

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

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для семінарських занять фармацевтів спеціальності «Фармація»  
на курсах тематичного удосконалення «Концептуальні питання розвитку  
сучасної фармації»

Запоріжжя

2023

**УДК 615.4(075.8)**

**C51**

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

**Автори:**

Смойловська Г. П., Малюгіна О. О.

**Рецензенти:**

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

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

**C51 Смойловська Г. П.**

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

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**» розроблений для проведення семінарських занять для фармацевтів спеціальності «Фармація» на курсах тематичного удосконалення «Концептуальні питання розвитку сучасної фармації». Навчальний посібник містить інформацію щодо питань реалізації принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання, а також сучасних підходів до створення вікових ліків та проведення консультивання вразливих груп населення.

**УДК 615.4(075.8)**

© Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2023.  
© Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2023

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕДМОВА</b> .....	4
Перелік скорочень .....	8
Тема 1. Основні питання впровадження вимог належної аптечної практики (GPP).....	10
Тема 2. Належна практика зберігання лікарських засобів від виробництва до застосування.....	34
Тема 3. Сучасні підходи до створення вікових ліків. Проведення консультування вразливих груп населення .....	67

## ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять фармацевтів на курсах тематичного удосконалення «Концептуальні питання розвитку сучасної фармації» спеціальності «Фармація, промислова фармація» освітньої програми «Фармація» розроблено відповідно до відповідного робочого навчального плану та робочої навчальної програми «Фармацевтична технологія» (протокол ЦМК ЗДМУ №8 від 16.03.2023 р.). Навчальний посібник розроблений з дотриманням вимог посібника «Підготовка і видання навчальної та навчально-методичної літератури» (під заг. редакцією Колесника Ю. М., ЗДМУ, 2020).

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» на курсах тематичного удосконалення фармацевтів є систематизація та вдосконалення знань про аспекти фармацевтичної діяльності у сучасних умовах, науково та технологічно обґрунтовані методи виробництва (виготовлення) лікарських засобів та новітні досягнення у фармації; формування вмій та навичок для здійснення розробки, виробництва та зберігання лікарських засобів на фармацевтичних підприємствах різних форм господарювання для забезпечення якісного виконання функціональних обов'язків фармацевта.

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

Навчальний посібник розроблений з урахуванням чинного законодавства України, у тому числі статей Державної Фармакопеї України 2-го видання, Стандартів належних практик, у відповідності до змін у примірній програмі підготовки при спеціалізації на інтернатурі.

Згідно з вимогами програми, фармацевти по завершенні курсів тематичного удосконалення «Концептуальні питання розвитку сучасної фармації» повинні знати:

1. Чинне законодавство про охорону здоров'я та нормативні документи, що регламентують фармацевтичну діяльність;

2. Правила належних фармацевтичних практики, рекомендації європейських та міжнародних організацій (ВООЗ, FIP, ICH, PIC/S, EMA);
3. Правила відпуску лікарських засобів та медичних виробів різним категоріям відвідувачів аптек;
4. Протоколи фармацевта як галузевий стандарт фармацевтичної опіки;
5. Види, способи отримання та правила надання фармацевтичної інформації, консультації;
6. Сучасні принципи світової практики з наданням фармацевтичної допомоги соціально вразливим групам населення: дітям, жінкам, особам похилого віку, хворим на важкі та орфанні захворювання;
7. Теоретичні основи виробництва лікарських засобів, в т.ч. дитячих лікарських засобів;
8. Технологію лікарських засобів промислового виробництва, аптечного виробництва (виготовлення) та в умовах надзвичайних ситуацій;
9. Фармацевтичні несумісності (фізичні, хімічні, фармакологічні), методи їх усунення;
10. Нові лікарські форми та терапевтичні системи доставки лікарських засобів;
11. Оригінальні (іноваційні) препарати та генерики. Вимоги, що висуваються до генеричних лікарських засобів.
12. Біофармацевтичні аспекти при фармацевтичній розробці лікарських засобів.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 24 години, з них аудиторних – 10 год., самостійна робота – 14 год.

## Структура навчальної дисципліни

№	Назви змістових модулів і тем	Кількість годин					
		денна форма					
		усього	у тому числі				
			л	п	сем.	інд.	СР
<b>Розділ 1</b>							
Змістовий розділ 1. Фармако-технологічні аспекти виготовлення екстемпоральних лікарських засобів. Впровадження належної аптечної практики							
1.	Вимог належної аптечної практики (GPP) у практичній діяльності фармацевта	2			2		
2.	Належна практика зберігання лікарських засобів	2			2		
3.	Сучасні підходи до створення вікових ліків. Проведення консультування вразливих груп населення	2			2		
4.	Фармацевтичні та технологічні аспекти лікарських засобів різного типу дисперсної системи.	4					4
5.	Фармацевтична інформація	2					2
<b>Разом за змістовим розділом 1</b>		<b>12</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6</b>		<b>6</b>
Змістовий розділ 2. Біофармацевтичні аспекти виробництва лікарських засобів у промислових умовах. Нові технології у фармації							
6.	Сучасний стан та розвиток фармацевтичного виробництва	4	2				2
7.	Біофармацевтичні аспекти розробки, оцінки якості та безпеки лікарських засобів	4	2				2
8.	Біофармацевтичні аспекти виготовлення ліків в промислових умовах	4					4
<b>Разом за змістовим розділом 2</b>		<b>12</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>		<b>8</b>
<b>Усього за дисципліну</b>		<b>24</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>6</b>		<b>14</b>

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

1. Основні питання впровадження вимог належної аптечної практики (GPP)

2. Належна практика зберігання лікарських засобів від виробництва до застосування

3. Сучасні підходи до створення вікових ліків. Проведення консультування вразливих груп населення

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять фармацевтів-спеціалістів на курсах тематичного удосконалення «Концептуальні питання розвитку сучасної фармації» містить матеріал до 3 семінарів. У структурі кожного заняття виділені тема, дидактичні цілі та мотивація заняття, наведені питання для контролю знань та інформаційний матеріал, який висвітлює основні аспекти теми, що розглядається. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

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

Контроль теоретичної підготовки складається з комп'ютерного контролю. Підсумкова оцінка підготовки слухача курсів тематичного удосконалення базується на результатах оцінювання поточної діяльності та виражається за двобальною шкалою: «зараховано» або «не зараховано».

## Перелік скорочень

GPP (НАП)	– Належна аптечна практика (Good Pharmacy Practice, Good Pharmaceutical Practice);
GSP	– Належна практика зберігання (Good Storage Practice);
Hib	– вакцина для профілактики гнійно-септичних захворювань, що викликаються гемофільною паличкою типу b (Haemophilus influenzae тип b);
АДС (АДП)	– адсорбована вакцина проти дифтерії та правця;
АДС-М (АДП-М)	– адсорбована дифтерійно-правцева вакцина в малих дозах
АКДП-ГепВ-Hib	– п'ятивалентна вакцина «дифтерія, правець, коклюш, гепатит В, гемофільна інфекція типу b»
АКДС (АКДП)	– адсорбована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина
АПФ	– ангіотензинперетворювальний фермент;
АС (АП)	– адсорбована вакцина проти правця;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
БАР	– біологічно активні речовини;
БЦЖ	– вакцина для щеплення проти туберкульозу;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГепВ	– рекомбінантна вакцина проти гепатиту В;
ДФУ	– Державна Фармакопея України;
КК	– вакцина проти кору та краснухи;
КПК	– вакцина проти кору, краснухи та паротиту;
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛП	– лікарський препарат;
ЛР	– лікарська речовина;
ЛФ	– лікарська форма;
МОЗ (МОЗУ)	– Міністерство охорони здоров'я України;
МФФ	– Міжнародна фармацевтична федерація
НПЗЗ	– нестероїдний протизапальний засіб;



ОПВ	–	оральна поліомієлітна вакцина;
ОТС-препарат	–	препарат безрецептурного відпуску;
ПЕГ	–	поліетиленгліколь;
ПНП	–	потенційно невідповідний препарат;
ПР	–	побічні реакції;
ФТІ	–	флаконний термоіндикатор;
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт.

