

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

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*Навчальний посібник  
до самостійної роботи  
провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація»  
Частина IV*

Запоріжжя  
2017

УДК 615.2.07(075.8)

Б 48

*Затверджено Центральною методичною радою  
Запорізького державного медичного університету та  
рекомендовано для використання у освітньому процесі  
(протокол № 1 від «28» вересня 2017 р.).*

**Автори:**

*Г. Г. Берест, І. А. Лукіна, О. А. Бігдан*

**Рецензенти:**

*О. Р. Пряхін, кандидат хімічних наук, доцент, доцент кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету;*

*О. О. Портна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.*

**Берест Г. Г.**

Б 48 Фармацевтичний аналіз лікарських засобів : навч. посіб. до самостійної роботи провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» : у 4-х ч.Ч. IV / Г. Г. Берест, І. А. Лукіна, О. А. Бігдан. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. – 92 с.

Пропонований навчальний посібник складений відповідно до робочої програми «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів» для належної організації самостійної роботи провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» під час очного періоду первинної спеціалізації (інтернатури). У посібнику подана інформація щодо контролю якості лікарських засобів екстемпорального та промислового виробництва у відповідності із сучасними вимогами нормативної документації, хімічних та біологічних методів стандартизації і контролю якості лікарських засобів, нормативно-технічної документації на гомеопатичні ліки та особливостей їх аналізу якості, а також діючі нормативні акти з питань забезпечення якості лікарських засобів.

Посібник призначений для провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація», які навчаються на очному циклі інтернатури.

УДК 615.2.07(075.8)

© Г.Г.Берест, І.А.Лукіна, О.А.Бігдан, 2017  
© Запорізький державний медичний університет, 2017

## ЗМІСТ

1.	Вступ	4
2.	Хімічні та біологічні методи стандартизації і контролю якості лікарських засобів	5
3.	Загальні вимоги до якості екстемпоральних лікарських засобів	23
4.	Нормативно-технічна документація на гомеопатичні ліки. Особливості аналізу якості	38
5.	Контроль якості лікарських засобів промислового виробництва	55
6.	Рекомендована література	90

## ВСТУП

Вивчення навчальної дисципліни «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів» сприяє ознайомленню провізорів-інтернів з основними досягненнями сучасної фармацевтичної науки, принципів аналізу лікарських засобів та їх технологічних форм, контролю якості лікарських засобів сучасними методами з метою виявлення неякісної та фальсифікованої продукції, систематизації знань про фармацевтичну діяльність в умовах сьогодення.

Четверта частина навчально-методичного посібника з дисципліни «Фармацевтичний аналіз лікарських засобів» до самостійної роботи провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» присвячена питанням контролю якості лікарських засобів екстемпорального та промислового виробництва у відповідності із сучасними вимогами нормативної документації, хімічним та біологічним методам стандартизації і контролю якості лікарських засобів, нормативно-технічній документації на гомеопатичні ліки та особливостям їх аналізу якості.

В навчально-методичному посібнику розкриті чотири теми, які представлені для самостійного опрацювання провізорів-інтернів. У кожній темі самостійної роботи визначені: тема, мета заняття, основні навчальні питання та стислий інформаційний матеріал за ними. Більш повному засвоєнню матеріалу, що виноситься на самостійне опрацювання, та здійсненню контролю рівня засвоєних знань сприяє проробка тестових завдань до кожної теми. У посібнику наданий перелік рекомендованої літератури (нормативно-законодавчі документи, основна та допоміжна література), яку провізори-інтерни зможуть використовувати при вивченні дисципліни та при підготовці до занять.

**Тема:** Хімічні та біологічні методи стандартизації і контролю якості лікарських засобів.

**Мета:** закріпити знання стосовно хімічних, біологічних та мікробіологічних методів та методик випробувань, які використовуються для стандартизації та контролю якості субстанцій і готових лікарських засобів згідно з вимогами Державної Фармакопеї України.

### **Основні навчальні питання**

1. Хімічні методи дослідження лікарських засобів.
2. Біологічні методи контролю лікарських засобів.
3. Мікробіологічна чистота лікарських засобів.
4. Мікробіологічні випробування згідно ДФУ.
5. Альтернативні методи мікробіологічного контролю.
6. Категорії лікарських засобів, що підлягають обов'язковому мікробіологічному контролю.
7. Поживні середовища. Вимоги, що пред'являються до живильних середовищ відповідно до ДФУ.
8. Особливості проведення мікробіологічних випробувань водних розчинів, розчинних речовин, масел і масляних розчинів, в'язких масел, мазей і кремів.
9. Бактеріальні ендотоксини.

### **Інформаційний матеріал**

#### *Хімічні методи дослідження лікарських засобів*

Питання контролю якості і стандартизації лікарських засобів підсилюють свою актуальність в даний час у зв'язку із загальним збільшенням числа зареєстрованих лікарських засобів, що надходять, як правило, від різних виробників. Крім того, в медичну практику увійшли високоактивні речовини, що належать до нових класів природних і синтетичних сполук.

Державна система контролю якості лікарських засобів встановлює норми якості лікарських та допоміжних речовин, що використовуються у виробництві лікарських препаратів, які включаються до нормативно-технічної документації - фармакопейна стаття підприємства, Державна Фармакопея, ДСТУ.

Методи дослідження лікарських речовин підрозділяються на фізичні, хімічні, фізико-хімічні, біологічні та мікробіологічні.

Хімічні методи дослідження засновані на хімічних реакціях. До них відносяться: визначення зольності, реакції середовища (рН), характерних числових показників масел і жирів (кислотне число, йодне число, число омилення і т. д.)

Для цілей ідентифікації лікарських речовин використовують тільки такі реакції, які супроводжуються наочним зовнішнім ефектом, наприклад зміна забарвлення розчину, виділення газів, випадання або розчинення осадів і т. п.

До хімічних методів дослідження відносяться також вагові і об'ємні методи кількісного аналізу (метод нейтралізації, осадження, редокс-методи та ін.), титрування в неводних середовищах, комплексонометрія.

Якісний і кількісний аналіз органічних лікарських речовин, як правило, проводять за характером функціональних груп в їх молекулах.

Хімічні методи встановлення відповідності лікарських засобів полягають в ідентифікації за допомогою хімічних реакцій на певні катіони, аніони, функціональні групи.

Специфічність реакції характеризується можливістю виявити одні іони у присутності інших. Найчастіше в аналізі лікарських засобів зустрічаються реакції, які називаються селективними (вибірковими), коли реактив утворює різні за зовнішніми ознаками продукти реакції з кількома іонами або функціональними групами, іноді навіть в однакових умовах. Визначення можна здійснити за допомогою реакцій осадження, нейтралізації, термічного розкладу, окислювально-відновних реакцій, зміни забарвлення полум'я та ін.

При виконанні аналізів необхідно суворо дотримуватися методик, зазначених в ДФУ та іншої НТД, оскільки на чутливість реакції впливають такі фактори:

- концентрація речовини;
- рН розчину;
- температура;
- тривалість реакції;
- наявність супутніх компонентів;
- послідовність додавання розчинів і т. д.

Оскільки значна кількість лікарських засобів містять одні й ті ж іони або функціональні групи, створені уніфіковані методики для ідентифікації за допомогою відповідних реакцій і об'єднати їх у загальну фармакопейну статтю «Загальні реакції на справжність».

#### *Ідентифікація неорганічних лікарських речовин*

Встановлення достовірності неорганічних лікарських речовин засновано на виявленні за допомогою хімічних реакцій катіонів та аніонів, що входять до складу їх молекул. З точки зору прийомів виконання випробувань і одержуваних при цьому результатів можна виділити кілька загальних способів:

*Реакції осадження* засновані на утворенні нерозчинних у воді продуктів реакції, аналітичний ефект можна охарактеризувати за забарвленням або по розчинності осадів (в органічних розчинниках, кислотах, лугах).

*Окислювально-відновні реакції*, які використовуються для випробування відповідності, супроводжуються зміною забарвлення речовин, що утворюються при взаємодії.

*Реакції розкладу* супроводжуються утворенням газоподібних продуктів, які виявляють органолептично (запах, забарвлення).

*Перетворення, що відбуваються при нагріванні і прожаренні деяких лікарських речовин. Йод кристалічний, сполуки миш'яку, ртуті відганяється, цинку оксид при прожарюванні жовтіє, вісмуту нітрат основний розкладається з утворенням оксиду вісмуту (жовте забарвлення) та діоксиду азоту (жовто-бурі пари) та ін..*

Встановити наявність ряду елементів в неорганічних та елементорганічних лікарських речовинах можна по зміні забарвлення безбарвного полум'я пальника.

Для ідентифікації речовин органічної природи використовують аналіз по функціональним групам, які дають певний аналітичний ефект (випадання осаду, виділення газу, забарвлення розчину і т. д.):

Реакції азосполучення використовують для ідентифікації складних ефірів фенолів, ациліровання первинних ароматичних амінів (після гідролізу) і нітропохідних (після гідрування).

Реакції галогенування (бромовання і йодування) використовують для виявлення похідних фенолів та первинних ароматичних амінів.

Реакції конденсації альдегідів і кетонів з первинними амінами, гідроксиламіном, гідразину використовуються для ідентифікації всіх зазначених груп органічних сполук.

Реакції етерифікації, ацилювання і гідролізу використовують для підтвердження достовірності спиртів і карбонових кислот, а справжність складних ефірів підтверджують за допомогою зворотного процесу.

Реакції окислення-відновлення.

Широко використовуються в фармацевтичному аналізі реакції окислення. Первинні спирти ідентифікують послідовно окислюючи до альдегідів і кислот, які потім виявляють за допомогою характерних реакцій.

Реакції утворення солей і комплексних сполук

Солі органічних кислот ідентифікує по наявності катіонів натрію, калію, кальцію та ін (за допомогою розглянутих вище реакцій), а також по



наявності аніонів органічних кислот (ацетат-, бензоат-, саліцилат-, тартрат-, цитрат-та інших іонів).

Для ідентифікації органічних основ і їх солей використовують реактиви, які є специфічними по відношенню до деяких алкалоїдів. До їх числа відносяться: концентрована сірчана кислота, концентрована азотна кислота, суміш цих кислоти (реактив Ермана), концентрована сірчана кислота, яка містить ванадієві кислоти (реактив Манделіна), концентрована сірчана кислота, яка містить формальдегід (реактив Маркі).

Концентрована сірчана кислота - один з найбільш широко використовуваних у фармацевтичному аналізі реактивів. При випробуванні справжності багатьох органічних сполук використовуються її активні окисні, дегідратуючі властивості і каталітичну дію. Поєднання концентрованої сірчаної кислоти з іншими окислювачами підсилює окислювальну активність цих реактивів. Крім того, вона бере участь в таких хімічних процесах, як конденсація, кислотний гідроліз, мінералізація.

Концентрована азотна кислота використовується для ідентифікації органічних сполук, тому що проявляє властивості окислювача і нітриуючого агента. Продукти окислення набувають різного кольору, а нітропохідні, що утворилися мають характерне жовте забарвлення і легко переходять під дією гідроксидів лужних металів в ацисолі, які мають хіноїдну структуру і інше забарвлення.

#### *Біологічні методи контролю якості лікарських речовин*

Біологічну оцінку якості лікарських речовин проводять по їх фармакологічній активності або токсичності. Біологічні та мікробіологічні методи застосовують в тих випадках, коли за допомогою фізичних, хімічних та фізико-хімічних методів неможна зробити висновок про доброякісність лікарських засобів. Біологічні випробування проводять на тваринах - кішки, собаки, голуби, кролики, жаби, миші, щури та ін), окремих ізольованих органах (матка, частина шкіри) і групах клітин (формені елементи крові,

штами мікроорганізмів та ін.) Біологічну активність встановлюють, як правило, шляхом порівняння дії досліджуваних та стандартних зразків.

Активність лікарських речовин при біологічному методі дослідження виражається в одиницях дії (ОД). Сила дії досліджуваної речовини визначається шляхом порівняння з дією стандартних речовин.

Наприклад, для встановлення біологічної активності гормону інсуліну його дію порівнюють з дією стандарту, що представляє собою кристалічний інсулін, що містить 24,5 інтернаціональних одиниць в 1 мг (за одиницю приймають специфічну активність 0,04082 міліграм цього препарату).

Біологічні методи дослідження є досить чутливим. Алкалоїди вітаміни, антибіотики виявляють активність, будучи розведеним в мільйон разів.

Біологічні методи контролю якості лікарських засобів різноманітні. Серед них випробування на токсичність, стерильність, мікробіологічну чистоту.

Біологічна оцінка серцевих глікозидів в лікарських препаратах заснована на їх здатності викликати в токсичних дозах систолічну зупинку серця тварин. Випробування проводять на жабах, кішках і голубах, встановлюючи відповідні ОД. ЛІД, КЕД, Гед, які викликають в умовах досліду систолічну зупинку серця у тварин. Активність лікарського препарату оцінюють шляхом порівняння з активністю стандартних зразків і розраховують вміст ОД в 1 г, 1 мл або в 1 таблетці випробуваного лікарського засобу. Біологічної оцінці підлягають листя, насіння, квітки різних видів наперстянки, адонісу, конвалії, строфанту, желтушника і виготовлених з них лікарських засобів.

Біологічну активність антибіотиків встановлюють методом, що засновують на порівнянні оцінки пригнічення росту мікроорганізмів. Найбільш широко використовують рекомендований ДФУ метод дифузії в агар, що полягає в порівнянні дії певних концентрацій випробуваного і стандартного зразка антибіотика на тест-мікроорганізм. ОД являє собою міру, якою виражається біологічна активність кожного антибіотика, вона

відповідає певній його масі. Для більшості антибіотиків одна ОД відповідає 1 мкг активної речовини.

Випробування на пірогенність засноване на здатності пірогенних речовин підвищувати температуру тіла теплокровних тварин. Суть випробування полягає у вимірюванні температури тіла кроликів після введення їм у вушну вену випробовуваних стерильних рідин. Випробування проводять на трьох кроликах, маса тіла яких не відрізняється більш ніж на 0,5 кг. Рідина вважають непірогенною, якщо сума підвищення температури у трьох кроликів не перевищує  $1,4^{\circ}\text{C}$ . Якщо ця сума знаходиться в межах  $1,5-2,2^{\circ}\text{C}$ , випробування повторюють на п'яти кроликах, а якщо перевищує  $2,2^{\circ}\text{C}$ , то рідина вважається пірогенною.

Випробування на токсичність проводять на білих мишах обох статей масою 19-21 г. Випробуваний розчин вводять у хвостову вену п'яти мишам і ведуть спостереження за ними протягом 48 год. Якщо жодна з піддослідних мишей в перебігу цього терміну не загине, то лікарський препарат вважається витримали випробування на токсичність. У разі загибелі хоча б однієї мишею випробування повторюють за певною схемою і роблять остаточний висновок про його токсичності. Випробування на депресорні речовини.

Випробування на депресорні речовини виконують з метою виключення небезпеки зниження артеріального тиску (депресорної реакції) після введення лікарського засобу, якщо в його складі при виробництві виявилися речовини, що володіють депресорні дією. Найбільш небезпечні в цьому відношенні лікарські засоби, одержувані з тканин тварин і людини або шляхом мікробіологічного синтезу, так як при цьому в них можуть бути внесені високоактивні депресорні речовини тваринного походження - гістамін, сіротонін, брадикінін та ін.

Випробування виконують на кішці масою тіла не менше 2 кг, наркотизованої хлоралозой або барбітуратами для підтримки постійного кров'яного тиску. Випробування проводять за умов, що дозволяють запобігти

зниженню температури тіла тварини і підтримувати її так, щоб ректальна температура зберігалась у фізіологічних межах. У трахею вводять дихальну трубку. У загальну сонну артерію вводять канюлю, заповнену гепаринизованим розчином 9 г / л натрію хлориду, і з'єднують її з пристроєм, що забезпечує тривалу реєстрацію кров'яного тиску. В стегнову вену вводять іншу канюлю, заповнену гепаринизованим розчином 9 г / л натрію хлориду, через яку можна вводити розчини гістаміну і зразка лікарського засобу, що досліджується.

Визначають чутливість тварини до гістаміну за допомогою внутрішньовенних ін'єкцій через рівні інтервали розчину гістаміну Р в дозах, відповідних 0.1 мкг і 0.15 мкг гістаміну основи на кілограм маси тіла. Повторюють меншу дозу не менше трьох разів. Другу і наступні ін'єкції вводять не раніше, ніж через 1 хв після повернення кров'яного тиску до рівня, який був перед ін'єкцією.

Розчиняють випробуваний зразок в достатній кількості розчину 0.9 г / л натрію хлориду або іншого розчинника, як зазначено в приватній статті. Вводять внутрішньовенно на кілограм маси тіла 1 мл розчину гістаміну Р, потім - дві послідовні ін'єкції розчину випробуваного лікарського засобу у дозі, зазначеної в приватній статті, і, нарешті, 1 мл розчину гістаміну Р.

Другу, третю і четверту ін'єкції роблять не раніше, ніж через 1 хв після повернення кров'яного тиску до рівня, на якому воно було безпосередньо перед попередньою ін'єкцією. Повторюють ці серії ін'єкцій двічі і завершують випробування введенням 1.5мл розчину гістаміну Р на кілограм маси тіла.

