ліпофільні порожнини та гідрофільні гідроксильні групи, пов'язані із зовнішньою поверхнею їх молекули. Вони здатні утворювати комплекси включення, за допомогою яких ліпофільні препарати з поганою розчинністю у воді знаходяться всередині гідрофобної порожнини, де вони захищені, але не ковалентно зв'язані. Циклодекстрини застосовують завдяки своїм властивостям покращувати розчинність препарату, покращувати біодоступність і стабільність препарату, здатні маскувати подразнюючу дію препарату. Розроблені такі препарати з дексаметазоном, пілокарпіном тощо.

Останнім часом досягнуто успіхів у використанні наноносіїв у офтальмології. Ці системи дозволяють вводити широкий спектр активних інгредієнтів (включаючи макромолекули), забезпечуючи стабільні умови для лабільних сполук і кращий контроль надходження ліків, таким чином покращуючи біодоступність в очах. У цій групі існує широкий спектр компонентів, таких як полімерні наночастинки, наночастинки ліпідів, ліпосоми, ніосоми, дендримери, наносуспензії та інші. Наноносії модифіковані для адгезії на поверхні ока, забезпечують контрольоване вивільнення ліків і кращу доставку погано розчинних у воді ліків.

Внутрішньоочні ТС (імпланти та вставки) спеціально розроблені для забезпечення локального контрольованого вивільнення ліків протягом тривалого періоду, а також покращення біодоступності ряду ліків. Ці засоби допомагають уникнути множинних внутрішньоочних ін'єкцій і пов'язаних з ними ускладнень. До *очних* вставок зазвичай відносять препарати, призначені для введення у кон'юнктивальний мішок, у той час як *імплантатами* частіше називають засоби, призначені для введення у інші відділи ока. Сьогодні існує декілька імплантованих пристроїв для доставки ліків в очі, особливо для лікування хронічних захворювань.

Очні вставки та імпланти можуть бути як розчинні, у т.ч. біорозкладні, так і небіорозкладні (нерозчинні).

Розчинні офтальмологічні вставки повністю розчиняються при застосуванні, не потребують видалення та забезпечують тривале вивільнення завдяки досягненню кінетики вивільнення близької до нульового порядку. За структурою вони частіше за все складаються з матриці, у якій гомогенно диспергована лікарська речовина, що включена чи не включена до гідрофобного шару. Офтальмологічні ТС, що повністю розчиняються, можуть бути отримані на основі натуральних (колаген) або синтетичних чи напівсинтетичних полімерів. Основними компонентами цього виду вставок є біорозчинні полімери, що піддаються гідролізу хімічних зв'язків і розчиненню. Полімолочна кислота (PLA), полігліколева кислота (PGA), PLGA та полікапролактони є найбільш

часто використовуваними полімерами для виготовлення біорозкладаних імплантатів. Вдалими біоерозійними матеріалами для офтальмологічного застосування також є поліортоестери і поліортокарбонати. До рецептури також можуть бути включені інші допоміжні речовини. Додавання аніонних ПАР пришвидшує ерозію вставки, катіонних – сповільнює.

Вивільнення діючих речовин з очних ТС, що розчиняються, відбувається у дві фази: перша відповідає проникненню слізної рідини у вставку, що викликає дифузію речовини й утворення шару гелю навколо вставки. Гелеутворення спричиняє другу фазу, що відповідає зменшенню швидкості вивільнення, яке продовжує контролюватися дифузією.

Незважаючи на зручність та меншу травматичність, більшість із цих пристроїв мають обмежений час дії і тому можуть потребувати частого введення. Крім того, весь матеріал і його метаболіти не повинні бути токсичними. Інші проблеми включають випадкову втрату пристрою та збільшення утворення сльози після розміщення в передньому сегменті ока, що підвищує ризик одномоментного вивільнення усього препарату.

Першою біорозкладною офтальмологічною терапевтичною системою була Ocusert® для лікування глаукоми. Ця очна терапевтична система доставляє невелику кількість пілокарпіну протягом одного тижня та складається з двох етилен-вінілацетатних сополімерних мембран, які забезпечують кінетику нульового порядку протягом 7 днів. Ocusert® було вилучено з ринку в 1998 році. Незважаючи на значний прогрес, 7 днів випуску препарату вважаються занадто короткими, щоб виправдати його вартість порівняно з очними краплями.

Єдиним біорозкладним пристроєм для кон'юнктиви на ринку є Lacrisert®, – невелика таблетка гідроксипропілцелюлози, що вміщується в нижній кон'юнктивальний звід та повільно розчиняється і створює штучну слізну плівку для лікування сухого ока. У той же час Lacrisert® може спричинити розмитість зору, що призведе до видалення пристрою у 8,7% пацієнтів.

Для тривалої доставки розроблені імплантати Surodex™ та Ozurdex®.

Surodex™ складається з PLGA, гідроксипропілметилцелюлози та дексаметазону. Імплантат вставляється в передню камеру ока для контролю післяопераційного запалення у пацієнтів з катарактою. Він забезпечує тривале вивільнення дексаметазону протягом 7-10 днів із покращеним протизапальним ефектом, який можна порівняти з місцевим застосуванням стероїдів.

Ozurdex® - це біосумісний інтравітреальний імплантат, який біологічно розкладається. Він був схвалений FDA в червні 2009 року для лікування макулярного набряку. Система NOVADUR® містить полімерну матрицю PLGA, яка повільно розкладається до молочної та гліколевої кислот, що забезпечує подовжене вивільнення дексаметазону до 6 місяців.

Нерозчинні офтальмологічні вставки поділяють на дифузійні системи; осмотичні системи та гідрофільні контактні лінзи. Основним недоліком нерозчинних вставок є необхідність видалення після їх використання.

Дифузійні офтальмологічні вставки містять центральний резервуар, у якому знаходяться ліки. Резервуар складається зі спеціальних напівпроникних або мікропористих мембран, завдяки чому лікарські речовини дифундують з певною швидкістю. Вивільнення контролюється слізною рідиною, що проникає через мембрану і сприяє досягненню необхідного внутрішнього тиску, який дозволяє керувати вивільненням речовин із резервуара. Резервуар може складатися з гліцерину, етиленгліколю, пропіленгліколю, води, суміші метилцелюлози з водою, натрію альгінату, полівінілпіролідону, поліоксіетиленстеарату, жирних кислот. Мікропористі мембрани можуть виготовлятися з полікарбонатів, полівінілхлоридів, поліамідів, полісульфонів, поліетерів, полівінілацетатів, поліуретану, акрилових смол, ефірів целюлози, крос-зшитих поліетиленоксиду, полівінілпіролідону, полівінілового спирту.

Вивільнення лікарських речовин дифузійних офтальмологічних систем описуються трьома фазами. Перша фаза відбувається до досягнення стану рівноваги між резервуаром та поверхнею ока і характеризується високою початковою швидкістю вивільнення. Після досягнення рівноваги настає друга фаза, під час якої ЛР вивільняється рівномірно, зі сталою швидкістю. У третій

фазі відбувається остаточне зменшення швидкості вивільнення за рахунок зниження концентрації діючих речовин.

Осмотичні офтальмологічні вставки складаються з центральної частини, оточеної периферійною. Центральна частина може складатися як із простого резервуара, так і з двох різних відділів. У першому випадку резервуар містить ліки, розподілені в полімерній матриці. Водопроникна матриця може бути виготовлена з кополімерів етиленвінілових етерів, пластифікованих полівінілхлоридів або поліамідів, поліізобутилену, поліетилену, крос-зв'язаного полівінілпіролідону, поліуретану. Резервуар поряд з лікарською речовиною містить розчинені допоміжні речовини для створення осмотичного тиску (натрію хлорид, кальцію сульфат, калію гідрофосфат, магнію хлорид або сульфат, кальцію лактат, магнію сукцинат, кислота винна, ацетамід, сорбітол, манітол, глюкоза). В іншому випадку ліки і речовини для створення осмотичного тиску уміщують у два різні відділення. Резервуар із лікарською речовиною оточений еластичною непроникною мембраною, а резервуар із допоміжними речовинами – напівпроникною мембраною. Периферійна частина осмотичних вставок містить плівку з нерозчинного напівпроникного полімеру на основі, наприклад, похідних ацетилцелюлози, етиленвінілацетату, поліестерів акрилової та метакрилової кислот, естерів полівінілалкілу, полістиролу. Характер вивільнення лікарських речовин з осмотичних вставок різний і залежить від їх будови.

Імпланти, що не піддаються біологічному розкладанню, дозволяють досягти тривалого вивільнення ліків, але їх недоліками є необхідність імплантувати та видаляти пристрої хірургічним шляхом, що підвищує вартість та знижує прихильність до лікування. Також вони можуть провокувати побічні ефекти.

Засоби, що не піддаються біологічному розкладанню, для лікування переднього сегменту ока представлені переважно паличкоподібними пристроями, які розміщуються у верхньому або нижньому кон'юнктивальному зводі для введення ліків некорнеальним шляхом всмоктування. Mydriaser® – це таблетка етилцелюлози, наповнена гідрохлоридом тропікамідю та фенілефрином для усунення мідріазу за дві години до операції. Іншим типом пристрою є OphthaCoil®,

спіральний дріт з нержавіючої сталі, який поміщається в нижній кон'юнктивальний мішок. Він може переносити ліки у внутрішньому просвіті (завантаженому в мікросфери чи нитки) або ззовні на підкладці SlipSkin®.

Для інтравітреального введення і лікування захворювань заднього сегмента ока виробляють імпланти у вигляді невеликих твердих тіл, які хірургічним шляхом імплантують або вводять у склоподібне тіло. В Європі наразі доступні комерційні імплантати, які забезпечують подовжене вивільнення флуоцинолону (Iluvien®), ганцикловіру (Vitrasert®), Retisert®.

Vitrasert® - внутрішньоочний імплантат ганцикловіру з контрольованим вивільненням для лікування цитомегаловірусного ретиніту, асоційованого з синдромом набутого імунodefіциту. Він складається з таблетки ганцикловіру 4,5 мг, оточеної PVA/EVA, яка повільно вивільняє препарат протягом тривалого періоду 5-8 місяців.

Retisert® схвалено для лікування хронічного увеїту, який вражає задній сегмент ока. Це перший на ринку силіконовий імплантат. Забезпечує тривале вивільнення флуоцинолону ацетоніду до 3 років. Імплантат ефективно контролює запалення, зменшує рецидиви увеїту та покращує гостроту зору. Супутніми побічними ефектами є катаракта.

Контактні лінзи – це тонкі полімерні вигнуті диски, які закривають рогівку. Контактні лінзи з медикаментозним навантаженням були розроблені для доставки в очі багатьох ліків, таких як β -блокатори, антигістамінні та протимікробні засоби. Вважається, що за наявності контактних лінз молекули препарату мають більший час перебування в слізній плівці після лінзи, що в кінцевому підсумку призводить до більшого потоку препарату через рогівку з меншим надходженням препарату в носо-слизову протоку. Використання контактних лінз як системи доставки лікарських речовин ускладнене через високий ризик контамінації і часті процедури промивання, що викликає втрату ліків. Перевагою контактних лінз є те, що це єдиний клас офтальмологічних лікарських форм, здатних корегувати рефракційні вади зору і забезпечувати поліпшення гостроти зору.

Для використання контактних лінз як системи доставки, потрібно певним чином модифікувати АФІ, щоб забезпечити контрольоване та тривале вивільнення. Часто застосовують включення полімерних наночастинок, мікроемульсій, міцел, ліпосом, дифузійних бар'єрів (наприклад, вітамін Е) тощо, або використовують складні методи навантаження, такі як молекулярний імпринтинг, плівки з лікарським завантаженням, полімерні системи з іонним лігандом або технологію надкритичних рідин. Важливими проблемами при розробці контактних лінз, навантажених АФІ, є збереження вмісту води, механічних властивостей, іонної проникності, прозорості, проникності кисню. Проблемами виробництва також є збереження стабільності препарату під час обробки чи виробництва, досягнення кінетики вивільнення нульового порядку тощо. У той же час контактні лінзи можуть бути порівняно легко навантажені АФІ у стерильних умовах з утворенням доступної офтальмологічної системи, зручної для пацієнта.

На сьогодні у світовій класифікації контактні лінзи поділяють на п'ять груп (рис. 1.23): жорсткі, напівжорсткі, еластомерні, м'які гідрофільні та біополімерні.



Рис. 1.23. Класифікація контактних лінз [джерело: власна розробка]

Можливість введення ліків у контактні лінзи залежить від того, чи є їх структура гідрофільною чи ні.

Гідрофільні контактні лінзи – когерентна система з ковалентно крос-зв'язаних гідрофільних або гідрофобних полімерів, структура яких дозволяє утримувати воду, водні розчини лікарських речовин або тверді компоненти. Полімерна сітка складається з повторюваних одиниць тих самих або різних мономерів, які утворюють довгі ланцюги. Ці ланцюги з'єднані внутрішніми містками або крос-лініями. Такі крос-лінійні системи не розчиняються, але можуть набухати, абсорбуючи воду. Гідрофільні контактні лінзи містять від 35 до 80% води. Вони не забезпечують доставку ліків тієї ж концентрації, яку забезпечують інші офтальмологічні системи. Вивільнення з таких систем спочатку дуже швидке, а потім відбувається за експоненційною кривою.

Контактні лінзи на основі гідрогелю забезпечують тривале вивільнення ліків та успішно зменшують вимивання ліків через виділення сльози. Біодоступність для контактних лінз може бути покращена до 50%. Препарати, що виділяються з контактних лінз, лишаються на поверхні ока довше, ніж введені як краплі. Завдяки цьому, гідрогелеві контактні лінзи перспективні для лікування хронічних очних захворювань – глаукоми, синдрому сухого ока. Зі збільшенням вмісту води гідрогелеві контактні лінзи пропускають більше кисню до рогівки ока, проте також вони стають занадто м'якими. Тому максимальний вміст води в гідрогелевих лінзах не перевищує 80%. Для силікон-гідрогелевих лінз пропускання кисню не пов'язане з вмістом води.

Сьогодні досліджуються такі стратегії використання контактних лінз, навантажених препаратом, як:

- контактні лінзи з лікарським покриттям (полімерні наночастинки, нанокомпозити, полімерні плівки);
- мікро- і наноструктурні системи з використанням мікро- та наноголок, мікрорідин, мікронасосів тощо;
- іонофоретичні системи;
- електрохімічні системи;

- вивільнення під впливом світла тощо.

Одним із сучасних різновидів очних ТС є *інтраокулярні лінзи* (рис. 1.24) – маленькі штучні пристрої, що встановлюються всередину ока, головною функцією яких є відновлення заломлюючої сили природного кришталика, видаленого під час операції з видалення катаракти. Інтраокулярні лінзи виготовляють із синтетичних та природних полімерів.

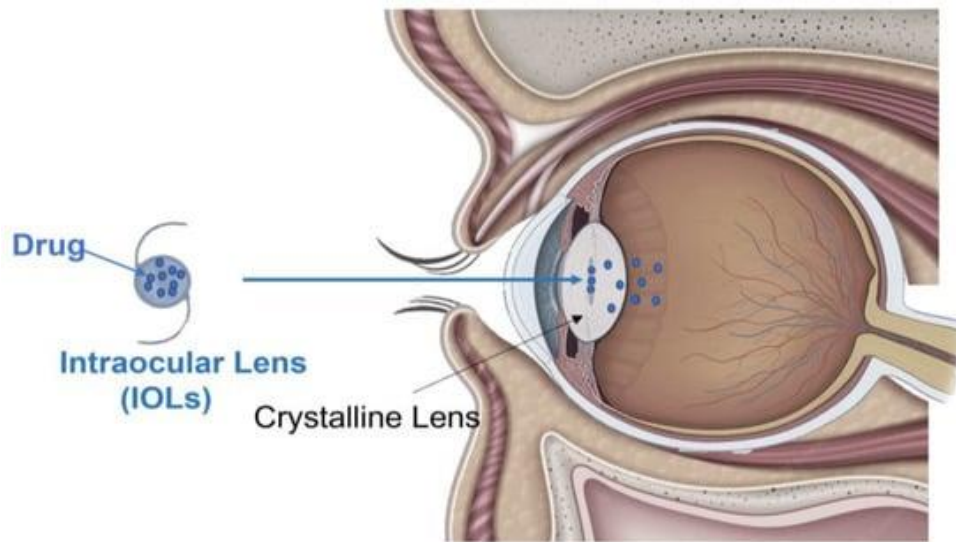


Рис. 1.24. Схематичне зображення інтраокулярної лінзи (ІОЛ), наповненої препаратом [джерело: 22]

ІОЛ з лікарським навантаженням – це крихітний синтетичний очний пристрій, що складається з акрилу та силікону. Завантаження ІОЛ лікарським препаратом може здійснюватися як методом змочування, так і прикріпленням резервуару. Після імплантації під час операції з видалення катаракти, він забезпечує тривале внутрішньоочне вивільнення ліків в кришталик методом дифузії. ІОЛ з лікарським навантаженням є перспективним засобом для лікування післяопераційних ускладнень катаракти.

Очною лікарською формою одноразового застосування, призначеною для закладання в кон'юнктивальний мішок, є *ламелі* - невеликі желатинові овальні диски діаметром 3 мм, які містять у складі желатинової маси різні лікарські речовини. Відповідно до швейцарської фармакопеї Х видання, для приготування ламелей лікарську речовину попередньо розчиняють у розчині желатину (або

змішують з ним у тонкодиспергованому стані), після чого розчин виливають у спеціальні горизонтальні сферичні форми де залишають до застигання. Форми попередньо змащують тонким шаром стерильного жиру або олії, щоб уникнути прилипання. Після повного застигання желатинової маси, форми обережно перевертають і ламелі сушать при температурі не вище 35°C протягом 12 год. Готові ламелі відокремлюють від форми та збирають у приймач, де їх очищають від жиру стерильним пензликом, змоченим ефіром. Зберігають готові ламелі в сухому, захищеному від світла місці. Ламелі готують у стерильних умовах з використанням високоочищених лікарських речовин, з дотриманням суворої асептики. Розглядається можливість стерилізації ламелей окисом етилену.

До очних вставок також відносять **очні плівки** – пластинки овальної форми середньої маси 0,015 г, які виготовляють з біорозчинного полімеру та лікарської речовини. В офтальмології очні лікарські плівки використовують з метою заміни частих інстиляцій очних крапель і пролонгування дії лікарських речовин шляхом подовження часу контакту плівки з поверхнею тканин.

Перевагами очних плівок є підвищення прихильності пацієнтів до лікування, порівняно більша стабільність ніж очні краплі, здатність до контрольованого вивільнення з постійною швидкістю, точне дозування та збереження введеної дози. У той же час, очним плівкам властиві такі недоліки, як дискомфорт від введення стороннього тіла в око, можливість випадкового «випадіння» плівки з ока (наприклад, під час сну).

Очні плівки закладають у кон'юнктивальний мішок, за 10-15 секунд вони змочуються слізною рідиною і стають еластичними. Через 20-30 хв плівка перетворюється на в'язкий згусток полімеру, приблизно через 90 хв полімерна основа повністю розчиняється у слизовій рідині, утворюючи рівномірний шар, який поступово вивільняє ліки і забезпечує пролонговану дію протягом доби.