## **Тема 1. Основні питання впровадження вимог належної аптечної практики (GPP).**

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

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** узагальнити та систематизувати знання фармацевтів про чинну національну нормативно-законодавчу базу реалізації належної аптечної практики, фармацевтичної опіки та діяльності фармацевтичних фахівців із забезпечення ефективного та економічного самолікування з метою раціонального застосування ліків.

### **Контрольні питання**

1. Поняття належної аптечної практики (GPP).
2. Діяльність фармацевтичних працівників, що пов'язана з раціональним забезпеченням населення лікарськими препаратами.
3. Експертиза рецептів.
4. Роль фармацевта у впровадженні фармацевтичної опіки.

### **Інформаційний матеріал**

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

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

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

Спільна Настанова, прийнята ВООЗ та МФФ, визначає GPP як аптечну практику, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів, у наданні оптимальної допомоги, заснованої на принципах доказової медицини.

Вперше документ, який став базою для національних стандартів Належної аптечної практики, був розроблений МФФ і прийнятий на консультативній нараді в Токіо в 1993 році. ВООЗ та МФФ у 1996-1997 рр. затвердили рекомендації з розробки і впровадження стандартів належної аптечної практики в аптечних установах. Рекомендації були оновлені в 2011 році з урахуванням постійних змін, що відбуваються на фармацевтичному ринку та консультацій із 120 національними членами МФФ.

Вимоги належної аптечної практики, представлені на рис. 1.1.



Рис. 1.1. Вимоги належної аптечної практики [джерело: власна розробка]

Належна аптечна практика фокусується на інтересах пацієнта та має на меті опис способів, якими фармацевти можуть поліпшувати доступ до медичної допомоги, зміцнення здоров'я та використання лікарських засобів від імені пацієнтів, яких вони обслуговують.

Правила GPP тісно пов'язані з поняттям Pharmaceutical Care (фармацевтична допомога), наголошують на інтересах пацієнта та декларують пріоритет професійного підходу над економічним. Вони

передбачають підвищення вимог до фармацевтичного персоналу. Підґрунтям діяльності фармацевтичних працівників повинен бути професіоналізм.

Місією фармацевтичної практики є поліпшення здоров'я та допомога пацієнтам з проблемами здоров'я з метою найкращого застосування лікарських засобів. Ця місія реалізується через шість компонентів:

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

Введення обов'язкових для виконання вимог GPP сприятиме підвищенню якості забезпечення належної якості фармацевтичних послуг, що надаються фармацевтичними працівниками, шляхом достовірного та повного інформування про лікарські препарати, запропоновані на вітчизняному фармацевтичному ринку, надання долікарської фармацевтичної та консультативної допомоги.

Належна аптечна практика складається з чотирьох основних видів діяльності, які представлені на рис. 1.2.

<h1>НАП</h1>			
Діяльність, пов'язана зі сприянням поліпшенню стану здоров'я, попередженням захворювань та охорони здоров'я	Діяльність, пов'язана з постачанням та застосуванням лікарських засобів	Діяльність, пов'язана з самолікуванням, у тому числі консультування	Діяльність, зумовлена впливом на призначення та застосування лікарських засобів

Рис. 1.2. Види діяльності, з яких складається НАП [джерело: власна розробка]

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

Взаємодію з медичними працівниками, насамперед лікарями, слід розглядати як професійне партнерство, яке ґрунтується на взаємній довірі та впевненості один в одному стосовно всіх питань фармакотерапії.

Важливою складовою є залучення фармацевта до процесу прийняття рішень щодо застосування лікарських засобів. Це вимагає постійного підтримання компетенцій фармацевтичних працівників як професіоналів, які мають сучасні навички і досвід.

Фармацевтичні фахівці повинні вміти обробляти інформацію про основні медичні та фармацевтичні особливості пацієнта. Для цього фармацевту необхідна об'єктивна та актуальна інформація щодо методів лікування та лікарських засобів, які застосовуються при тих чи інших захворюваннях. Отримання такої інформації суттєво полегшується у випадках, коли пацієнт обирає для користування одну певну аптеку або має на руках своє фармакотерапевтичне досьє.

Однією з умов провадження належної аптечної практики є персональна відповідальність фахівця за оцінку та підтримання на належному рівні власної кваліфікації протягом усього професійного життя.

Основні елементи GPP пов'язані з виконанням фармацевтичними працівниками їх професійних обов'язків, представлені на рис. 1.3.



Рис. 1.3. Основні елементи GPP [джерело: власна розробка]

У деяких країнах для надання медичних консультацій з питань самолікування та профілактики захворювань виділяють обладнані місця для проведення конфіденційної бесіди між пацієнтом та фармацевтичним працівником, що має відповідну кваліфікацію.

На сьогодні Україна не має національного керівництва з належної аптечної практики. Як правило, законодавство усіх країн, де запроваджені вимоги НАП, регулює такі аспекти, як персонал, ліцензування, операційну діяльність аптеки (норми щодо приміщень, процесів і кадрового забезпечення), типи послуг аптеки і напрямки її діяльності, а також пов'язана з цим винагорода та вимоги

щодо відпуску лікарських засобів (облік, маркування тощо). В Україні ці аспекти регулюються спектром чинних нормативних актів.

Професійні функції фармацевтів та клінічних фармацевтів в Україні наразі обмежені порівняно з їх функціями у інших країнах. Потребує уточнення відповідальність фармацевта при виконання будь-яких функцій під час професійної діяльності. Водночас, регулювання діяльності фармацевта є невід'ємною частиною концепції ВООЗ та МФФ. Українська фармацевтична галузь продовжує свій розвиток, орієнтуючись на європейський досвід та напрямки.

### *Діяльність фармацевта, що пов'язана з раціональним забезпеченням населення лікарськими препаратами*

У рамках концепції GPP відбувається більш тісне співробітництво між споживачем (клієнтом, пацієнтом) та медичними й фармацевтичними працівниками, що дозволяє оптимізувати використання препаратів і покращити результати лікування.

За час пандемії COVID-19 аптеки стикнулися зі збільшенням кількості обов'язків, що сприяло розширенню ролі фармацевтів. Аптечні заклади часто є першим, а, іноді, й останнім пунктом контакту системи охорони здоров'я з пацієнтами. В умовах карантину, лікарські призначення можуть надаватися під час телефонної або телемедичної консультації. У даному контексті зростає значимість діяльності фармацевта з надання актуальної, надійної, перевіреної інформації. Фармацевти разом з іншими працівниками охорони здоров'я та пацієнтами беруть на себе колективну відповідальність за результат лікування.