Випробування вважають недійсним, якщо реакція на 1.5 мл розчину гістаміну Р не перевищує реакцію на 1 мл. Зразок не проходить випробування, якщо середнє значення реакцій на його введення вища, ніж середнє значення реакцій на 1 мл розчину гістаміну Р на кілограм маси тіла, або якщо будь-яка одна його доза викликає більш високу депрессорную реакцію, ніж завершальна доза розчину гістаміну. Тварин не використовують

повторно у випробуванні на депресорні речовини, якщо будь-яка одна його доза викликає більш високу депресорну реакцію, ніж завершальна доза розчину гістаміну, або якщо реакція на велику дозу гістаміну, введена після випробуваного зразка, нижче, ніж середня реакція на менші дози попередньо введеного гістаміну.

Для наркотизування кішки допускається використання уретану.

Випробуванню на мікробіологічну чистоту підлягають лікарські препарати, що не стерилізуються в процесі виробництва (таблетки, капсули, гранули, розчини, екстракти, мазі і ін.) Ці випробування мають на меті визначення складу і кількості наявної в лікарських формах мікрофлори. При цьому встановлюється відповідність нормам, що обмежують микробную обсемененність (контамінацію). Випробування включає кількісне визначення життєздатних бактерій і грибів, виявлення деяких видів мікроорганізмів, кишкової флори і стафілококів. Випробування виконують в асептичних умовах двошаровим агаровим методом в чашках Петрі.

Випробування на стерильність засноване на доказі відсутності в лікарських засобах життєздатних мікроорганізмів будь-якого виду і є одним з найважливіших показників безпеки лікарського засобу. Цим випробуванням підлягають всі лікарські препарати для парентерального введення, очні краплі, мазі і т. п. Для контролю стерильності застосовують біогліколеву і рідку середу Сабуро, використовуючи метод прямого посіву на живильні середовища. Якщо лікарський засіб має виражену антимікробну дію або розлито в ємності більше 100 мл, то використовують метод мембранної фільтрації.

*Мікробіологічна чистота лікарських засобів.*

При виробництві, пакуванні, зберіганні і розповсюдженні готових лікарських засобів мають бути вжиті відповідні заходи для забезпечення їх мікробіологічної чистоти.

Основні завдання мікробіологічного контролю можна коротко охарактеризувати:

- чи є у зразку які - небудь із життєздатних бактерій, грибів, мікроорганізмів (якісний аналіз);
- якщо є, то в якій кількості (кількісний аналіз);
- що це? (Ідентифікаційний аналіз).

В даний час використовуються фармакопейні мікробіологічні методи дослідження. Найбільш поширеним прикладом якісного аналізу є випробування на стерильність, яке проводиться або методом посіву, або методом мембранної фільтрації.

Випробування проводять в умовах, що дозволяють запобігти випадковому мікробному забрудненню випробуваного зразка. У разі, якщо випробовуване лікарський засіб має антимікробну активність, то воно повинно бути нейтралізовано «інактиватором». При використанні інактиваторів необхідно підтвердити їх нейтралізуючу ефективність і нешкідливість для мікроорганізмів.

Згідно з діючою нормативною базою перевіряється вода очищена, призначена для виготовлення ліків для новонароджених, офтальмології, ін'єкційних розчинів на предмет стерильності. У той же час, вода для ін'єкцій повинна витримувати випробування на бактеріальні ендотоксини.

GMP передбачає мікробіологічний контроль лікарських засобів на всіх стадіях від виробництва до реалізації (не менше двох разів на квартал). Проводиться відбір проб повітря, зливів, обладнання, рук та одягу персоналу, аптечного посуду, сировини та готової лікарської продукції. На постійній основі здійснюється, контроль ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів на відсутність бактеріальних ендотоксинів.

*ДФУ розмежовує вимоги по категоріях лікарських засобів.*

*Категорія 1* - субстанції та допоміжні речовини для виробництва стерильних готових лікарських засобів, що не піддаються стерилізації.

- Повинні витримувати випробування на стерильність.

*Категорія 2* - субстанції та допоміжні речовини для виробництва стерильних готових лікарських засобів, що піддаються стерилізації; готових лікарських засобів для місцевого, трансдермального, інтравагінального застосування, для введення в порожнині вуха, носа і застосування в ротовій порожнині; готових лікарських засобів для інгаляції.

- Повинні бути відсутніми ентеробактерії, стафілококи.

*Категорія 3* - субстанції та допоміжні речовини для виробництва готових лікарських засобів для орального застосування і ректального введення.

- Аеробні бактерії не більше 10<sup>3</sup> бактерій, 10<sup>2</sup> - гриби.
- Відсутність ентеробактерій і стафілокока.

*Категорія 4* - субстанції та допоміжні речовини, для яких попередня антимікробна обробка неможлива.

- Загальне число життєздатних бактерій не більше 10<sup>3</sup>.
- Аеробні мікроорганізми не більше 10<sup>4</sup>.
- Відсутність ентеробактерій, стафілокока.

При випробуванні на стерильність і мікробну забрудненість проводяться підготовчі операції, які гарантують якість проведеного дослідження:

а) для попередження мікробного забруднення - дослідження проводять в асептичних умовах, використовуючи спеціальний блок або ізолятор, наявність бактерицидної лампи (не повинна надавати на мікроорганізми досліджуваного зразка). Умови проведення випробувань слід регулярно контролювати шляхом відбору проб у робочій зоні.

б) при перевірці придатності методики випробування-дослідження проводять на тіогликолевій основі, використовуючи невеликі кількості анаеробних і аеробних мікроорганізмів. Для соєво-казеїнової основи використовують гриби. Випробування проводять у відповідності з методикою.

Згідно ДФУ мікробіологічні випробування проводяться за двома методами:

- 1) Метод посіву.
- 2) Метод мембранної фільтрації.

В тому і в іншому випадку використовується живильне середовище. Поживні середовища готуються за спеціальною рецептурою, зазначеної в ДФУ.

Незалежно від того, яке це середовище, всі вони повинні задовольняти вимогам:

*Стерильність.* Контейнери з живильним середовищем інкубують за схемою протягом 14 діб. По закінченні періоду інкубації не повинно спостерігатися росту мікроорганізмів.

*Ростові властивості.* Випробування для аеробів, анаеробів та грибів. Порції живильного середовища інокулюють (забруднюють мікроорганізмами) невеликою кількістю тест-мікроорганізмів. Рекомендовані тести наводяться в спеціальних таблицях ДФУ.

*Випробування методом мембранної фільтрації.* Вміст контейнера з випробуваним зразком пропускають через мембранний фільтр, мембранний фільтр відмивають, додавши до останньої порції промивної рідини невелика кількість відповідного тест-мікроорганізму.

*Випробування методом прямого посіву.* Вміст контейнера (ів) з випробуваним зразком вносять у поживне середовище, потім інокулюють середу невеликою кількістю відповідного тест-мікроорганізму.

*Паралельно проводять контрольний дослід.* Тривалість інкубації не більше трьох діб.

*Випробування на стерильність.* Випробування проводять, використовуючи метод мембранної фільтрації або метод прямого посіву. Незалежно від методу випробування проводять контрольний дослід.

Для мембранної фільтрації використовують мембранні фільтри з розміром пор не більше 0,45 мкм, здатні ефективно затримувати



мікроорганізми. Для водних, олійних і розведених спиртових розчинів використовують целюлозно-нітратні мембранні фільтри, а для концентрованих спиртових розчинів - целюлозно-ацетатні мембранні фільтри. Для дослідження антибіотиків використовуються спеціальні мембранні фільтри діаметром близько 50 мкм. Конструкція фільтраційної установки повинна забезпечувати асептичні умови при внесенні та фільтрації використовуваного зразка, а також для видалення мембранного фільтру і для перенесення його в живильне середовище.

Випробування на стерильність:

I. Метод мембранної фільтрації.

- *Випробування водних розчинів.* Попередньо мембранний фільтр промивають водою або відповідним стерильним розчинником, наприклад, розчином м'ясного або казеїнового пептону. Вміст контейнера переносять на фільтр, останній розрізають і поміщають в живильне середовище. Інкують не менше 14 діб при температурі від 30 С до 35 С (живильні середовища, призначені переважно для виявлення бактерій) і при температурі від 20 С до 25 С (живильні середовища, призначені переважно для виявлення грибів).

- *Випробування розчинних речовин.* Зразок розчиняють у відповідному розчиннику (бульйон) і далі надходять, як описано в попередньому досліді.

- *Випробування олії та розчинів в оліях.* Досліджуваний зразок з досить низькою в'язкістю може бути профільтрованим через сухий мембранний фільтр без попереднього розбавлення.

- *Випробування в'язких масел.* При необхідності, масла розчиняють у відповідному розчиннику, наприклад, ізопропілмірикат, не володіє антимікробною активністю в умовах випробування. Фільтрують масло під вакуумом або використовують тиск.

- *Випробування мазей і кремів.* Мазі на жировій основі допускається розбавляти у співвідношенні 1:100 ізопропілмірикат, при

необхідності підвищують температуру до 40 С і далі надходять, як описано вище.

## II. Метод прямого посіву.

При випробуванні мікробіологічної забрудненості методом прямого посіву випробовувану речовину вносять безпосередньо в живильне середовище. Кількість випробованого розчину має становити не більше 10% від обсягу живильного середовища. Якщо до складу досліджуваного об'єкта входять антимікробні засоби, то їх нейтралізують додаванням відповідних нейтралізаторів.

Для дослідження методом прямого посіву рідин, що містять масла, мазі і кремів проводять емульгування зразка перед внесенням у живильне середовище.

Посіви проглядаються регулярно - під час та по закінченню інкубаційного періоду.

Випробування мікробіологічної чистоти нестерильних зразків проводиться за тими ж критеріями і відрізняється тим, що вводиться метод посіву: глибинний - на дно чашки поміщають пробу, а потім заливають живильним середовищем; поверхневий - на дно чашки поміщають живильну основу і зверху зразок.

У кількісних мікробіологічних аналізах використовується підрахунок колоній в стандартних чашках, використовуючи при цьому метод найбільш ймовірного числа (НЙЧ).

В даний час широко обговорюється можливість використання нових, так званих альтернативних методів мікробіологічного аналізу, що обумовлено в цілому низкою причин - економія коштів, більш швидке отримання результату, простота і легкість проведення дослідження, можливість автоматизації, більш висока ступінь впевненості в достовірності отриманих результатів.

Основним недоліком застосовуваних методів є те, що можливість визначити наявність живих клітин залежить від умов культивування (рН, t°С

і досить тривалий час інкубації). Згідно з вимогами фармакопеям США, країн Європи збільшено термін інкубації до 14 діб. Пропоновані альтернативні методи дослідження заслуговують на увагу після вивчення «Валідації альтернативних мікробіологічних методів».

Для швидкої оцінки результатів мікробіологічного дослідження пропонуються наступні методи:

а) біолюмінесценція - світіння, що виникає при окисленні органічної речовини D-люцеферіна під дією ферменту люцеферази світляків. Обов'язковим компонентом реакції є АТФ, який міститься у всіх живих клітинах. Інтенсивність свічення пропорційна концентрації АТФ у зразку, що дозволяє визначати ультрамалих кількості АТФ.

б) проточна цитометрія - в основі лежить вимірювання оптичних властивостей клітин. Клітини вводяться в ламінарний потік в проточній кварцевою кюветі, де вони перетинають сфокусований світловий пучок. Джерелом світла може бути промінь лазера, ультрафіолетове світло або їх комбінації. Світло певної довжини хвилі збуджує молекули флюоресцируючих барвників, пов'язаних з різними клітинними компонентами. При цьому може відбуватися одночасне порушення кількох різних барвників, що дозволяє визначати відразу кілька параметрів. Клітини можна розділити за розмірами, формою, станом, клітинної мембрани і характеристикам цитоплазми.

в) полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) - штучний процес багаторазового копіювання (ампліфікації) специфічної послідовності ДНК. Копіювання ДНК при ПЛР здійснюється спеціальним ферментом ДНК-полімеразою. ДНК-полімераза, рухаючись по одиночній ланцюзі ДНК (матриця), синтезує комплементарну їй послідовність ДНК.

Основний принцип методу полягає в тому, що реакція полімеризації (синтезу полімерного ланцюга ДНК з мономірних нуклеотидних ланок) ініціюється специфічними праймерами (короткими фрагментами затравочної ДНК) в кожному з безлічі повторюваних циклів.

Специфічність ПЛР визначається здатністю праймерів дізнаватися суворо певну ділянку ДНК і зв'язуватися з ним згідно з принципом молекулярної комплементарності.

#### *Бактеріальні ендотоксини*

Ендотоксини, джерелом яких є грам-негативні мікроорганізми, є найбільш поширеною причиною пірогенних токсичних реакцій.

При випробуванні на бактеріальні ендотоксини використовують лізат амебоцитів мечохвости. Додавання розчину, що містить ендотоксини до розчину лізату призводить до появи каламутності, осадженню або утворення гелеподібної суміші.

Концентрацію ендотоксинів можна також розраховувати по концентрації вивільненого барвника в реакції лізису хромогенного пептиду після активації його ендотоксинів.

ДФУ описує п'ять методів визначення ендотоксинів, які відрізняються часом реакції, ступенем каламутності, використанням фізико-хімічних методів.

#### **Тестовий контроль:**

1. Для ідентифікації складних ефірів фенолів, ацилірованая первинних ароматичних амінів (після гідролізу) і нітропохідних (після гідрування) використовують:

- A. Реакції галогенування
- B. Реакції конденсації
- C. Реакції азосполучення \*
- D. Реакції етерифікації,
- E. Реакції утворення солей і комплексних сполук

2. Біологічна активність вимірюється в:

- A. ОД \*
- B. ОВ
- C. МЕ

D. БДА

E. ПЛР

3. ДФУ розмежовує вимоги по категоріях лікарських засобів. До якої категорії відносяться субстанції та допоміжні речовини для виробництва готових лікарських засобів для орального застосування і ректального введення ?

A. Категорія 1

B. Категорія 2

C. Категорія 3\*

D. Категорія 4

E. Категорія 5

4. Сірчана кислота, що містить ванадієві кислоти називається:

A. реактив Манделіна \*;

B. реактив Марки ;

C. реактив Ердмана ;

D. реактив Драгендорфа ;

E. немає вірної відповіді

5. Випробування на пірогенність засновано на:

A. підвищенні температури тіла тварин;\*

B. зниженні температури тіла тварин;\*

C. замірі ступеня набряку;

D. оцінці міри запалення;

E. використовують всі перелічені методики

6. Випробування на пірогенність проводять на

A. кроликах;\*

B. щурах;

C. морських свинках;

D. кішках;

E. білих мишах

7. Випробування на токсичність проводять на:

- A. білих мишах;\*
  - B. щурах;
  - C. голубах;
  - D. кроликах;
  - E. кішках
8. Контамінація – це...
- A. процес забруднення;\*
  - B. заключний етап;
  - C. приведення у відповідність;
  - D. обговорення результатів аналізу;
  - E. немає вірної відповіді
9. Для визначення ендотоксинів ДФУ пропонує:
- A. п'ять методів;\*
  - B. два методи;
  - C. три методи;
  - D. сім методів;
  - E. чотири методи

**Тема:** Загальні вимоги до якості екстемпоральних лікарських засобів.

**Мета:** закріпити знання щодо загальних вимог до якості екстемпоральних лікарських засобів та відповідної нормативної документації, яка регламентує контроль їх якості.

### **Основні навчальні питання**

1. Основні види внутрішньоаптечного контролю якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки.
2. Вимоги до контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються про запас (серіями) та до яких ставляться вимоги щодо їх стерилізації.
3. Етапи: підготовки і контролю якості води очищеної та води для ін'єкцій.
4. Маркуванням лікарських засобів, виготовлених в аптеках.

### **Інформаційний матеріал**

*Основні види внутрішньоаптечного контролю якості лікарських засобів, виготовлених в умовах аптеки.*

*Екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ) – лікарські засоби, виготовлені в аптеках за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням (вимогою) лікувально-профілактичного закладу, та внутрішньоаптечні заготовки. До екстемпоральних лікарських засобів належать також лікарські засоби, виготовлені про запас за часто повторюваними прописами.*

Склад ЕЛЗ має бути зазначений у рецепті, де наведено перелік та кількість діючих, допоміжних речовин і зазначена лікарська форма. У разі відсутності зазначень назви та кількості допоміжних речовин керуються вимогами відповідних загальних статей ДФУ, окремих монографій та інших чинних нормативних документів.

Для виготовлення лікарських засобів можуть використовуватися лише зареєстровані в Україні чи дозволені до застосування МОЗ України діючі

речовини (субстанції), допоміжні речовини, матеріали первинної упаковки, які відповідають вимогам, визначеним у ДФУ, МКЯ, технологічній інструкції та інших нормативних документах.

Усі лікарські засоби, що виготовляються в аптеках за рецептами або вимогами лікувально-профілактичних закладів, а також внутрішньоаптечна заготовка, фасування лікарських засобів, концентрати та напівфабрикати *підлягають внутрішньоаптечному контролю* відповідно до ДФУ та Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках, затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України 17.10.2012 р. № 812.

Результати контролю повинні бути зареєстровані в журналах за установленими формами. Сторінки журналів нумеруються, прошиваються, засвідчуються підписом та скріпляються печаткою суб'єкта господарювання (за наявності). Після закінчення календарного року строк зберігання журналів - півроку.

Необхідність внутрішньоаптечного контролю обумовлена високими вимогами до якості лікарських форм, що виготовляються в аптеках. Оскільки виготовлення ліків в аптеках проводиться за короткий проміжок часу, оцінку їх якості здійснюють експрес-методами.