Очні плівки виготовляють з біорозчинних полімерів. Як плівкоутворювач використовують поліакриламід або його сополімери з мономерами акрилового і вінілового ряду, спирт полівініловий, Na-карбоксиметилцелюлозу. Запропонована основа для очних плівок: 60 частин сополімера акриламід,

20 частин вінілпіролідону, 20 частин етилакрилату і 50 частин пластифікатора – поліетиленглікольсукцинату.

Новітньою лікарської формою є *міні-таблетки* розміром 2-4 мм з можливістю розміщення в оці. Після того, як міні-таблетки вміщені в око, препарат повільно вимивається з їх поверхні протягом певного періоду часу. Іншим механізмом вивільнення лікарських засобів з міні-таблеток є їх перетворення на місці введення в матрицю з гелевою сіткою. Очні міні-таблетки – вдосконалена форма доставки ліків, дозволяє збільшити час контакту рогівки за рахунок використання біoadгезійних полімерів. Крім того, вивільнення ліків можна контролювати заздалегідь. У вигляді очних міні-таблеток розроблені препарати гентаміцин, тимолол і ципрофлоксацин.

Завдання до заняття

Тестовий контроль

1. Яка з перелічених систем може бути віднесена до систем з фізичною модуляцією?
 - A. Вивільнює ліки за рахунок осмосу
 - B. Вивільнює ліки під впливом магнітного поля
 - C. Вивільнює ліки після хімічного руйнування
 - D. Вивільнює ліки при коливанні рівня глюкози
 - E. Вивільнює ліки через різницю концентрацій по різні боки мембрани

2. Трансдермальні терапевтичні системи призначені для:
 - A. Введення у кров'яне русло для досягнення системного ефекту
 - B. Введення у порожнини тіла для досягнення локального ефекту
 - C. Введення у порожнини тіла для досягнення системного ефекту
 - D. Доставки ЛР через шкіру для досягнення системного ефекту
 - E. Нанесення на поверхню ока для досягнення локального або системного ефекту

3. На які відділи ШКТ переважно спрямовується розробка терапевтичних систем?
- A. Печінка та підшлункова залоза
 - B. Ротова порожнина та стравохід
 - C. Стравохід та шлунок
 - D. Тонкий та товстий кишківник
 - E. Шлунок та тонкий кишківник
4. Яка стратегія є основою розробки гастроретентивних систем?
- A. Кислотостійкість
 - B. Підвищення в'язкості
 - C. Подовження перебування у тонкому кишківнику
 - D. Подовження перебування у шлунку
 - E. Покращення розчинності
5. Яка із запропонованих терапевтичних систем призначена для доставлення у тонкий кишківник?
- A. Вагінальний гель
 - B. Кишковий пластир
 - C. Ламель
 - D. Пластир трансдермальний
 - E. Флотуюча капсула
6. До якої групи терапевтичних систем відноситься гель протизапальний, якщо АФІ всмоктується крізь шкіру та повз капіляри потрапляє до місця запалення, не виявляючись у системному кровотоці?
- A. Внутрішньопорожнинна
 - B. Імплантаційна
 - C. Місцева локальної дії
 - D. Трансдермальна регіональна

Е. Трансдермальна системної дії

7. Який тип допоміжних речовин у трансдермальному пластирі забезпечують прилипання до шкіри:
- А.Адгезивні
 - В.Антиадгезивні
 - С.Дезінтегранти
 - Д.Зв'язувальні
 - Е.Плівкоутворювачі
8. Яка очна лікарська форма після введення піддається набряканню та розчиненню з подальшим утворенням рівномірної плівки на поверхні ока, яка вивільняє АФІ протягом доби?
- А.Внутрішньоочний імплант, що біодерградує
 - В.Інтраокулярна лінза
 - С.Очна емульсія
 - Д.Очна контактна лінза
 - Е. Очна плівка
9. Куди вводяться інтраокулярні контактні лінзи для лікування післяопераційних ускладнень катаракти?
- А.Будь-яка частина ока
 - В.Кон'юнктивальний мішок
 - С.Кришталик
 - Д.Рогівка
 - Е. Сітківка
10. Яка офтальмологічна терапевтична система складається з резервуарів з ліками та речовинами для створення осмотичного тиску у центральній частині та периферійної частини з напівпроникного полімеру:

- А. Дифузійна осмотична вставка
- В. Контактна лінза
- С. Ламель
- Д. Осмотична офтальмологічна вставка
- Е. Розчинна офтальмологічна вставка

Ситуаційне завдання

Ознайомтеся з фрагментами інструкцій препаратів для зовнішнього застосування у вигляді пластирів, присутніх на фармацевтичному ринку України, та заповніть наведену нижче таблицю. Зразок виконання завдання показаний у першому рядку таблиці на прикладі першого фрагменту інструкцій.

КУЧИКУ Ароматичний пластир

Номер державної реєстрації: відсутній

Склад: КУЧИКУ® Ароматичний пластир містить ефірні масла евкаліпта, м'яти і лаванди, які нанесені на самоклеючу тришарову адгезивну основу матриксного типу.

Властивості: Механізм дії КУЧИКУ® Ароматичний пластир обумовлений випаровуванням масел евкаліпта, м'яти і лаванди, які сприяють поліпшенню дихання і зменшенню дискомфорту при закладеності носа, особливо в нічний час. Інгредієнти, що входять до складу пластиру, контактують з капілярами носової порожнини і пригнічують прояви нежиті. Таким чином КУЧИКУ® Ароматичний пластир допомагає при закладеності носа.

ДАРФЕН АЙС ФІТ

Номер державної реєстрації: відсутній

Склад: L-Menthol

Властивості: чинить охолоджувальну та заспокійливу дію від усіх видів болю: ригідність м'язів шиї та плечей, біль у попереку, біль у спині, синці, розтягнення, біль у суглобах, біль та набряки внаслідок пошкодження, розтягнення зв'язок та при спортивних травмах.

АРГЕТТ пластир знеболюючий з лідокаїном 10 см x 14 см №5

Номер державної реєстрації: відсутній

Склад: лідокаїн 4%, ментол 1%; допоміжні інгредієнти: гліцинат алюмінію, гліцерин, каолін, метилпарабен, поліакрилова кислота, полісорбат 80, пропіленгліколь, пропілпарабен, повідон, поліакрилат натрію, винна кислота, діоксид титану, очищена вода.

Властивості: АРГЕТТ знеболюючий пластир з Лідокаїном призначений для місцевого застосування.

АРГЕТТ ФОРТЕ знеболюючий пластир з Лідокаїном за рахунок еластичної властивості основи призначений для фіксації ураженої ділянки м'язу або суглобу. Ментол 1% охолоджує пошкоджену ділянку суглоба або м'яза, а лідокаїн 4% сприяє тимчасовому полегшенню болю в місці ураження.

АРГЕТТ знеболюючий пластир з Лідокаїном застосована технологія гідрогелевого нанесення ментолу та лідокаїну для максимальної дії та тимчасового полегшення болю в спині, шиї, кінцівках, м'язах та суглобах.

Компоненти пластиру - ментол 1% та лідокаїн 4% вивільняються з гідрогелевої основи та проникають через шкіру і надають тимчасову беззаспокійливу дію при запаленнях суглобів, м'язів, зв'язок, сухожилів, викликаних травмою, при розтягненнях, вивихах, синцях, невралгіях (запаленнях нервових закінчень), міалгіях (запаленнях м'язів).

Органічна речовина Ментол 1% - має охолоджуючу, антисептичну та анестезуючу дії. Знеболювальній дії ментолу передують відчуття холоду, легке печіння і поколювання. Профіль дії ментолу зумовлений рефлекторною реакцією шкіри у відповідь на подразнення її рецепторів.

Активна речовина Лідокаїн 4% використовується для тимчасового полегшення болю в різних частинах тіла, спричиненого травмою або запальним процесом. Профіль дії лідокаїну, як місцевого анестетика, характеризується швидким початком.

ОЛФЕН пластр лікувальний по 140 мг/12 годин на 140 см² № 2

Номер державної реєстрації: UA/5930/01/01 Наказ МОЗ №732 від 29.04.2024

Склад: діюча речовина: диклофенак натрію; допоміжні речовини: макроголу лауриловий ефір, діізопропіладипат, гліцерин (Е 422), пропіленгліколь, сорбіту розчин, що кристалізується (Е 420), натрію поліакрилат, натрію кармелоза (Е 466), сополімер бутіл-метакрилат основний, кремнію діоксид колоїдний безводний, каолін легкий натуральний, натрію сульфат безводний (Е 221), динатрію едетат, дибутилгідрокситолуол (Е 321), алюмінію-калію сульфат сухий, кислота винна (Е 334), L-ментол, вода очищена; основа: неткана матерія (EL-8100S), плівка поліпропіленова.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка: Олфен® пластр лікувальний є нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП) із беззаспокійливими властивостями, призначений для місцевого застосування. Терапевтична дія обумовлена інгібуючим впливом диклофенаку натрію на синтез простагландинів.

При місцевому застосуванні препарату Олфен® пластр лікувальний активна речовина проникає через шкіру, досягаючи підшкірних тканин, та чинить беззаспокійливу, протизапальну дію, зменшує набряк тканин. При застосуванні препарату Олфен® пластр лікувальний пацієнтами зі значними спортивними травмами препарат продемонстрував ефективну беззаспокійливу дію порівняно з плацебо.

Фармакокінетика: Концентрація диклофенаку в тканинах підтримується за рахунок постійного проникнення із пластиру і не залежить від часу доби. Середня концентрація речовини в плазмі крові становить приблизно 3 нг/мл.

Механізм метаболізму та виведення диклофенаку після місцевого застосування відповідає такому при пероральному застосуванні препаратів диклофенаку натрію. Період напіввиведення становить 1-2 години.

ЕСТРАМОН 50 пластр трансдермальний, 50 мкг/доба №6

Номер державної реєстрації: UA/5035/01/01 Наказ МОЗ №794 від 07.05.2024

Склад: діюча речовина: естрадіол; допоміжні речовини: d-α-токоферолу концентрат, сополімер акрилатний, підкладка Pegoterat.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Трансдермальна система містить естрадіол (17β-естрадіол), що є хімічно та біологічно подібний до ендогенного естрадіолу людини. Естрадіол заміщує втрату продукції естрогену у жінок у менопаузі та полегшує симптоми менопаузи. Естрогени запобігають втраті маси кісткової тканини після менопаузи або оварієктомії.

Фармакокінетика. Резорбція. Застосування естрадіолу у вигляді трансдермальної системи забезпечує тривале і рівномірне надходження його в організм. Концентрацію естрадіолу у плазмі крові можна контролювати, запобігаючи передозуванню. Після прикріплення пластиру Естрामон 50 естрадіол добре всмоктується через непошкоджену шкіру, що забезпечує його стійкий рівень у кровотоці упродовж лікування. Розрахована

середня добова швидкість вивільнення естрадіолу становить 50 мкг на добу. На відміну від лікарських форм для перорального прийому, трансдермальне застосування естрадіолу дозволяє запобігти його інтенсивному метаболізму під час першого проходження через печінку.

Біодоступність. При постійному застосуванні пластиру Естрамон 50 середня концентрація естрадіолу у плазмі крові становить близько 34 пг/мл, максимальна концентрація – близько 48 пг/мл. Після зняття пластиру вміст естрадіолу повертається до початкового рівня протягом 12-24 годин.

Розподіл. Естрадіол більш ніж на 50 % зв'язується з такими білками плазми, як зв'язуючі статеві гормони глобулін і альбумін. Лише 2 % естрадіолу залишаються вільними і біологічно активними

Біотрансформація. Застосовуваний трансдермально естрадіол метаболізується таким самим шляхом, що й ендogenous гормон. Естрадіол метаболізується головним чином у печінці, де перетворюється на естрон, а потім на естріол, епі-естріол і катехол-естрогени, які потім кон'югують із перетворенням на сульфати і глюкуроніди. Ізоформи цитохрому-Р-450 CYP1A2 та CYP3A4 каталізують гідроксилування зв'язуючого естрадіол естріолу. в організмі людини відбувається глюкуронізація естріолу під дією UGT1A1 та UGT2B7. Метаболіти естрадіолу трансформуються також шляхом ентерогепатичної циркуляції.

Виведення. Сульфати і естери глюкуронової кислоти разом із невеликою часткою естрадіолу та різних інших метаболітів виділяються із сечею. Лише невелика кількість виводиться із випорожненнями. Оскільки період напіввиведення естрадіолу є коротким (близько 1 години), протягом 24 годин після видалення пластиру концентрація естрадіолу та естрону в сироватці крові знову повертається до вихідного значення.

ФЕНТАВЕРА 12 МКГ/ГОД пластир трансдермальний по 12 мкг/год №5

Номер державної реєстрації: UA/15831/01/01 Наказ МОЗ №1866 від 30.10.2023

Склад: діюча речовина: fentanyl; допоміжні речовини: полі (2-етилгексил-акрилат, вінілацетат), масляний екстракт листя алое вера (олія соєва, альфа-токоферол), ефір каніфолі гідрогенізованої, поліефірна плівка, поліетилентерефталатна (ПЕТ) плівка з написом чорнилом.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Механізм дії: Фентаніл – опіоїдний анальгетик, який взаємодіє переважно з μ -опіоїдним рецептором. Найголовніші терапевтичні ефекти – анальгезія і седация.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Фентаніл безперервно всмоктується через шкіру протягом 72 годин після нанесення пластиру Фентавера. Після наклеювання пластиру Фентавера фентаніл всмоктується через шкіру, а депо фентанілу концентрується у верхніх шарах шкіри. Згодом фентаніл потрапляє до системного кровообігу. Полімерна матриця та розповсюдження фентанілу крізь шари шкіри забезпечують відносно постійну швидкість вивільнення. Різниця між концентраціями фентанілу у пластирі та у шкірі призводить до вивільнення лікарського засобу. Середня біодоступність фентанілу при трансдермальному застосуванні становить 92 %. Підвищення температури шкіри може збільшити абсорбцію фентанілу при трансдермальному застосуванні.

Розподіл. Фентаніл швидко розподіляється у різних тканинах та органах, на що вказує великий об'єм розподілу (3–10 л/кг після внутрішньовенного застосування пацієнтам). Фентаніл накопичується у скелетних м'язах та жировій тканині і повільно вивільняється у кров. Фентаніл легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр, плаценту та у грудне молоко.

Біотрансформація. Фентаніл є препаратом з високим кліренсом, він швидко та інтенсивно метаболізується, переважно CYP3A4 в печінці. Головний метаболіт, норфентаніл, та інші метаболіти є неактивними. У шкірі фентаніл, доставлений трансдермально, не метаболізується.

Виведення. Період напіввиведення фентанілу знаходиться у межах 20-27 годин після 72-годинного застосування пластиру. У результаті безперервної абсорбції фентанілу зі шкіри після видалення пластиру період напіввиведення фентанілу при трансдермальному застосуванні приблизно у 2–3 рази довший, ніж після внутрішньовенного застосування.

Лінійність/нелінійність. Концентрація фентанілу в сироватці крові пропорційна до розміру пластиру Фентавера. Фармакокінетика трансдермального фентанілу не змінюється при повторному застосуванні.

Найменування та лікарська форма	Діюча речовина	Тип дії (місцева, трансдермальна системна або регіональна)	Лікарський засіб (так/ні)	Відпуск (за рецептом, без рецепту)
КУЧИКУ АРОМАТИЧНИЙ ПЛАСТИР пластир №5 у саше	ефірні масла евкаліпта, м'яти і лаванди	Місцева	Ні	Без рецепта
АРГЕТТ пластир знеболюючий з лідокаїном 10 см х 14 см №5				
ДАРФЕН АЙС ФІТ пластир №3				
ЕСТРАМОН 50 пластир трансдермальний, 50 мкг/доба №6				
ОЛФЕН® пластир лікувальний по 140 мг/12 годин на 140 см ² №2				
ФЕНТАВЕРА 12 МКГ/ГОД пластир трансдермальний по 12 мкг/год №5				

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. 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.

Основна

2. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. фармац. навч. закл. (фармац. ф-тів) IV рівня акредитації / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] ; за ред.: Є. В. Гладуха, В. І. Чуєшова ; рец.: Л. Л. Давтян, М. О. Казарінов ; МОЗ України, Нац. фарм. ун-т. - 2-ге вид., випр. та допов. - Харків : НФАУ ; Львів : Новий світ-2000, 2019. – 526 с.