У разі необхідності медикаментозного лікування повинно бути забезпечене правильне застосування лікарських препаратів, щоб досягти максимального терапевтичного ефекту і уникнути побічних явищ.

За визначенням ВООЗ, *раціональне використання лікарських засобів* – це таке їх застосування, коли хворі отримують препарати згідно з клінічною

необхідністю, в дозах, що відповідають індивідуальним потребам, впродовж адекватного періоду часу і з найменшими витратами для себе і суспільства.

У світі понад 50% лікарських засобів призначають або реалізують недоцільно, половина хворих застосовує їх неналежним чином.

ВООЗ проаналізував різні аспекти призначення та прийому ліків виділив найбільш поширені види нераціонального використання ліків (рис. 1.4).

Недостатній доступ до ліків і використання їх в неадекватних дозах чинять значний вплив на рівень захворюваності і смертності, особливо при лікуванні дитячих інфекцій і хронічних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, епілепсії, психічних порушень.



Рис. 1.4. Основні види нераціонального застосування лікарських засобів [джерело: власна розробка]

Невиправдане або надмірне використання препаратів викликає необґрунтовані додаткові витрати самих хворих, завдає істотної шкоди їх здоров'ю (несприятливі результати терапії, розвиток побічних реакцій).

Нераціональне використання антибіотиків сприяє підвищенню резистентності мікроорганізмів, ін'єкції в нестерильних умовах – до інфікування гепатитом, СНІДом та іншими захворюваннями, що передаються з кров'ю.



Порушення умов приймання, невиправдане призначення та пов'язані з ними небажані реакції та випадки резистентності до конкретних препаратів призводять також до втрати довіри до системи охорони здоров'я в цілому.

Для вирішення проблеми нераціонального використання лікарських засобів необхідно здійснювати регулярний моніторинг їх призначення, відпустку і застосування (рис. 1.5).

ВООЗ спільно з партнерами проводить різні міжнародні курси з навчання фахівців оцінці використання ліків і проведення заходів, що сприяють більш раціональному застосуванню лікарських препаратів.

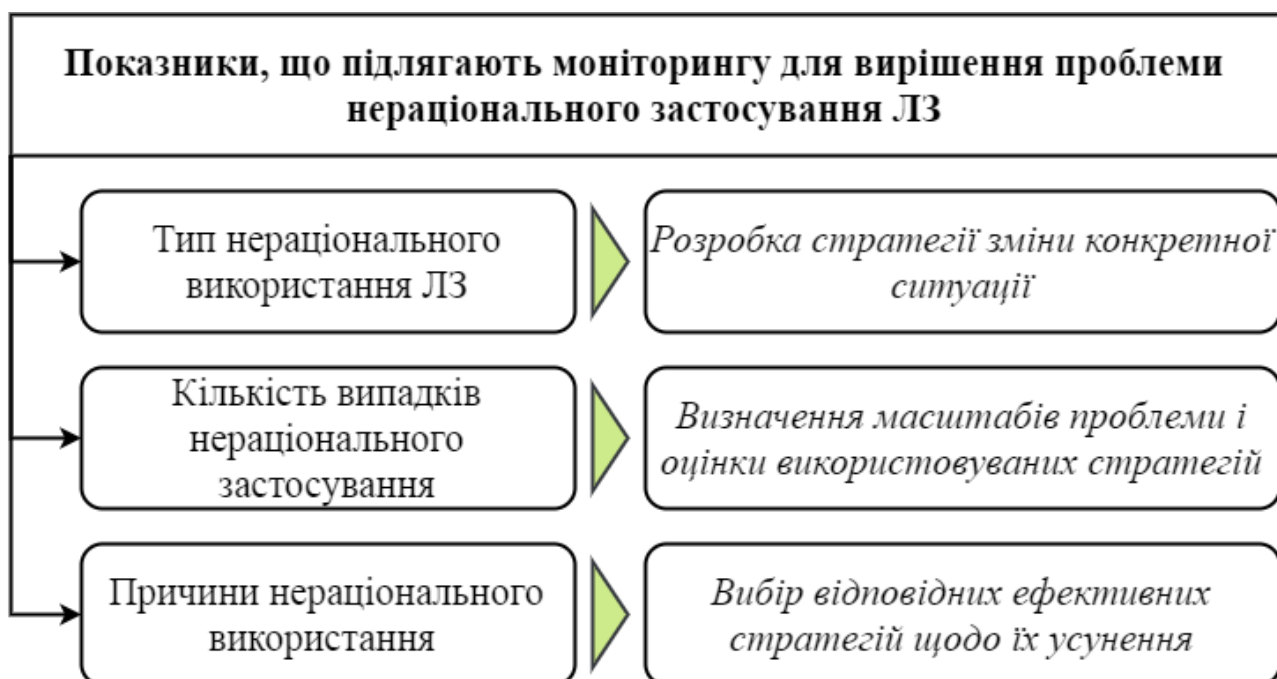


Рис. 1.5. Показники, що підлягають моніторингу для вирішення проблеми нераціонального застосування лікарських засобів [джерело: власна розробка]

До ключових заходів, що сприяють раціональному використанню лікарських засобів, відносять такі, що надають повну інформацію аптечному працівнику та лікарю, сприяють підвищенню їх професіоналізму та морально-етичних показників (рис. 1.6).



Рис. 1.6. Ключові заходи, що сприяють раціональному використанню ЛЗ [джерело: власна розробка]

### *Експертиза рецептів*

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» (стаття 21), реалізація (відпуск) лікарських засобів громадянам здійснюється за рецептами та без рецептів лікарів.

Реалізація лікарських засобів за рецептом лікаря, правила їх виписування, а також перелік лікарських засобів, які можуть реалізовуватись без рецептів лікарів, здійснюється у порядку, встановленому центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я (Міністерство здоров'я України).

Наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 затверджені основні положення відпуску рецептурних препаратів (рис. 1.7).

**Наказ  
МОЗ  
України  
№ 360**

**ПРАВИЛА**  
виписування рецептів на лікарські  
засоби і вироби медичного  
призначення

Загальні вимоги до виписування рецептів

Особливості виписування Рецептів для деяких  
категорій хворих

Особливості виписування рецептів на лікарські  
засоби, які підлягають реімбурсації

Особливості щодо заповнення рецептурних бланків

**ПОРЯДОК**  
відпуску лікарських засобів і виробів  
медичного призначення з аптек та їх  
структурних підрозділів

**ІНСТРУКЦІЯ**  
про порядок зберігання, обліку та  
знищення рецептурних бланків

Рис. 1.7. Структура Наказу МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. [джерело: власна розробка]

Під час відпуску рецептурного лікарського засобу спеціаліст має в рамках своїх можливостей та повноважень у першу чергу перевірити вірність виписування рецепту, тобто:

- правомірність виписування рецепту (чи мала ця особа право виписувати рецепт на цей лікарський засіб);
- відповідність форми чинному законодавству;
- відповідність прописаного лікарського засобу стану, віку та статі пацієнта.