***Види внутрішньоаптечного контролю*** екстемпоральних лікарських засобів відповідно до ДФУ: письмовий, опитувальний, органолептичний, фізичний, хімічний та контроль при відпуску згідно з вимогами нормативних документів.

Усі ЕЛЗ, виготовлені за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням лікувально-профілактичних закладів, обов'язково підлягають органолептичному (візуальному), письмовому, опитувальному контролю та контролю при відпуску. Вони, зазвичай, не підлягають фізичному та хімічному контролю, їх готують під наглядом відповідальної особи.

Фізичному та хімічному контролю обов'язково підлягають ЕЛЗ, виготовлені за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за



замовленнями лікувально-профілактичних закладів, що містять сильнодіючі, отруйні, наркотичні, психотропні речовини, та ЕЛЗ для немовлят і дітей до року.

Як *виняток*, виготовлення лікарських засобів для новонароджених та немовлят за складними прописами, ароматних вод і внутрішньоаптечної заготовки лікарських засобів для зовнішнього застосування, що містять дьоготь, іхтіол, сірку, нафталанську нафту, колодій тощо, контроль яких неможливо здійснити в умовах аптеки, проводиться в присутності (під наглядом) провізора-аналітика або у разі його відсутності – під наглядом відповідальної особи.

**Письмовий контроль** полягає у заповненні по пам'яті паспорта письмового контролю (ППК) відразу після приготування ЕЛЗ.

Запис у ППК відображає технологію (порядок введення інгредієнтів) і виконується латинською мовою особою, яка виготовила лікарський засіб.

У ППК зазначають дату, номер рецепта (вимоги), взяті речовини та їх кількість; загальну масу або об'єм лікарської форми, число доз; проставляють підпис особи, яка виготовила, розфасувала та перевірила лікарську форму.

При використанні напівфабрикатів і концентратів у ППК зазначають їх концентрацію, взятую кількість і серію.

При виготовленні порошків і супозиторіїв зазначають масу окремих дозованих одиниць та їх кількість. Кількість супозиторної маси зазначають як у ППК, так і в рецепті.

Якщо до складу ЕЛЗ входять отруйні, наркотичні, психотропні речовини та речовини, що підлягають предметно-кількісному обліку, а також коли ЕЛЗ виготовляється за рецептом, що передбачає відпуск лікарського засобу безоплатно або на пільгових умовах, ППК заповнюють на зворотному боці рецепта, що залишається в аптеці.

У ППК зазначають використані при розрахунку коефіцієнти водопоглинання для лікарської рослинної сировини, коефіцієнти збільшення об'єму водних розчинів при розчиненні лікарських речовин.

ППК зберігають в аптеці протягом двох місяців.

Виготовлені ЕЛЗ, рецепти та заповнені ППК передають на перевірку відповідальній особі. Контроль полягає у перевірці дотримання правил технології, відповідності записів у ППК пропису в рецепті, правильності проведених розрахунків. Якщо виявлено помилку, ЕЛЗ підлягає фізичному та хімічному контролю. За відсутності методик аналізу ЕЛЗ виготовляють заново. Якщо проведено фізичний і хімічний контроль ЕЛЗ, то у ППК проставляють номер аналізу та підпис особи, яка провела аналіз.

При виготовленні ін'єкційних лікарських засобів та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів усі стадії виробництва та контролю якості реєструються у журналі реєстрації окремих стадій виробництва (виготовлення) ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів.

При виготовленні концентратів (напівфабрикатів), внутрішньоаптечної заготовки і розфасовки лікарських засобів усі записи здійснюються в журналі реєстрації результатів контролю лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту.

При проведенні *опитувального контролю* відповідальна особа називає перший інгредієнт, що входить до складу ЕЛЗ, та його кількість, після чого особа, яка проводила виготовлення, називає всі взяті ним для виготовлення ЕЛЗ інгредієнти та їх кількості, а при використанні напівфабрикатів (концентратів) називає також їх склад і концентрацію. Якщо допущено помилку, ЕЛЗ підлягає фізичному та хімічному контролю. За відсутності методик аналізу ЕЛЗ виготовляють заново.

*Органолептичний контроль* полягає в перевірці зовнішнього вигляду, кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень в умовах випробування, якості закупорювання ЕЛЗ.

**Фізичний контроль** полягає у перевірці загальної маси або об'єму ЕЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць (не менше трьох доз). Допустимі норми відхилень у загальній (окремій) масі (об'ємі) зазначені у чинних нормативних документах.

**Хімічний контроль** полягає в ідентифікації та визначенні кількісного вмісту речовин, що входять до складу ЕЛЗ. Хімічний контроль проводять за фармакопейними методами.

*Ідентифікації підлягають:*

- ЕЛЗ для конкретного пацієнта або за замовленнями лікувально-профілактичного закладу, що містять сильнодіючі, отруйні, наркотичні, психотропні речовини, та ЕЛЗ для новонароджених і немовлят;

- концентрати (напівфабрикати) та рідкі лікарські засоби в бюреточній установці та штангласах з емпіричними краплемірами в асистентській при заповненні, у тому числі матричні настойки, тритурації, розчини, розведення, а також кожна серія лікарських засобів, розфасованих в аптеці.

Результати аналізів реєструються в журналі.

*Ідентифікації та кількісному аналізу підлягають:*

- усі ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби до та після стерилізації (стабілізуючі речовини визначаються до стерилізації);

- усі очні краплі та мазі. При аналізі очних крапель вміст у них ізотонізуючих речовин і (стабілізуючих) антимікробних консервантів визначається до стерилізації;

- усі лікарські форми для новонароджених та немовлят (за відсутності методик кількісного аналізу). Ці лікарські форми повинні бути перевірені якісним аналізом. Як виняток, виробництво (виготовлення) лікарських форм для новонароджених та немовлят, складних за складом, які не мають методик ідентифікації і кількісного аналізу, проводиться у присутності (під наглядом) провізора-аналітика або провізора;

- розчини кислоти хлористоводневої (для внутрішнього застосування), атропіну сульфату та срібла нітрату;
- усі концентровані розчини, напівфабрикати, лікарські засоби, виготовлені про запас, внутрішньоаптечна заготовка (кожна серія);
- концентрація спирту етилового у водно-спиртових розчинах (визначається спиртометром або рефрактометричним методом);
- стабілізатори, що використовуються при виробництві (виготовленні) розчинів для ін'єкцій і буферних розчинів для очних крапель.

Результати реєструються в журналі. У цьому журналі фіксуються всі випадки неякісного виготовлення лікарських засобів. Неякісні лікарські засоби на підставі рішення уповноваженої особи вилучаються у «Карантин», утилізуються чи знищуються в установленому законодавством порядку.

***Контроль при відпуску*** проводиться для всіх ЕЛЗ.

Контроль при відпуску полягає у перевірці відповідності:

- упаковки ЕЛЗ – фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до його складу;
- оформлення ЕЛЗ – вимогам чинних нормативних документів;
- зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних, психотропних та сильнодіючих речовин – віку хворого;
- номери на рецепті та номери на етикетці; прізвища хворого на квитанції та прізвища на етикетці, у рецепті або його копії;
- складу ЕЛЗ, зазначеного у ППК та пропису в рецепті.

Особа, яка відпустила лікарський засіб, зобов'язана поставити свій підпис і дату відпуску на зворотному боці рецепта (замовлення) та у ППК.

Для оцінки якості екстемпорального лікарського засобу застосовують два терміни: «Задовольняє» або «Не задовольняє».

Незадовільність ЕЛЗ встановлюють за невідповідності одному з видів внутрішньоаптечного контролю.

*Вимоги до контролю якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються про запас (серіями) та до яких ставляться вимоги щодо їх стерилізації.*

Контроль якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються серіями, повинен охоплювати всі стадії їх виробництва. Постадійний контроль виготовлення повинен бути внесений у технологічну інструкцію.

Результати постадійного контролю виготовлення реєструються в журналі реєстрації окремих стадій виробництва (виготовлення) ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів.

Контроль парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються серіями, як готової продукції повинен здійснюватися за всіма показниками якості, які внесені в технологічну інструкцію. Виготовлений лікарський засіб повинен відповідати всім вимогам, зазначеним у технологічній інструкції.

Результати контролю реєструються в журналі реєстрації результатів контролю лікарських засобів, виготовлених в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту.

Стерилізація розчинів повинна здійснюватись не пізніше 3-х годин від початку виготовлення під контролем спеціально призначеної особи (яка має допуск до роботи з обладнанням, що працює під тиском). Стерилізація розчинів глюкози повинна здійснюватись одразу ж після їх виготовлення.

Реєстрація параметрів стерилізації проводиться у відповідному журналі реєстрації стерилізації ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

Умови стерилізації і строк зберігання стерильних лікарських засобів, виготовлених в аптеках, визначено в технологічних інструкціях та нормативних документах МОЗ України.

Контроль ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів на механічні включення\_(видимі частки) проводиться відповідно до

вимог ДФУ з обов'язковою перевіркою кожного контейнера. Одночасно проводиться перевірка якості закупорювання контейнерів (алюмінієвий ковпачок не повинен прокручуватися при перевірці вручну) та об'єму ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, що виготовляються відповідно до вимог ДФУ.

Повторна стерилізація ін'єкційних розчинів не допускається.

Контроль ін'єкційних та внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, води для ін'єкцій на відсутність бактеріальних ендотоксинів або пірогенів здійснюється вибірково один раз на місяць в атестованих лабораторіях.

Контроль на стерильність ін'єкційних, внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, офтальмологічних та інших лікарських засобів, до яких ставляться вимоги щодо їх стерильності, здійснюється щомісяця вибірково в лабораторіях, атестованих згідно з установленим порядком.

Забороняється одночасне виготовлення в одному виробничому приміщенні кількох найменувань ін'єкційних, внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

#### ***Підготовка і контроль якості води очищеної та води для ін'єкцій***

Підготовка води при виготовленні лікарських засобів в аптеках повинна здійснюватися відповідно до вимог ДФУ до води очищеної та води для ін'єкцій:

*Вода очищена* - це вода для виготовлення лікарських засобів, крім тих, що мають бути стерильними й апірогенними, якщо немає інших розпоряджень і дозволів компетентного уповноваженого органу.

Воду очищену слід одержувати з питної води відповідно до вимог ДФУ, використовувати свіжоприготовленою або протягом трьох діб з моменту її одержання за умови зберігання у закритих ємностях, які виготовлені з матеріалів, що не змінюють властивостей води і захищають її від сторонніх часток і мікробіологічних контамінацій.

*Вода для ін'єкцій* - вода, яка використовується як розчинник при виготовленні лікарських засобів для парентерального застосування (вода для ін'єкцій «in bulk»), або для розчинення, або для розведення субстанцій або лікарських засобів для парентерального застосування перед використанням (вода для ін'єкцій стерильна).

Воду для ін'єкцій одержують із води питної або води очищеної відповідно до вимог ДФУ. Вода для ін'єкцій, що використовується для виготовлення парентеральних лікарських засобів, які в подальшому підлягають термічній стерилізації, повинна відповідати вимогам ДФУ «Вода для ін'єкцій» «in bulk». Її слід використовувати свіжоприготовленою або зберігати не більше 24-х годин у закритих ємностях, які виготовлені з матеріалів, що не змінюють властивостей води і захищають її від механічних, мікробіологічних контамінацій.

Для виготовлення внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, ін'єкційних лікарських засобів, що не підлягають термічній стерилізації, необхідно використовувати стерильну воду для ін'єкцій, що відповідає вимогам ДФУ «Вода для ін'єкцій стерильна».

Для приготування очних крапель, що підлягають подальшій термічній стерилізації, необхідно використовувати воду, що відповідає вимогам ДФУ «Вода очищена в контейнерах».

Вода очищена (з кожного балона, а при подаванні води трубопроводом - на кожному робочому місці) повинна витримувати перевірку за показниками «Випробування на чистоту» ДФУ «Вода очищена «in bulk».

Вода для ін'єкцій, призначена для виготовлення парентеральних, офтальмологічних лікарських засобів, лікарських засобів для новонароджених та немовлят, що підлягають подальшій термічній стерилізації (з кожного балона, а при подаванні води трубопроводом - на кожному робочому місці), повинна перевірятися за показниками «Випробування на чистоту» відповідно до ДФУ «Вода для ін'єкцій «in bulk» із встановленою для конкретної аптеки періодичністю.

Вода для ін'єкцій стерильна (кожна серія), яка використовується для виготовлення стерильних лікарських засобів, що не підлягають подальшій термічній стерилізації, повинна перевірятися за показниками «Випробування на чистоту» відповідно до ДФУ «Вода для ін'єкцій стерильна», крім показників «Сухий залишок», «Стерильність», «Бактеріальні ендотоксини».

Вода очищена в контейнерах (кожна серія) повинна перевірятися за показниками «Випробування на чистоту» відповідно до ДФУ «Вода очищена в контейнерах», крім показників «Сухий залишок», «Мікробіологічна чистота».

Результати контролю води реєструються у журналах реєстрації результатів контролю води очищеної «in bulk», води очищеної в контейнерах, води для ін'єкцій «in bulk» та води для ін'єкцій стерильної.

Контроль якості води очищеної та води для ін'єкцій за показниками «Випробування на чистоту» відповідно до ДФУ «Вода очищена» та «Вода для ін'єкцій» здійснюється один раз на квартал атестованими лабораторіями.

#### ***Маркування лікарських засобів, виготовлених в аптеках***

Етикетки для ЕЛЗ залежно від способу їх застосування повинні мати на білому фоні сигнальні кольори:

- для лікарських засобів для внутрішнього застосування - зелений;
- для лікарських засобів для зовнішнього застосування – оранжевий.

На всі етикетки друкарським способом має бути нанесено попереджувальний напис «Берегти від дітей».

Для звернення особливої уваги на призначення ЕЛЗ або його специфічні властивості застосовують додаткові попереджувальні написи:

- «Дитячий» (на зеленому фоні білий шрифт);
- «Серцевий» (на оранжевому фоні білий шрифт);
- «Берегти від вогню» (на червоному фоні білий шрифт);
- «Поводитись обережно!» (на білому фоні червоний шрифт);



- «Зберігати у прохолодному місці» (на синьому фоні білий шрифт);
- «Зберігати у захищеному від світла місці» (на синьому фоні білий шрифт);
- «Перед вживанням збовтувати» (на білому фоні зелений шрифт).

На етикетці обов'язково мають бути такі позначення:

- емблема медицини, або емблема медицини та емблема (логотип) суб'єкта господарювання, або емблема (логотип) суб'єкта господарювання;
- порядковий номер аптеки та, за бажанням суб'єкта господарської діяльності, його найменування та місцезнаходження (прізвище, ім'я, по батькові та місце проживання - для фізичних осіб - підприємців);
- номер рецепта або вимоги (замовлення) лікувально-профілактичного закладу;
- прізвище, ініціали хворого або номер і найменування лікарні (відділення);
- докладний спосіб застосування;
- дата приготування;
- термін придатності.

Концентровані розчини: на етикетці штангласа зазначають:

- назву та концентрацію розчину;
- дату приготування;
- номер серії;
- номер аналізу;
- прізвище та підпис особи, яка приготувала розчин;
- прізвище та підпис особи, яка провела контроль якості розчину;
- термін придатності.

Напівфабрикати: на етикетці зазначають:

- склад напівфабрикату;
- серію;
- дату приготування;

- номер аналізу;
- прізвище та підпис особи, яка приготувала напівфабрикат;
- прізвище та підпис особи, яка провела контроль напівфабрикату;
- термін придатності.

Лікарські засоби, виготовлені про запас: на етикетці обов'язково мають бути такі позначення:

- емблема медицини, або емблема медицини та емблема (логотип) суб'єкта господарювання, або емблема (логотип) суб'єкта господарювання;
- порядковий номер аптеки та, за бажанням суб'єкта господарювання, його найменування та місцезнаходження (прізвище, ім'я, по батькові та місце проживання - для фізичних осіб-підприємців);
- назва та/або склад лікарського засобу;
- номер серії;
- дата приготування;
- номер аналізу;
- підписи осіб, які виготовили, перевірили і видали лікарський засіб з аптеки;
- термін придатності.

На кожній упаковці лікарського засобу, до складу якого входять наркотичні, психотропні речовини та прекурсори, має бути:

- номер (найменування) аптеки, де виготовлені ці лікарські засоби;
- точне і чітке позначення «Внутрішнє», «Мазь», «Для ін'єкцій», «Очні краплі» тощо;
- найменування відділення (кабінету), для якого призначено виготовлені лікарські форми;
- склад лікарської форми, що відповідає припису, зазначеному у вимогах, поданих в аптеку;
- дата виготовлення лікарських форм;
- підписи осіб, які виготовили, перевірили і видали лікарські форми з аптеки.

На лікарські засоби, що містять отруйні речовини, а також при відпуску кислот концентрованих, розчинів пероксиду водню, фенолу в чистому вигляді або в розчинах з концентрацією понад 5 % повинна наклеюватися попереджувальна етикетка - «Поводитись обережно».

На всіх видах внутрішньоаптечних заготовок та лікарських засобах, до яких ставляться вимоги щодо стерильності, повинно додатково зазначатися: «Стерильно» (етикетка - на білому фоні синій шрифт) або: «Приготовлено асептично» (етикетка - на білому фоні синій шрифт) - для препаратів, які не підлягають стерилізації.

На етикетках внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів додатково зазначаються значення осмоляльності (осмолярності) та іонний склад розчину.