Додаткова

3. Adepu S. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions [Електронний ресурс] / S. Adepu, S. Ramakrishna // Molecules. – 2021. – Vol. 26 (19). – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules26195905>

4. Advanced and Modern Approaches for Drug Delivery [Електронний ресурс] : Ed. by A. K. Nayak, Md Saquib Hasnain, Bibek Laha et al.]. - Academic Press, 2023. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2021-0-01210-4>

5. Advances in Oral Drug Delivery [Електронний ресурс] / M. S. Alqahtani, M. Kazi, M. A. Alsenaidy, M. Z. Ahmad // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol 12. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.618411>

6. Advances in Oral Drug Delivery Systems: Challenges and Opportunities [Електронний ресурс] / J. Lou, H. Duan, Q. Qin et al. // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15 (2). – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020484>

7. Ahmed S. Ocular Drug Delivery: a Comprehensive Review [Електронний ресурс] / S. Ahmed, M. M. Amin, S. Sayed // AAPS PharmSciTech. – 2023. – Vol 24. – Режим доступу: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-023-02516-9>

8. An ocular insert with zero-order extended delivery: Release kinetics and mathematical models [Електронний ресурс] / M. Mariz, J. Murta, M.H. Gil, P. Ferreira // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2022. – Vol. 181. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.10.023>

9. Aulton's Pharmaceutics. The Design and Manufacturing of Medicines [Електронний ресурс] / Ed. by M. E. Aulton, K. M. G. Taylor. – 5th Ed. – Режим доступу: <https://dl.konkur.in/post/Book/MedicalScience/Aulton-Pharmaceutics-The-Design-and-Manufacture-of-Medicines-5th-Edition-%5Bkonkur.in%5D.pdf>

10. Basic Fundamentals of Drug Delivery. 1St Edition. [Электронный ресурс] / Ed. by R. K. Tekade, 2019. – P. 449-471. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128179093/basic-fundamentals-of-drug-delivery>
11. Bird D. Transdermal drug delivery and patches – An overview [Электронный ресурс] / D. Bird, N. M. Ravindra // Medical Devices & Sensors. – 2020. – Vol. 3, Is. 6. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/mds3.10069>
12. Cassano R. Gel-Based Materials for Ophthalmic Drug Delivery [Электронный ресурс] / R. Cassano, ML Di Gioia, S. Trombino // Gels. – 2021. – Vol. 7, No 2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/gels7030130>
13. Chambers Fox S. Remington Education. Pharmaceutics [Электронный ресурс] / S. Chambers Fox. – London : Pharmaceutical Press, 2014. – Режим доступа: <https://swu.phinma.edu.ph/wp-content/uploads/2021/01/Remington-Education-Pharmaceutics-by-Shelley-Chambers-Fox.pdf>
14. Chappel E. Drug Delivery Devices and Therapeutic Systems/ E. Chappel. 1st ed. - Academic Press, 2020. – 678 P. DOI 10.1016/C2018-0-04221-8
15. Choudhary N. Transdermal drug delivery system: A review / N. Choudhary, A. = P. Singh, A. P. Singh // Indian J Pharm Pharmacol. – 2021. – № 8(1). – P. 5-9.
16. Cyclodextrin-based ocular drug delivery systems: A comprehensive review [Электронный ресурс] / Q. Wang, A. Zhang, L. Zhu et al. // Coordination Chemistry Reviews. – 2023. – Vol. 476. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214919>.
17. Evaluation of commercial soft contact lenses for ocular drug delivery: A review [Электронный ресурс] / X. Fan, C. Torres-Luna, M. Azadi et al. // Acta Biomaterialia. – 2020. – Vol. 115. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.025>
18. Farahmandnejad M. Physical and mechanical properties of ocular thin films: a systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс] / M. Farahmandnejad, S. Alipour, A. Nokhodchi // Drug Discovery Today. – 2024. – Vol. 29, Is. 5 – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103964>

19. Fassihi R. Modified-Release Delivery Systems Extended-Release Capsule Platform [Электронный ресурс] / R. Fassihi. – Режим доступа: <https://pharmacy.temple.edu/sites/pharmacy/files/documents/2017-Fassihi-Chapter-12%20on%20MR%20capsules.pdf>
20. Hegde R. R. Microemulsion: new insights into the ocular drug delivery [Электронный ресурс] / R. R. Hegde, A. Verma, A. Ghosh // ISRN Pharmaceutics. - 2013. – Vol. 2013. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/826798>.
21. In vitro dissolution testing models of ocular implants for posterior segment drug delivery [Электронный ресурс] / M. F. Adrianto, F. Annuryanti, C. G. Wilson et al. // Drug Delivery and Translational Research. – 2022. – Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-021-01043-z>
22. Innovation in the Development of Synthetic and Natural Ocular Drug Delivery Systems for Eye Diseases Treatment: Focusing on Drug-Loaded Ocular Inserts, Contacts, and Intraocular Lenses [Электронный ресурс] / L. Pelusi, D. Mandatori, L. Mastropasqua et al. // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15, No 2. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/2/625>
23. Ita K. Transdermal Drug Delivery: Concepts and Application/ K. Ita. - Academic Press, 2020. – 324 P. DOI 10.1016/C2019-0-04840-6
24. Janczura M. The Development of Innovative Dosage Forms of the Fixed-Dose Combination of Active Pharmaceutical Ingredients [Электронный ресурс] / M. Janczura, S., Sip, J. Cielecka-Piontek // Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 14 (4). – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390%2Fpharmaceutics14040834>
25. Kaur G. Oral Drug Delivery Technologies – A Decade of Developments [Электронный ресурс] / G. Kaur, M. Arora, M.N.V. Ravi Kumar // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2019. – N 370 (3). – Режим доступа: <https://jpet.aspetjournals.org/content/370/3/529#abstract-1>
26. Modi N. Rheology-A pre-formulation tool for evaluating mechanical and thermal properties of transdermal formulations: Thesis for: Doctor Of Philosophy with Specialization in Pharmaceutics: 07.05.2015. – New York: Long Island University, The Brooklyn Center, 2017. – 134 p.

27. New ophthalmic drug delivery systems [Электронный ресурс] / A. Castro-Balado, C. Mondelo-García, I. Zarra-Ferro, A. Fernández-Ferreiro // Farmacia Hospitalaria. – 2020. – Vol. 44, Is 4. – Режим доступа: <https://doi.org/10.7399/fh.11388>
28. Novel Formulations and Future Trends. Vol. 3: Recent and Future Trends in Pharmaceutics [Электронный ресурс] : [Ed. by A. Kumar Nayak, K. Kumar Sen]. – London: Academic Press, 2024. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2021-0-01323-7>
29. Ocular drug delivery systems: An overview [Электронный ресурс] / A. Patel, K. Cholkar, V. Agrahari, A. K Mitra // World J Pharmacol. – 2013. – 2 (2). – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289909/>
30. Ocular inserts — Advancement in therapy of eye diseases [Электронный ресурс] / A. Kumari, P. K. Sharma, V. K. Garg, G. Garg // Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research. – 2010. – Vol. 1 (3). – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255407/>
31. Parveen N. Ocusersts: A Novel Formulation Approach in Drug Delivery System [Электронный ресурс] / N. Parveen, H. Joshi // Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences. – 2020. – Vol. 6 (5). – Режим доступа: https://www.saudijournals.com/media/articles/SJMPS_65_420-425_c.pdf
32. Penetration Enhancers in Ocular Drug Delivery [Электронный ресурс] / R. V. Moiseev, P. W. J. Morrison, F. Steele, V. V. Khutiryanskay // Pharmaceutics. – 2019. – Vol. 11, No 7. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070321>
33. Physically facilitating drug-delivery systems [Электронный ресурс] / J. I. Rodriguez-Devora, S. Ambure, ZD Shi et al. // Therapeutic Delivery. - 2012. - Vol. 3, Is. 1. - Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/223966662_Physically_facilitating_drug-delivery_systems

34. Remington. The Science and Practice of Pharmacy [Електронний ресурс] / Ed. by A. Adejare. - [23 Ed.] - Academic Press, 2020. - Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-04991-9>
35. Smart contact lens systems for ocular drug delivery and therapy [Електронний ресурс] / T. Y. Kim, GH Lee, J. Mun et al. // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2023. – Vol. 196. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114817>
36. Suri R. Target strategies for drug delivery bypassing ocular barriers [Електронний ресурс] / R. Suri, S. Beg, K. Kohli // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2020. – Vol. 55. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101389>
37. Tanwar H. Transdermal Drug Delivery System: A Review [Електронний ресурс] / H. Tanwar, R. Sachdeva // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2016. - №7(6). – Режим доступу: <https://ijpsr.com/bft-article/transdermal-drug-delivery-system-a-review/> DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7(6).2274-90
38. Targeted Drug Delivery - From Magic Bullet to Nanomedicine: Principles, Challenges, and Future Perspectives / A. Tewabe, A. Abate, M. Tamrie et al. // Journal of Multidisciplinary Healthcare. – 2021. – Vol. 14. – P. 1711-1724 DOI: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S313968>
39. Vargason A. M. The evolution of commercial drug delivery technologies / A. M. Vargason, A. C. Anselmo, S. Mitragotri // Nature Biomedical Engineering. – 2021. – Vol. 5. – P. 951–967 DOI: <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00698-w>
40. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. Посіб. Для студентів вищ. фармац.навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. – Харків: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
41. Олефір А. І. Сучасний стан розробки трансдермальних терапевтичних систем [Електронний ресурс] / А. І. Олефір, Л. І. Вишнеvsька. – Режим доступу: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/27318/1/406-408.pdf>

42. Смойловська Г. П. Фармацевтична технологія : навчальний посібник для самостійної роботи фармацевтів / провізорів-інтернів спеціальності «Фармація». Ч 1 / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. – 113 с.

Тема 2. Сучасні лікарські засоби: вакцини.

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: покращити знання фармацевтів-фахівців щодо вакцин, їх класифікації, загальних принципах розробки, особливості зберігання вакцин та проведення консультування пацієнтів щодо проведення вакцинації.

Контрольні питання

1. Вакцини: поняття та класифікація.
2. Загальні принципи розробки вакцин для застосування людиною
3. Вакцини першого та другого поколінь
4. Вакцини третього покоління: живі векторизовані, генетично модифіковані, вакцини нуклеїнових кислот
5. Особливості зберігання вакцин
6. Фармацевтичне консультування щодо вакцинації.

Інформаційний матеріал

Вакцини: поняття та класифікація

Відповідно до Наказу МОЗ України «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» від 16.09.2011 р. № 595, вакцини відносять до *медичних імунобіологічних препаратів* та є найбільшою групою імунобіологічних препаратів на сучасному фармацевтичному ринку. Загалом до медичних імунобіологічних препаратів відносять лікарські засоби, що є вакцинами, токсинами, сироватками або препаратами алергенів, а також сироватки, антитіла та імуноглобуліни діагностичні; імуноферментні тест-

системи; радіоімунні та молекулярно-біологічні тест-системи; бактеріологічні та вірусологічні живильні середовища.

Державна Фармакопея України визначає **вакцини для застосування людиною** як препарати, що містять антигени, здатні викликати у людини специфічну та активну імунну реакцію проти інфекційного агента чи токсину або його антигена.

До вакцин, токсинів і сироваток належать агенти, що використовуються для діагностики стану імунітету або вироблення активного чи пасивного імунітету. Вакцини створюють набутий імунітет до інфекційного або неінфекційного (раку) захворювання.

Активний імунітет виникає, коли організм створює власний захист природним шляхом (після перенесеної інфекції) або після вакцинації. У цьому випадку, вакцини містять специфічний для захворювання антигенний матеріал, який провокує організм виробляти антитіла (рис. 2.1). Якщо пізніше людина піддається цьому захворюванню, антитіла допомагають імунній системі розпізнати та знищити інфекційний організм і запобігти захворюванню. Пасивний імунітет розвивається, коли людина отримує вже сформовані антитіла. Це може бути природним процесом, як от перенесення від матері до плоду, так і при отриманні екзогенних антитіл через ін'єкцію (наприклад, проти сказу чи правця). Активний імунітет тривалий, а пасивний короточасний.

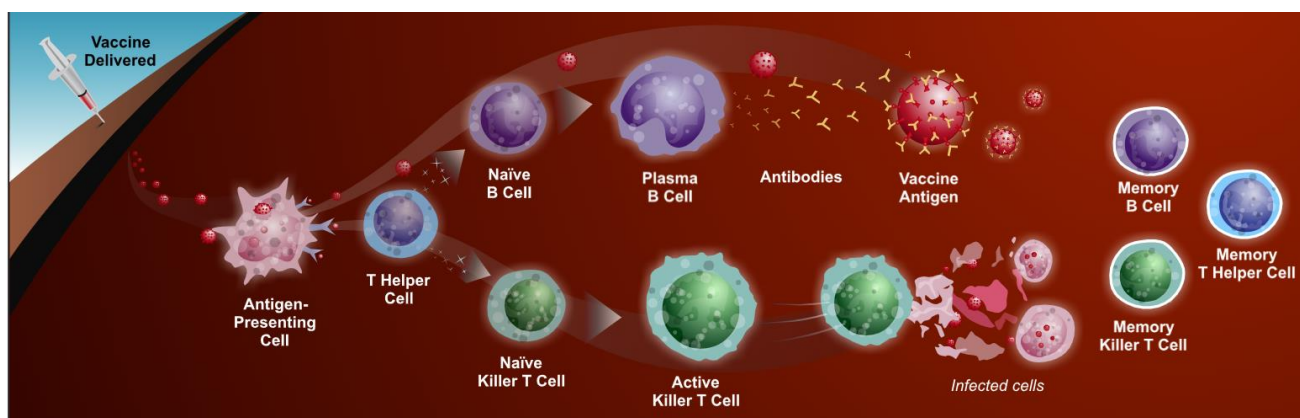


Рис. 2.1. Як працює вакцина? [джерело: [25](#)]

Рівень захисту, що забезпечує вакцинація, залежить від генетичних факторів, віку, попереднього контакту з антигеном, материнського імунітету, факторів навколишнього середовища, інші. Хоча більшість із цих факторів неможливо легко змінити, вік вакцинації та графік вакцинації є важливими та ключовими факторами при плануванні програм імунізації. Доза вакцини встановлюється під час ранньої клінічної розробки на основі оптимальної безпеки та імуногенності.

«Ідеальна» вакцина забезпечує захист протягом всього життя після однократного введення, 100% ефективна для всіх людей будь-якого віку, не викликає негативних реакцій, стабільна при будь-яких умовах, економічна. Виробництво засобу, який максимально відповідає критеріям «ідеальної вакцини» є основною метою сучасної технології вакцин.

Розуміння механізмів утворення імунітету до хвороби, проти якої виробляється вакцина, має важливе значення для ефективної і логічної розробки нової вакцини. Так, при захворюваннях, що викликаються мікобактеріями туберкульозу, найбільш успішним є клітино-опосередкований імунітет, що активує макрофаги, у випадку створення імунітету проти грипу важливу роль відіграють Т-лімфоцити та антитіла, а захворюванню на правець запобігають високі титри антитіл проти правцевого анатоксину. Ефективність імунізації залежать не тільки від природи захисних компонентів, але й від їх форми представлення, складу вакцини і шляху введення.

Вакцини можуть бути розділені на три покоління: I покоління – живі ослаблені та інактивовані вакцини; II покоління – рекомбінантні, субодиничні тощо та III покоління – векторизовані, вакцини нуклеїнових кислот тощо.

ВООЗ за природою активного компоненту вакцини розрізняє живі атенуовані (туберкульоз, жовта лихоманка, ротавірус), інактивовані (кашлюк, поліомієліт), субодиничні (гепатит В, кашлюк, менінгококова інфекція), анатоксिनкові (дифтерія, правець), векторні (векторизовані) та вакцини нуклеїнових кислот (рис. 2.2). Постійно розробляється нові типи вакцин: генетично вдосконалені живі, вакцини на основі синтетичних пептидів тощо.



Рис. 2.2. Імунобіологічні препарати для проведення активної імунізації
[джерело: власна розробка]

Різниця між живими та неживими вакцинами є важливою. Перші можуть мати потенціал неконтрольованої реплікації при застосуванні у осіб з ослабленим імунітетом (наприклад, дітей з деякими первинними імунodefіцитами, осіб з ВІЛ-інфекцією або тих, хто отримує імуносупресивні препарати), що призводить до деяких обмежень щодо їх використання. Навпаки, неживі вакцини не становлять ризику для осіб з ослабленим імунітетом (хоча вони можуть не забезпечити захист тим, у кого є комбінований імунodefіцит).

Загальні принципи розробки вакцин для застосування людиною

Важливим у визначенні імунологічної відповіді є шлях, яким вводиться вакцина. Зазвичай для досягнення системного імунітету застосовують парентеральне введення: підшкірно, внутрішньшкірно чи внутрішньом'язово.

Одним із перспективних шляхів введення вакцини є вакцинація через слизову оболонку (перорально, інтраназально або інтравагінально), оскільки вакцина може індукувати як імунну відповідь слизової оболонки, так і системну імунну відповідь. Багато патогенів проникають через поверхні слизової оболонки та індукція секреторної відповіді IgA слизової може пригнічувати адгезію та проникнення патогенів. Наприклад, холерні антитіла в просвіті кишечника можуть запобігти колонізації та адгезії до стінки кишечника. Жива атенуйована пероральна вакцина проти черевного тифу інфікує фагоцитарні клітини не тільки у слизовій кишківника, але по всьому тілу, що змушує організм виробляти як секреторні, так і системні антитіла.

Проте успішна імунізація через слизову оболонку можлива обмеженою кількістю пероральних вакцин (оральна поліомієлітна вакцина, ротавірусна вакцина, холера, черевний тиф) і назальної вакцини проти грипу (FluMist). Більшість цих вакцин засновані на ослаблених версіях патогенів і вони вводяться тим шляхом, яким збудник користується у природі. Додатковою перевагою мукозального шляху є простота введення та уникнення системних побічних ефектів.

Форма випуску та склад вакцини є ще одним із факторів, що впливають на інтенсивність і тип викликаної імунної відповіді. Вакцини повинні бути розроблені таким чином, щоб викликати відповідь, що сприяє імунізації.

Зазвичай вакцина складається з антигену, а також допоміжних компонентів, наприклад ад'ювантів, консервантів, розчинників, стабілізаторів та інших компонентів.

Антиген – це компонент, що викликає імунну відповідь. Він може бути представлений цілим мікроорганізмом, його фрагментом або окремими сполуками.

До складу вакцин можуть бути включені один або більше ад'ювантів для потенціювання та/або модулювання імунної відповіді до антигена/антигенів.

Ад'юванти – це сполуки, які підсилюють імунну відповідь проти коїнокульованих антигенів. Ад'юванти можуть входити до складу готових

вакцин або додаватись окремо. Виробники встановлюють специфікації якості для кожного ад'юванту окремо та в комбінації з антигеном.

Ад'юванти використовують з метою:

1. Підвищення імуногенності високоочищених або рекомбінантних антигенів.
2. Зменшення кількості антигену або кількості імунізацій, необхідних для захисного імунітету.
3. Покращення ефективності вакцини для новонароджених, людей похилого віку, осіб з ослабленим імунітетом
4. Як системи доставки антигенів для поглинання антигенів слизовою оболонкою.

При створенні вакцини необхідно збалансувати переваги включення ад'юванта у вакцину та ризик несприятливих побічних ефектів.

Ідеальний ад'ювант має бути біорозкладним, стабільним, з тривалим терміном зберігання, дешевим у виробництві, імунологічно інертним та сприяти імунній відповіді. Є лише кілька ад'ювантів, які регулярно використовуються в ліцензованих вакцинах.

На вибір ад'юванта на сьогодні впливають власне тип антигену, шлях введення та імовірність побічних ефектів. Існують помітні відмінності в ефективності ад'ювантів залежно від способу введення вакцини, наприклад, між слизовим і парентеральним шляхом. Системи доставки антигену або ад'ювантні сполуки повинні враховувати характеристики запропонованого шляху введення.

Основними сполуками-ад'ювантами нині є сполуки алюмінію. Вакцини можуть бути адсорбовані на алюмінію гідроксиді, алюмінію фосфаті, інших придатних адсорбентах. Механізм впливу ад'ювантів на основі алюмінію досі лишається маловивченим, хоча існують різні теорії: утворення депо антигену, активація комплементу, активація еозинофілів чи макрофагів. Побічними ефектами сполук алюмінію є можливість утворення гранульоми у місці введення при підшкірному та внутрішньошкірному введенні, збільшення виробництва IgE, алергенність, потенційна нейротоксичність (спостерігається при суттєво

зниженій функції нирок). Як мінеральні ад'юванти використовувалися солі кальцію, заліза, цирконію.

Адсорбенти готують у спеціальних умовах, які забезпечують відповідний фізичний стан і адсорбційні властивості. Там, де адсорбент використовується як ад'ювант і генерується *in situ* в процесі виробництва вакцин, для кожного інгредієнта та утвореного адсорбенту у вакцині встановлюють специфікації якості.

Активно вивчаються інші категорії ад'ювантів, такі як тензоактивні сполуки, ад'юванти, отримані з мікроорганізмів, емульсії, цитокіни, полісахариди, ад'юванти на основі нуклеїнових кислот та носії (ліпосоми, наночастинки тощо). Незважаючи на відкриття значно більш потужних ад'ювантів (повного ад'юванта Фрейнда (FCA) або ліполісахариду (LPS), вони вважаються непридатними для використання людиною через місцеву та системну токсичність.