Відповідно до Наказу МОЗ України від 19.07.2005 р. №360, право виписувати рецепт мають:

1) лікарі закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності та підпорядкування мають право виписувати рецепти на лікарські засоби та вироби медичного призначення, що відпускаються за повну вартість;

2) безоплатні рецепти чи з доплатою (або вартість яких підлягає державному відшкодуванню), виписуються через електронну систему охорони здоров'я лікарями, які надають первинну медичну допомогу, згідно із законодавством України;

3) фельдшери закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності та підпорядкування мають право виписувати рецепти хворим із затяжними і хронічними захворюваннями у разі продовження лікуючим лікарем курсу лікування із зазначенням своєї посади та завіренням власним підписом та печаткою закладу охорони здоров'я.

Відпускати лікарські засоби за Рецептами, виписаними з порушенням Правил, забороняється.

Рецепти на лікарські засоби, крім наркотичних (психотропних), і вироби медичного призначення виписуються на рецептурних бланках ф-1. Рецепти на наркотичні (психотропні) ЛЗ в чистому вигляді або в суміші з індіферентними речовинами виписуються на спеціальних рецептурних бланках ф-3.

На рецептурних бланках ф-1 дозволяється виписувати не більше трьох найменувань лікарських засобів. Одне найменування лікарського засобу виписується у разі призначення: пільговим категоріям населення на бланку ф-1; тих, що підлягають предметно-кількісному обліку, та лікарських засобів, вартість яких підлягає державному відшкодуванню. Рецепти на лікарські засоби, які підлягають предметно-кількісному обліку, що відпускаються на пільгових умовах чи безоплатно, крім наркотичних (психотропних) лікарських засобів, виписуються у 2 примірниках на бланку ф-1. У разі виписування безоплатно чи на пільгових умовах наркотичних (психотропних) лікарських засобів поряд з виписуванням Рецепта на бланку ф-3 виписуються додатково Рецепти на бланку ф-1.

Рецепти виписуються на лікарські засоби, зареєстровані в Україні, крім випадків, передбачених чинним законодавством. У рецептах зазначається міжнародна непатентована назва лікарського засобу. Торговельна назва зазначається, якщо лікарський засіб не має міжнародної непатентованої назви, належить до лікарських засобів біологічного походження, подібних біологічних лікарських засобів (біосимілярів).

Рецепт повинний бути виписано чітко і розбірливо з обов'язковим заповненням належної інформації, передбаченої формою бланка Рецепта. Виправлення в Рецепті не дозволяються.

Міжнародна непатентована назва або торговельна назва, назва формоутворюючих та коригуючих речовин, склад лікарського засобу, лікарська форма, звернення лікаря до фармацевтичного працівника про виготовлення та/або видачу лікарського засобу пишеться латинською, англійською або українською мовою. Скорочення зазначаються тільки латинською мовою. Державною мовою або мовою міжнаціонального спілкування пишеться спосіб застосування ліків із зазначенням дози, частоти, часу та умов прийому. Забороняється обмежуватися загальними вказівками типу «Зовнішнє», «Відомо» тощо.

Рецепт може містити специфічні вказівки, помітки медичного працівника («Хронічно хворому», «За спеціальним призначенням»), які повинні бути додатково завірени його підписом та печаткою.

У графі «Додаткова інформація» зазначається номер страхового поліса (за наявності), а для Рецептів на лікарські засоби, які відпускаються з доплатою чи безоплатно, зазначається інформація, необхідна для виконання державних, регіональних або місцевих програм, у тому числі уточнююча інформація щодо графи «Джерело фінансування».

Рецепти на ЛЗ, які виготовляються в аптеці, виписуються в розгорнутому вигляді. Назви наркотичних (психотропних) та отруйних ЛЗ пишуться на початку Рецепта, далі - усі інші інгредієнти.

При виписуванні наркотичних (психотропних), отруйних та сильнодіючих лікарських засобів у дозах, що перевищують вищі одноразові дози, медичний працівник зобов'язаний написати дозу цього засобу словами і поставити знак оклику. При необхідності негайного відпуску хворому ліків у верхній частині Рецепта проставляється позначка «cito» (швидко) або «statim» (негайно).

Кількість твердих та сипучих лікарських засобів указується у грамах (0,001; 0,01; 0,5; 1,0), рідких - у мілілітрах, грамах, краплях.

Рецепти на лікарські засоби, виписані на рецептурних бланках ф-1, дійсні протягом одного місяця з дня виписування.

На зворотному боці рецептурного бланка проставляються штамп аптеки, яка виготовила лікарський засіб, номер лікарської форми індивідуального виготовлення. У графах «Перевірів», «Відпустив», «Прийняв», «Виготовив» зазначаються прізвища, ініціали та проставляються підписи фармацевтичних працівників, які заповнюють ці графи.

*Експертиза рецептів, що містять наркотичні, психотропні речовини, їх аналоги та прекурсори, отруйні та сильнодіючі речовини*

Рецепти на наркотичні та психотропні ЛЗ у чистому вигляді або у суміші з індиферентними речовинами виписуються відповідно до чинного законодавства України на спеціальному рецептурному бланку форми ф-3. Спеціальні рецептурні бланки форми № 3 (ф-3) виготовляються на папері рожевого кольору, розміром 75 x 120 мм, мають наскрізну нумерацію. Контроль за їх обліком та використанням покладається на відповідальну особу, яка призначається наказом керівника закладу охорони здоров'я. На рецептурних бланках форми ф-3 виписується завжди тільки одне найменування лікарського засобу. На рецептурних бланках ф-1 виписують не більше одного найменування ЛЗ, що підлягає предметно-кількісному обліку.

Рецепти на лікарські засоби, виписані на рецептурних бланках ф-3, дійсні протягом десяти днів з дня виписування.

Обов'язковим етапом експертизи рецептів, що містять наркотичні, психотропні речовини, їх аналоги та прекурсори, отруйні та сильнодіючі речовини, є етап перевірки дозування. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» містить довідковий додаток І, який містить вищі разові (ВРД) та вищі добові (ВДД) дози отруйних та сильнодіючих лікарських засобів для дітей та дорослих.

Також важливим є дотримання норм відпуску для лікарських засобів, для яких такі норми встановлені.

Рецепти ф-1 та ф-3 можуть також виписуватись у формі електронного рецепта. Електронний рецепт створюється, зберігається та передається через інформаційну систему, доступ до якої надається уповноваженим особам суб'єкта господарювання, що здійснюють виписування електронного рецепта, та уповноваженим особам суб'єкта господарювання, що здійснюють відпуск лікарського засобу за електронним рецептом відповідно до вимог чинного законодавства у сфері електронного документообігу, електронного цифрового підпису та захисту інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах.

З 01 квітня 2022 року з аптек та аптечних пунктів відпуск рецептурних лікарських засобів, здійснюється за електронними рецептами, виписаними медичними працівниками.

Перелік лікарських засобів, що дозволено відпускати з аптечних підрозділів без рецепта, постійно корегується. На даний час регулюється Наказом МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» та включає 2961 найменування лікарських препаратів. При відпуску безрецептурних лікарських засобів провізор повинен дотримуватися Наказу від 16.05.2011 р. № 7 «Про затвердження протоколів фармацевта», який включає 36 додатків для лікування різноманітних хворобливих станів.