#### **Тестовий контроль:**

1. Якісному і кількісному аналізу (повний хімічний контроль) підлягають розчини для ін'єкцій:

- A. до і після стерилізації \*
- B. тільки після стерилізації
- C. тільки до стерилізації
- D. перед видачею хворому
- E. після стерилізації або перед видачею хворому

2. У фармацевтичній та медичній практиці дозволяється застосування води очищеної, яку одержують:

- A. дистиляцією, іонним обміном або будь-яким іншим підходящим способом \*
- B. тільки іонним обміном
- C. тільки зворотним осмосом
- D. тільки дистиляцією
- E. тільки дифузією

3. Хімічний контроль якості екстемпоральних лікарських засобів полягає у:

- A. визначенні відсутності в них специфічних домішок;
- B. ідентифікації та визначенні кількісного вмісту речовин, що входять до складу лікарського засобу \*;
- C. ідентифікації речовин, що входять до складу лікарського засобу;
- D. визначенні кількісного вмісту речовин, що входять до складу лікарського засобу;
- E. визначенні фізико-хімічних констант речовин, що входять до складу лікарського засобу.

4. Контроль, що полягає у перевірці зовнішнього вигляду екстемпорального лікарського засобу, його кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень в умовах випробування, якості закупорювання – це ...

- A. фізичний контроль;
- B. хімічний контроль;
- C. контроль при відпуску;
- D. органолептичний контроль \*;
- E. письмовий контроль.

5. Згідно вимог чинного законодавства, контролю при відпуску підлягають:

- A. лікарські форми для дітей;
- B. вибірково лікарські форми, виготовлені протягом робочого дня;
- C. усі виготовлені в аптеці лікарські засоби \*;
- D. лікарські форми для ін'єкцій;
- E. лікарські форми, до складу яких входять отруйні або сильнодіючі речовини.

6. Контроль, що полягає у перевірці загальної маси або об'єму ЕЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць – це ...

- A. фізичний контроль \*;

- В. хімічний контроль;
- С. контроль при відпуску;
- Д. органолептичний контроль;
- Е. письмовий контроль.

7. При проведенні якого виду контролю відповідальна особа називає перший інгредієнт, що входить до складу ЕЛЗ, та його кількість, після чого особа, яка проводила виготовлення, називає всі взяті ним для виготовлення ЕЛЗ інгредієнти та їх кількості, а при використанні напівфабрикатів (концентратів) називає також їх склад і концентрацію?

- А. фізичного контролю;
- В. опитувального контролю \*;
- С. контроль при відпуску;
- Д. органолептичного контролю;
- Е. письмового контролю.

8. Після якісного хімічного контролю виготовленої в аптеці мікстури, провізором-аналітиком зроблений висновок: „незадовільно за тотожністю”. Виберіть можливу причину такого висновку:

- А. недостатня чистота розчину
- В. відхилення за загальним об'ємом
- С. помилкова заміна одного інгредієнту іншим\*
- Д. погане змішування інгредієнтів
- Е. недостатній кількісний вміст окремого інгредієнту

9. Порошки для дитини віком до 1 року складу Димедролу 0,005 г, глюкози 0,02 г, виготовлені в аптеці за рецептом лікаря підлягають таким видам внутрішньоаптечного контролю (виберіть найбільш повну відповідь):

- А. письмовому, органолептичному, контролю при відпуску
- В. письмовому, органолептичному, фізичному, хімічному, контролю при відпуску\*
- С. письмовому, органолептичному
- Д. органолептичному, фізичному, хімічному
- Е. фізичному, хімічному

**Тема:** **Нормативно-технічна документація на гомеопатичні ліки. Особливості аналізу якості.**

**Мета:** узагальнити та систематизувати теоретичні знання щодо нормативної документації на гомеопатичні засоби, та стосовно контролю їх якості

**Основні навчальні питання:**

1. Загальні методи контролю якості гомеопатичних лікарських препаратів.
2. Методи контролю якості основних (базових) рідких гомеопатичних препаратів.
3. Контроль якості порошкових розтирань (тритурацій).
4. Показники якості гомеопатичних лікарських засобів рослинного походження.
5. Нормативно-технічна документація на гомеопатичні ліки.
6. Кольорові реакції на окремі групи БАР, зокрема, алкалоїди, серцеві глікозиди, відновлюючі цукри, флавоноїди, сапоніни, кумарини, тощо.

**Інформаційний матеріал**

*Загальні поняття про гомеопатію*

В даний час спостерігається стійка тенденція розвитку фармацевтичного ринку гомеопатичних лікарських засобів, що характеризується зростанням числа реєстрованих гомеопатичних препаратів. Основним і єдиним документом, який регламентує якість субстанції, є збірник загальних і окремих статей – Гомеопатична Фармакопея. Гомеопатичні фармакопеї мають країни: Німеччина, Великобританія, Індія, США. В Франції у Фармакопею 10-го видання включені монографії на речовини, які використовуються у гомеопатії.

Гомеопатія – вид альтернативної медицини, що передбачає використання сильно розведених препаратів, які викликають симптоми, аналогічні до симптомів хвороби. Основана на концепції лікування за принципом «подібне подібним», на протиположності принципам алопатії.

Гомеопатичний лікарський засіб (ГЛЗ) - лікарський засіб, що містить одну або більше субстанцій, та виготовлений методом послідовного динамізованого розведення або диспергування.

Гомеопатія як метод терапії була заснована в Німеччині доктором медицини, хіміком, фармацевтом, професором Лейпцігського університету Христіаном Фрідріхом Самуелем Ганеманом (1755-1843). Деякі з літературних даних нашо́вхнули його на думку про необхідність експериментального вивчення дії лікарських засобів на здорових людях. Почата Ганеманом дослідницька робота виявила, що деякі широко вживані на той час ліки можуть викликати у здорової людини симптоми, аналогічні хворобі, що ними лікується. Виявлений факт настільки зацікавив вченого, що спонукав до проведення досліджень, наслідком яких стало обґрунтування основних принципів гомеопатії. У 1796 році Ганеман друкує першу працю з викладенням теоретичних основ гомеопатії «Дослід нового принципу для знаходження цілющих властивостей лікарських речовин з деякими поглядами на нові принципи». Рік цієї публікації вважають роком народження гомеопатії, основні положення якої викладені у «Органоні лікарського мистецтва» (виданій в 1810 р.). У цій роботі Ганеман сформулював закон, або принцип подібності: "Similia similibus curantur" /подібне лікується подібним/.

1. «Принцип подібності» (який згадував ще Гіпократ) С. Ганеман застосував, як метод індивідуалізованого лікування. Так, людині з вираженою алергічною реакцією на жалення бджоли, або із захворюванням, що супроводжують клінічні прояви, подібні такій реакції, призначають гомеопатичний препарат бджоли APIS. Хворому з клінічними проявами? подібними на отруєння ртуттю (незалежно від того, яку назву на момент консультації доктором має його хвороба - хронічний неспецифічний виразковий коліт, гастродуоденіт, чи афтозний стоматит) при характерному для ртуті ураженні слизових, їх кровоточивості, виразковому ураженні та інших специфічних симптомах, з точки зору гомеопатії показане

призначення мікродоз гомеопатичної ртуті *Mercurius solubilis*, або інших «меркуріальних» препаратів. Впевнившись, що великі дози ліків можуть викликати у здорових людей певну хворобливу реакцію, Ганеман спробував зменшити кількість досліджуваного препарату. Підтвердивши сам факт присутності лікувальної дії медикаменту за принципом подібності, дослідник виявив, що в міру зменшення його дози зникає властивість речовини викликати патологічну симптоматику (включаючи побічні шкідливі та навіть небезпечні для життя хворого ефекти), і виникає здатність ефективно лікувати подібні хворобливі прояви. При подальшому зменшенні кількості речовини специфічні лікувальні властивості зростали. Водночас, такі явища спостерігали лише при послідовному серійному розведенні діючої речовини з механічною обробкою (струшуванням) розчину, але були відсутні при звичайному механічному розведенні з метою зменшення концентрації речовини.

2. Принцип «малих доз» - ще один принцип гомеопатії, який був відкритий внаслідок проведених досліджень. Поняття «великої» і «малої» дози в гомеопатії і академічній медицині не співпадають. Дози, які викликають в організмі хворобливі явища, але не є токсичними, гомеопати називають великими, а дози, що лікують такі прояви, якщо вони виникли іншим шляхом (як прояви захворювання) - малими. Таким чином, в гомеопатії поняття великої і малої дози залежить не від кількості самої речовини, а від її фізіологічної дії. Принцип малих доз є надзвичайно важливим для розуміння положень гомеопатії. Перехід великої дози у малу не пов'язаний із зміною кількості речовини - її зменшенням; він є зміною напрямку дії цієї речовини. Так, якщо адреналін у великій дозі викликає тахікардію, то у малій дозі буде її лікувати. «Велику» дозу, у свою чергу, можна розділити на ряд різних за характеристиками частин - доз. Максимально велика доза - летальна доза - DL 100 і DL 50 (*dosa letalis* 100 і 50), тобто така, що викликає в досліді (у експериментальних тварин) смертність відповідно в 100 або в 50 відсотків тварин. Наступна доза -



токсична, тобто така, яка викликає отруєння організму. В клінічній практиці користуються терапевтичними дозами. Напрямок дії такої дози співпадає з дією токсичної дози, але за ступенем вираженості впливу є менш вираженим і позитивним для організму при тому чи іншому захворюванні. Так, якщо адреналін у летальній і токсичній дозах спричиняє смерть на фоні порушення серцевого ритму, спазму периферійних судин, то в терапевтичних дозах стане у пригоді при лікуванні шоку чи колапсу: стимулює серцеву діяльність, підвищує артеріальний тиск за рахунок звуження периферійних судин. Зменшення дози спочатку веде до зменшення ефекту, до подальшого його можливого зникнення. Але на цьому взаємодію речовини з живим організмом не закінчено. Якщо дозу зменшувати, відбувається зміна напрямку дії речовини, - у нашому прикладі адреналін стане засобом для лікування тахікардії та підвищеного артеріального тиску. З моменту зміни напрямку дії речовини доза стає «малою» - такою, яка в реагуючій системі викликає ефект з протилежним знаком відносно до фармакологічної дії цієї речовини (вивченню дії таких надмалих доз багато років присвятив П.В.Симонов, який назвав описаний ефект їх дії «ефектом превентивного гальмування»). Саме такі дози і використовує гомеопатія. Кількість речовини в «малій дозі» залежить від особливостей конкретної речовини, але, в будь-якому разі, це надзвичайно мала кількість, яка не може бути досягнута під час виготовлення гомеопатичних ліків звичайними методами подрібнення.

В гомеопатії для приготування ліків використовується метод послідовних серійних розведень. Існують дві основні шкали гомеопатичних розведень - десятинна і сотенна. Ліки, виготовленні за десятинною шкалою, позначають римською цифрою X, або літерою D (D-децимальний); за сотенною - C (C-центізімальний). Для приготування препарату за десятинною шкалою беруть 1 частину діючої лікарської речовини і 9 частин розчинника - очищеної води; розчин багаторазово (10-30 разів) струшують - отримане розведення є першим десятинним - D1. Для приготування другого десятинного розведення - D2 беруть одну частину D1, додають 9 частин

розчинника, знов повторюють струшування, і, так далі, до потрібного розведення. Кожне наступне розведення позначають цифрою, що відповідає кількості повторених операцій і літерою D. Так, позначка 30 D означає, що було проведено 30 послідовних розведень за десятинною шкалою. При приготуванні ліків за сотенною шкалою проводять аналогічні маніпуляції, але у співвідношенні речовини і розчинника 1: 99. Відповідно, для приготування 1000С розведення, необхідно повторити зазначені маніпуляції послідовних розведень у співвідношенні 1: 99 - 1000 разів.

В деяких країнах застосовують ГЛЗ в розведеннях 1000 (M), 50000 (LM), 100000 (CM) і 1млн. (MM). В Україні, де сформувались свої традиції і своя авторитетна гомеопатична школа (перша гомеопатична аптека в Києві відкрилась 167 років тому - в 1835 році, а 113 років тому було засноване перше гомеопатичне товариство - в 1889 році), такі розведення на сьогодні аптеки не виготовляють, їх застосовують вкрай рідко.

3. Ще один принцип гомеопатії - принцип потенціювання - посилення лікувальної дії гомеопатичних ліків в процесі їх виготовлення шляхом послідовних серійних розведень та струшувань. С. Ганеман вважав, що під час такого процесу виготовлення ліки набувають особливої сили, з відокремленням інформаційної сутності речовини від її матеріальної оболонки. Сучасні фізики пояснюють це явище накопиченням в процесі застосування описаної технології матриць пам'яті - ефектом «пам'яті води». Достатньо зауважити, що лише в низьких розведеннях можна визначити кількість вмісту діючої речовини, що в D3 розведенні відповідає лише 0,001 грама. У розведеннях за межами C12 або D24 вміст речовини менше маси однієї молекули. Отже, використання термінів концентрації або дози як характеристики кількості речовини для високих гомеопатичних розведень не є доцільним, частіше застосовують термін «потенція», або «розведення». Водночас термін «доза» може зустрічатись в гомеопатії при визначенні кількості крапель, горошин певної потенції, показаних до призначення в залежності від віку і стану хворого.

В основі терапевтичного підходу в гомеопатії, крім головного принципу (Закону подібності), лежить конституційний підхід. Важливим є те, що тут враховується увесь спектр особливостей конституції пацієнта - від душевного стану та психоемоційних реакцій до характеристик будови тіла, функцій окремих органів та систем у певної особи. Індивідуалізований терапевтичний підхід, відсутність алергічних реакцій, побічних, непрогнозованих ефектів впливу цього природнього методу лікування, його висока ефективність як при гострих, так і хронічних захворюваннях, дозволяє використовувати гомеопатію як у дорослого, так і у дитячого контингенту хворих.

Для одужання не всі шляхи придатні; і не завжди найкоротший з них - кращий. Не завжди ліквідація чи послаблення деяких симптомів сприяє покращенню перебігу чи прогнозам кінця захворювання. Тобто існує нормальний перебіг хвороби зі своїми етапами, які завершує одужання. Можна стверджувати, що існують оптимальні шляхи перебігу хвороби, які забезпечують під час гострої хвороби найбільш якісне і повне одужання, найсприятливіший перебіг хронічних захворювань. У врахуванні всього спектру конституційних особливостей пацієнта і є основа лікування не хвороби, а людини. Це - сама сутність гомеопатичної терапії, медичного напрямку спрямованого на «оптимізацію хвороби» - забезпечення виходу людини з хвороби з найменшими втратами як для вражених органів, так і для організму в цілому.

Сучасна медицина дає цілком зрозумілі пояснення деяким на перший погляд незвичним поняттям, що використовує гомеопатія. Понад 200 років тому Ганеманом було запропоноване вчення про міазми – узагальнення сутності виникнення і розвитку захворювань у людей. Автор виділив три основні варіанти перебігу хронічних захворювань: псору, сикоз і сифіліс. Гомеопати враховують міазми, як тип реагування при розвитку патології. Кожному такому варіанту реагування (міазму) є певна відповідність в

клінічній характеристиці гомеопатичного препарату, що враховує лікар-гомеопат при призначенні лікування.

Слабке реагування (Псора, гіпореактивність) - це неяскрава клінічна симптоматика, затяжний перебіг хвороби, схильність до хронізації. Хворий мовчазний, боязливий, скарги скупі. Морфологічно характерна гіпотрофія.

Надмірне реагування (Сикоз, гіперреактивність) характеризується яскравою клінічною симптоматикою, психічними проявами, схильністю до алергічних, запальних проявів, виникненню бородавок, папілом, конділом та інших нашкірних новоутворень.

Викривлене (спотворене) реагування (Сифіліс) характеризується ускладненим розвитком і перебігом патології, вираженим порушенням функцій, зі схильністю до деструкції, утворення виразок, атрофій. Хворий схильний до нервового збудження, роздратування, агресії.

«Міазматичний» підхід часто допомагає визначити прогноз захворювання, підібрати найбільш "подібний" гомеопатичний засіб.

На сьогоднішній день не існує єдиної визнаної і підтвердженої теорії механізму дії ГЛЗ. Існує велика кількість концепцій дії ГЛЗ, серед яких найбільш відомими є: інформаційно-хвильова, спірорна, біоінтерференції, голографічна, інформаційно-слідова теорія пам'яті води та інші, які базуються на властивостях збереження інформації у розчинах, та їх коригуючому впливі через рідинні середовища організму на регуляторні механізми гомеостазу.

ГЛЗ виготовляють з гомеопатичних субстанцій, до яких віднесені: есенції, настоянки (тінктури), розчини, тритурації (розтирання). *Есенції*: вихідним матеріалом слугує сік рослин або їхніх частин (квітів, листя), змішаний для консервації з 90% спиртом етиловим. *Настоянки* (настойки): вихідний матеріал - свіжі або висушені і подрібнені до порошку рослини або тваринні субстанції (бджоли, мурашки та інш.). Діючу речовину екстрагують 60 - 86% спиртом етиловим, залежно від виду рослини (або іншого матеріалу) шляхом мацерації (чи перколяції). *Розчини*: вихідним матеріалом переважно є розчинні лікарські речовини (солі, кислоти), з яких отримують

водні або спиртові розчини. *Тритюрації*: вихідний матеріал - нерозчинні мінерали або розтерті до порошку рослини або їх частини (коріння, насіння і т.п.). Розтирання проводять в фарфоровій ступці протягом не менше години, змішуючи з молочним цукром (лактозою) в співвідношенні 1:10 чи 1:100.