В останні кілька десятиліть було ліцензовано ад'юванти на основі ліпосом і емульсії «олія у воді». Прикладами цих нових ад'ювантів є емульсія «олія у воді» MF59, яка використовується в деяких вакцинах проти грипу; AS01, який використовується в одній із вакцин проти оперізуючого лишая та ліцензованої вакцини проти малярії; AS04, який використовується у вакцині проти вірусу папіломи людини (ВПЛ).

Парентеральні вакцини випускаються у рідкій або ліофілізованій формі. Введення ліофілізованих вакцин вимагає застосування спеціальних розчинників. **Розчинники та розріджувачі** у складі вакцин зазвичай представлені стерильною водою очищеною або стерильним ізотонічним розчином натрію хлориду і використовуються власне для доведення вакцини до стану рідини, придатної для введення. Вакцина може постачатися у вигляді готового розчину або у комплекті з відповідним розчинником.

Стабілізатори сприяють збереженню стабільності вакцини під час зберігання – попереджують небажані хімічні реакції, захищають від впливу фізичних факторів тощо. В якості стабілізуючих речовин можуть бути використані лактоза та сахароза, гліцин та глутамат натрію, сироватковий

альбумін, желатина, полісорбат 80 тощо. ПАР забезпечують утворення стабільної гомогенної системи, перешкоджають осіданню елементів вакцини.

Консерванти запобігають контамінації вакцини після розкриття флакону, особливо якщо це багатодозовий флакон. Часто однодозові вакцини не містять консервантів. Найбільш часто використовуваним консервантом є 2-феноксіетанол. Він використовувався протягом багатьох років у низці вакцин, безпечний для використання, оскільки малотоксичний для людей.

Іноді вакцини можуть містити залишкові кількості окремих компонентів, які використовуються на ранніх стадіях виготовлення вакцини.

За останні десятиріччя було розроблено багато технологій отримання вакцин, які доволі сильно відрізняються одна від одної в залежності від природи активного компоненту.

Вакцини першого та другого покоління

До вакцин першого покоління відносять живі ослаблені (атенуйовані) вакцини та інактивовані вакцини.. До другого покоління, як правило, відносять субодиничні, рекомбінантні, кон'юговані вакцини та анатоксини.

Живі (ослаблені) вакцини – містять живу, ослаблену (атенуйовану) форму патогенного мікроорганізму. Ці вакцини схожі на природні інфекції, проти яких їх розробили, вони створюють сильну та тривалу імунну відповідь. Живі вакцини розробляються таким чином, що в імунокомпетентному організмі вони реплікуються в тій мірі, щоб викликати сильну імунну відповідь, але не настільки, щоб викликати серйозні прояви хвороби. Всього 1 або 2 дози більшості живих вакцин можуть забезпечити позитивний імунітет.

Критично важливим для отримання таких вакцин є процес **атенуації (ослаблення)** мікроорганізмів. На сьогодні існує декілька методів атенуації (рис. 2.3). Наприклад, жива вакцина для профілактики грипу була отримана методом інженерної атенуації: пасаж патогенного вірусу в клітинах курячого ембріону здійснюється при температурі +25°C. Отриманий таким шляхом вакцинальний вірус погано реплікується при температурі тіла.



Рис. 2.3. Методи атенуації мікроорганізмів [джерело: власна розробка]

Поглиблені уявлення про молекулярний патогенез багатьох інфекційних захворювань дозволяють ефективно ослабити мікроорганізми. «Спрямоване ослаблення» вимагатиме генетичної зміни (конструювання) вірусу таким чином, щоб зменшити патологію, одночасно підвищуючи рівень захисного імунітету. Це, у свою чергу, потребує детального знання факторів, що відповідають за вірулентність та життєвий цикл збудника. Перший крок у спрямуванні ослаблення включає характеристику різних вірусних білків і того, як вони взаємодіють з клітинами та молекулами, залученими до генерації імунної відповіді. Проте якісного розуміння цих шляхів недостатньо: нелінійний зворотний зв'язок між ростом вірусу та імунітетом ускладнює розуміння впливу модифікації вірусних генів і білків на рівень генерованого імунітету. Розробляються багато стратегій, які дозволять зробити дійсно спрямоване ослаблення збудника для створення живої вакцини і проведення якісної імунізації.

Основними недоліками живих вакцин є можлива вірулентність мікроорганізму, вірогідність місцевої реакції, потреба у культивації мікроорганізму та дотриманні холодового ланцюга.

Інактивовані вакцини містять у своєму складі убиту версію патогенного мікроорганізму, поєднану з ад'ювантом. Вони мають вищий профіль безпеки, але зазвичай забезпечують менш стійкий або слабший імунітет, ніж при

використанні живої вакцини. Може знадобитися застосування кількох доз, щоб отримати достатній імунітет.

Серед інактивованих вакцин у свою чергу виділяють три покоління препаратів. Вакцини першого покоління (традиційні інактивовані вакцини) складаються з інактивованої суспензії патогенного мікроорганізму. Для вакцин другого покоління застосовують етапи очищення, які варіюються від очищення патогенного мікроорганізму (наприклад, вдосконаленої інактивованої поліомієлітної вакцини) до повного очищення захисного компоненту (наприклад, полісахаридні вакцини), які вже можуть бути віднесені до субодиничних вакцин. Вакцини третього покоління є або чітко визначеною комбінацією захисних компонентів (наприклад, безклітинна протикашлюкова вакцина), або захисним компонентом з бажаними імунологічними властивостями (наприклад, полісахариди, кон'юговані з білком-носієм). Інактивовані вакцини другого та третього поколінь відносяться до субодиничних вакцин. Інактивовані вакцини можуть містити цільний інактивований мікроорганізм або його окремі компоненти, що були отримані хімічним, фізичним чи молекулярним шляхом (рис. 2.4). Часто до інактивованих вакцин відносять вакцини нуклеїнових кислот, такі як ДНК-вакцини. Інші автори виділяють такі вакцини окремо.

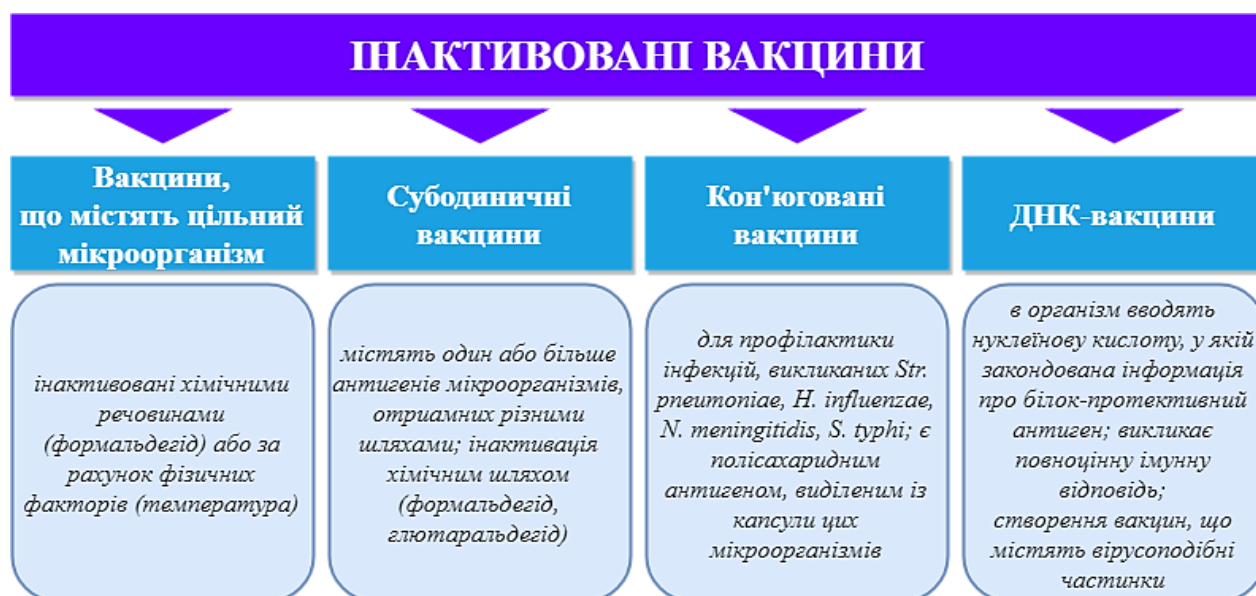


Рис. 2.4. Інактивовані вакцини [джерело: власна розробка]

Для інактивації вакцин зазвичай використовують хімічні реагенти (формальдегід, глутаральдегід тощо) та тепло. Прикладами є вакцини першого покоління проти кашлюку, холери, черевного тифу та інактивованого поліомієліту.

Порівняно часте виникнення побічних ефектів при застосуванні цілюноклітинної протикашлюкової вакцини було основною причиною розробки субодиничних вакцин.

Субодинична вакцина складається з обмеженої кількості очищених імуногенних компонентів і позбавлена токсичного ліпополісахариду, що суттєво зменшує небажані ефекти. Субодиничні вакцини виготовляються не з цілого патогенного мікроорганізму, а лише з окремих його імуногенних фрагментів: білку, цукру або капсиду (оболонка навколо бактерії).

Оскільки в цих вакцинах використовуються лише певні частини мікроба, вони дають дуже сильну імунну відповідь, спрямовану на ключові частини мікроба. Їх можна використовувати майже всім, включаючи людей з ослабленою імунною системою та довготривалими проблемами зі здоров'ям. На сьогодні існують субодиничні вакцини проти гепатиту В, дифтерії, кашлюку, сибірської виразки та деяких інших захворювань.

Субодиничні вакцини можуть бути *субклітинними*, де діючим компонентом є добути з патогенних бактерій комплекси, що містять у своєму складі протективні антигени, та *субвіріонні* (комплекси, отримані з патогенних вірусів).

Бактеріальні субодиничні вакцини поділяються на 2 основних типи: **анатоксини**, в яких основним патогенним фактором є токсини, та **полісахаридні**. Також можуть виділятися субодиничні вакцини на білковій основі.

Анатоксинові вакцини на сьогодні виготовляються шляхом поєднання інактивованих нативних токсинів (анатоксинів) із ад'ювантами. Наприклад, бактерії, такі як *Clostridium tetani* (збудник правця) та *Corynebacterium diphtheriae* (збудник дифтерії), виробляють токсини. Основним захистом від інфекцій, викликаних цими бактеріями, є опосередкований антитілами імунітет до токсинів. Токсини, отримані від збудників, інактивують формальдегідом, щоб

перетворити їх на нетоксичні форми (анатоксини). Велика схожість анатоксину та токсину дозволяє імунній системі нейтралізувати вихідні токсини за допомогою антитіл. Інактивований анатоксин має низьку імуногенність, тому для підвищення імуногенності його адсорбують на суспензії солей алюмінію. Ці токсодні вакцини демонструють високу ефективність, є більш стабільними та менш сприйнятливими до пошкоджень, викликаних температурою, вологістю або світлом. До цієї категорії можна віднести вакцини проти правця, дифтерії та кашлюку.

Полісахаридні субодиничні вакцини індуюють імунну відповідь на бактерії, які вкриті полісахаридною капсулою. Захисна реакція організму орієнтована на поверхню бактерії. На сьогоднішній день чисті полісахаридні вакцини були виготовлені для чотирьох інкапсульованих бактерій: *Streptococcus pneumonia* (пневмокок), *Neisseria meningitidis* (менінгокок), *Haemophilus influenzae* типу b (Hib) і *S. Typhi* (черевний тиф). Вакцини на основі субодиниць білка складаються з кількох антигенних епітопів, де задана кількість окремих білкових або полісахаридних антигенів поєднується в одній вакцині. Полісахаридні субодиничні вакцини не ефективні у дітей до 2 років. Реакція на полісахаридні антигени серед дітей віком від 2 до 5 років, людей похилого віку та осіб з ослабленим імунітетом не є оптимальною, і ці популяції залишаються в групі підвищеного ризику зараження бактеріальними захворюваннями.

Вакцини на білковій основі дозволяють викликати захисну реакцію проти білка на поверхні вірусу чи бактерії або проти виділеного токсину. У цьому випадку імунна відповідь спрямована проти білкових компонентів бактерії або вірусу, а не проти оболонки. Певні білки на поверхні бактерій або вірусів допомагають патогену викликати захворювання, тому індукція імунної відповіді проти них може допомогти організму боротися з інфекцією або токсичною дією токсину. Фрагменти білка, які використовуються при створенні вакцини, самі по собі нешкідливі і не здатні викликати захворювання. Але після застосування імунна система розпізнає, що вибрані фрагменти не належать нашому організму. Це призводить до того, що імунна система навчається розпізнавати весь вірус

або бактерію. Розроблені вакцини на білковій основі проти гепатиту В, грипу і вірусу папіломи людини.

В основі створення *кон'югованих вакцин* лежить принцип зв'язування антигенів, що погано розпізнаються імунною системою і проти яких потрібно створити протективний імунітет, з протеїнами або анатоксинами інших мікроорганізмів, що добре розпізнаються. Перші кон'юговані вакцини відносяться до вакцин другого покоління.

Рекомбінантні вакцини також відносяться до вакцин другого покоління. Вони базуються на отриманні білкових антигенів не із збудника, а шляхом синтезу за допомогою рекомбінантної ДНК. Вакцина проти гепатиту В є першим і одним з найуспішніших прикладів таких вакцин.

Вакцини третього покоління: живі векторизовані, генетично модифіковані, вакцини нуклеїнових кислот

Вакцини третього покоління направлені на подолання обмеження звичайних вакцин, що сприяло появі нових багатообіцяючих платформ вакцин, які підтримуються досягненнями генної інженерії, молекулярної та клітинної імунології, структурної біології, біоінформатики, обчислювальної біології, нанотехнологій і синтетичної біології.

Сьогодні основними напрямками вдосконалення вакцин є декілька напрямлень: розробка нових вакцин проти захворювань, для яких вакцини не були розроблені; вдосконалення складів традиційно присутніх на ринках вакцин; розробка нових носіїв для вакцин, нових типів антигенів та нових методів отримання вакцин; розробка та вдосконалення допоміжних компонентів вакцин, зокрема ад'ювантів.

Третє покоління вакцин – це генно-інженерні вакцини, вакцини нуклеїнових кислот (мРНК, ДНК), живі векторні вакцини, вірусоподібних частинок (VLP), інші.

Генна інженерія (генетична модифікація) – це навмисна модифікація генетичної структури якогось організму, пряме маніпулювання геномом за допомогою біотехнології.

За допомогою генної інженерії зараз створюються генно-інженерні віруси, які можуть надавати імунітет, не маючи інфекційних послідовностей. Сучасні живі вакцини представлені генетично ослабленими мікроорганізмами та живими векторними вакцинами. Прикладом вдосконаленої живої вакцини, отриманої за допомогою гомологічної генної інженерії, є експериментальна пероральна вакцина проти холери.

Генно-інженерні вакцинні штами можна розділити на дві групи. До першої групи належать ослаблені патогенні штами, у яких відсутні токсичні гени. Другу групу складають природні нетоксигенні штами, що експресують імуногенні, але неактивні токсичні білки. Природні нетоксигенні штами мають переваги перед ослабленими патогенними штамами, оскільки вони менш токсичні, вимагають менше генетичної модифікації та зазвичай мають активні системи захисту, які захищають їх від інфекції токсигенними фагами.

Для розробки генно-інженерних вакцин можуть бути використані різні методи, приклади яких представлені на рис. 2.6.

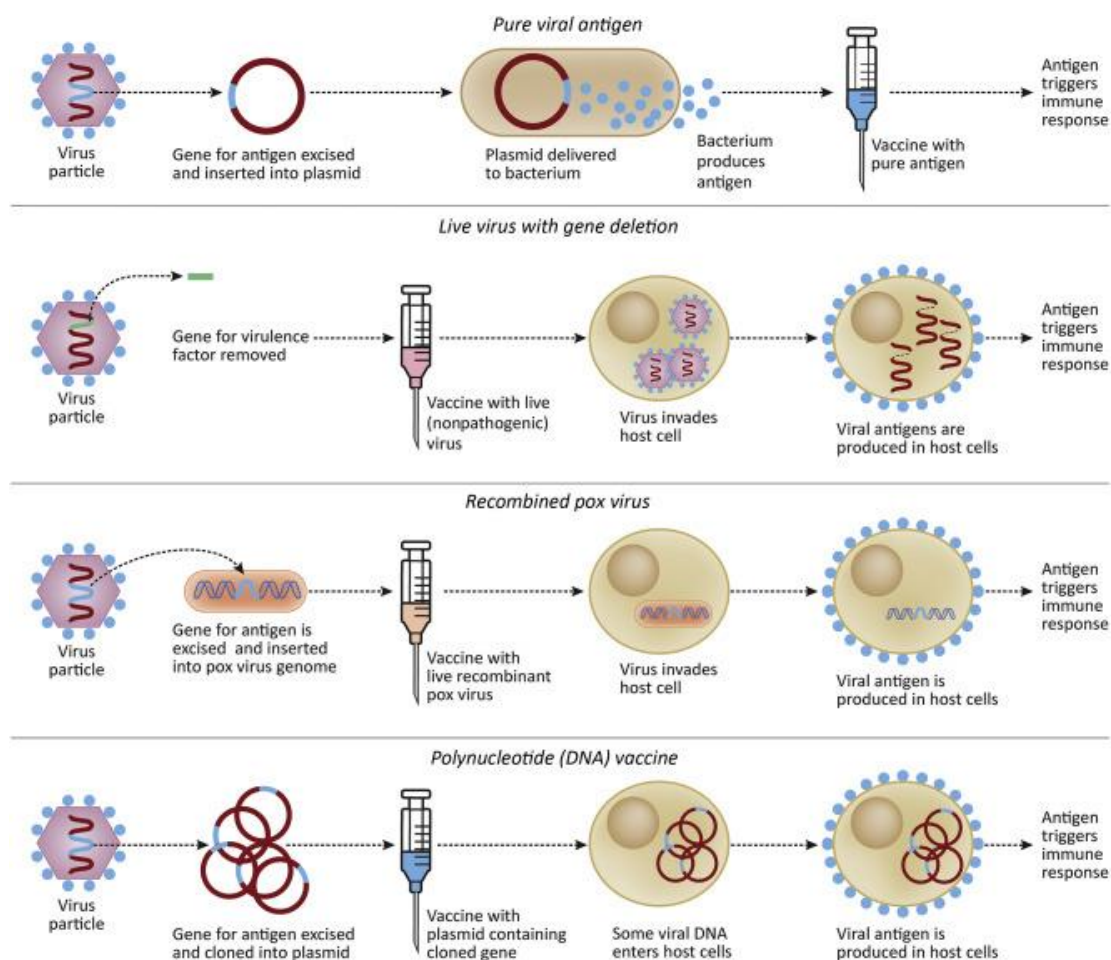


Рис. 2.6. Методи виробництва генно-інженерних вакцин [джерело: [29](#)]

Також розробляють **векторизовані (векторні)** вакцини на основі живих клітин, вірусів, везикул / фрагментів та різних типів наночастинок. Вакцина на основі вірусного вектора використовує вірусний вектор для доставки генетичного матеріалу (ДНК), який може бути транскрибований клітинами-господарями реципієнта як мРНК, що кодує бажаний білок або антиген, щоб викликати імунну відповідь.