### *Роль фармацевта у впровадженні фармацевтичної опіки*

Фармацевти – спеціалісти охорони здоров'я, чия професійна відповідальність включає забезпечення того, щоб люди отримували максимальну терапевтичну користь від лікування лікарськими препаратами. Це вимагає бути в курсі подій у фармацевтичній практиці і фармацевтичній науці, професійних стандартів і вимог, законів та лікарських засобів, досягнень в галузі знань і технологій, пов'язаних з використанням лікарських засобів.

Для задоволення цих потреб, фармацевти беруть більше відповідальності за результати використання лікарських засобів і розвивають свою практику

таким чином, щоб надавати пацієнтам більш широкі послуги з використання ліків.

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

Фармацевтична опіка – це частина медичного забезпечення, яку в рамках своєї компетенції здійснюють фармацевти, покращуючи якість життя пацієнтів. Збільшення тривалості життя в державі, підвищення витрат на медичне забезпечення при невисоких економічних показниках сприяють самолікуванню за допомогою безрецептурних ліків за своєю ініціативою, при цьому відповідальність лягає на пацієнта, який може звертатися за консультацією до лікаря або провізора. Щоб пацієнт, витративши мінімальні засоби, одержав максимальну користь, фармацевту треба бути консультантом і контролером самолікування, тобто здійснювати фармацевтичну опіку (рис. 1.8).

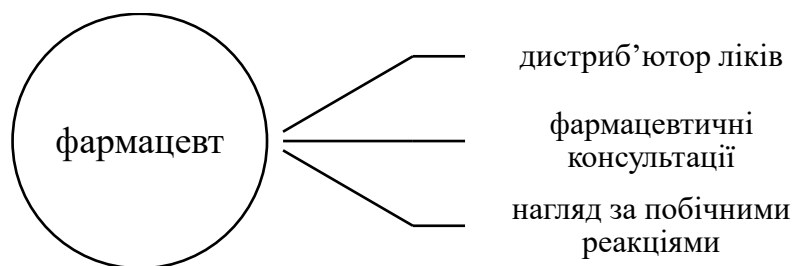


Рис. 1.8. Функції фармацевта [джерело: власна розробка]

Фармацевтична допомога включає наступні функції фармацевта:

- виявлення потенційних та фактичних проблем, пов'язаних з ліками;
- вирішення актуальних проблем, пов'язаних з ліками;
- запобігання проблемам, пов'язаним з ліками.

Фармацевтична діяльність включає відпуск ліків, надання інформації про ліки, консультування пацієнтів, моніторинг лікарських засобів, підготовку до



парентерального харчування, моніторинг побічних реакцій на ліки, узгодження лікарських засобів, розробку протоколів/керівництв щодо ЛЗ тощо.

Численними дослідженнями доведено, що участь фармацевта у стаціонарному лікуванні підвищує безпеку пацієнтів і покращує результати. Основними послугами, які надає фармацевт, який працює у штаті лікарні, є оцінка вживання ліків, робота з інформацією про ліки, моніторинг побічних реакцій, розробка протоколів/інструкцій щодо лікарських засобів тощо. У ході допомоги амбулаторним пацієнтам, участь фармацевта сприяє зменшенню побічних ефектів від лікарських засобів, покращенню знань пацієнтів про ліки, підвищенню прихильності до лікування та покращенню якості життя як результату надання фармацевтичних послуг.

Завдяки своїм знанням та навичкам, досвіду та доступності фармацевти забезпечують рекомендовані безпечні та ефективні методи лікування для оптимізації результатів.

Інформація, що надається фармацевтичними працівниками, дозволяє пацієнту отримати лікування, яке підходить до певного стану. Консультації фармацевтичного працівника впливають на рішення споживача фармацевтичного продукту, у тому числі на:

- вибір між брендовим (оригінальним) препаратом та генериком;
- попередження помилок при самолікуванні;
- ідентифікацію проблем, що потребують втручання/нагляду лікаря.

Також інформація, отримана від фармацевта дозволяє пацієнту отримати знання та сформувати навички, які дозволять йому контролювати свій стан та вчасно ідентифікувати загрозові симптоми.

На даний час існує визначені критерії (відповідно до Директиви 2001/83/ЕС Європейського парламенту), на підставі яких лікарські препарати відносять до рецептурних або безрецептурних.

I. Критерій перший. Відпуску за рецептом підлягають лікарські препарати, що можуть представляти пряму або непряму загрозу для здоров'я споживача у

випадку використання без лікарського контролю навіть при правильному застосуванні.

II. Критерій другий. Відпуску за рецептом лікаря підлягають лікарські препарати, що можуть представляти пряму або непряму загрозу для здоров'я людини при тривалому застосуванні або порушенні умов раціонального прийому.

III. Критерій третій. Відпуску за рецептом лікаря підлягають лікарські препарати, якщо до їх складу входять субстанції, дія і/або побічні ефекти яких вимагають подальшого вивчення.

IV. Критерій четвертий. Відпуску за рецептом підлягають лікарські препарати, які лікар звичайно призначає для парентерального застосування. При розгляді питання застосування цього критерію до препарату, варто враховувати наступний фактор: лікарські препарати, призначені для парентерального застосування, звичайно відносять до категорії ліків, що відпускаються за рецептом, оскільки існують додатковий ризик і складність, пов'язані зі шляхом введення лікарського препарату.

Відповідно до правил і рекомендаціями НАП (GPP) для кожного симптому або нездужання, яке можна лікувати самостійно, існує окремо розроблений алгоритм, з яким в обов'язковому порядку повинен бути ознайомлен фармацевт, що працює в аптеці.

Дії фармацевта при здійсненні фармацевтичної опіки пацієнтів під час відпуску безрецептурних лікарських препаратів можуть бути представлені у вигляді наступного алгоритму (рис. 1.9).