ГЛЗ застосовують в різних лікарських формах (рідкі, тверді та м'які). Рідкі гомеопатичні лікарські форми застосовують для внутрішнього і зовнішнього вживання, у вигляді мікстур, крапель для внутрішнього (перорального) застосування, крапель для носа, очних крапель, обмивань, розтирань, примочок, олійних розчинів, розчинів для парентерального введення. Краплі для внутрішнього застосування готують з матричних настоянок або відповідних гомеопатичних розведень, де як розчинник використовують очищену воду та спирт етиловий у різних співвідношеннях. Краплі, як правило, містять декілька компонентів, їх використовують для перорального застосування. Очні краплі застосовують для інстиляції в кон'юнктивальний мішок. Очні краплі стерильні та практично ізотонічні по відношенню до сльози. При цьому  $\text{NaHCO}_3$  використовують для надання відповідних буферних властивостей, а воду для ін'єкцій – як розчинник. Краплі для носа готують аналогічним способом, як і очні краплі, але без спеціальних вимог стерильності, з використанням очищеної води, яка не повинна містити домішок. Термін зберігання крапель для зовнішнього застосування – 1 місяць з моменту початку використання. Оподельдоки рідкі отримують шляхом змішування 3%, 5%, 10% настоянок з 2 частинами мильного спирту, 1 частиною очищеної води та 1 частиною 96% етанолу. Олії використовують у вигляді 10% розчину настоянок в оливковій, мигдалевій чи соняшниковій олії. Рідкі лікарські форми у вигляді мікстур (шляхом розведення есенцій, настоянок) виготовляють рідко; вживають в педіатричній практиці.

До твердих гомеопатичних лікарських форм відносять тритюрації (розтирання), гранули (крупинки, глобулі), таблетки. Тритюрації готують з твердої лікарської сировини, матричних настоянок, розчинів, або їх

розведень із доданням лактози як формоутворюючої речовини. Тритуратації, до 4-го розведення включно, розтирають за допомогою ручного або апаратного методу в співвідношенні 1:10 (десятинні розведення) або 1:100 (сотенні розведення). Кількості, що перевищують 1000 г, розтирають за допомогою змішувача. Гранули виробляють з сахарози (цукру-рафінаду) вищої якості в аптеках (на спеціалізованих підприємствах), масою від 0,001 до 0,033 г і певного розміру, від 1 до 10, насичуючи відповідним гомеопатичним розведенням в кількості на 1 кг 10 г, додаючи 10 г 70% винного спирту; щільно закупорюють і струшують протягом 10 хв вручну, або 3-4 хв машинним способом, висушують на повітрі. Таблетки виготовляють з тритуратацій шляхом пресування. Формоутворюючі речовини – крохмаль (з вмістом до 10%) та солі кальцію (магнію) в концентрації до 2%. При необхідності використовують розчин сотурованої лактози, крохмальний клейстер або етанол у відповідній концентрації.

М'які лікарські форми включають в себе мазі, креми і супозиторії, що виготовляють з есенцій, настоянок, гомеопатичних розведень (рідкі та тритуратації); в перших двох випадках застосовують у вигляді основи вазелін чи ланолін; в останньому - масло какао, додаючи при необхідності для зв'язування безводний ланолін.

Розвиток гомеопатичної фармації і виробництво гомеопатичних препаратів здійснюють більшість країн Світу: Німеччина, Франція, Австрія, Великобританія, Бельгія, Голандія, Греція, США, Канада, Мексика, Індія та інші. Номенклатура провідних фірм-виробників складає від 500 до 10000 (і більше) класичних гомеопатичних монопрепаратів. В 1978 році у Німеччині були зареєстровані 11,3 тис. гомеопатичних препаратів, що містили біля 3,7 тисяч різноманітних активних субстанцій рослинного (1324), тваринного (886) і хімічного походження (987). На сьогодні у Німеччині зареєстровано 3280 комплексних ГЛЗ (з показаннями до застосування), 1958 ГЛЗ без терапевтичних показань, та 4853 ліків без показань подані на розгляд.

Не дивлячись на те, що традиції гомеопатії в Україні нараховують понад півтора віки (167 років тому в Києві було відкрито першу гомеопатичну аптеку), ГЛЗ виготовлялися у спеціалізованих аптеках у вигляді екстемпоральних лікарських форм, а саме виробництво існувало тільки у вигляді «аптечного виробництва». В умовах аптек готові ГЛЗ (монопрепарати і комплексні препарати) завжди відпускалися як за рецептами, так і без рецептів.

Україна першою серед країн СНД визнала гомеопатію як один з перспективних напрямів медицини та фармації, що було відображено наказом МОЗ УРСР від 03.08.1989р. № 165 «Про розвиток гомеопатичного методу лікування в медичній практиці і поліпшення організації забезпечення населення гомеопатичними засобами». Відносно гомеопатичної фармації цим наказом затверджені: «Тимчасове положення про госпрозрахункову гомеопатичну аптеку (відділ)»; «Перелік гомеопатичних лікарських засобів, дозволених до виготовлення на фармацевтичних фабриках (сього 13 настоек та 10 мазей)»; «Тимчасовий перелік лікарських засобів, що рекомендуються до застосування у гомеопатичній аптеці», який включає 536 найменувань.

Одна з проблем практичної гомеопатії сьогодення в нашій країні полягає в тому, що цей наказ залишається практично єдиним нормативним документом в області гомеопатії, а наведений у згаданому наказі перелік гомеопатичних препаратів не відображає реальних потреб фахівців у широкому спектрі гомеопатичних лікарських засобів різних потенцій.

В 1995 році в Україні були офіційно зареєстровані перші вітчизняні комплексні препарати. Серійне виробництво на сьогодні здійснюють невеликі фармацевтичні фірми-виробники: «Арніка» (Харків), «Національна гомеопатична спілка» (Київ), «Пік-Крим» (Севастополь), «Гомеопатична аптека» (Харків), фабрика рослинних лікарських засобів «Природні ліки» (Харківська область).

Всього за 1995-2002 рр. в Україні було зареєстровано понад 100 гомеопатичних препаратів. Промислові гомеопатичні препарати поступають на фармацевтичний ринок України від відомих світових виробників. Основні постачальники комплексних ГЛЗ в Україну здійснюють закордонні фірми: Німеччини (DNU, Heel, Bionogica, Homvioga, Dr.Taiss), Австрії (R. Bitner), Російської Федерації (Materia medica, Таліон-А), США (Botanical Laboratories Inc.).

За даними аналізу вчених НФАУ, у вітчизняній гомеопатичній практиці використовується понад 1400 монокомпонентних гомеопатичних лікарських засобів та близько 120 комплексних гомеопатичних препаратів.

До переліку лікарських засобів, дозволених для вживання в Україні, відносять й ГЛЗ, виділені в окрему фармакотерапевтичну групу в «Державному Реєстрі лікарських засобів». Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» (1996), ГЛЗ мають законодавчий статус лікарських засобів, і підлягають ліцензуванню відповідними державними органами. З 1981 року в межах Європейського Співтовариства розпочала діяти єдина система реєстрації лікарських засобів, в якій у 1995 році відбувся ряд змін. Законодавчий акт, що відноситься до гомеопатичних препаратів, був введений у дію Європейською Спілкою в 1992 році, а Європейською фармакопейною комісією (ЕРС) у 1996 році. Згідно з вимогами Європейського Співтовариства (Директиви 75/318 ЄЕС, 92/73 ЄЕС, 92/74 ЄЕС та Директива 2001/83 Європейського Парламенту і Ради від 6 листопада 2001 «Про принципи Співтовариства (ЄС) відносно лікарських засобів, показаних для застосування людьми»), гомеопатичні препарати повинні відповідати тим самим вимогам, що і ліцензовані фармакотерапевтичні засоби, однак, по відношенню до перших, не висуваються вимоги доведення ефективності.

Для клінічного застосування в Україні допускають ГЛЗ, що пройшли реєстрацію в МОЗ України. Для виробництва ГЛЗ використовують субстанції, що пройшли офіційну реєстрацію.



Методи виготовлення ГЛЗ відповідають вимогам гомеопатичних фармакопей: НГФ (Німецька Гомеопатична Фармакопея, GHP), ФГФ (Французська Гомеопатична Фармакопея, PFX), ГФСША (Гомеопатична Фармакопея США - HPUS), БГФ (Британська Гомеопатична Фармакопея, BHP). На Україні ГЛЗ виготовляють відповідно до Гомеопатичної фармакопеї Швабе - "Pharmacopoeia Homoeopathica poliglota" (Німеччина), GHP, що прийняті за офіційну основу в Україні до затвердження Державної гомеопатичної фармакопеї.

*Особливості стандартизації та контролю якості гомеопатичних лікарських засобів*

Контроль якості основних гомеопатичних препаратів можна підрозділити на два етапи:

- а) контроль фізико-хімічних властивостей і технологічних параметрів;
- б) аналітичний контроль по діючих речовинах.

Рідкі базисні препарати (есенції, настойки, розчини) контролюють відповідно до вимог керівництва В. Швабе й ДФ за наступними показниками:

1. відповідність запаху й смаку;
2. прозорість (відсутність механічних включень);
3. відповідність кольору;
4. колір визначають візуально при денному відбитому світлі на матово-білому тлі (білий картон або папір для письма) у пробірках однакового скла діаметром 10 мм.
5. капілярний і капілярно-люмінесцентний аналіз:
  - капілярний аналіз есенцій, настоек і рідких розведень проводять по методу Плана. Контролем служать дані капілярного аналізу есенцій або настоек, наведені для кожного об'єкта в керівництві В. Швабе;
  - капілярно-люмінесцентний аналіз, розроблений Нейгебауером і Платцем, прийнятий у міжнародній гомеопатичній фармакопеї, уточнений і пристосований для умов аптеки або лабораторії як метод,

що дає ясну картину специфічності засобу й правильності готування ліків.

Дані капілярного аналізу спостерігають при світлі аналітичної Уф-лампи звичайно після просушки, тому що при цьому найбільше повно проявляється характерна люмінесценція.

Розчини перевіряють на люмінесценцію безпосередньо. До розчину додають декілька крапель хлоридної кислоти, щоб виключити, особливо при високих розведеннях, перешкоди, які можуть викликатися наявним лугом;

- визначення щільності рідин — проводять за допомогою пікнометра або ареометра за встановленими методиками, які дають можливість визначення щільності з точністю до 0,001 та 0,01.

- визначення вмісту екстрактивних речовин (сухого залишку);

- визначення вмісту етилового спирту:

а) по щільності відгону;

б) по температурі кипіння настоек;

в) по показнику переломлення рідин.

Контроль якості *порошкових розтирань* (тритурацій) проводять по наступних параметрах:

- рівномірність розподілу лікарських речовин;

- відповідність фарбування, смаку, запаху;

- однорідність;

- величину зовнішньої питомої поверхні тритурації;

- розмір часток металевих і вугільних розтирань;

- капілярний аналіз: розтирання беруть у кількості 5 г, змішують приблизно з подвійною ваговою кількістю абсолютного етилового спирту й отриману суміш піддають капілярному аналізу як рідке розведення;

- перекристалізація насичених розчинів: зважену пробу речовини поміщають у мірну колбу з певною кількістю води, різним для кожної речовини, а колбу покривають невеликим кристалізатором. Розчинення

досягають нагріванням закритої колби в киплячій воді або на відкритому полум'ї, потім повільно прохолоджують на повітрі.

Аналітичний контроль якості *основних гомеопатичних препаратів* по діючих речовинах проводять різними методами в залежності як від природи вихідних речовин, так і від того, чи є вони фармакопейними або нефармакопейними препаратами.

Фармакопейні алопатичні препарати, які застосовуються й у гомеопатії, аналізують на дійсність і кількісний зміст по методиках фармакопейних видань. Як приклади можна привести деякі хімічні сполуки, застосовувані для готування розчинів або порошкових розтирань.

Контроль якості базисних гомеопатичних препаратів з рослинної сировини (есенції, настойки) з метою їхньої подальшої стандартизації рекомендується також проводити по вмісту БАР. Для цього використовують:

- якісні реакції на основні групи БАР;
- хроматографічний аналіз у різних системах розчинників;
- кількісне визначення інструментальними (газорідинна хроматографія, УФ- і ІЧ-спектрофотометрія, фотоколориметрія) і іншими методами.

Кількісний зміст БАР у матричних настоянках і інших базисних препаратах у статтях фармакопей закордонних країн вказується лише в рідких випадках, зокрема при аналізі настоянок, що містять отрутні й сильнодіючі речовини (аконіт, строфант, чилібуха, ігнація, беладона й ін.).

Для контролю якості гомеопатичних лікарських засобів з урахуванням вмісту БАР можна використати газорідинну хроматографію, спектрофотометрію, фотоколориметрію й інші інструментальні методи, у деяких випадках доцільно використати титриметричні методи аналізу.

#### *Маркування гомеопатичних лікарських засобів*

Для гомеопатичних лікарських засобів на етикетці повинна бути наведена така інформація (і жодної іншої):

- штрих-код лікарського засобу;

- наукова назва сировини або видів сировини з наступним зазначенням ступеня розведення із застосуванням символів Державної фармакопеї України або іншої визнаної в Україні фармакопеї;
- назва та місцезнаходження виробника та/або заявника і за необхідності назва представництва, призначеного цим заявником;
- спосіб застосування та, за необхідності, шлях введення;
- дата закінчення терміну придатності (місяць/рік);
- лікарська форма;
- вміст упаковки для продажу;
- за необхідності особливі умови зберігання;
- за необхідності особливі застереження щодо лікарського засобу;
- номер серії лікарського засобу, присвоєний виробником;
- реєстраційний номер;
- формулювання "гомеопатичний лікарський засіб без затверджених терапевтичних показань для застосування";
- застереження для споживача про необхідність консультації з лікарем, якщо симптоми захворювання не зникли під час застосування лікарського засобу.

### **Тестовий контроль:**

1. Гомеопатія як метод терапії була заснована в
  - A. Франції
  - B. Греції
  - C. Німеччині\*
  - D. США
  - E. Індії
2. Скільки років назад в Києві було відкрито першу гомеопатичну аптеку ?
  - A. 108
  - B. 134

C. 167\*

D. 178

E. 184

3. Контроль якості основних гомеопатичних препаратів можна поділити на два етапи. Який перший етап контролю якості:

A. органолептичні властивості;

B. аналітичний контроль по дії речовини;

C. контроль фізико-хімічних властивостей і технологічних параметрів;\*

D. контроль твердості речовини.

4. Контроль якості основних гомеопатичних препаратів можна поділити на два етапи. Який другий етап контролю якості:

A. органолептичні властивості;

B. аналітичний контроль по дії речовини;\*

C. контроль фізико-хімічних властивостей і технологічних параметрів;

D. контроль твердості речовини.

5. Рідкі базисні препарати, (есенції, настоянки, розчини) контролюють у відповідності до вимоги В.Швабе і ГФ по таких показниках окрім:

A. відповідність запаху і смаку;

B. відповідність температурі;\*

C. відповідність прозорості;

D. відповідність забарвлення.

6. Хто розробив метод капілярно-люмінісцентного аналізу:

A. План

B. Нейгебаусром і Плавцем\*

C. Л.Д. Фремкелем

D. В. Швабе

7. Матричні настойки для гомеопатичних лікарських засобів можуть бути одержані:

A. екстракцією зі свіжої чи висушеної сировини або рослинних соків\*

B. тільки з рослинних соків, але без додавання розріджувача

C. тільки екстракцією зі свіжої сировини

D. тільки з рослинних соків із додаванням розріджувача

E. тільки екстракцією із висушеної сировини

8. Сировина для виробництва гомеопатичних лікарських засобів може бути:

A. лише синтетичного походження

B. лише тваринного походження

C. лише природного походження

D. природного або синтетичного походження\*

E. лише рослинного походження

9. Випробування ідентичності матричних настоек для гомеопатичних лікарських засобів відповідно до ДФУ рекомендовано проводити:

A. спектрофотометричним методом;

B. хроматографічним методом \*;

C. флуориметричним методом;

D. потенціометричним методом;

E. рефрактометричним методом

**Тема: Контроль якості лікарських засобів промислового виробництва**

**Мета:** узагальнити та закріпити знання щодо контролю якості лікарських засобів промислового виробництва згідно вимог ДФУ.

**Основні навчальні питання:**

1. Рідкі лікарські засоби (екстракти, настойки, лікарські засоби для орального застосування, лікарські засоби для зовнішнього застосування, засоби для зрошення). Вимоги до якості. Методи контролю.
2. Вимоги до контролю якості очних та парентеральних лікарських засобів.
3. Лікарські засоби, що знаходяться під тиском. Піни медичні. Лікарські засоби для інгаляцій. Вимоги до якості. Методи контролю.
4. Гумки жувальні медичні. Методи аналізу.
5. Оромукозні лікарські засоби. Методи випробувань відповідно ДФУ.
6. Тампони медичні. Методи контролю.

### **Інформаційний матеріал**

Готові лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти) - дозовані лікарські засоби у вигляді та стані, в якому їх застосовують, що пройшли всі стадії виробництва (виготовлення), включаючи остаточне пакування.

Для контролю якості готових лікарських засобів фармакопейні методики можуть використовуватися тільки після підтвердження, що даний склад лікарського засобу не призводить до неприйняттого погіршення метрологічних характеристик методики.