Типи векторних вакцин різноманітні (рис. 2.7) та впливають на метод їх доставки. Наприклад, для мРНК вакцин вектор повинен мати можливість супроводжувати цю вакцину до цитоплазми, оскільки він буде доступний для трансляції білків і вироблятиме антиген. Стратегія для ДНК-вакцин інша - вектор повинен бути здатний транспортувати вакцину до ядра, де спочатку має бути транскрибована ДНК.

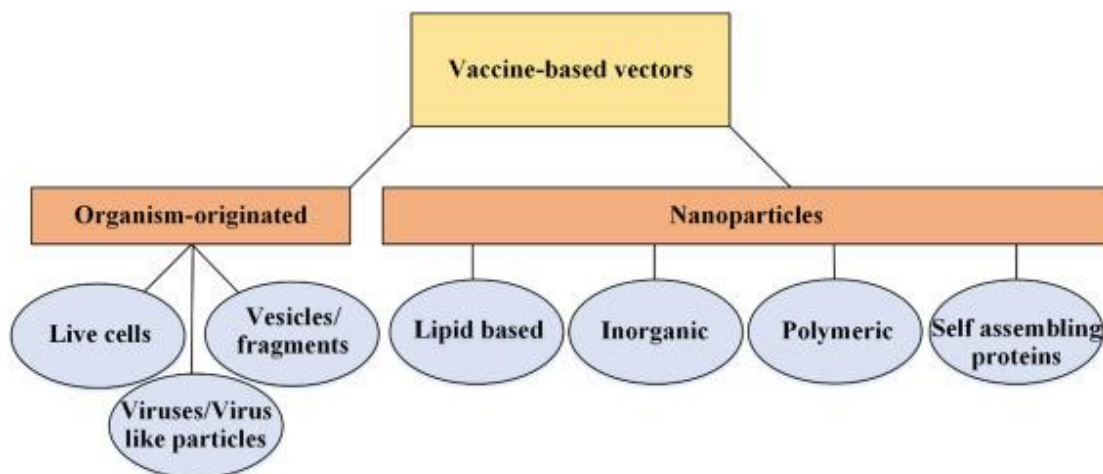


Рис. 2.7. Типи векторних вакцин [джерело: [11](#)]

Щоб розробити носій для доставки агента, що стимулює імунну систему (як вакцина), треба звертати увагу на:

- молекулярну природу вакцини. Наприклад, у випадку геномних вакцин вибраний носій повинен мати позитивний заряд, який може утворювати стабільний комплекс за допомогою електростатичної взаємодії з геномом (містить негативний заряд);
- токсичність носія;
- характер носія, так як деякі носії здатні самі по собі стимулювати імунну систему і розглядаються як допоміжні засоби;
- спосіб введення вакцини. Останнім часом більше уваги приділяють носіям, які можна використовувати перорально, хоча метод підшкірного введення вакцини все ще залишається найпоширенішим способом введення. При пероральному введенні носії повинні транспортуватися в шлунково-кишковому тракті, щоб забезпечити стабільність вакцини;
- вартість та простота виробництва та сировини.

Найбільш відомими сьогодні є вірусні вектори та різні типи наночастинок.

Вірусні вектори – це рекомбінантні генетично модифіковані віруси, призначені для використання як вакцини проти інфекційних агентів, а також для лікування раку та генної терапії. Вектори створюються за допомогою рекомбінантної технології введенням до геному вектора одного або кілька генів патогену, що кодують імуногенні сполуки (антигени).

Вірусні вектори розрізняють двох типів: реплікаційні та реплікаційно-дефіцитні. Реплікуючі віруси здатні відтворюватися в організмі вакцинованої особи, реплікаційно-дефіцитні – не здатні до реплікації. Реплікуючі вектори створюють сильну імунологічну відповідь, імітуючи природну інфекцію. Вектори з дефіцитом реплікації, що експресують імуноген під контролем екзогенного промотора, генерують слабшу вакцинну відповідь і можуть вимагати використання ад'юванту, але мають кращий профіль безпеки. Реплікуючі вектори включають аденовірусні, ретровірусні, рабдовірусні та параміксовірусні вектори, тоді як вектори з дефіцитом реплікації включають аденовірусні, ретровірусні та аденоасоційовані вірусні вектори. Також доступні вірусні вектори з одним циклом, які за допомогою одного раунду реплікації збільшують експресію антигену та запобігають утворенню вірусного потомства. Одноциклові вектори були розроблені з аденовірусу та рабдовірусу.

На даний момент створено багато живих рекомбінантних вакцин з вірусними та пухлинними антигенами. Деякі з вакцин на основі вірусних векторів були схвалені для використання у ветеринарії (вірус собачої чуми, вірус котячої лейкемії, вірус сказу, вірус Ньюкаслської хвороби, вірус інфекційної бурсальної хвороби та хвороба Марека). Хоча зараз лише кілька вірусних векторних вакцин схвалено для їх використання на людях, широке використання аденовірусних векторних вакцин проти SARS-CoV-2 виявилось безпечним. Тому наразі проводяться численні клінічні випробування з використанням рекомбінантних вірусних векторних вакцин.

Для виробництва аденовірусного вектору, вибирають певний серотип аденовірусу (рис. 2.8 А). Це може бути аденовірус, який інфікує людину, або інші види, наприклад шимпанзе. Аденовірусний вектор модифікують, щоб зробити його реплікаційно-дефіцитним (рис. 2.8. В) з наступною рекомбінацією для вставки цільового антигену за допомогою транспортного вектора (рис. 2.8 С). Рекомбінація може бути досягнута за допомогою різноманітних методів, таких як опосередкована вставка, човниковий вектор або допоміжний аденовірус тощо. Після рекомбінації вектор лінеаризують і вирощують у клітинній лінії, здатній

до реплікації (рис. 2.8 D). Виробництво рекомбінованого вектора супроводжується очищенням та контролем якості (рис. 2.8 F) перед виготовленням вакцини (рис. 2.8 G).

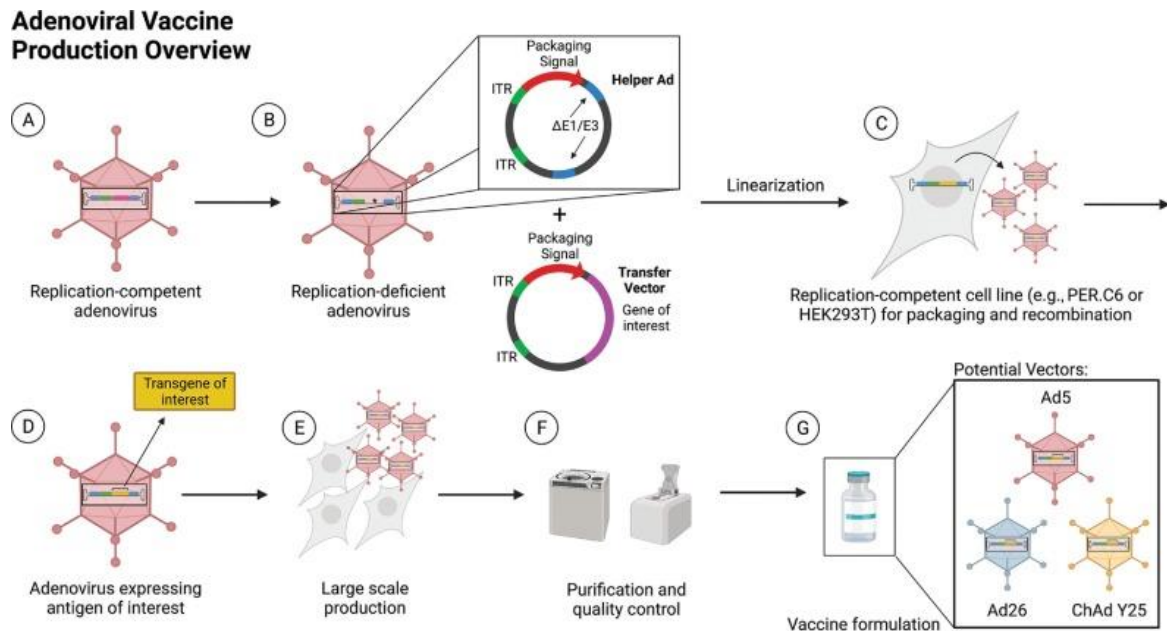


Рис. 2.8. Приклад виробництва вакцини на основі аденовірусного вектору [джерело: [32](#)]

Переваги та недоліки вірусних векторних вакцин представлені на рис. 2.9.

Переваги	Недоліки
• Легко маніпулювати • Висока продуктивність • Висока експресія трансгенів • Специфічна доставка до клітин-мішеней • Швидка гуморальна та клітинна відповідь • Не потрібні екзогенні допоміжні речовини • Виробництво швидше • Виробництво дешевше • Швидка реакція на патоген • Сприяє модернізації нових вірусних векторів • Універсальність • Іноді - не потребують дотримання холодового ланцюга; • Для ряду випадків - простота аналізу.	• Можливий попередній імунітет проти вектора • Потенційні ризики інтеграції в геном хазяїна • Потенційні події рекомбінації / реверсії з утворенням вірулентних фенотипів

Рис. 2.9. Характеристика вірусних векторних вакцин [джерело: власна розробка]

Вакцини на основі наночастинок використовують хімічне зшивання для підвищення імуногенності та запобігання деградації антигену. Носії у таких вакцинах можуть бути як неорганічними (на основі полімерів, металів), так і ліпідними наночастками. Наночастки мають обмежену здатність стимулювати імунну відповідь, але мають переваги з точки зору простоти, економічності, повторюваності та безпеки. Для підвищення імуногенності можна приєднати носій до специфічного антигену, враховуючи такі фактори, як розмір, поверхневий заряд, морфологія, гідрофобні властивості. Також наночастки можуть бути націлені безпосередньо на імунні клітини, що полегшує передачу антигенів від антигенпрезентуючих клітин до інших клітин.

Вірусоподібні частинки (VLPs) – це наночастинки, утворені шляхом самоскладання вірусних структурних білків, які імітують вірусні частинки.

Такі частинки не містять генетичного матеріалу, а отже не здатні до реплікації та не інфекційні, але вони представляють антигени у вигляді повторюваного впорядкованого масиву, аналогічного структурі віріонів, яка підвищує імуногенність. Це значно покращує їхні профілі безпеки в порівнянні з живими ослабленими вакцинами або рекомбінантними вірусними векторами. У свою чергу, VPLs розділяють на частинки з оболонкою та без оболонки. VLP без оболонки не мають зовнішньої ліпідної оболонки, тоді як VLP з оболонкою мають мембранну оболонку, отриману з клітини-господаря, яка дозволяє глікопротеїновим антигенам включатися в ліпідну мембрану. VLP можуть бути одно- або багат шаровими та зібраними з одного або кількох білків. Одним із прикладів простих VLP без оболонки є вакцина VLP проти вірусу папіломи, яка складається з одного шару. VLP вірусу грипу є добре відомим прикладом VLP з оболонкою.

VLP несуть специфічні вірусні епітопи власних або чужорідних антигенів (химерні VLP), які безпечно стимулюють гуморальну та клітинну імунну відповідь і викликають стійку імуногенність без ад'ювантів через їхні молекулярні каркаси та відсутність геномів, які нагадують нативні віруси.

VLP часто виявляють антигенну подібність до вірусу, з якого вони походять. Вони представляють антигени в організованому та дуже повторюваному порядку, тим самим запускаючи ефективні гуморальні та клітинні імунні відповіді за рахунок оптимальної стимуляції В-клітин частинками з повторюваними поверхнями. Крім того, VLP мають здатність активувати Т-хелперні клітини, оскільки вони природним чином кодують епітопи Т-хелперних клітин, які активують клітинну імунну відповідь.

Застосування цієї технології зазнало значного зростання в останні роки завдяки різноманітним типам вакцин, які були розроблені, та їх клінічному використанню. Зазвичай нижчі дози антигену є достатніми для індукції подібної захисної реакції порівняно з субодиничними вакцинами.

VLPs розробляються шляхом молекулярного клонування вірусних структурних генів у вектор експресії з подальшою експресією цих генів у системі експресії. Близько 30% VLP виробляється бактеріями, хоча також використовуються різні системи експресії, такі як клітини бакуловірусу/комах, клітини ссавців і рослин.

На основі VPLs були розроблені вакцини проти гепатиту В (Recombivax HB – 1986, продуцент – дріжджи; Engerix-B – продуцент дріжджи), ВПЛ (Gardasil та Gardasil9 – продуцент дріжджи), досліджувана вакцина проти ВІЛ. Дві нещодавно затверджені вакцини проти малярії RTS, S/AS01 (Mosquirix) і R21/Matrix M, використовують VLP поверхневого антигену гепатиту В (HBsAg) як платформу для відображення епітопів малярії на поверхні VLP, утворених у дріжджах. Вакцини проти малярії, грипу, ВПЛ і вірусів Західного Нілу є прикладами вакцин-кандидатів VLP, які виробляються в бактеріях.

Вакцина *Hecolin*® (Xiamen Innovax Biotech Co., Ltd., Китай) - рекомбінантна вакцина, доступна до застосування в Китаї з 2011 року (рис. 2.10). Вакцина розроблена з використанням технології рекомбінантної ДНК для експресії білка в *E. coli*. Це була перша вакцина VLP, вироблена на бактеріях, що несуть усічений капсидний білок р239 вірусу гепатиту Е. У клінічних випробуваннях NCT03827395 (США) основними побічними ефектами,

пов'язаними з її застосуванням, були місцеві реакції в місці ін'єкції. При цьому вакцина продемонструвала високу імуногенність.

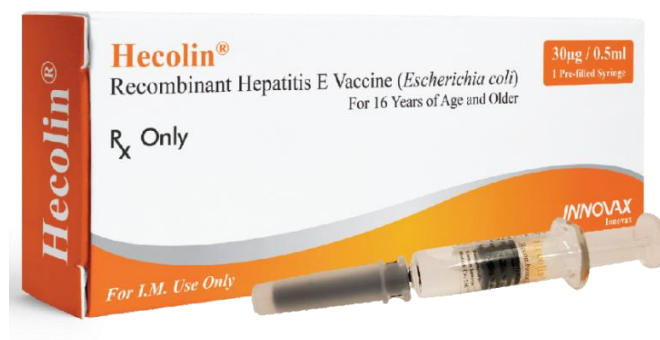


Рис. 2.10. Геколін (Hecolin) рекомбінантна вакцина проти гепатиту Е [джерело: [18](#)]

Вакцини нуклеїнових кислот – це метод імунізації, метою якого є виклик імунної відповіді, подібної до живих ослаблених вакцин. Переваги вакцин на основі нуклеїнових кислот (ДНК, мРНК) включають стимуляцію як клітинного, так і гуморального імунітету, легкість розробки, швидку адаптацію до змінних штамів патогенів і настроюванні мультиантигенні вакцини. Терапія нуклеїновими кислотами стала багатообіцяючою альтернативою звичайним підходам до вакцинації через високу ефективність, здатність до швидкого розвитку та потенціал для недорогого виробництва.

ДНК-вакцини є перспективним способом профілактики небезпечних захворювань, що базується на застосуванні фрагменту молекули ДНК для вироблення відповідного антигену. Сьогодні існує багато методів синтезу ДНК-вакцин з використанням культур клітин ссавців, комах, рослин, дріжджів й бактерій, що забезпечує можливість підбору умов виробництва відповідно до специфічних вимог, що пред'являються до кожного конкретного продукту.

Прикладом такої вакцини є розробка Oxford-AstraZeneca проти вірусу SARS-CoV-2, заснована на генетичних модифікаціях зі створення шипованого білку із застосуванням дволанцюгових ДНК. Дослідники додали ген білка шипа коронавірусу до аденовірусу. Аденовірус може проникати до клітини, але не може відтворюватися всередині них.

ДНК-вакцинація викликає повноцінну імунну відповідь і забезпечує високий рівень захисту від вірусної інфекції та є одним із найперспективніших напрямків також у боротьбі з раком. Крім того, ДНК-вектори стійкі до температури, що зменшує потребу в холодовому ланцюзі та збільшує термін придатності продукту. Визнається простота їх виробництва, стабільність і потенційна економічна ефективність. За останні два десятиліття клінічних досліджень ДНК-вакцини продемонстрували сильний профіль безпеки.

Як відомо інформаційна РНК здатна перенасити код від ДНК до рибосоми, де утворюється білок. Саме на цьому процесі базується механізм дії РНК-вакцин. Використання мРНК-вакцин має низку переваг:

1. Безпека (мРНК є неінфекційною, неінтегрованою платформою, відсутній ризик інфікування чи мутагенезу).
2. мРНК руйнується нормальними клітинними процесами, період напіврозпаду можна регулювати.
3. Внутрішню імуногенність мРНК можна змінювати для покращення безпеки.
4. Висока ефективність. Різні модифікації роблять мРНК більш стабільною та здатною до трансляції.
5. Потенційно – недороге та масштабоване виробництво.

Доклінічні дослідження показали, що мРНК-вакцини відповідатимуть багатьом аспектам ідеальної клінічної вакцини: вони показали сприятливий профіль безпеки на тваринах, є універсальними та швидкими у розробці для нових інфекційних захворювань, а також піддаються масштабованій належній виробничій практиці.

Сьогодні виділяють два типи РНК-вакцин, так звані самоампліфікуючі або репліконні РНК-вакцини та нереплікуючі мРНК-вакцини. Нереплікуючі мРНК-вакцини додатково можна розділяти за способом доставки.

Ефективна доставка мРНК *in vivo* має вирішальне значення для досягнення терапевтичної значущості. Екзогенна мРНК має проникнути крізь бар'єр ліпідної мембрани, щоб досягти цитоплазми для трансляції у функціональний білок.

Механізми поглинання мРНК залежать від типу клітини. Необхідно враховувати, що фізико-хімічні властивості комплексів мРНК можуть суттєво впливати на доставку клітинами та розподіл по організму. Сьогодні існує два основних підходи доставлення для нереплікуючих мРНК-вакцин – завантаження мРНК в дендритні клітини *ex vivo* з подальшою повторною інфузією трансфікованих клітин та пряме парентеральне введення мРНК з носієм або без нього.

Так, у вакцині Pfizer BioNTech COVID-19 використовується система на основі ліпідів. Ця вакцина містить мРНК, що кодує білок з мутацією, побудована як РНК-ліпідна наночастинка, модифікована нуклеозидами мРНК. Технологія ліпідних наночастинок (LNP) дозволяє доставляти точну генетичну інформацію до антигенпрезентативних клітин та має ад'ювантний ефект. Під час змішування РНК та розчинених ліпідів, утворюються наночастинки, що інкапсулюють нуклеїнову кислоту. Після ін'єкції LNP поглинаються клітинами, а РНК вивільняється в цитозоль, де перетворюється в кодований вірусний білок що викликає імунну відповідь.