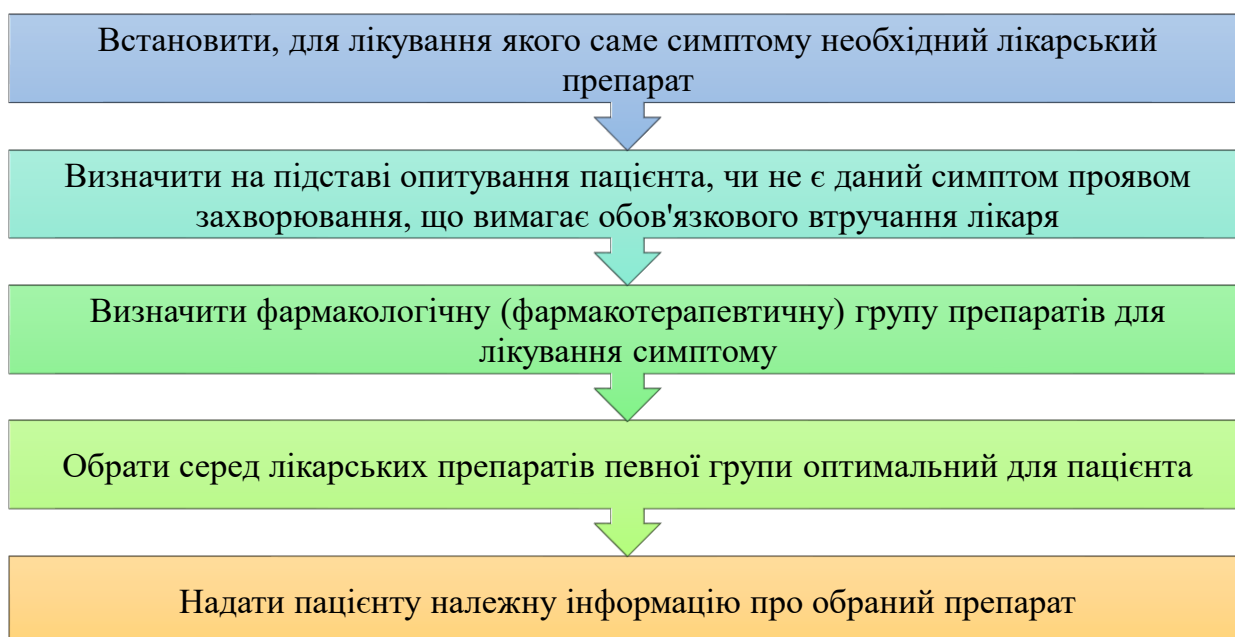


Рис. 1.9. Алгоритм фармацевтичної опіки пацієнта при відпуску ОТС-препарату [джерело: власна розробка]

Після вибору безрецептурного препарату фармацевтична опіка включає наступні рекомендації і консультації для пацієнта:

- вибір оптимальної лікарської форми і шляхів введення;
- правила використання;
- особливості індивідуального дозування;
- особливості взаємодії даного лікарського препарату з іншими лікарськими засобами;
- особливості взаємодії даного лікарського препарату з їжею, алкоголем і ніотином;
- час доби, оптимальний для прийому даних ліків;
- можливий несприятливий вплив ліків на функції органів і систем людини;
- умови збереження ліків.

Для виконання наведеного алгоритму фармацевт повинен уміти:

- ініціювати діалог з пацієнтом для одержання достатніх даних про його захворювання;

- ставити ключові питання для з'ясування стану пацієнта;
- бути підготовленим до розпізнавання специфічних станів, симптомів розповсюджених захворювань;
- протягом короткого часу, з допомогою 3-4 ключових питань, прийняти рішення про можливість самолікування;
- переконати хворого в необхідності обмеженого терміну лікування і потреби консультації лікаря при триванні нездужання;
- переконати хворого при виявленні «загрозливих» симптомів у необхідності відвідування лікаря;
- забезпечувати конфіденційність відомостей про стан пацієнта;
- добре орієнтуватися в номенклатурі ОТС-препаратів;
- знати хімічні, фармацевтичні і фармакологічні властивості ОТС-препаратів;
- надавати об'єктивну інформацію про ліки і передавати її в доступній для пацієнта формі;
- використовувати додаткові джерела інформації про ліки для задоволення потреб пацієнта;
- допомагати пацієнтам здійснювати відповідальне й адекватне самолікування;
- надавати консультації споживачам для здійснення ними усвідомленої турботи про своє здоров'я.

Важливим аспектом, який впливає на ефективність та безпечність терапії, є прихильність пацієнта до лікування або комплаєнс (комплаєнсність).

**Комплаєнсність** пацієнта до лікування – це готовність пацієнта виконувати рекомендації та призначення лікаря чи фармацевта. На сьогодні термін комплаєнс все частіше замінюється терміном «прихильність до лікування», що позначає збільшення ролі пацієнта у прийнятті рішень стосовно свого здоров'я та лікування та співпрацю пацієнта з постачальником медичних послуг (лікарем, фармацевтом).

Поширеність недотримання режиму лікування становить у середньому 50% пацієнтів, які приймають ліки від хронічних захворювань. Приблизно 50-90% пацієнтів припиняють прийом ліків до кінця першого року лікування. Особливо це характерно для хронічних станів, що потребують по життєвого лікування – гіпертонії, діабету 2 типу, часто – ожиріння та депресії.

Порушення режиму приймання призводить до відсутності оптимальної клінічної користі, підвищує вірогідність збільшення дози (через погіршення стану), настання небажаних наслідків і взаємодії, викликати прогресування захворювання та знизити якість життя. У літературі повідомляється, що недотримання режиму лікування призводить до приблизно 125 000 смертей на рік у США і відповідає за 33-69% госпіталізацій, пов'язаних із прийомом ліків.

Існує широкий спектр причин, через які пацієнти порушують режим приймання ліків. Оцінити комплаєнсію можна шляхом безпосередніх питань або порекомендувати пацієнту вести щоденник приймання ліків, що також допоможе оцінити терапевтичний та небажані ефекти.

Роль медичного (фармацевтичного) працівника полягає в тому, щоб зрозуміти пацієнта та оцінити фактори, які викликають недотримання режиму приймання у тій чи іншій ситуації. Саме відсутність адекватного спілкування між постачальником медичних (фармацевтичних) послуг призводить до найбільшої кількості порушень режиму застосування.

### **Завдання 1.**

Визначити категорію відпуску перелічених лікарських препаратів.

Приклад виконання завдання надано у першому рядку.

<b>Назва препарату</b>	<b>Форма відпуску</b>	<b>Фармакотерапевтична група</b>	<b>Категорія відпуску</b>
Долгіт® Гель	Гель 50 мг/г по 20 г в тубі, по 1 тубі в картонній коробці	Засоби для місцевого застосування при суглобовому та м'язовому болю	Без рецепту

Лідокаїн	спрей 10 % по 38 г у флаконах № 1 + 1 пластмасовий клапан-дозатор у картонній коробці	Препарати для місцевої анестезії.	
Левомак	таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 250 мг № 5	Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони.	
Орліп	капсули тверді по 120 мг № 30	Засоби з периферичним механізмом дії, що застосовуються для лікування ожиріння.	
Квертин	таблетки жувальні по 40 мг № 30 у блістерах в пачці	Ангіопротектори. Інші капіляростабілізуючі засоби.	
Гексавіт	драже № 50	Вітаміни. Полівітамінні комплекси без домішок.	
Венофер	розчин для В\В ін'єкцій, 20 мг/мл по 5 мл в ампулі № 5	Антианемічні засоби. Препарати заліза.	
Олікліномель N4-550e	емульсія для інфузій, по 300 мл 10% ліпідної емульсії, 600 мл 5,5% розчину амінокислот з електролітами та 600 мл 20% розчину глюкози з кальцієм у трикамерному	Розчини для внутрішньовенного введення. Розчини для парентерального харчування. Комбінації.	

	пластиковому пакеті об'ємом 1500 мл; по 4 пакети		
Мовипреп®	порошок для орального розчину, по 1 саше А і 1 саше В у пакеті, по 2 пакети в коробці	Осмотичні проносні засоби.	
Периочип	вкладки дентальні, по 2,5 мг № 20 (10x2) в блістерах	Засоби для застосування в стоматології. Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування у стоматології. Хлоргексидин.	

## Завдання 2.

До аптеки звернувся пацієнт з проханням поради лікарський засіб для симптоматичного лікування дитини 12 років від болю в горлі та підвищеної температури. Наведіть дії фармацевта відповідно до протоколів відпуску безрецептурних лікарських засобів.