#### *Екстракти (Extracta)*

Екстракти – лікарські засоби рідкої (рідкі екстракти та настойки), м'якої (густі екстракти та смоли) або твердої (сухі екстракти) консистенції,

одержані з лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу, які звичайно висушені.

У деяких випадках екстрагований матеріал може піддаватися попередній обробці, наприклад, інактивації ферментів, роздрібненню або знежирюванню. Розрізняють рідкі екстракти (*Extracta fluida*); густі екстракти (*Extracta spissa*) – в'язкі маси з втратою в масі не більше 25 %; сухі екстракти (*Extracta sicca*) - сипкі маси з втратою в масі не більше 5 %.

Екстракти виготовляють мацерацією, перколяцією або іншим придатним валідованим методом, використовуючи спирт етиловий або інший придатний розчинник. Після екстрагування непотрібні матеріали, якщо це необхідно, видаляють.

Для екстрагування лікарської рослинної сировини застосовують воду, спирт етиловий різної концентрації й інші екстрагенти, іноді з додаванням кислот, лугів, гліцерину і ін.

При виготовленні рідких екстрактів з однієї вагової частини лікарської сировини одержують одну або дві об'ємні частини екстракту, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Густі екстракти звичайно мають сухий залишок не менш як 70 % (за масою). До них можуть бути введені відповідні антимикробні консерванти.

Сухі екстракти звичайно містять не менше 95 % сухого залишку за масою.

Екстракти додатково контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, важкі метали і вміст діючих і екстрактивних речовин за методиками, зазначеними в окремій статті, вміст органічних розчинників.

У рідких екстрактах додатково визначають густину, сухий залишок, об'єм вмісту контейнера.

У густих і сухих екстрактах, що використовуються як готові лікарські засоби, додатково визначають масу вмісту контейнеру.



Кількісне визначення. Вміст визначуваних речовин, які визначають для рідких екстрактів, виражають у відсотках за об'ємом (м/об), а для густих та сухих – у вагових відсотках (м/м).

Зберігання. У контейнерах, що забезпечують стабільність препарату протягом зазначеного терміну придатності, і, якщо необхідно, у прохолодному, захищеному від світла місці. Під час зберігання рідких екстрактів можливе утворення осаду.

Маркування. На етикетці зазначають вміст діючих речовин у вагово-об'ємних відсотках.

### *Настойки (Tincturae)*

Настойки – це рідкі лікарські засоби, які звичайно виготовляють, використовуючи одну частину лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу і 10 частин екстрагенту або одну частину лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу і п'ять частин екстрагенту.

Для приготування настоек сировина перед екстракцією може бути піддана попередній обробці, наприклад, роздрібненню, знежирюванню або інактивації ферментів.

При виготовленні настоек з одної вагової частини лікарської рослинної сировини одержують 5 об'ємних частин готового продукту, із сильнодіючої сировини – 10 об'ємних частин готового продукту, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Одержані витяги звичайно відстоюють не менше 2 діб при температурі не вище 10 0С до одержання прозорої рідини і фільтрують.

Настойки виготовляють мацерацією, перколяцією або іншим прийнятним валідованим методом із застосуванням спирту відповідної концентрації.

Настойки можуть бути також виготовлені розчиненням або розведенням екстрактів у спирті відповідної концентрації.

Настойки звичайно виготовляють, використовуючи 1 частину сировини і 10 частин екстрагенту або 1 частину сировини і 5 частин екстрагенту. Настойки

звичайно прозорі. Під час зберігання допускається утворення невеликого осаду за умови відсутності суттєвої зміни складу.

Настойки звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, вміст етанолу, метанолу і 2-пропанолу, відносну густину; сухий залишок, важкі метали, об'єм вмісту контейнера, вміст діючих речовин за методиками, зазначеними в окремій статті.

Зберігання. У щільно закритих контейнерах, захищеному від світла місці.

Маркірування. На етикетці додатково до вищенаведених вимог зазначають:

- Для настоек, що не є стандартизованими або кількісно визначеними,
  - співвідношення вихідної сировини і екстрагента або вихідної сировини і готової настойки;
- Вміст етанолу в готовій настойці, у відсотках (об/об).

#### *Лікарські засоби для зрошення*

Лікарські засоби для зрошення (іригації) являють собою стерильні водні лікарські засоби великого об'єму, призначені для зрошення порожнин тіла, ран і поверхонь, наприклад, під час хірургічних операцій.

Лікарські засоби для зрошення – це або розчини, приготовлені розчиненням однієї або більше діючих речовин, електролітів або осмотично активних речовин у воді, що витримує вимоги статті «Вода для ін'єкцій», або лікарські засоби, що складаються лише з цієї води. В останньому випадку лікарські засоби можуть бути марковані як вода для зрошення. Звичайно розчини для зрошення мають бути ізотонічними з кров'ю.

Лікарські засоби для зрошення у відповідних умовах випробування мають бути прозорими і практично вільними від часток.

Лікарські засоби для зрошення випускають в однодозових контейнерах. Лікарські засоби для зрошення виготовляють із використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню лікарських засобів і росту мікроорганізмів.

Лікарські засоби для зрошення звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, рН, прозорість, кольоровість,

супровідні домішки, стерильність, бактеріальні ендотоксини або пірогени, механічні включення, кількісне визначення.

Для в'язких лікарських засобів для зрошення додатково контролюють густину і/або в'язкість.

Маркування. На етикетці зазначають:

- лікарський засіб не може використовуватися для ін'єкцій;
- вміст лікарського засобу має бути використано лише один раз, а невитрачену частину слід відкидати.

*Рідкі лікарські засоби для орального застосування*

*(Liquida peroralia)*

Рідкі лікарські засоби для орального застосування звичайно являють собою розчини, емульсії або суспензії, що містять одну або більше діючих речовин у відповідному розчиннику. Деякі лікарські засоби для орального застосування можуть складатися лише з рідких діючих речовин (оральні рідини).

Деякі рідкі лікарські засоби готують розведенням рідких концентратів або порошків, гранул для приготування оральних розчинів або суспензій, оральних крапель або сиропів за допомогою відповідного розчинника.

Розчинник для лікарських засобів для орального застосування вибирають, виходячи з природи діючої речовини або речовин, і він має забезпечувати відповідну органолептичну якість лікарського засобу в залежності від передбачуваного використання.

Рідкі лікарські засоби для орального застосування можуть містити підходящі антимікробні консерванти, антиоксиданти та інші допоміжні речовини, які забезпечують диспергування, суспендування, а також загусники, емульгатори, речовини, призначені для створення або стабілізації необхідного значення рН, для забезпечення змочування і розчинності, стабілізатори, ароматизатори, смакові добавки і барвники, дозволені до медичного застосування.

Емульсії можуть розшаровуватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при прийманні.

Рідкі лікарські засоби для орального застосування можуть бути класифіковані як:

- оральні розчини, емульсії та суспензії;
- порошки і гранули для приготування оральних розчинів і суспензій;
- оральні краплі;
- порошки для приготування оральних крапель;
- сиропи;
- порошки і гранули для приготування сиропів.

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації рідких лікарських засобів для орального застосування мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту.

При виробництві рідких лікарських засобів для орального застосування, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, які забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

Розчини, суспензії та емульсії в однодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць або, в обґрунтованих і дозволених випадках, випробування на однорідність вмісту або однорідність маси діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу, як зазначено нижче. Дане випробування не поширюється на лікарські засоби, що містять рослинні лікарські засоби і сировину.

Рідкі лікарські засоби для орального застосування у багатодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси доз, що витягаються із багатодозових контейнерів. Дане випробування не поширюється на оральні краплі.

Маркування. На етикетці зазначають назву кожного антимикробного консерванта.

### *Оральні розчини, емульсії та суспензії.*

Оральні розчини, емульсії та суспензії випускають в однодозових або багатодозових контейнерах. Кожна доза з багатодозового контейнера застосовується за допомогою підходящого дозуючого пристрою, призначеного для вимірювання прописаного об'єму. Пристрій звичайно являє собою ложку або склянку місткістю 5 мл або кратною до зазначеного об'єму, або оральний шприц іншого об'єму.

### *Порошки і гранули для приготування оральних розчинів і суспензій*

Порошки і гранули для приготування розчинів і суспензій для орального застосування, в основному відповідають визначенням, наведеним в статтях «Порошки для орального застосування» або «Гранули», відповідно. Вони можуть містити також допоміжні речовини, які сприяють розчиненню або диспергуванню або запобігають агрегації часток.

Після розчинення або суспендування вони мають відповідати вимогам, які ставляться до розчинів або суспензій для орального застосування, відповідно.

Маркування. На етикетці зазначають:

- спосіб приготування розчину або суспензії;
- умови і термін зберігання після приготування.

### *Оральні краплі.*

Оральні краплі являють собою розчини, емульсії або суспензії, які приймають малими об'ємами - краплями за допомогою підходящого дозуючого пристрою.

Маркування. На етикетці зазначають кількість крапель в 1 мл або в 1 г лікарського засобу, якщо доза вимірюється у краплях.

### *Порошки для приготування оральних крапель.*

Порошки для приготування оральних крапель в основному відповідають визначенням, наведеним у статті «Порошки для орального застосування». Вони можуть містити також допоміжні речовини, які сприяють розчиненню або диспергуванню або запобігають агрегації часток.

Після розчинення або суспендування вони мають відповідати вимогам, які висуваються до оральних крапель.

#### *Сиропи.*

Сиропи – рідкі лікарські засоби, що характеризуються солодким смаком і в'язкою консистенцією. Вони можуть містити сахарозу в концентрації не менше 45 % м/м). Солодкий смак може бути одержаний використанням інших поліспиртів або підсолоджувачів. Сиропи звичайно містять ароматизатори або інші смакові добавки. Кожна доза з багатодозового контейнера застосовується за допомогою підходящого дозуючого пристрою, призначеного для вимірювання прописаного об'єму. Пристрій звичайно являє собою ложку або склянку місткістю 5 мл або кратною до зазначеного об'єму.

Маркування. На етикетці зазначають назву і концентрацію поліспирту або підсолоджувача.

#### *Порошки і гранули для приготування сиропів.*

Порошки і гранули для приготування сиропів в основному відповідають визначенням, наведеним у статтях «Порошки для орального застосування» або «Гранули», відповідно. Вони можуть містити також допоміжні речовини, які сприяють розчиненню.

Після розчинення вони мають відповідати вимогам, які висуваються до сиропів.

Випробування. Рідкі лікарські засоби для орального застосування звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, рН, супровідні домішки, об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів), однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси, доза і однорідність дозування (для крапель), мікробіологічна чистота, кількісне визначення.

Для в'язких рідких лікарських засобів для орального застосування додатково контролюють густину і в'язкість.

Для рідких лікарських засобів для орального застосування у вигляді суспензій додатково контролюють стійкість суспензії.

Кількісне визначення. Вміст речовин звичайно зазначають у грамах, міліграмах або одиницях дії (ОД) в 1 мл або в одиниці дозованого лікарського засобу.

*Лікарські засоби для парентерального застосування.*

Лікарські засоби для парентерального застосування (парентеральні лікарські засоби) — стерильні лікарські засоби, призначені для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварини.

Для виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування використовують допоміжні речовини, наприклад, такі, що забезпечують ізотонічність лікарського засобу відносно крові, регулюють рН, покращують розчинність діючих речовин, запобігають їх розкладанню, забезпечують відповідні антимікробні властивості лікарських засобів. Ці речовини не мають негативно впливати на основну терапевтичну дію лікарського засобу або у використуваних концентраціях не мають чинити токсичну дію або надмірне місцеве подразнення.

Контейнери для лікарських засобів для парентерального застосування мають бути виготовлені з матеріалів, які досить прозорі і дозволяють візуально переглянути вміст контейнера, за винятком імплантатів, якщо немає інших зазначень в окремій статті.

Лікарські засоби для парентерального застосування випускають у скляних контейнерах, пластмасових контейнерах або у заздалегідь наповнених шприцах.

Герметичність контейнера забезпечують відповідними способами.

Закупорені засоби мають забезпечувати надійну ізоляцію, запобігати доступу мікроорганізмів та інших забруднень і звичайно дозволяють діставати частину або увесь вміст контейнера без видалення закупорювального засобу.

Лікарські засоби для парентерального застосування можуть бути класифіковані як:

- ін'єкційні лікарські засоби;
- внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби;
- концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних лікарських засобів;
- порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних лікарських засобів;
- гелі для ін'єкцій;
- імплантанти.

При розробці лікарських засобів для парентерального застосування, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів.

Лікарські засоби для парентерального застосування виготовляють з використанням матеріалів і методів, що забезпечують стерильність і запобігають забрудненню лікарських засобів і росту в них мікроорганізмів, відповідно до вимог статті «Методи приготування стерильних продуктів».

Вода, використовувана у виробництві лікарських засобів для парентерального застосування, має відповідати вимогам до води для ін'єкцій «in bulk», зазначеним у статті «Вода для ін'єкцій».

#### *Ін'єкційні лікарські засоби.*

Ін'єкційні лікарські засоби – стерильні розчини, емульсії або суспензії. Їх готують шляхом розчинення, емульгування або суспендування діючих і допоміжних речовин у воді або у підходящій неводній рідині, яка, якщо обґрунтовано, може бути не стерильною, або в суміші цих розчинників.

Розчини для ін'єкцій у відповідних умовах спостереження мають бути прозорими і практично вільними від часток.

Емульсії для ін'єкцій не мають виявляти ознак розшарування. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендуватися при збовтуванні,



утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні.

Багатодозові лікарські засоби. Багатодозові водні ін'єкційні лікарські засоби містять відповідний антимікробний консервант у необхідній концентрації, за винятком лікарських засобів, що виявляють достатню антимікробну дію.

Антимікробні консерванти. Водні лікарські засоби, які готують в асептичних умовах і які не можуть бути піддані термічній стерилізації, мають містити певні антимікробні консерванти у відповідних концентраціях.

Антимікробні консерванти не застосовують, якщо:

- об'єм, що вводять в одноразовій дозі, перевершує 15 мл, якщо немає інших зазначень;
- лікарські засоби призначені для введення шляхом, за яким за медичних підстав не припустиме застосування антимікробних консервантів.

Такі лікарські засоби випускають в однодозових контейнерах.

#### *Інфузійні лікарські засоби.*

Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби — стерильні водні розчини або емульсії з водою як дисперсійним середовищем. Вони звичайно ізотонічні з кров'ю. Вони переважно призначені для застосування у великих об'ємах. Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби не містять ніяких антимікробних консервантів.

Розчини для внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів оцінюють у відповідних умовах спостереження, при цьому вони мають бути прозорими і практично вільними від часток.

Емульсії для внутрішньовенних інфузій не мають виявляти ознак розшарування.

При виробництві внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

### *Концентрати для ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів.*

Концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів являють собою стерильні розчини, призначені для ін'єкцій або інфузій після розведення. Концентрати розводять до зазначеного об'єму підходящою рідиною перед застосуванням. Після розведення одержаний розчин має відповідати вимогам, які ставляться до ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів.

### *Порошки для ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів.*

Порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів являють собою тверді стерильні речовини, поміщені у контейнер. При струшуванні із зазначеним об'ємом відповідної стерильної рідини вони швидко утворюють або прозорий, вільний від часток розчин, або однорідну суспензію. Після розчинення або суспензування вони мають відповідати вимогам, що ставляться до внутрішньовенних інфузійних або ін'єкційних лікарських засобів, відповідно.

*Ліофілізовані висушені лікарські засоби для парентерального застосування* розглядають як порошки для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

Однорідність вмісту і однорідність маси для ліофілізованих лікарських засобів забезпечується виробничим контролем кількості розчину до ліофілізації.

Маркування. На етикетці зазначають «для приготування ін'єкції або інфузій».

### *Гелі для ін'єкцій*

Гелі для ін'єкцій являють собою стерильні гелі, що мають відповідну в'язкість, яка забезпечує модифіковане вивільнення діючих речовин на місці ін'єкції.

### *Імплантати*

Імплантати – стерильні тверді лікарські засоби, що мають підходячи для парентеральної імплантації розміри й форму і вивільнюють діючі

речовини протягом тривалого періоду часу. Вони упаковані в індивідуальні стерильні контейнери.

Для виготовлення лікарських засобів для парентерального застосування використовують діючі, допоміжні речовини і розчинники, дозволені до медичного застосування.

Розчинники. В якості водних розчинників зазвичай застосовують воду для ін'єкцій, ізотонічний розчин натрію хлориду, розчин Рінгера, 5% розчин глю кози або інші водні розчини.

В якості неводних розчинників зазвичай використовують жирні рослинні масла або інші органічні розчинники.

Якщо немає інших вказівок у приватній статті, рослинні масла, призначені для виготовлення ін'єкційних лікарських засобів, повинні відповідати наступним вимогам: кислотне число повинно бути не більше 0.56, йодне число повинне бути від 79 до 137, число омилення має бути від 185 до 200. Рослинні масла повинні бути прозорі при 10 ° С і не мати запаху і смаку прогорклости.

Випробування. Рідкі лікарські засоби для парентерального застосування зазвичай контролюють за наступними показниками якості: опис, ідентифікація, прозорість, кольоровість, рН, супутні домішки, маса, об'єм, стерильність, пірогени, аномальна токсичність, механічні включення, кількісне визначення діючих речовин, антимікробних консервантів і органічних розчинників.

Для рідких лікарських засобів для парентерального застосування, що являють собою в'язкі рідини додатково контролюють густину.