Виробництво мРНК вакцин є значно більш швидким та відносно простим у порівнянні з традиційними білковими субодиницями та платформами виробництва живих або інактивованих вірусних вакцин. Ефективність реакції та простота роблять можливим швидке виробництво мРНК у невеликому об'єкті GMP. Виробничий процес не залежить від послідовності і в першу чергу визначається довжиною РНК, хімією нуклеотидів і природою блокування, а також очищенням продукту; однак можуть викликати труднощі певні властивості послідовності, такі як екстремальна довжина.

Враховуючи нещодавні успіхи мРНК-вакцин для захисту від COVID-19, ймовірно, що мРНК-вакцини також можуть бути ефективними проти інших вірусних збудників і бактеріальних захворювань.

В останні роки стрімко розвивається галузь розробки вакцин ***проти неінфекційних захворювань (терапевтичні вакцини)***: ВІЛ, хвороба Альцгеймера, герпес. Найбільшу увагу приділяють розробці вакцин проти раку.

Підходи до терапевтичних вакцин базуються на ідентифікації специфічних білкових маркерів, пов'язаних із фенотипом конкретного захворювання, наприклад, антигенів, специфічних для ракових кліток. Однак ці маркери можуть не розпізнаватися антигенпрезентуючими клітинами та перешкоджати активації імунної відповіді. Існує декілька стратегій розробки таких вакцин, однією з найперспективніших з яких є застосування вакцин нуклеїнових кислот та виготовлення вакцин на основі вірусних часток та наночасток. Початкові результати показують, що внутрішньовузове введення мРНК, що кодує пухлинний антиген, може ефективно пригнічувати ріст пухлини на моделях раку тварин. Крім того, у I/II фазі клінічного дослідження, спрямованого на рак простати, внутрішньошкірна ін'єкція мРНК продемонструвала імуногенність.

Основною проблемою цього напрямку є система доставки вакцини. Також розробка вакцин проти раку, особливо при використанні вірусних векторів, ускладнювалась імуносупресивною природою злоякісних пухлин. Перспективним є підхід з використанням ліпосом, який дозволяє також спрямувати навантажені ліпосоми безпосередньо до Т-клітин без залучення антигенпрезентуючих клітин.

Особливості зберігання вакцин

Біологічні препарати є надзвичайно чутливими до змін температури, світла та інших факторів. Сьогодні фармацевти дедалі частіше стикаються з необхідністю забезпечення належних умов зберігання таких препаратів, зокрема вакцин, в аптеках та лікувально-профілактичних закладах. Тому знання щодо особливостей використання, реалізації та зберігання вакцин є важливими для кожного фармацевта.

Оптимальною для зберігання і транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного є температура у межах від +2 до +8 °С.

Пероральну вакцину для профілактики поліомієліту відповідно до інструкції рекомендується зберігати при температурі від -15 до -25°С. При

зберіганні та транспортуванні вакцини в температурному режимі від +2 до +8 °C термін придатності цієї вакцини складає лише 6 місяців.

Порушення умов зберігання та транспортування знижує ефективність вакцин і анатоксинів, а також може викликати непередбачувані побічні ефекти та неспецифічні реакції. За даними статистики, близько 13,5% охолоджених препаратів випадково піддаються заморожуванню під час зберігання або транспортування, а в більш ніж половині досліджень фіксувалися порушення холодового ланцюга. При заморожуванні руйнуються такі вакцини, як АКДП, АДП, АДП-М, АП, вакцина проти гепатиту В. Згідно з чинним законодавством України, категорично не допускається заморожування адсорбованих вакцин, вакцини проти гепатиту В, розчинників для ліофілізованих вакцин. На сьогодні є відомості, що при заморожуванні не руйнуються такі вакцини, як БЦЖ, ОПВ, корева та паротитна вакцини.

Міжнародні та національні рекомендації спрямовані на мінімізацію впливу переохолодження на якість вакцин. Заморожування адсорбованих препаратів призводить до десорбції антигенів, що суттєво знижує їхню імуногенність, порушує фізико-хімічну структуру білків і зменшує активність діючих речовин. Деякі вакцини після випадкового заморожування зазнають видимих фізичних змін, що свідчить про їхню непридатність. Однак для деяких вакцин немає чітких візуальних ознак впливу небажаного охолодження або заморожування.

Для перевірки того, чи піддавалась чутлива до заморожування вакцина, заморожуванню, виконують *тест на струшування* (рис. 2.11). Цей тест слід виконувати, коли активується індикатор заморожування або зафіксовані температури у місцях зберігання вакцини нижче 0°C, існують підозри щодо можливості впливу низьких температур. Для проведення тесту буде необхідний контрольний флакон вакцини. Якщо осад у випробовуваному флаконі осідає з тією самою або більшою швидкістю, ніж у контрольному, вакцина скоріш за все піддавалась заморожуванню і втратила якість. Якщо ж у випробовуваному флаконі осад не утворюється або зсідає зі швидкістю меншою, ніж у контрольному, вакцина, скоріш за все, не піддавалась заморожуванню.



Рис. 2.11. Алгоритм проведення тесту на струшування [джерело: власна розробка на основі [48](#)]

Зберігання ж препаратів при підвищеній температурі зменшує кількість життєздатних мікробних клітин у живих бактеріальних і вірусних вакцинах та вакцина втрачає дієвість.

Вакцини повинні зберігатися в місцях, захищених від світла, оскільки світло, особливо прямі сонячні промені, прискорює хімічні реакції, викликає нагрівання і знижує їхню якість. До світлочутливих вакцин належать БЦЖ, вакцина проти кору, вакцина проти кору і краснухи, а також вакцина КПК (кір, паротит, краснуха). Ці вакцини розливають у затемнені флакони для захисту від світла, однак рекомендується зберігати їх у вторинній упаковці та в захищеному від світла місці для додаткового захисту.

Зберігання ж препаратів при підвищеній температурі зменшує кількість життєздатних мікробних клітин у живих бактеріальних і вірусних вакцинах та вакцина втрачає дієвість.

Вакцини повинні зберігатися в місцях, захищених від світла, оскільки світло, особливо прямі сонячні промені, прискорює хімічні реакції, викликає нагрівання і знижує їхню якість. До світлочутливих вакцин належать БЦЖ, вакцина проти кору, вакцина проти кору і краснухи, а також вакцина КПК (кір, паротит, краснуха). Ці вакцини розливають у затемнені флакони для захисту від світла, однак рекомендується зберігати їх у вторинній упаковці та в захищеному від світла місці для додаткового захисту.

Особливої уваги потребує зберігання багатодозових флаконів. Під час вакцинальної сесії багатодозові флакони без консерванту (і ліофілізовані, і рідкі вакцини), повинні зберігатися при температурі $+2^{\circ}\text{C}$ - $+8^{\circ}\text{C}$. Термін придатності вакцин у багатодозових флаконах після розкриття флакону складає не більше 28 днів та встановлюється у інструкції до медичного застосування.

Ліофілізовані вакцини як у однодозових, так і у багатодозових пакуваннях швидко втрачають свою якість після розведення (є нестабільними), тому зазвичай не призначені для зберігання у вигляді готового розчину більше ніж 6 годин і відразу після цього бути утилізовані, якщо інструкція виробника не передбачає інше.

В Україні зберігання вакцин регламентується *«Порядком забезпечення належних умов зберігання, транспортування, приймання та обліку вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного в Україні»* (затверджений Наказом МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595). Він поширюється на всі вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний, які потребують умов дотримання «холодового ланцюга», що ввозяться або виробляються в Україні.

Холодовий ланцюг – це безперервно функціонуюча система, що забезпечує оптимальний температурний режим, зберігання і транспортування на всіх етапах переміщення вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного від підприємства-виробника до споживача. Конкретні умови холодового ланцюга

визначаються інструкцією виробника, у якій наводяться на основі випробувань стабільності.

Система холодового ланцюга має 4 рівні (рис. 2.12).

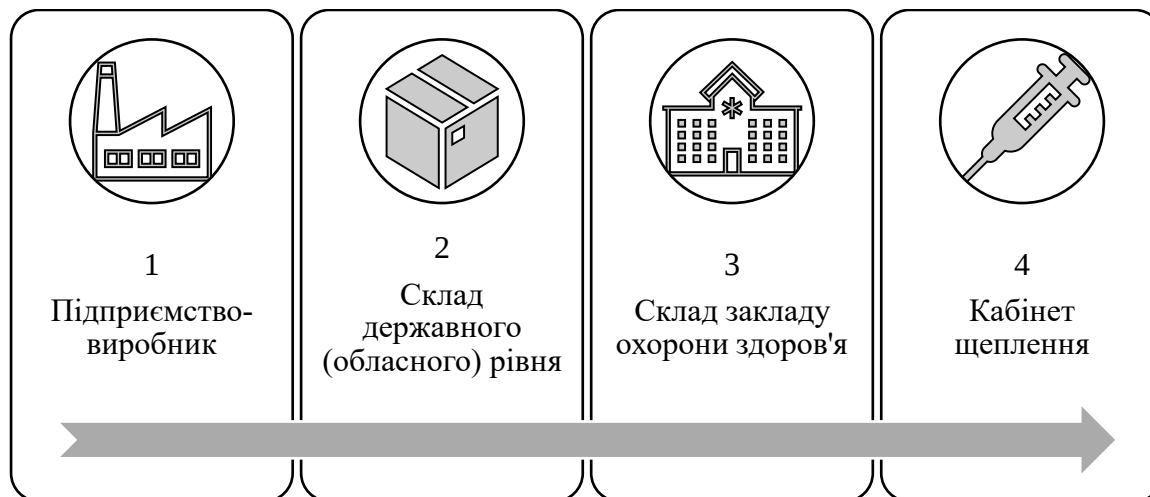


Рис. 2.12. Система холодового ланцюга [джерело: 56]

Основними елементами «холодового ланцюга» є спеціально підготовлений персонал, холодильне обладнання та транспортні засоби, які забезпечують відповідні умови для зберігання і транспортування вакцин, анатоксинів та туберкульозного алергену, а також контроль за дотриманням температурного режиму на кожному етапі.

На всіх рівнях цього ланцюга ведеться обов'язковий облік у журналах щодо отримання, умов зберігання та переміщення вакцин, анатоксинів та алергену до споживача, з обов'язковим зазначенням торговельної назви, кількості доз, номеру серії, терміну придатності, дати отримання, умов зберігання і транспортування, а також показів індикаторів та реєструючих приладів. У системі «холодового ланцюга» застосовують різноманітне обладнання, таке як холодильні кімнати, морозильники, термоконтейнери, медичні сумки-холодильники, холодоелементи, термоіндикатори, термо-реєстратори, термометри та інші прилади для контролю температури (рис. 2.13).

	Контрольна картка-індикатор • Має віконця (3 або 4), що реагують на підвищення температури
	Індикатор підвищення температури на флаконі • Реагує на підвищення температури
	Індикатор заморожування • Містить капсулу з фармбувальним розчином, яка руйнується, якщо більше години температура становить 0°C
	Електронний індикатор заморожування "Freez-teg" • контролює температуру навколишнього середовища та показує на дисплеї факт впливу температури нижче 0°C протягом 10 хвилин

Рис. 2.13. Термоіндикатори [джерело: 56]

Слід дотримуватися наступних вимог до зберігання, транспортування, приймання та обліку вакцин:

1. При зберіганні вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного необхідно дотримуватись таких загальних правил:

- вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний зберігають при температурі, вказаній в інструкціях до їх застосування;
- розчинники для вакцин необхідно зберігати при температурі від +2 до +8°C з метою запобігання підвищенню температури вакцини при її розчиненні;
- вакцини, які вимагають зберігання в замороженому стані, повинні зберігатися в морозильних камерах при температурі від -15 до -25°C для 1-2-го рівнів системи «холодового ланцюга»;
- вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний повинні бути розміщені таким чином, щоб до кожної упаковки був доступ охолодженого повітря;
- вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний повинні бути розміщені таким чином, щоб препарат, який має менший термін придатності, використовувався в першу чергу.

Особливе значення мають флаконні термоіндикатори (ФТІ). Колір індикатора свідчить про те, чи піддавалася вакцина впливу тепла (рис. 2.14). ФТІ

обов'язково перевіряють при отриманні, в подальшому – регулярно при зберіганні, під час пакування (при проведенні виїзних сесій імунізації, передачі до кабінету щеплень, реалізації тощо) та безпосередньо перед введенням вакцини пацієнту. Флакон, що мають темніший колір ФТІ (але не темніший, ніж зовнішнє коло), не зважаючи на термін придатності, слід використовувати у першу чергу.

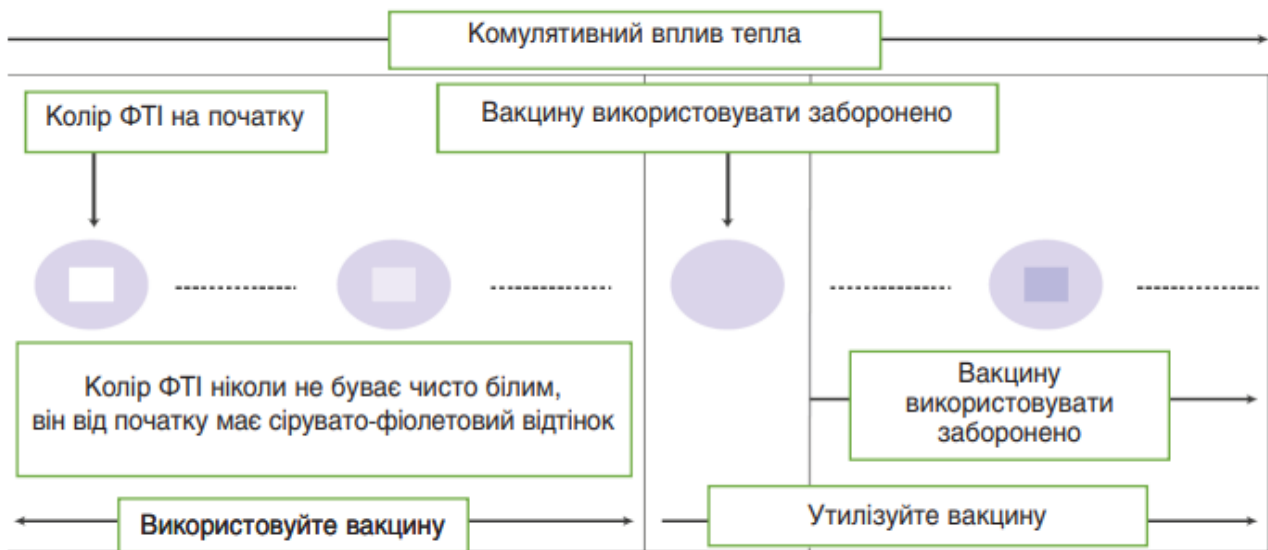


Рис. 2.14. Приклади можливого стану термоіндикатору з одним віконцем [джерело:56]

Багатодозові флакони, призначені для зберігання між вакцинальними сесіями, мають термоіндикатор на етикетці флакону, а флакони, не призначені для зберігання – на кришці флакону, носику ампули тощо (рис. 2.15).



ФТІ на етикетці

- Зберігається після розкриття між вакцинальними сесіями протягом визначеного терміну



ФТІ не на етикетці

- Не зберігається після розкриття між вакцинальними сесіями
- Утилізувати після сеансу вакцинації

Рис. 2.15. Різні типи розміщення ФТІ на флаконах (ампулах) [джерело: [48](#)]

Існує декілька типів флаконних індикаторів (ФТІ) (рис. 2.16). Номер на флаконі (2, 7, 14 тощо) – це час у днях, протягом якого внутрішній квадрат досягає кольору, що вказує на точку утилізації, якщо флакон зазнає впливу постійної температури 37°C.



Рис. 2.16. Різні типи ФТІ [джерело: [48](#)]

2. Для зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного використовують морозильні і холодильні камери, холодильні шафи.

3. Загальний об'єм холодильного обладнання 1-го рівня системи «холодового ланцюга» залежить від кількості вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного. Пакування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного в термоконтейнери для транспортування здійснюють у холодильних кімнатах (камерах).

4. Холодильне обладнання, призначене для зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, повинно використовуватися тільки за призначенням. Сумісне зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного з іншими лікарськими засобами та сторонніми матеріалами, а також зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного у дверях холодильників є недопустимим.

5. Для 2-4-ого рівнів системи «холодового ланцюга» загальний об'єм холодильного обладнання повинен забезпечувати належне зберігання всієї кількості вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, що перебувають на даному рівні. Розрахунок об'єму зберігання проводять за показниками співвідношення геометрії упаковки препарату (об'єм упаковки в см³) до загального об'єму холодильного обладнання. Між пакуваннями вакцин повинний бути проміжок, достатній для вільного циркулювання повітря (близько 2 см між коробками). Флакони, що не мають картонного пакування, зберігаються у пластиковому лотку або коробці.

За рекомендаціями ВООЗ, **нечутливі до замороження** вакцини (ОПВ, БЦЖ, КПК, КК, вакцина від кору) необхідно розміщувати на верхній полиці вертикального холодильника або у нижній корзині горизонтального холодильника. **Чутливі до замороження** вакцини (АКДП, АДП, АДП-М, ГепВ, Ніб, п'ятивалентна АКДП-ГепВ-Ніб та інші вакцини) – на середніх полицях (другій або третій) або у верхній корзині спеціальної морозильної камери горизонтального холодильника. За можливості розчинники слід зберігати разом із вакцинами. За необхідності та при неможливості зберігання разом із вакцинами, розчинники переносять до холодильника для охолодження не пізніше, ніж за 24 години до їх використання.

Рекомендується мати окрему промарковану ємність (лоток, коробку) для вакцин, які слід використовувати в першу чергу.

Відкриті багатодозові флакони також доцільно зберігати у ємності «використати першими».

6. На всіх рівнях «холодового ланцюга» повинен бути затверджений план екстрених заходів на випадок виникнення аварійних ситуацій порушення «холодового ланцюга». Будь-які заходи, що були вжиті, повинні бути зафіксовані.

За рекомендаціями ВООЗ коли температура перевищує $+8^{\circ}\text{C}$, слід зафіксувати перевищення температури та перевірити холодильне обладнання. Також слід перевірити обладнання на наявність намерзання, за необхідності (шар льоду більше 0,5 см) – розморозити обладнання.

Якщо обладнання не дає можливості підтримати належну температуру – слід перемістити вакцини до іншого обладнання. Необхідно перевірити ФТІ на зміни, що свідчать про кумулятивний вплив тепла, та вжити необхідних дій при зміні кольору.

Коли температура у холодильнику опускається нижче ніж $+2^{\circ}\text{C}$, слід зафіксувати перевищення температури та перевірити холодильне обладнання. За можливості, відрегулювати його на більш високу температуру. Якщо температура опускається нижче 0°C , слід провести тест на струшування.

До *транспортування* висуваються окремі вимоги, які надзвичайно часто порушуються:

1. Транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного повинно здійснюватися у термоконтейнерах разом з відповідними картками-індикаторами, індикаторами заморожування та термотестерами рефрижераторним транспортом при температурі від $+2$ до $+8^{\circ}\text{C}$.