### Список літератури

#### *Нормативно-законодавчі документи*

1. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) [Електронний ресурс] : Міжнародний документ від 01.01.2011. - Режим доступу: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897\\_009](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897_009)

2. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних

підрозділів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0509-19#n7>

3. Основи законодавства про охорону здоров'я [Електронний ресурс] : Закон України від 19.11.1992. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>

4. Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських посад, посад фармацевтів, посад фахівців з фармацевтичною освітою (асистентів фармацевтів), посад професіоналів у галузі охорони здоров'я, посад фахівців у галузі охорони здоров'я та посад професіоналів з вищою немедичною освітою у закладах охорони здоров'я [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 28.10.2002 № 385. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0892-02#Text>

5. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

6. Про затвердження протоколів фармацевта [Електронний ресурс] : Наказ № 7 від 05.01.2022 р. - Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0007282-22#Text>

### ***Основна***

7. Фармацевтична опіка [текст] : практичний посібник / І. Зупанець, В. Черних, С. Попов та ін. ; [за ред. І. Зупанця та В. Черниха]. – Київ: Фармацевт Практик, 2018. – 232 с.

### ***Додаткова***

8. Al-Quteimat O. M. Evidence-based pharmaceutical care: The next chapter in pharmacy practice / O. M. Al-Quteimat, A.M. Amer // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2016. – Vol. 24, Is. 4. – P. 447-451.

9. Nakhla N. Self-Care/Over-the-Counter Drugs/Minor Ailments in Pharmacy Practice / N. Nakhla: Ed. Zaheer-Ud-Din Babar // Encyclopedia of Pharmacy Practice



and Clinical Pharmacy. – Elsevier, 2019. – P. 395-417. DOI 10.1016/B978-0-12-812735-3.00721-4.

10. Zimenkovsky A. Chapter 5 - Pharmacy services and pharmacy practice research in Ukraine / A. Zimenkovsky, M. Sekh, Zaheer-Ud-Din Babar; Ed. Zaheer-Ud-Din Babar // Pharmacy Practice Research Case Studies. - Academic Press, 2021. – P. 85-109. DOI 10.1016/B978-0-12-819378-5.00010-6.

11. Гала Л.О. Поширення достовірної інформації про лікарські засоби – вимога належної аптечної практики / Л.О. Гала // Фармацевтичний часопис. - 2015. - № 3. – С. 57 – 62.

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

## **Тема 2. Належна практика зберігання лікарських засобів від виробництва до застосування**

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** покращити та систематизувати знання про основні положення належної практики зберігання лікарських засобів та процеси, що відбуваються при зберіганні фармацевтичної продукції.

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

### **Питання для самопідготовки**

1. Процеси, що відбуваються в ліках при зберіганні: загальні закономірності. Термін придатності ЛЗ.
2. Регламентація належного зберігання лікарських засобів в Україні. Вимоги ДФУ до зберігання лікарських засобів.
3. Основні положення належної практики зберігання.
4. Умови зберігання лікарської рослинної сировини.
5. Особливості зберігання біологічних препаратів (вакцин тощо).

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

*Процеси, що відбуваються в ліках при зберіганні: загальні закономірності. Термін придатності ЛЗ.*

Як відомо, належні умови зберігання ліків є важливим аспектом безпечного та ефективного лікування. Ефективність ліків погіршується через неправильні умови зберігання, зокрема неправильну температуру

Зберігання лікарських засобів має місце на усіх етапах життєвого циклу, тому вимоги належної практики зберігання мають особливе значення для фармацевтичної галузі.

Період очікуваного часу, протягом якого лікарський препарат відповідає затвердженій специфікації (що застосовується протягом терміну зберігання),

якщо він зберігається при умовах, що вказані на етикетці контейнеру, називається *терміном зберігання / терміном придатності*.

*Дата закінчення терміну придатності* – дата, що розміщена на етикетці контейнера лікарського препарату та зазначає час, до якого серія цього препарату, як очікується, буде відповідати затвердженій специфікації (специфікації, що використовується протягом терміну зберігання) при зберіганні у визначених умовах. Після цієї дати серія препарату не повинна застосовуватися (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Зазначення терміну придатності на упаковці [джерело: власна розробка; при створенні малюнка використано візуальний матеріал з <https://r-s.ub.ua/>]

Особливої уваги фахівця потребує питання використання лікарських засобів після розкриття пакування. Порушення пакування призводить до суттєвого збільшення впливу зовнішніх факторів і зменшення терміну придатності. Через відсутність достовірних відомостей щодо терміну придатності після розкриття пакування для більшості лікарських засобів, особливо генеричних, світова фармацевтична спільнота пропонує наступні терміни придатності після розкриття (табл. 2.1).

Термін придатності лікарських засобів, що виготовляються в аптеці, визначається положенням настанов «Вимоги до виготовлення нестерильних

лікарських засобів в умовах аптек» та «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек», чинним законодавством та дослідженнями стабільності, якщо такі проводились.

Таблиця 2.1

Загальноприйняті терміни придатності окремих лікарських форм після розкриття упаковки

Лікарська форма	Термін придатності	Причини /коментар
Тверді лікарські засоби (таблетки та капсули) у системі контрольованого дозування	8 тижнів з терміну видачі	Обмежені відомості щодо терміну придатності ЛЗ у системах контрольованого дозування
Крем або мазь у заводській тубі	3 міс.	Якщо зберігається відповідно до вказаних вимог, у закритій тубі, не піддається безпосередньому впливу навколишнього середовища
Крем або мазь у пакуваннях з дозатором-насосом або у гнучких дозуючих контейнерах	До закінчення терміну придатності, вказаного на пакуванні	Закритий контейнер, вміст не піддається впливу навколишнього середовища
Крем або мазь у баночці	1 міс.	Висока вірогідність контамінації вмісту
Пероральні рідини в оригінальному контейнері	6 міс., якщо інше не вказано виробником	Вплив зовнішнього середовища, особливо підчас відмірювання дози, може призвести до забруднення, контамінації тощо
Очні, вушні, назальні краплі або мазі	1 міс., якщо не вказано інше	Часто – рекомендація виробника
Інгалятори	Вказується виробником	Вміст контейнера не піддається впливу зовнішнього середовища

ЛЗ, зовнішній вигляд яких не відповідає опису або дозволяє зробити висновок про втрату придатності, не повинні бути використані.

При зберіганні ЛП вони піддаються змінам, що впливають на їх термін придатності (зберігання), властивості та фармакологічну активність, тобто – призводять до зміни якості (рис. 2.2).

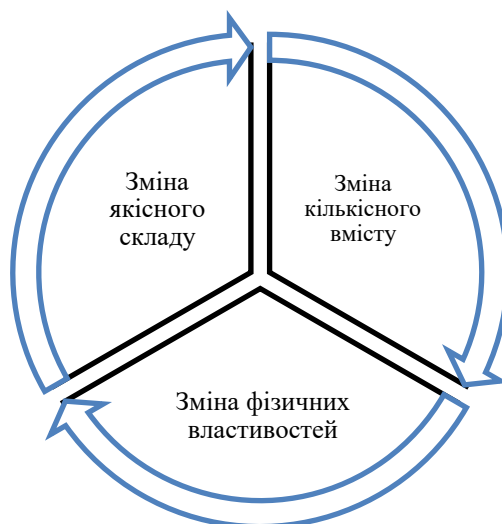


Рис. 2.2. Зміни, що відбуваються у лікарських засобах під час зберігання [джерело: власна розробка]

Найраціональніше умовно класифікувати процеси, що відбуваються у лікарських засобах при зберіганні, за їх природою: на фізичні, хімічні та біологічні (рис. 2.3), хоча усі зміни, що відбуваються з лікарським засобом, взаємопов'язані. Хімічні перетворення можуть бути причиною зміни фізичних властивостей, водночас як фізичні зміни стають причиною небажаних хімічних процесів. Біологічні ж процеси супроводжуються як хімічними, так і фізичними перетвореннями.