Для рідких лікарських засобів для парентерального застосування, що є суспензіями, додатково контролюють однорідність вмісту (у випадку суспензій в одnodозові контейнерах), розмір часток, стійкість суспензії.

У порошках для ін'єкцій або внутришньовенних інфузій додатково контролюють наступні показники якості: час розчинення, втрата в масі при висушіванні або вода, однорідність вмісту або однорідність маси.

Кількісне визначення. Вміст речовин в рідких лікарських засобах для парентерального застосування виражають у грамах або міліграмах в одному мілілітрі препарату, якщо немає інших вказівок у приватній статті.

Маркування.

Ін'єкційні лікарські засоби. На кожному контейнері вказують назву лікарського засобу, його концентрацію або активність, об'єм або масу, номер серії.

На етикетці додатково зазначають:

- Назву і концентрацію діючих речовин для багатокомпонентних препаратів;
- Спосіб введення;
- Стерильно;
- Апірогенної або вільний від ендотоксинів;
- Назви допоміжних речовин;
- Термін придатності;
- Умови зберігання.

На етикетці лікарських засобів для парентерального застосування в однодозових контейнерах вказують, що будь-яка порція вмісту, що залишилася, не повинна більше використовуватися для застосування.

Внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби.

На етикетці додатково до маркування, наведеного для ін'єкційних ЛЗ вказують:

- Осмоляльність (осмолярність);
- Склад препарату;
- Іонний склад препарату в ммоль / л.

Порошок для ін'єкційних лікарських засобів.

На етикетці додатково до маркування, наведеного для ін'єкційних ЛЗ, вказують відомості про застосування. Якщо упаковка містить розчинник для приготування лікарського засобу для парентерального застосування вказують склад розчинника.

Концентровані розчини для приготування ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів.

На етикетці додатково вказують: назву концентрованого розчину. Розчин розбавляють перед використанням у відповідності з інструкцією по застосуванню.

### *Очні лікарські засоби(Ocularia)*

Очні лікарські засоби представляють собою стерильні рідкі, м'які або тверді лікарські препарати, призначені для нанесення на очне яблуко і / або кон'юнктиву або для введення до кон'юнктивального мішка.

Очні лікарські засоби можуть бути класифіковані як:

- Очні краплі;
- Очні лосьйони;
- Порошки для очних крапель і лосьйонів;
- Очні м'які лікарські засоби;
- Офтальмологічні вставки.

При розробці очних лікарських засобів, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу повинні бути представлені дані, що підтверджують ефективність обраних консервантів.

Очні лікарські засоби виробляють з використанням матеріалів і методів, що забезпечують стерильність і запобігають забрудненню лікарських засобів і розвиток мікроорганізмів.

При виробництві очних лікарських засобів, що містять дисперговані частинки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір частинок і їх контроль.

### *Очні лосьйони.*

Очні лосьйони являють собою стерильні водні розчини, призначені для змочування і промивання очей, а також для просочування матеріалів, що накладається на око.

Очні лосьйони можуть містити допоміжні речовини, наприклад, для забезпечення необхідної ізотонічності, в'язкості, створення або стабілізації

необхідного значення рН, збільшення розчинності діючих речовин, забезпечення стабільності препарату. Ці речовини в концентраціях, що використовуються не повинні негативно впливати на дію лікарських засобів і не надавати надмірного місцевого подразнення. Водні розчини очних лікарських засобів, що випускаються в багатодозових контейнерах, повинні містити відповідні антимікробні консерванти у необхідних концентраціях, за винятком тих випадків, коли сам препарат володіє достатньою антимікробною дією. Вибрані антимікробні консерванти повинні бути сумісні з іншими інгредієнтами препарату і зберігати ефективність протягом усього періоду використання очних примочок.

Якщо очні лосьйони не містять антимікробних консервантів, то вони повинні бути упаковані в однодозові контейнери. Очні примочки, призначені для використання при хірургічних процедурах та для надання першої медичної допомоги, не повинні містити антимікробних консервантів і мають випускатися лише в контейнерах для одноразового використання.

Очні лосьйони у відповідних умовах спостереження повинні бути практично прозорими і практично вільними від частинок.

Багатодозовий контейнер препарату повинен містити не більше 200 мл очної лосьйону, якщо немає інших обґрунтувань та дозволів.

#### *Очні м'які лікарські засоби.*

Очні м'які лікарські засоби являють собою однорідні, стерильні мазі, креми або гелі, призначені для нанесення на кон'юнктиву. Вони містять одне або більше діючих речовин, розчинених або диспергованих в основі, що підходить. Основа не повинна дратувати кон'юнктиву.

Маркування. На етикетці багатодозових контейнерів зазначають термін зберігання ЛЗ після розкриття контейнера. Цей термін не має перевищувати чотирьох тижнів, якщо немає інших обґрунтувань та дозволів.

#### *Офтальмологічні вставки.*

Офтальмологічні вставки являють собою стерильні тверді або м'які препарати для вставки в кон'юнктивальний мішок. Вони зазвичай

складаються з матриці, в яку включена діюча речовина оточена мембраною, що контролює швидкість визволення. Діюча речовина повинна бути достатньо розчинною у фізіологічних рідини і вивільнятися в межах певного періоду часу. Кожна очна вставка випускається в індивідуальному стерильному контейнері.

Виробництво офтальмологічних вставок повинно забезпечувати необхідне вивільнення діючої речовини.

Для приготування очних крапель застосовують стерильні розчинники: воду очищену, ізотонічні буферні розчини, масла та ін.

В якості стабілізаторів, консервантів, пролонгаторів та інших допоміжних речовин використовують: натрію хлорид, натрію сульфат, натрію нітрат, натрію метабісульфіт, натрію тіосульфат, кислоту борну, кислоту сорбінову, ніпа-гін, ніпазол, бензалконію хлорид та ін.

Зазвичай очні краплі повинні бути ізотонічні зі сльозною рідиною, що відповідає 0,9% розчину натрію хлориду. Допускається виготовлення розчинів, осмоляльність (осмолярність) яких знаходиться у межах осмоляльності (осмолярності) 0,6% - 2% розчину натрію хлориду. У від – слухних випадках очні краплі можуть мати осмоляльність більшу, ніж осмоляльність 2% розчину натрію хлориду.

Офтальмологічні краплі зазвичай контролюють за наступними показниками якості: опис, ідентифікація діючих речовин і антимікробних консервантів, прозорість, забарвлення розчину, рН, домішки, об'єм змісту контейнера, стерильність, механічні включення, кількісне визначення діючих речовин і антимікробних консервантів.

Для офтальмологічних крапель у вигляді масляних розчинів додатково контролюють кислотне і перекисне число.

Для офтальмологічних крапель у вигляді суспензій додатково контролюють розмір часток.

Для офтальмологічних крапель, що містять речовини, які забезпечують в'язкість, додатково контролюють в'язкість. рН визначають для очних

крапель, за винятком масляних розчинів. Оптимальним значенням рН є 7,4, що со відповідає рН слізної рідини. Якщо діючі речовини препарату при зазначеному значенні рН не стабільні або погано розчиняються, то значення рН може відрізнятись від оптимального і повинно знаходитися в межах від 3,5 до 8,5.

Кількісне визначення. Проводять визначення діючих речовин, антимікробних консервантів, неводних розчинників та інших речовин, зазначених у приватній статті. Зміст речовин вказують в грамах, міліграм – мах або одиницях дії (ОД) в 1 мл препарату.

Маркування. У необхідних випадках на етикетці зазначають:

- де застосовано, загальну кількість діючої речовини в одній ставці;
- де застосовано, дозу, що вивільняється за одиницю часу;
- умови зберігання та термін придатності.

Зберігання. У прохолодному, захищеному від світла місті, якщо немає інших вказівок у приватній статті.

Очні мазі додатково контролюють за наступними показниками якості: маса вмісту контейнера, металеві частинки, герметичність контейнера.

Для очних мазей, основи яких містять тригліцериди жирних кислот, дододатково контролюють кислотне й перекісне число.

Зберігання. У прохолодному, захищеному від світла місті.

*Очні краплі.*

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

Очні краплі можуть містити допоміжні речовини, для забезпечення необхідної тоничності, в'язкості, створення або стабілізації необхідного значення рН, збільшення розчинності діючих речовин, забезпечення стабільності лікарського засобу. Ці речовини не мають негативно впливати на основну терапевтичну дію ЛЗ.



Водні очні ЛЗ, що випускаються у багаторазових контейнерах, мають містити підхожі антимікробні консерванти в необхідних концентраціях, за винятком тих випадків, які виявляють достатню антимікробну дію.

Якщо очні краплі не містять антимікробних консервантів, вони мають бути упаковані в однодозовані або у багатодозовані контейнери, які заважають мікробіологічному забрудненню після розкриття.

Багатодозові очні ЛЗ випускають у таких контейнерах, які дозволяють дозувати краплями. Контейнер має містити не більше 10 мл очних крапель, якщо немає інших обґрунтувань та дозволів.

#### *Порошки для очних крапель і лосьонів.*

Порошки для очних крапель і лосьонів являють собою сухі стерильні лікарські засоби, що безпосередньо перед застосуванням розчиняють або суспендують у приписаному стерильному середовищі. Вони можуть містити допоміжні речовини, які сприяють розчиненню або диспергуванню і запобігають агрегації частинок, забезпечують необхідну тоничність, створення або стабілізацію необхідного значення рН або стабільність лікарського засобу.

Після розчинення або диспергування вони мають відповідати вимогам, які висуваються до очних крапель або лосьонів, відповідно.

Випробування проводять на однорідність: дозованих одиниць, вмісту, маси.

#### *Лікарські засоби, що перебувають під тиском.*

Лікарські засоби, що перебувають під тиском, - це лікарські засоби, що знаходяться в спеціальних контейнерах під тиском газу і містять одну або більше діючих речовин. Дані лікарські засоби при виході з контейнера при натисканні на клапан являють собою аерозоль (дисперсію твердих або рідких частинок у газі, розмір яких залежить від призначення лікарського засобу), рідину або м'яку піну. Тиск, необхідний для виходу лікарського засобу з контейнера, забезпечують відповідні пропелленти. Лікарські засоби, що перебувають під тиском, являють собою розчин, емульсію або суспензію.

Вони призначені для місцевого нанесення на шкіру, на слизові оболонки або для інгаляцій. До складу лікарських засобів можуть входити такі допоміжні речовини, як солюбілізатори, суспендуючі речовини, емульгатори, розчинники, а також речовини, що запобігають забрудненню клапану.

Пропеленти. Пропеленти являють собою зріджені під тиском газу, стиснуті газу або низькокиплячі рідини. Зрідженими газами є флюоровані вуглеводні й вуглеводні з низькою молекулярною масою, такі як пропан або бутан. Стиснуті газу - це вуглецю діоксид, азот або азоту оксид. Можуть використовуватися суміші пропелентів для отримання лікарського засобу з оптимальними властивостями і заданими характеристиками тиску, дози і розпилення.

Контейнери. Контейнери повинні бути міцними і стійкими по відношенню до внутрішнього тиску. Вони можуть бути виготовлені з металу, скла, пластику або комбінації цих матеріалів і не повинні взаємодіяти з вмістом. Скляні контейнери повинні мати захисне пластикове покриття.

Розпилюючі пристрої. Клапан повинен герметично закривати контейнер в неробочому положенні і забезпечувати необхідну дозу лікарського засобу в процесі використання. На характеристику розпилення впливають розміри, кількість і розташування отворів, а також тип розпилюючого пристрою. Клапани забезпечують безперервний вихід або видають відведені кількості лікарського засобу при кожному натисканні (клапан дозуючої дії). Матеріали, що використовують для виробництва клапанів, не повинні взаємодіяти з вмістом контейнера.

Вимоги, щодо лікарських засобів, які знаходяться під тиском.

Лікарські засоби, що перебувають під тиском, повинні бути оснащені супровідним розпилювальним пристроєм, згідно з його призначенням. При необхідності лікарські засоби повинні відповідати спеціальним вимогам, що висуваються до пропелентів, розміру часток, дози, одержуваної при одному натисненні на дозуючий клапан.

Маркування. На етикетці вказують:

- Спосіб застосування;
- Запобіжні заходи;
- Для лікарських засобів, що знаходяться в контейнері з клапаном дозуючої дії, вказують кількість діючої речовини в одній дозі.

Лікарські засоби, що перебувають під тиском, зазвичай контролюють за наступними показниками якості:

- опис,
- перевірка на герметичність,
- вимірювання тиску всередині контейнера,
- визначення відсотка виходу вмісту контейнера,
- ідентифікація,
- супутні домішки,
- мікробіологічна чистота,
- кількісне визначення діючих речовин і антимікробних консервантів.

Для лікарських засобів, що знаходяться під тиском, забезпечених дозуючим клапаном, додатково контролюють середню масу лікарського засобу в одній дозі і кількість доз, в контейнері. Для лікарських засобів у вигляді суспензій або емульсій, призначених для системної дії, що знаходяться під тиском з клапаном дозуючої дії, додатково контролюють однорідність дозування.

Для лікарських засобів, у вигляді суспензії, що знаходяться під тиском, для введення в бронхи і легені, додатково контролюють розмір часток.

#### *Піни лікувальні (піни).*

Піни - лікарська форма, що складається із великого об'єму газу, диспергованого у рідині. Вони зазвичай містять одну або більше діючих речовин, поверхнево-активні речовини, що забезпечують утворення піни, а також інші допоміжні речовини. Піни зазвичай призначені для нанесення на шкіру або слизові оболонки.

Піни зазвичай утворюються безпосередньо під час застосування з рідкого лікарського засобу, що перебуває в контейнері під тиском.

Контейнер повинен бути забезпечений клапаном і насадкою натискного типу, пристосованої для застосування піни. Піни, призначені для використання на великих відкритих ранах або значних пошкодженнях шкіри, повинні бути стерильними.

Стерильні піни виробляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність і запобігають забрудненню лікарських засобів і розвиненню у них мікроорганізмів.

Маркування. Де застосовно, на етикетці зазначають, що лікарський засіб стерильний.

Піни зазвичай контролюють за наступними показниками якості: опис, ідентифікація, маса вмісту контейнера, супутні домішки, відносна щільність піни, мікробіологічна чистота (стерильність), кількісне визначення діючих речовин і антимікробних консервантів.

Піни, що знаходяться в контейнерах під тиском, додатково контролюють за наступними показниками якості: перевірка контейнера на герметичність, вимірювання тиску всередині контейнера, визначення відсотка виходу вмісту контейнера. При необхідності додатково контролюють рН.

#### *Гумки жувальні лікувальні.*

Гумки жувальні лікувальні — тверді однодозові лікарські засоби на основі, що переважно складається із смоли, призначені для жування, але не проковтування.

Вони містять одну або більше діючих речовин, які вивільняються при жуванні. Після розчинення або диспергування діючих речовин у слині жувальні гумки призначені для:

- місцевого лікування захворювань ротової порожнини;

- після абсорбції через слизові оболонки рота або з шлунково-кишкового тракту системної доставки діючих речовин.

Гумки жувальні лікувальні виготовляють на основі жувальної смоли, що не має смаку і складається із еластомерів натурального або синтетичного походження. Вони можуть містити інші допоміжні речовини, такі як наповнювачі, зм'якшувачі, підсолоджувачі, барвники, стабілізатори і пластифікатори, дозволені до медичного застосування уповноваженими органами.

Гумки жувальні лікувальні виготовляють пресуванням або пом'якшенням, або плавленням смолистої основи і послідовним додаванням інших речовин. У цьому разі жувальні гумки потім обробляють для одержання бажаного вигляду. Наприклад, медичні жувальні гумки, якщо необхідно, можуть бути вкриті оболонкою для захисту від вологи і світла.

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації жувальних гумок мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту.

Випробування. Однорідність дозованих одиниць. Гумки жувальні медичні мають витримувати випробування на однорідність дозованих одиниць або в обґрунтованих і дозволених випадках випробування на однорідність вмісту діючої речовини і/або на однорідність маси в одиниці дозованого лікарського.

Зберігання. Невкриті оболонкою гумки жувальні лікувальні зберігають у сухому захищеному від світла місці.

#### *Лікарські засоби для інгаляцій.*

Лікарські засоби для інгаляції — рідкі або тверді лікарські засоби, призначені для введення в легені у вигляді парів або аерозолів із метою досягнення місцевої або системної дії. Вони містять одну або декілька діючих речовин, що можуть бути розчинені або дисперговані у відповідній основі.

Лікарські засоби для інгаляції, у залежності від типу лікарського засобу, можуть містити пропеленти, співрозчинники, розріджувачі, антимікробні консерванти, солюбілізуючі та стабілізуючі речовини та ін. Ці допоміжні речовини не мають негативно впливати на функції слизової оболонки або війок дихального тракту.

Лікарські засоби для інгаляції випускають у багатодозових або одnodозових контейнерах.

Лікарські засоби, призначені для застосування у вигляді аерозолів (дисперсій твердих або рідких часток у газі), вводять за допомогою одного з наведених нижче пристроїв:

- інгалятора-розпилювача;
- дозованого інгалятора, що знаходиться під тиском;
- інгалятора сухих порошків.

При розробці лікарських засобів для інгаляції, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів.

Дозовані інгалятори, що знаходяться під тиском, випробовують на герметичність. Усі інгалятори випробовують на забруднення сторонніми частками.

Маркування. Для дозованих лікарських засобів на етикетці зазначають:

- дозу, що надається, за винятком лікарських засобів, для яких дозу встановили як відмірювану або як попередньо дозовану;
- якщо необхідно, число доз, що випускаються з інгалятора для забезпечення мінімальної рекомендованої дози;
- число доз в інгаляторі.