2. Завантаження препаратів у термоконтейнери здійснюється в холодильній камері (приміщенні для зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного). У виключних випадках завантаження може здійснюватися при кімнатній температурі в термін, що не перевищує 10 хв.

Холодоеlementи кондиціюють до появи в них рідини та вільного переміщення льоду всередині. У термоконтейнері повинні бути засоби контролю за температурним режимом.

3. Термоконтейнери, які призначені для транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, повинні бути справні і можуть використовуватись багаторазово.

4. Підприємство-виробник та склади оптового зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного повинні мати достатню кількість термоконтейнерів, холодоелементів, карток-індикаторів, індикаторів заморожування та термотестерів для забезпечення контролю за належними умовами транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного споживачам.

5. Термоконтейнер поміщають у картонну коробку, яка запобігає його псуванню. На коробку наносять етикетку з написами «Вакцина! Терміновий вантаж», «Не заморожувати!» для вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, заморожування яких недопустимо.

6. Підприємство-виробник та склади оптового зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного (1-й та 2-й рівні системи «холодового ланцюга») обов'язково повинні забезпечити транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного з дотриманням «холодового ланцюга». З цією метою підприємство-виробник та склади оптового зберігання повинні мати рефрижераторний транспорт.

7. При отриманні вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний негайно розміщують у холодильному обладнанні, перевіряючи покази контролюючих засобів.

8. На 2-му рівні «холодового ланцюга» відповідальна особа повинна мати узгоджений графік постачання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного на 3-й рівень та контролювати терміни придатності вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, не допускаючи їх відвантаження з терміном придатності менше одного місяця.

9. Транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного до лікувально-профілактичних закладів (3-й та 4-й рівні системи «холодового ланцюга») здійснюється в термоконтейнерах. Зберігання у ЛПЗ є аналогічним

зберіганню вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного на 1-му та 2-му рівнях. При отриманні вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного у місці призначення їх необхідно терміново помістити до холодильного обладнання. При цьому отримувачем обов'язково повинні перевірятися показники карток-індикаторів, індикаторів заморожування та термотестерів. На цьому етапі за якість та кількість вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного відповідальним є отримувач.

Вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний повинні бути вилучені з обігу в разі:

- порушення умов транспортування;
- порушення умов зберігання;
- порушення якості упаковки;
- зміни фізичних властивостей вакцин, анатоксинів;
- закінчення терміну придатності.

Фармацевтичне консультування щодо вакцинації.

Вакцинація є найбільш ефективним методом профілактики інфекційних захворювань. Постановою Кабінету Міністрів України від 27.02.2024 р. №213 внесено зміни до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з медичної практики, які дозволяють проводити профілактичні щеплення в аптеках за умов наявності дозволу на провадження господарської діяльності з медичної практики, відкриття медичного кабінету, ліцензії на провадження господарської діяльності з роздрібної торгівлі лікарськими засобами та проходження фармацевтичними працівниками (фармацевтами, фармацевтами клінічними) спеціальних щорічних навчань з питань вакцинації, правил організації і техніки проведення щеплень, а також набуття навичок надання домедичної допомоги при невідкладних станах.

Наразі в Україні відсутні окремі вказівки щодо проведення щеплень у аптечних закладах, тому при організації проведення щеплень в аптеках слід

керуватися вказівками Ліцензійних умов та Положення про організацію і проведення профілактичних щеплень.

На сьогодні в Україні серед затверджених протоколів фармацевта відсутній протокол щодо фармацевтичної допомоги з питань вакцинації. Але з огляду на великий обсяг рекомендованих щеплень, які не забезпечуються державою та можливість проведення вакцинації у аптечних закладах, можна запропонувати наступний алгоритм на основі чинного законодавства:

1. Перевірити правильність виписування рецепта. З огляду на те, що вакцина (анатоксин тощо) є лікарським засобом біологічного походження, вона буде виписана за торгівельною назвою.

2. Перевірити відповідність призначеного засобу віку та іншим особливостям пацієнта.

3. Надати інформацію пацієнту щодо вартості вакцини.

4. Перевірити наявність у пацієнта засобів для належного зберігання та транспортування препарату (термосумка, термоконтейнер).

5. Відпустити препарат відповідно до рецепта. Зважайте, що ліофілізовані вакцини повинні використовуватися разом з розчинником одного виробника.

6. Надати інформацію щодо особливостей транспортування, зберігання, застосування засобу, можливих небажаних реакцій та дій у випадку їх виникнення. Наголосити на необхідності проведення вакцинації лише у закладі охорони здоров'я кваліфікованим працівником.

7. Проконтролювати засвоєння інформації.

У межах фармацевтичного консультування при відпуску вакцин, проведенні профілактичних щеплень у аптечних закладах та просвітницької роботи фармацевт стикається з необхідністю надати пацієнту докладну інформацію про окремі вакцини, особливості проведення вакцинації, календар щеплень та можливість проведення вакцинації у окремих груп населення.

Навіть при рутинному візиті пацієнта до аптеки, який не стосується вакцинації, фармацевт може здійснювати скринінг історії імунізації та консультування пацієнта щодо вакцинації. Наприклад, пацієнта, який приходить

в аптеку, щоб купити препарати при травмі, можна запитати про необхідність ревакцинації проти правця. Діагноз хвороби серця, порушення обміну глюкози (діабету) та навіть літній вік пацієнта повинен спонукати фармацевта рекомендувати імунізацію проти грипу.

Європейський центр профілактики та контролю захворювань (ECDC) звертає увагу на надання пацієнтам, що вагаються щодо вакцинації, належну інформацію на цю тему, а також пропонує посібники, довідники та інфографіку для подолання цієї проблеми. Нерішучість щодо вакцинації означає затримку в прийнятті рішення щодо вакцинації або відмову від вакцинації, незважаючи на наявність служб вакцинації.

Виділяють три типи вагань щодо вакцинації: т.з. контекстуальні; індивідуальні та групові; та вакцин-специфічні питання.

Контекстуальні – це історичні, соціальні, культурні, екологічні, економічні, політичні та інституційні чинники, які можуть вплинути на населення, яке вагається щодо вакцинації. Найпоширенішим «контекстуальним впливом» (за ECDC), були теорії змови («вакцини впроваджуються, щоб служити економічним та/або політичним інтересам фармацевтичних компаній, західних країн, урядів, і переконання», «вакцини - стратегія скорочення населення світу»). Також повідомлялося про релігійний фаталізм («рішенням Бога слід довіряти», люди створені такими, якими вони повинні бути, і що вакцини не потрібні) та негативний вплив та уявлення про те, що вакцини нав'язуються населенню та порушують права людини, також було зазначено як визначальний фактор.

До *індивідуальних та групових чинників* належать особисті уявлення або переконання щодо вакцин і вплив соціального середовища. Найпоширенішим чинником відмови від вакцинації було переконання, що вакцини небезпечні. Зокрема, що вони можуть спричинити серйозні захворювання та побічні ефекти, що їхні довгострокові наслідки невідомі, що ризики переважають переваги та що вони містять небезпечні ад'юванти. Частою причиною є брак інформації та знань про вакцину чи хворобу, призводить до неправильного сприйняття вакцинації чи

цілових захворювань. Також до поширених заперечень відносять такі, як «існує дуже низький ризик захворювання або серйозних страждань від його симптомів», «вакцина не ефективна і не запобігає захворюванню», впевненість у можливостях імунної системи людини або невпевненість у можливостях імунної системи дитини, загальна недовіра до системи і закладів охорони здоров'я, страх перед ін'єкціями, страх небажаних наслідків та попередній негативний досвід вакцинації. Соціальні норми та тиск з боку друзів, родини, спільноти також суттєво впливали на вагання щодо вакцинації.

Група чинників, що стосуються *безпосередньо вакцин та вакцинації*, як правило, пов'язана з недостатньою обізнаністю пацієнта, економічними та логістичними обставинами. Деякі люди не усвідомлювали медичної потреби в певних вакцинах. Також може поставати проблема доступу до вакцини/закладу охорони здоров'я та фінансових витрат. Відсутність рекомендацій або непослідовні поради від постачальників медичних послуг також не сприяють прихильності до вакцинації. Окремо слід виділити побоювання, зосереджені на недостатньому тестуванні та браку інформації щодо нових вакцин.

Дослідження, спрямовані на подолання проблеми вагань щодо вакцинації, рекомендують особам та установам, що беруть участь у кампанії з вакцинації, розробляти та реалізовувати інформаційні та просвітницькі заходи, у яких висвітлювати ризик і наслідки захворювань, ризик відмови від вакцинації, безпеку вакцин, вплив вакцин на імунну систему, альтернативні способи профілактики та їх порівняння з вакцинацією. Зміст таких заходів має бути адаптований до визначених детермінантів нерішучості різних груп населення та базуватися на оцінці того, яку інформацію люди хотіли б отримувати під час вакцинації. ЮНІСЕФ не радить піддавати критиці нерішучі групи населення, натомість надати можливість ставити питання та пропонувати чіткі та прості для розуміння факти про вакцинацію. Необхідно підкреслювати здатність батьків захищати дітей, вони мають право, але водночас і відповідальність робити вибір щодо вакцинації своїх дітей. Рекомендується надавати інформацію прозоро,

визнаючи минулі помилки та побічні ефекти вакцини, а також наводячи приклади поточних успішних випадків, таких як усунення певних захворювань.

Зупинимось на окремих найбільш поширених запереченнях.

1. *Міф про антигенне перевантаження.* Часто батьки висловлюють побоювання, що вакцини можуть ослабити імунну систему їхніх дітей. Це хибне переконання. Хоча кількість вакцин у програмах імунізації зросла, загальна кількість антигенів фактично зменшилася. У той же час дитина за нормальних умов контактує з великою кількістю природних антигенів, протягом перших місяців життя відбувається швидка бактеріальна колонізація ШКТ. Дослідження показали, що вакцинація не підвищує (іноді навіть знижує) ризик непов'язаних інфекцій у майбутньому.

2. *Міф про зв'язок з аутизмом.* Порушення аутистичного спектру («аутизм» та інші) – це особливість розвитку нервової системи, жодним чином не пов'язана із застосуванням вакцин, що неодноразово доведено у клінічних дослідженнях.

3. *Застосування вакцин пов'язане із серйозними побічними явищами.* Насправді, серйозні побічні ефекти від вакцин дуже рідкісні, причому анафілаксія є найпоширенішим із цих рідкісних побічних ефектів для парентеральних вакцин – частота її виникнення наближується до 1 на 1 млн. випадків. Особи з відомою алергією (наприклад, на яйця або латекс) повинні уникати вакцин, які можуть мати залишкові сліди цих продуктів через особливості виробничого процесу.

Окремі дуже рідкісні побічні ефекти дійсно були виявлені у ході застосування вакцини, що пов'язане власне з їх дуже низькою частотою. Так, існує дуже низький ризик ідіопатичної тромбоцитопенічної пурпури (1 з 24 000 реципієнтів) після вакцинації проти кору. У 1 із 55 000 (за іншими джерелами - у 1 із 16 000) реципієнтів вакцини проти пандемічного грипу H1N1 2009 року з ад'ювантом AS03, які мали особливу генетичну сприйнятливність, розвинулася нарколепсія, хоча тривають дискусії щодо механізмі цієї реакції.

На сьогодні вважається, що вакцинація потрібна не лише дітям, але й дорослим. В Україні календар профілактичних щеплень затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України "Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні" від 18.05.2018 № 947. Він включає вакцинацію обов'язковими та рекомендованими вакцинами (рис. 2.17).

КАЛЕНДАР ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЩЕПЛЕНЬ

ЧИННИЙ СТАНОМ НА СІЧЕНЬ 2023 РОКУ

Вакцинація проти	Новонароджений	6 тижнів	2 місяці	4 місяці	6 місяців	9 місяців	12 місяців	18 місяців	2 роки	5 років	6 років	9-14 років	16 років	Дорослі 18+ років
Гепатиту В	1 доза		2 доза		3 доза	Раніше не вакцинованим: ввести три дози (1-2 доза – інт. 1 місяць, 2-3 доза – інт. 5 місяців)								Ввести три дози (1-2 доза – інт. 1 місяць, 2-3 доза – інт. 5 місяців)
Туберкульозу (БЦЖ)		Раніше не вакцинованим: віком понад 2 міс. при негативному результаті РМ												
Кашлюка, дифтерії, правця (КДП) Дифтерії, правця (ДП)			1 доза КДП	2 доза КДП	3 доза КДП			4 доза КДП			ДП		ДП	ДП кожні 10 років
Поліомієліту			1 доза ІПВ	2 доза ІПВ	3 доза ОПВ			4 доза ОПВ			ОПВ	14 р ОПВ		За епідоказами
НіВ-інфекції			1 доза	2 доза			3 доза	Щеплення проводиться до 4 р. 11 міс. 29 днів		За станом здоров'я. Раніше не вакцинованим: ≥ 5 років - 1 доза				
Кору, епідемічного, паротиту, краснухи					При несприятливій епідемічній ситуації 1 доза (до 12 міс не зараховується)		1 доза			2 доза				
Пневмококової інфекції			1 доза	2 доза			3 доза			10-валентна кон'югована				
										13-валентна кон'югована одноразово 0,5 мл				
Ротавірусної інфекції			1 доза	2 доза			Моновакцина: Вакцинація має бути проведена до 24 тижнів життя							
			1 доза	2 доза	3 доза		Пентавалентна: Вакцинація має бути проведена до 32 тижнів життя							
Менінгококової інфекції	А, С, Y та W-135 кон'югована правцемін анатоксиним		1 доза	2 доза			3 доза							
	А, С, Y та W-135 кон'югована дифтерійним анатоксиним					9-23 міс.: 2 дози з інтервалом 3 міс.							15 - 55 р., якщо після попередньої дози мін. 4 роки - одноразово	
	Серогрупа В	2-5 міс.: 3 дози з інт. > 1 міс. або 2 дози з інт. > 2 міс. та ревакц. в 12-15 міс.			6-11 міс.: 2 дози з інт. > 2 міс. та ревакц. на 2 році, але інт. > 2 міс		12 міс - 2 р.: 2 дози з інт. > 2 міс. та ревакц. > 12-23 міс.		2р. + та дорослі: 2 дози з інт. > 1 міс. Ревакц. лише при збереженні ризику					
Вітряної віспи						1 доза	Ввести 2-ту дозу через 6 т. після 1-ї дози (але не раніше 4 т. від введення 1 дози)							
Гепатиту А						1 доза	Ввести 2-ту дозу через 6 міс							
Папіломавірусної інфекції						Бівалентна (серотипи: 16, 18)				2 дози (інт. 6 м.)		≥ 15 р. -3 дози: 0-1-6 міс.		
						Квадривалентна (серотипи: 16, 18, 6, 11)						≥ 14 р. -3 дози: 0-2-6 міс.		
Жовтої лихоманки					6 - 9 міс. не рекомендована, за винятком особливих обставин			1 доза (ВООЗ: ревакцинація не проводиться)						
Кліщового енцефаліту							3 дози. Перша ревакцинація через 3 роки, наступні - кожні 5 років від першої ревакцинації							
Черевного тифу							1 доза. Ревакцинація кожні 3 р, якщо є ризик захворювання							
Грипу					Вперше в житті (лише для дітей < 9 років): 2 дози з інт. в 28 днів, надалі - 1 доза щороку						1 доза щороку			

Вакцинація в рамках календаря щеплень. Вакцини забезпечуються в рамках Національної програми імунізацій (НПІ)

Рекомендовані щеплення, що не забезпечуються НПІ. Приведені варіанти вакцинації

Можливість проведення вакцинації, якщо щеплення проводиться поза календарем / рекомендацій вік, (схему вакцинації уточнити у свого лікаря)

Вакцинація не проводиться < менше / до вказаного віку; > понад вказаного віку включно; КДП = АКДП / АКДІ; ДП = АКДП / АКДІ-М

МІНІСТЕРСТВО ЗОВНІШНЬОЇ СПІВРОТІ

ЦЕНТР ГРОМАДСЬКОГО НАПРЯМКУ

USAID

КОАЛІЦІЯ ЗА ВАКЦИНАЦІЮ

USAID

КОАЛІЦІЯ ЗА ВАКЦИНАЦІЮ

USAID

КОАЛІЦІЯ ЗА ВАКЦИНАЦІЮ

ВАСОСНГ.ORG.UA

ВАСОСНГ.ORG.UA

Створення інформаційного продукту стало можливим завдяки ширій підтримці американського народу, наданій через Агентство США з міжнародного розвитку (USAID). Зміст є винятковою відповідальністю громадської спільноти «Коаліція за вакцинацію» і не обов'язково відображає погляди Агентства США з міжнародного розвитку (USAID) або уряду США.

Рис. 2.17. Календар щеплень в Україні [джерело: 53]

Найбільш вразливими до інфекційних захворювань та настання тяжких наслідків для здоров'я від їх перебігу та ускладнень є діти до 5 років. Через це програми імунізації здебільшого зосереджені саме на цій групі, де є найбільша користь від захисту, індукованого вакциною. Хоча така програма має сенс з епідеміологічної точки зору, вона дещо невідповідна з імунологічної точки зору, оскільки індукція сильних імунних відповідей у перший рік життя є складною. Наприклад, після імунізації 2 дозами капсульної менінгококової вакцини групи

С у дитинстві лише 41% немовлят мали захисні рівні антитіл до моменту бустерної дози, введеної через 7 місяців.

Одним з факторів, що зумовлює нестійку імунну відповідь у дітей молодшого віку вважаються материнські антитіла, отримані внутрішньоутробно через плаценту (період напіврозпаду материнських антитіл становить приблизно 30-40 днів, тому немовлята отримують дуже слабкий захист від матері у віці після 8-12 тижнів), а також вікові особливості В-клітинної відповіді та стану дозрівання селезінки.

Для більшості вакцин, які використовуються на першому році життя, 3-4 дози вводять до 12 місяців. Традиційно у вакцинології «первинними» дозами є всі ті, що вводяться у віці до 6 місяців, а «бустерна» доза вводиться у віці 9-12 місяців. Так, наприклад, стандартний графік ВООЗ для вакцин проти дифтерії, правця і кашлюку складається з 3 первинних доз у віці 6, 10 і 14 тижнів без бустеру. Цей графік був обраний для забезпечення раннього захисту до того, як рівень материнських антитіл зменшиться. Також ефект вакцинації краще при невеликій перерві між введенням доз. Проте графіки імунізації немовлят у всьому світі різноманітні, в основному введені без урахування того, як найкраще оптимізувати імунну відповідь. Часто схеми вакцинації, що починаються у віці 8-12 тижнів (коли менше впливають материнські антитіла) і мають більші перерви між дозами (8 тижнів, а не 4 тижні), є більш імуногенними.

При виборі схеми вакцинації необхідно керуватися інструкцією виробника про застосування вакцини/ анатоксину.

Наказ МОЗУ №595 вказує, що від будь-якого із захворювань, для профілактики яких існує вакцина, що зареєстрована в Україні, можна захиститися, отримавши відповідні щеплення в ЛПЗ за направленням лікаря. Вакцинацію проводять відповідно до інструкції із застосування.