Якщо необхідно, на етикетці зазначають назву доданого антимікробного консерванта.

Рідкі лікарські засоби для інгаляції.

Рідкі лікарські засоби для інгаляції можуть бути розділені на три категорії:

- A. лікарські засоби, призначені для одержання парів;
- B. рідкі лікарські засоби для розпилення;
- C. дозовані лікарські засоби для інгаляції, що знаходяться під тиском.

Рідкі лікарські засоби для інгаляції є розчинами або дисперсіями.

Дисперсії мають легко диспергуватися при збовтуванні та залишатися досить стабільними для доставки належної дози. Можуть бути використані підхожі допоміжні речовини.

#### A. Лікарські засоби, призначені для одержання парів

Лікарські засоби, призначені для одержання парів, - розчини, дисперсії або тверді лікарські засоби. Їх звичайно додають до гарячої води і вдихають одержані пари.

#### B. Рідкі лікарські засоби для розпилення

Рідкі лікарські засоби для інгаляції, призначені для перетворення на аерозолі за допомогою інгаляторів-розпилювачів неперервної дії або дозуючих інгаляторів-розпилювачів, являють собою розчини, суспензії або емульсії. Для підвищення розчинності діючих речовин можуть бути використані відповідні співрозчинники або сольобілізатори.

Рідкі лікарські засоби для розпилення у вигляді концентрату, призначеного для використання в інгаляторах-розпилювачах неперервної дії, перед застосуванням розводять прописаною рідиною до зазначеного об'єму. Рідини для розпилення також можуть бути виготовлені з порошків.

Значення рН рідких лікарських засобів для застосування в інгаляторах-розпилювачах неперервної дії мають бути не менше 3 і не більше 8.5.

Суспензії й емульсії мають легко диспергуватися при збовтуванні та залишатися досить стабільними для доставки належної дози.

Водні препарати для розпилення, що випускаються у багатодозових контейнерах, можуть містити відповідні антимікробні консерванти в

необхідних концентраціях, за винятком тих випадків, коли самі лікарські засоби виявляють достатню антимікробну дію.

С. Дозовані лікарські засоби для інгаляції, що знаходяться під тиском

Дозовані лікарські засоби для інгаляції, що знаходяться під тиском, - розчини, суспензії або емульсії. Вони випускаються у спеціальних контейнерах, споряджених дозуючим клапаном, і знаходяться під тиском, створеним відповідними пропелентами.

Для дозованих інгаляторів, що знаходяться під тиском, застосування яких передбачає вдих, умови проведення випробування можуть бути модифіковані таким чином, щоб забезпечити імітацію вдиху.

Випробування. Опис, однорідність, супровідні домішки, вимірювання тиску всередині контейнера, перевірка на герметичність, перевірка роботи клапана, однорідність дози, що доставляється, доза дрібнодисперсних часток, число доз в одному контейнері або вихід вмісту контейнера, або маса вмісту контейнера.

#### *Оромукозні лікарські засоби.*

Оромукозні лікарські засоби (лікарські засоби для ротової порожнини) являють собою тверді, м'які або рідкі лікарські засоби, що містять одне або більше діючих речовин: призначені для застосування в порожнині рота і/або горла для отримання місцевої або системної дії. Лікарські засоби місцевої дії можуть бути призначені для застосування в специфічній області порожнини рота, такі як жувальні гумки (лікарські засоби для ясен), або в горлі (орофарингальні лікарські засоби). Лікарські засоби системної дії розроблені для абсорбування спочатку на одній або більше ділянках слизової оболонки порожнини рота (наприклад, сублінгвальні лікарські засоби). Мукоадгезивні лікарські засоби призначені для утримання в порожнині рота шляхом прилипання до мукозного епітелію і можуть модифікувати системну абсорбцію в ділянці аплікації. Для багатьох оромукозних лікарських засобів можливо, що деяка частина діючої речовини проковтується і може бути абсорбована через шлунково-кишковий тракт.



Оромукозні лікарські засоби можуть містити антимікробні консерванти та інші допоміжні речовини, які забезпечують диспергування, суспендування, а також загусники, емульгатори, речовини, призначені для створення необхідного значення рН, для забезпечення змочування і розчинності, стабілізатори, ароматизатори, підсолоджувачі і барвники. Тверді лікарські засоби також можуть містити ковзні, змащувальні речовини і речовини, що модифікують вивільнення діючої речовини/речовин.

Оромукозні лікарські засоби можуть бути класифіковані як:

- обполіскувачі для горла,
- промивки для рота,
- розчини для ясен (розчини гінгівальні),
- оромукозні розчини і оромукозні суспензії,
- м'які оромукозні лікарські засоби (включаючи, наприклад, гелі для ясен, пасти для ясен, оромукозні гелі, оромукозні пасти),
- оромукозні краплі, оромукозні спреї, сублінгвальні спреї (включаючи орофарингапні спреї),
- льодяники і пастилки,
- пресовані льодяники,
- сублінгвальні та защічні таблетки,
- оромукозні капсули,
- мукоадгезивні лікарські засоби.

При розробці оромукозних лікарських засобів, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути надані дані, що підтверджують ефективність вибраних консервантів.

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації рідких лікарських засобів в для орального застосування мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту.

При виробництві м'яких та рідких оромукозних лікарських засобів, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток і його контроль.

Маркування. На етикетці зазначають назву кожного антимікробного консерванта.

*Ополіскувачі для горла.*

Ополіскувачі для горла — водні розчини, призначені для полоскання з метою одержання місцевої дії, їх не ковтають. Випускаються у вигляді готових до застосування розчинів або концентрованих розчинів, які розводять перед використанням. Вони можуть бути приготовані з порошків або таблеток, що розчиняються у воді перед застосуванням.

Обполіскувачі можуть містити допоміжні речовини для регулювання рН, що, по можливості, має бути нейтральним.

*Промивки для рота.*

Промивки для рота — водні розчини, призначені для контактного застосування зі слизовою оболонкою порожнини рота звичайно після розведення водою. їх не ковтають. Вони випускаються у вигляді готових до застосування розчинів або концентрованих розчинів, які розводять перед використанням. Вони можуть бути приготовані з порошків або таблеток, що розчиняються у воді перед застосуванням.

Промивки для рота можуть містити допоміжні речовини для регулювання рН, що, по можливості, має бути нейтральним.

*Розчини для ясен.*

Розчини для ясен (розчини гінгівальні) призначені для застосування на яснах з допомогою відповідного аплікатора.

*Оромукозні розчини і оромукозні суспензії.*

Оромукозні розчини і суспензії — рідкі лікарські засоби, призначені для застосування в порожнині рота за допомогою підходящого аплікатора.

Оромукозні суспензії можуть утворювати осад, який має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, яка має бути досить стабільною, щоб забезпечити необхідну дозу при застосуванні.

*М'які оромукозні лікарські засоби.*

М'які оромукозні лікарські засоби — гідрофільні гелі або пасти, призначені для застосування в порожнині рота або спеціальної ділянки порожнини рота як ясна (гелі для ясен, пасти для ясен). Вони можуть випускатися у вигляді однодозових лікарських засобів.

*Оромукозні краплі, оромукозні спреї та сублінгвальні спреї.*

Оромукозні краплі, оромукозні спреї та сублінгвальні спреї — розчини, емульсії або суспензії, призначені для місцевої або системної дії. Застосовують вкапуючи або розпилюючи в порожнині рота або на окрему ділянку порожнини рота, наприклад, розпилюючи під язиком (сублінгвальні спреї) або в горло (орофарингіальні спреї).

Емульсії можуть розшаровуватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, ідо має швішко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при застосуванні.

Рідкі оромукозні спреї випускають в контейнерах з розпилюючим пристроєм або в контейнерах під тиском, забезпечених відповідною насадкою, а також дозуючим клапаном або без нього.

Розмір розпилених краплинок має бути таким, щоб забезпечувати їх осадження у порожнині рота або горла, відповідно до призначення.

*Льодяники і пастилки.*

Льодяники і пастилки — тверді однодозові лікарські засоби для смоктання, звичайно з метою одержання місцевої дії в порожнині рота або горла. Вони містять одну або більше діючих речовин, звичайно в ароматній і солодкій основі, і призначені для повільного розчинення або розпаданя у роті при смоктанні.

Льодяники тверді лікарські засоби, приготовані шляхом лиття. Пастилки м'які, еластичні лікарські засоби, приготовані литтям сумішей, що містять натуральні або синтетичні полімери або гуми і підсолоджені.

*Пресовані льодяники.*

Пресовані льодяники — тверді однодозові лікарські засоби для смоктання з метою одержання місцевої або системної дії. Вони приготовані пресуванням і частіше мають ромбоподібну форму.

При виробництві пресованих льодяників мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість льодяників до роздавлювання і стирання.

Для пресованих льодяників системної дії має бути проведене відповідне випробування на вивільнення діючої речовини/речовин.

#### *Сублінгвальні та букальні таблетки.*

Сублінгвальні та букальні (защічні) таблетки — тверді однодозові лікарські засоби для застосування під язиком або в порожнині за щокою, відповідно, для одержання системної дії. Вони приготовані пресуванням суміші порошків або грануляцією в таблетки відповідної форми залежно від передбачуваного застосування.

Сублінгвальні і защічні таблетки відповідають загальному визначенню таблеток.

При виробництві сублінгвальних і защічних таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість льодяників до роздавлювання і стирання.

#### *Оромукозні капсули.*

Оромукозні капсули — м'які капсули для жування або смоктання.

#### *Мукоадгезивні лікарські засоби*

Мукоадгезивні лікарські засоби містять одну або більше діючих речовин, призначених для системної абсорбції через защічну слизову оболонку протягом пролонгованого часу. Вони можуть випускатися у вигляді мукоадгезивних защічних таблеток або інших мукоадгезивних твердих або м'яких лікарських засобів.

Мукоадгезивні защічні таблетки готують пресуванням моно- або мульти- шарових таблеток. Звичайно вони містять гідрофільні полімери, які

при зволоженні слиною утворюють еластичний гідрогель, який прилипає до защічної слизової оболонки.

При виробництві мукоадгезивних защічних таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість таблеток до роздавлювання і стирання.

#### *Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування.*

Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування являють собою різні за в'язкістю лікарські засоби, призначені для одержання місцевої дії або трансдермальної передачі діючих речовин. Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування являють собою розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин відповідному розчиннику. Вони можуть містити підхожі антимікробні консерванти, антиоксиданти або інші допоміжні речовини, такі як стабілізатори, емульгатори та загусники.

Емульсії можуть розшаровуватися, однак при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко диспергуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію, досить стабільну, щоб забезпечити гомогенність лікарського засобу при застосуванні.

Лікарські засоби, призначені для використання на дуже ушкодженій шкірі, мають бути стерильними.

Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування можуть бути класифіковані, наприклад, як:

- шампуні;
- піни нашкірні.

При розробці рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування, до складу яких входять антимікробні консерванти, уповноваженому органу мають бути подані дані, що підтверджують необхідність застосування та ефективність вибраних консервантів.

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту.

При виробництві рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування, які містять дисперговані частки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір часток та його контроль.

Якщо на етикетці зазначено, що лікарський засіб стерильний, він має витримувати випробування на стерильність.

Зберігання. Якщо лікарський засіб стерильний, зберігають у стерильних повітронепроникних контейнерах із контролем першого розкриття.

Маркування. На етикетці зазначають:

- назву кожного антимікробного консерванта;
- стерильно, якщо необхідно.

#### *Шампуні.*

Шампуні — рідкі або іноді м'які лікарські засоби, призначені для застосування на шкірі голови і наступного змивання водою. При розтиранні з водою вони звичайно утворюють піну. Шампуні це емульсії, суспензії або розчини. Вони звичайно містять поверхнево-активні речовини.

#### *Піни нашкірні.*

Піни нашкірні мають відповідати вимогам статті «Піни лікувальні».

До рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування належать також розчини, емульсії, суспензії або лосьйони.

Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування звичайно контролюють за такими показниками якості: опис, ідентифікація, рН, об'єм вмісту контейнера (для багатодозових контейнерів), однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси, супровідні домішки, мікробіологічна чистота або стерильність, кількісне визначення.

Для в'язких рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування додатково контролюють густину і в'язкість.

Для рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування у вигляді суспензій додатково контролюють седиментаційну стійкість суспензії.

Кількісне визначення. Вміст визначуваних речовин звичайно зазначають у грамах або одиницяхдії (ОД) в 1 мл.

#### *Тампони лікувальні.*

Тампони лікувальні — тверді однодозові лікарські засоби, призначені дня введення в порожнини тіла на обмежений проміжок часу. Вони складаються із відповідних матеріалів, таких як целюлоза, колаген або силікон із импрегнованою діючою речовиною або речовинами.

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації тампонів мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту.

Маркування. На етикетці зазначають кількість діючої речовини або речовин в тампоні.

#### **Тестовий контроль**

1. При вхідному контролі настоянок в аптеці не визначають показник...
  - A. якість упаковки і маркування;
  - B. номер серії, наявність показників на упаковці, які ідентичні вказаним у сертифікаті;
  - C. колір, запах, прозорість;
  - D. наявність осаду, номінальний об'єм;
  - E. вміст спирту.
2. Для одержання висновку щодо якості настоянок додатково перевіряють показники якості...
  - A. опис, маркування, ідентифікація;
  - B. колір, запах, прозорість;
  - C. вміст спирту, сухий залишок, важкі метали;
  - D. наявність осаду, об'єм умісту флакону.
3. Вхідний контроль сиропів не включає перевірку показників якості...

- A. колір, запах, смак;
- B. номер серії, якість укупорки;
- C. наповнення скляної тари;
- D. наявність консервантів, стабільність;
- E. термін придатності, однорідність.

4. При маркуванні лікарських засобів повинна бути присутня наступна інформація, за винятком...

- A. номер реєстраційного посвідчення;
- B. склад препарату;
- C. назва препарату;
- D. методи контролю якості матеріалу упаковки;
- E. застережливі написи, умови зберігання, терміни придатності.

5. В ін'єкційних лікарських формах, на відміну від субстанцій, контролю підлягають...

- A. технологічні домішки субстанцій;
- B. продукти деструкції чи взаємодії у пакуванні з речовиною при збереженні готового препарату;
- C. продукти розкладання і взаємодій при збереженні;
- D. процеси гідролізу і окислювання.

6. Вміст сухого залишку в густих екстрактах:

- A. не менше 70%;
- B. не більше 70%
- C. не менше 95%;
- D. не менше 65%;
- E. не менше 35%

7. Вміст сухого залишку в сухих екстрактах:

- A. не менше 95%;
- B. не менше 70%;
- C. не менше 65%;
- D. не менше 35%;



Е. не більше 95%

8. Вимоги статті ДФУ «Лікарські засоби для парентерального застосування» не поширюються на препарати...

А. ін'єкційні лікарські засоби;

В. внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби;

С. імпланти;

Д. імунологічні препарати.

## **РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА**

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

1. Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів : Постанова КМУ від 03 лютого 2010 року № 260. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/260-2010-п>

2. Про затвердження Порядку здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну : Постанова КМУ від 14 вересня 2005 року № 902 – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/902-2005-п>

3. Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі : Наказ МОЗ України від 29 вересня 2014 року № 677. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>

4. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках : Наказ МОЗ України від 17 жовтня 2012 року № 812. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

5. Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах : Наказ МОЗ України від 16 грудня 2003 року № 584. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04>

6. Про лікарські засоби : Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/123/96-вр>

7. Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності : Закон України від від 05.04.2007 № 877-V. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/877-16>

### **Основна:**

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

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.

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

4. Основы гомеопатической фармации : Учеб. для студ. фармац. спец. вузов / А. И. Тихонов [и др.] ; под. ред. А. И. Тихонова. – Х. : Золотые страницы, 2002. – 576 с.

5. Фармацевтична хімія : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, І. С. Гриценко, І. В. Українець [та ін.] ; за заг. ред. П. О. Безуглого. – Вид. 2-ге, випр., доопрац. – Вінниця : Нова книга, 2011. – 560 с.

6. Фармацевтичний аналіз : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл. / П. О. Безуглий, В. А. Георгіянц, І. С. Гриценко [та ін.] ; за заг. ред. В. А. Георгіянц. – Х. : НФаУ : Золоті сторінки, 2013. – 552 с.

#### **Додаткова:**

1. Клиниченко Н. М. Происхождение и приготовление гомеопатических лекарств: практические рекомендации / Н. М. Клиниченко. – М. : Пульс, 1992. - 58 с.

2. Левашова И. Г. Надлежащие практики в фармации : учебник / И. Г. Левашова, А. Н. Мурашко, Ю. В. Подпружников. – К. : Морион, 2006. – 256 с.

3. Належні практики у фармації : практикум для студ. вищ. мед. і фармац. навч. закл. IV рівнів акредитації. / Н. І. Гудзь [та ін.] ; за ред. Т. Г. Калинюка. – Вінниця : Нова книга, 2013. – 368 с.

4. Основы сучасної гомеопатії / В. П. Лисенюк, Г. Г. Симоненко. – К. : – 2003 – 198 с.

5. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів : навч. посіб. / К. І. Сметаніна. – Вінниця : Нова книга, 2010. – 420 с.

6. Стивен Кейн. Гомеопатическая фармация. Введение и руководство. / Стивен Кейн. – М. : Изд-во «Гомеопатическая медицина», 2002. – 256 с.