Щеплення, що не входять до Національного календаря щеплень України, прийнято об'єднувати терміном *«рекомендовані щеплення»*

- COVID-19;
- Вітряна віспа;
- Гепатит А;
- Гепатит В;
- Грип;
- Кашлюк;
- Краснуха;
- Епідемічний паротит;
- Кір;
- Пневмококова інфекція;
- Менінгококова інфекція;
- Папіломавірусна інфекція (ВПЛ людини);
- Ротавірусна інфекція;
- Інші захворювання.

Слід зауважити, що частина щеплень можуть бути включені до календарю щеплень у певному віці або, наприклад, для окремих серотипів. Так, щеплення від ротавірусної інфекції рекомендоване для профілактики гастроентеритів, що спричинені ротавірусом і рекомендується загалом для дітей; щеплення від менінгококової інфекції рекомендоване як дітям, так і дорослим. Вакцинація від кору, краснухи, паротиту є у календарі щеплень, обов'язкових за віком, а також у переліку рекомендованих для дорослих та осіб групи ризику (ВІЛ-інфіковані).

Дорослим обов'язково треба робити щеплення проти тих хвороб, від яких вони не отримали захист у дитинстві.

Рекомендовані щеплення не забезпечуються Державою, тому вакцини має придбати пацієнт власним коштом в аптеці та забезпечити її транспортування до медичного закладу. Також щеплення може бути здійснене у приватному медичному закладі, частіше – вакциною, наявною у закладі охорони здоров'я за власні кошти пацієнта.

Винятком серед рекомендованих щеплень є щеплення проти COVID-19, яке наразі не входить до Календаря, проте забезпечується коштом держави, а також деякі інші випадки (наприклад, вакцинація від грипу медичних працівників). Також можуть бути окремі програми, які забезпечуються місцевими бюджетами та охоплюють одну або декілька рекомендованих вакцин (наприклад, програма щеплення дітей проти ВПЛ в Одесі).

Особливої уваги потребують також літні люди. Ця категорія населення особливо вразлива до інфекційних захворювань і здебільшого має високий ризик тяжкого перебігу та ускладнень. Імунні відповіді у людей похилого віку слабші, і більшість вакцин, що використовуються для людей похилого віку, пропонують обмежений захист або обмежену тривалість захисту, особливо серед людей старше 75 років через зниження імунної функції з віком. Дуже актуальними для літніх людей є вакцинація від грипу, коронавірусної хвороби, ревакцинації від дифтерії та правцю.

Ще однією вразливою категорією, до вакцинації якої слід ставитися з особливою увагою, є вагітні жінки. Вакцинація під час вагітності не тільки можлива (з урахуванням протипоказань конкретної вакцини та конкретного пацієнта), але й потрібна. Вакцинуючись, жінка захищає від важких і навіть смертельних захворювань не тільки себе, але й свою дитину, передаючи материнські антитіла. Вагітним дозволені та рекомендовані неживі вакцини від грипу та мРНК-вакцини від коронавірусної хвороби, комбіновані вакцини від правця, дифтерії та кашлюку (АаКДП-М), гепатиту В (якщо не була вакцинована). Вакцинацію від COVID-19 оптимально провести в другому триместрі вагітності, від дифтерії, правцю та кашлюку – на 16-32 тижні. Щодо вакцинації від інших інфекцій, то переваги вакцинації вагітних жінок зазвичай перевищують теоретичні ризики, коли ймовірність виникнення захворювання є високою та інфекція становить ризик для матері або плоду. Зокрема дозволені до застосування у вагітних вакцини від гепатиту А, пневмококової та менінгококової інфекцій. За необхідності проводиться вакцинація проти сказу.

Протипоказані вагітним живі вакцини - БЦЖ, КПК, від вітряної віспи, ОПВ, ЖЛ (проти жовтої лихоманки), що пов'язано з теоретичними ризиками для плоду. Якщо необхідно, такі вакцини жінка має отримати до настання вагітності. Але якщо жінка не знала про настання вагітності і отримала ці щеплення, це не є, як правило, показанням для переривання вагітності.

Годування грудьми не є протипоказанням для будь-якої вакцинації. За можливості рекомендовано уникати під час грудного вигодовування вакцинації

від жовтої лихоманки та вітряної віспи через ризик передачі інфекції дитині. У той же час, якщо є великий ризик інфікування цими інфекціями (подорож у небезпечний регіон тощо), вакцинація може розглядатися як менший ризик.

Також рекомендується, щоб люди, які входять до найближчого оточення вагітної та немовляти, були вакциновані від особливо небезпечних для них інфекцій – кашлюку, гепатиту В, кору, краснухи, паротиту, грипу, COVID-19.

Завдання до заняття

Тестовий контроль

1. До якої групи препаратів відносять вакцини та анатоксини?
 - A. Антибіотики
 - B. Імунобіологічні (імунологічні)
 - C. Лікарський засобів клітинної терапії
 - D. Лікарські засоби передової терапії
 - E. Лікарські засоби тканинної інженерії

2. До якої групи відносяться вакцини, що містять тільки частини збудника, необхідні для того, щоб викликати імунну відповідь?
 - A. Анатоксинові
 - B. Живі генномодифіковані
 - C. Живі ослаблені
 - D. Інактивовані цілюноклітинні
 - E. Субдиничні

3. До якої групи відносять вакцини, що містять у своєму складі цілі клітини вбитого патогенного мікроорганізму?
 - A. Вакцини нуклеїнових кислот
 - B. Живі генномодифіковані
 - C. Живі ослаблені
 - D. Інактивовані субдиничні

Е. Інактивовані цільноклітинні

4. Як називається компонент вакцини, що викликає імунну відповідь?

А. Ад'ювант

В. Антиген

С. Консервант

Д. Розчинник

Е. Стабілізатор

5. До якої групи допоміжних речовин відноситься сполука алюмінію, яка була введена до складу вакцини для підсилення імунної відповіді?

А. Ад'ювант

В. Емульгатор

С. Консервант

Д. Розчинник

Е. Стабілізатор

6. Які вакцини відносять до вакцин першого покоління?

А. Вакцини нуклеїнових кислот

В. Векторні (векторизовані)

С. Живі аттенуйовані

Д. Кон'юговані

Е. Субдиничні

7. Який з перелічених типів вакцин відноситься до вакцин третього покоління?

А. ДНК-вакцина

В. Жива атенуйована вакцина

С. Інактивована цільноклітинна вакцина

Д. Кон'югована вакцина

Е. Токсоїд

8. Який з перелічених типів вакцин відноситься до вакцин третього покоління?

А. ДНК-вакцина

В. Жива атенуйована вакцина

С. Інактивована цілюноклітинна вакцина

Д. Кон'югована вакцина

Е. Токсоїд

9. Вкажіть, які дії слід здійснити, якщо віконце термоіндикатору при отриманні вакцини темно-сірого кольору, темнішого за фон індикатору:

А. Вважати якісною, допустити до використання /реалізації

В. Вмістити у карантин до переконтролю

С. Не здійснювати жодних дій

Д. Скласти акт невідповідності, дозволити обмежене використання

Е. Утилізувати вакцину (не приймати, повернути постачальнику)

10. Який тест дозволяє оцінити, чи не була вакцина піддана заморожуванню при зберіганні чи транспортуванні?

А. Біологічний тест

В. ВЕРХ

С. Кількісний хімічний аналіз

Д. Тест на струшування

Е. Якісний хімічний аналіз

Ситуаційне завдання

На фармацевтичному ринку України присутні різні типи вакцин. Ознайомтесь з інструкціями до застосування запропонованих вакцин та заповніть таблицю згідно з наданим зразком.

Назва біологічного препарату	Форма випуску	Умови зберігання	Особливості застосування
КОРОНАВАК ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ COVID-19 (ВИРОЩЕНА З ВИКОРИСТАННЯМ КЛІТИН VERO), ІНАКТИВОВАНА	0,5 мл (1 доза) суспензії для ін'єкцій у флаконі	+2-8°C в захищеному від світла місці	Застосування 2 доз препарату з інтервалом 14-28 днів. Рекомендований шлях введення – внутрішньом'язово (м'яз плеча), перед застосуванням флакон струшують.
БУСТРИКС КОМБІНОВАНА ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ДИФТЕРІЇ, ПРАВЦЯ, КАШЛЮКУ (АЦЕЛЮЛЯРНИЙ КОМПОНЕНТ) (АДСОРБОВАНА, ЗІ ЗМЕНШЕНИМ ВМІСТОМ АНТИГЕНІВ)	суспензія для ін'єкцій 0,5 мл/дозу, по 1 дозі у попередньо наповненому шприці		
ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ КОРУ, ЕПІДЕМІЧНОГО ПАРОТИТУ ТА КРАСНУХИ, ЖИВА, АТЕНУЙОВАНА (ЛІОФІЛІЗОВАНА)	Ліофілізат для розчину для ін'єкцій з розчинником		
ВАКСІГРИП® ТЕТРА	Суспензія для ін'єкцій		
ЦЕРВАРИКС	Суспензія для ін'єкцій		
РОТАТЕК ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЖИВА, ПЕРОРАЛЬНА, ПЕНТАВАЛЕНТНА	розчин оральний по одній дозі (2 мл) у попередньо заповненій тубі, в захисному пакеті №1		

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 6. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2023. – 424 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. – 1092 с.

3. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. - Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>

4. Про затвердження Змін до Положення про організацію і проведення профілактичних щеплень [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 17.02.2023 р. № 319. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/659116>

5. Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 677 від 29.09.2014 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>

6. Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 242 від 24.04.2015 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0550-15>

7. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11#Text>

Основна

8. Імунопрофілактика інфекційних хвороб: навчально-методичний посібник / Л.І. Чернишова, Ф.І. Лапій, А.П. Волоха та ін.; за ред. Л. І.

Чернишової, Ф. І. Лапія, А. П. Волохи. – 3-тє вид., переробл. і доп. – К.: ВСВ «Медицина», 2022. – 336 с.

Додаткова

9. 7.24A: Genetically Engineered Vaccines [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://surl.li/ffmnjx>

10. About V-safe | Vaccine Safety Systems | CDC [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.cdc.gov/vaccine-safety-systems/v-safe/index.html>

11. Advanced Vaccination Technologies for Infectious and Chronic Diseases. A guide to Vaccinology [Електронний ресурс] / Edited by V. P. Chavda, L. K. Vora, V. Apostolopoulos - Elsevier Inc., Academic Press, 2024. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2022-0-00392-5>

12. Age Groups and Vaccines: Adults [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/age-groups-and-vaccines/adults>

13. Aguilar J. C. Vaccine adjuvants revisited [Електронний ресурс] / J. C. Aguilar, E. G. Rodríguez // Vaccine. – 2007. – Vol. 25, Is. 19. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.111>

14. An Overview of History, Evolution, and Manufacturing of Various Generations of Vaccines [Електронний ресурс] / A. Tahamtan, J. Charostad, S. J. H. Shokouh, M. Barati // Journal of Archives In Military Medicine. – 2017. – Vol. 5, Is. 3 – Режим доступу: <https://doi.org/10.5812/jamm.12315>

15. Antia R. Directed attenuation to enhance vaccine immunity [Електронний ресурс] / R. Antia, H. Ahmed, J. J. Bull // PLoS Comput Biol. – 2021. – № 17(2). – Режим доступу: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008602>

16. Drug Safety in Developing Countries. Achievements and Challenges [Електронний ресурс] / Ed. Yaser Al-Worafi. - Academic Press, 2020. – Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128198377/drug-safety-in-developing-countries>

17. Gerdil C. The annual production cycle for influenza vaccine [Электронный ресурс] / C. Gerdil // Vaccine. – 2003. – Vol. 21, Is. 16. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(03\)00071-9](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00071-9)
18. Hecolin - Ferozsens Laboratories Limited [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://ferozsons-labs.com/feroz_products/hecolin/
19. Hecolin Hepatitis E Vaccine – Precision Vaccinations News [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.precisionvaccinations.com/vaccines/hecolin-hepatitis-e-vaccine>
20. Hecolin® - Wantai BioPharm [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ystwt.cn/hecolin/>
21. Henríquez R. Viral vector- and virus-like particle-based vaccines against infectious diseases: A minireview [Электронный ресурс] / R. Henríquez, I. Muñoz-Barroso // Heliyon. – 2024. – Vol. 10, Is. 15. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e34927>
22. Hepatitis E vaccines [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/groups/global-advisory-committee-on-vaccine-safety/topics/hepatitis-e-vaccines>
23. Hepatitis E Vaccines Updates [Электронный ресурс] / C. Hartley, P. Wasuwanich, T. Van, W. Karnsakul // Vaccines. – 2024. – No 12 (7). – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/vaccines12070722>
24. How are vaccines developed? [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed>
25. How Vaccines Work | History of Vaccines [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://historyofvaccines.org/activities/how-vaccines-work>
26. Kumar N. Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry / N. Kumar, A. Jha // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2017. – Vol. 25, Is. 2. – P. 176-183.
27. mRNA vaccines – a new era in vaccinology [Электронный ресурс] / N. Pardi, M. J. Hogan, F. W. Porter, D. Weissman // Nature Reviews Drug Discovery. – 2018. - №17. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>

28. Next-Generation Vaccines: Nanoparticle-Mediated DNA and mRNA Delivery [Электронный ресурс] / W. Ho, M. Gao, F. Li et al. // *Advanced Healthcare Materials* – 2021. – № 10(8). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/adhm.202001812>
29. Payne S. Chapter 7 - Viral Vaccines / S. Payna // *Viruses: From Understanding to Investigation*. – 2017. – P. 73-79 DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803109-4.00007-6>
30. Pharmacists' Role in Preventing Vaccine-Preventable Diseases [Электронный ресурс] / K. K. O'Brien // *U. S. Pharmacist*. – 2009. – Режим доступа: <https://www.uspharmacist.com/article/pharmacists-role-in-preventing-vaccine-preventable-diseases>
31. Plotkin S. A. Vaccines [Электронный ресурс] / S. A. Plotkin, P. A. Offit, W. A. Orenstein. – [6th Ed.]. – Elsevier Inc, Saunders, 2013. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2009-0-49973-2>
32. Plotkin's Vaccines [Электронный ресурс] / W. Orenstein, P. Offit, K. M. Edwards, S. Plotkin. – [8th Ed.]. – Elsevier Inc, 2023. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2019-0-00240-3>
33. Pollard A. J. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments / A. J. Pollard, E. M. Bijker // *Nature Reviews Immunology*. – 2021. – №. 21. – P. 83-100 DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
34. Potential Therapeutic Targets and Vaccine Development for SARS-CoV-2/COVID-19 Pandemic Management: A Review on the Recent Update [Электронный ресурс] / U. Anand, S. Jakhmola, O. Indari et al. // *Front Immunol*. – 2021. - № 12. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.658519>
35. Rapuolli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development [Электронный ресурс] / R. Rapuolli // *Vaccine*. – 2001. – Vol. 19, Is. 17-19. – Режим доступа: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(00\)00554-5](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00554-5)
36. Schlake T. Developing mRNA-vaccine technologies [Электронный ресурс] / T. Schlake // *RNA Biology*. – 2012. – Vol. 9, Is. 11. – Режим доступа: <https://doi.org/10.4161/rna.22269>

37. The Side Effects and Adverse Clinical Cases Reported after COVID-19 Immunization [Електронний ресурс] / R. Rabail, W. Ahmed, M. Ilyas et al. // Vaccines. – 2022. – No 10 (4) – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/vaccines10040488>
38. Vaccine Development Throughout History [Електронний ресурс] / A. Saleh, S. Qamar, A. Tekin et al. // Cureus. – 2021. – Vol. 13 (7). – Режим доступу: <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.16635>
39. Vaccine Development, Testing, and Regulation [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://historyofvaccines.org/vaccines-101/how-are-vaccines-made/vaccine-development-testing-and-regulation>
40. Vaccine development: Current trends and technologies [Електронний ресурс] / R. Poria, D. Kala, R. Nagraik et al. // Life Sciences. – 2024. – Vol. 336. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122331>
41. Vaccine History: Developments by Year [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-history/developments-by-year>
42. Vaccine Safety Systems | Vaccine Safety Systems | CDC [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.cdc.gov/vaccine-safety-systems/index.html>
43. Vaccines against Emerging and Neglected Infectious Diseases: An Overview [Електронний ресурс] / L. Vuitika, Q. A. Prates-Syed, J. D. Queiros Silva et al. // Vaccines. – 2022. – No 10 (9). – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/vaccines10091385>
44. Автоматизована інформаційна система з фармаконагляду (АІСФ): Повідомлення про побічні реакції (ПР) та/або відсутність ефективності (ВЕ) лікарського засобу (ЛЗ), вакцини, туберкуліну та несприятливу подію після імунізації (НППІ) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://aisf.dec.gov.ua/Account/LogOn>
45. Вакцинація дорослих [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://healthcenter.od.ua/imunoprofilaktyka/vakczynacziya-doroslyh/>

46. Вакцинація дорослих: проти яких захворювань необхідно робити щеплення за Календарем профілактичних щеплень [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/article/immunization/vakcinacija-doroslih-proti-jakih-zahvorjuvan-neobhidno-robiti-sheplennja-za-kalendarem-profilaktichnih-sheplen>

47. Вакцинація дорослих: що важливо знати під час війни [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.unicef.org/ukraine/stories/vaccination-for-grown-ups-during-war>

48. Забезпечення безпеки вакцин у холодовому ланцюгу медичного закладу [Електронний ресурс] : онлайн-курс. – Режим доступу: <https://courses.phc.org.ua/courses/course-v1:WHO+99+2022/about>

49. Забезпечення ефективності вакцинації. Система «холодового ланцюга» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Holodovyi_lantsiug_%2B2...%2B8C.pdf

50. Коротко про вакцини: Зберігання вакцин [Електронний ресурс] / Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. – Режим доступу: https://bit.ly/pro_vaccines_DLZ

51. Майже 100% випадків раку шийки матки можна запобігти | Центр громадського здоров'я [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://phc.org.ua/news/mayzhe-100-vipadkiv-raku-shiyki-matki-mozhna-zapobigti>

52. Моніторинг впливу високих температур – флаконний термоіндикатор (ФТ) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Cold_A3%20FINAL%20to%20print%2005.05.2020.pdf

53. Національний портал з імунізації – щеплення, вакцинація, інфекції [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://vaccine.org.ua/>

54. Нормативні документи | Центр громадського здоров'я [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya/normativni-dokumenti>

55. Смойловська Г. П. Фармацевтична технологія : навчальний посібник для самостійної роботи фармацевтів / провізорів-інтернів спеціальності «Фармація». Ч 1 / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. – 113 с.

56. Смойловська Г. П. Фармацевтична технологія : навчальний посібник для семінарських занять фармацевтів спеціальності «Фармація» на курсах тематичного удосконалення «Концептуальні питання розвитку сучасної фармації» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. – 98 с.

57. Як вводити вакцину [Електронний ресурс] : онлайн-курс. – Режим доступу: <https://courses.phc.org.ua/courses/course-v1:WHO+100+2022/about>