До **фізичних процесів**, що відбуваються у процесі зберігання, відносять укрупнення частинок дисперсної фази, розшаровування тощо. Наприклад, леткі сполуки, які входять до складу ліків, повільно випаровуються, через що змінюються фізичні властивості, якісний та/або кількісний склад препарату.

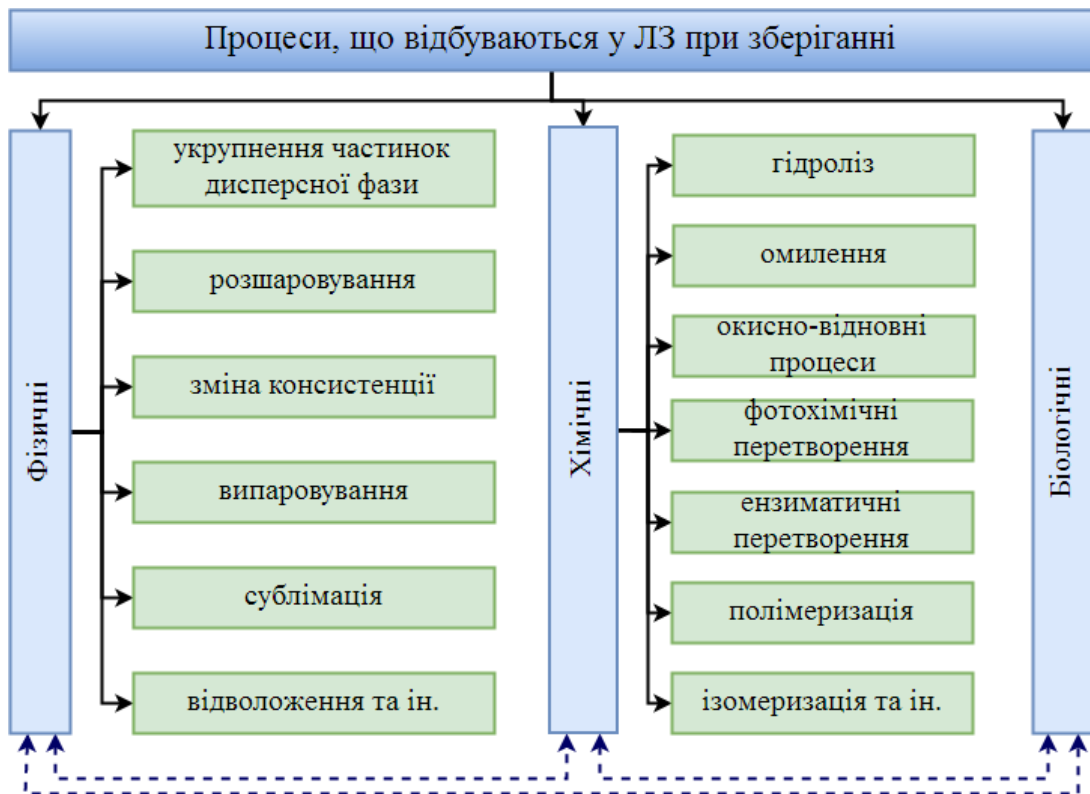


Рис. 2.3. Процеси, що відбуваються у ЛЗ при зберіганні [джерело: власна розробка]

**Хімічні процеси** призводять до зміни якісного складу та кількісного вмісту БАР внаслідок хімічних реакцій. Так, у лікарській рослинній сировині ензиматичні перетворення, інтенсивні при її відволоженні та нагріванні, призводять до зменшення концентрації діючих речовин.

**Біологічні процеси** зумовлюються життєдіяльністю мікроорганізмів і призводять до небажаних хімічних реакцій, зміни зовнішнього вигляду лікарської форми та втрати якості. Лікарські препарати забруднюються сапрофітами, які розповсюджені у зовнішньому середовищі та мають ферменти, здатні руйнувати складні речовини – глікозиди та алкалоїди, кислоти аскорбінову, глюкозу, вітаміни. Також, мікроорганізми можуть здійснювати власний негативний вплив на організм пацієнта.

Важливим аспектом збереження стабільності лікарського засобу є належний матеріал та форма пакування. Згідно вимог GSP, всі матеріали та лікарські засоби слід зберігати в контейнерах, що не чинять негативного впливу

на їх якість та забезпечують захист від зовнішніх факторів. Для виготовлення первинного пакування діже часто використовують скло різних марок. При тривалому контакті з водою або водними розчинами (особливо при нагріванні) скло виділяє з поверхні окремі складові частини (піддається вилужуванню). При цьому стає можливим випадіння вільних основ алкалоїдів з їхніх солей; осадження речовин із колоїдних розчинів у результаті зміни рН; осадження гідроксидів або оксидів металів з їх солей; гідроліз сполук, що мають складноефірну будову; оптична ізомеризація активних речовин зі зміною їх фізіологічної активності; окиснення речовин, чутливих до дії кисню в нейтральному або слабколужному середовищі; утворення осадів важкорозчинних кальцієвих та інших солей.

Хімічна стійкість скла та його склад повинні враховуватись при виборі первинного пакування, а також при оцінці впливу зовнішніх факторів.

### *Регламентация належного зберігання лікарських засобів в Україні. Вимоги ДФУ до зберігання лікарських засобів.*

Обов'язки провізора включають широкий спектр дій, що стосуються забезпечення та контролю належного зберігання лікарських засобів. У своїй діяльності провізор керується наступними нормативно-правовими документами, що регламентують зберігання фармацевтичної продукції:

- [Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. №123/96-ВР зі змінами та доповненнями;](#)
- [Закон України «Про сертифіковані товарні склади та прості і подвійні складські свідоцтва» від 23.12.2004 р. №2286-IV зі змінами та доповненнями;](#)
- [Наказ МОЗ України «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах» від 16.12.2003 р. №584 зі змінами та доповненнями;](#)
- [Наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі» від 29.09.2014 р. №677 зі змінами та доповненнями;](#)

• [Наказ МОЗ України «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів» від 24.04.2015 р. № 242;](#)

• [МОЗ України від 16.09.1993 р. № 44 «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення»](#) (має рекомендаційний характер),

• Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011, що затверджена Наказом МОЗ України від 03.10.2011 р. № 634.

• Державна фармакопея України 2.0 та ін.

У монографіях ДФУ 2.0 присутній розділ «зберігання», але він не носить характеру вичерпних вимог. Уповноважені органи можуть зазначити конкретні (обов'язкові) умови зберігання. Вимоги ДФУ 2.0 слугують методичними вказівками для організації умов зберігання ЛЗ та АФІ та для визначення умов зберігання при дослідженні стабільності.

Описані у Фармакопеї продукти слід зберігати таким чином, щоб запобігти їхньому забрудненню і, по можливості, розкладанню.

Загальні статті на лікарські форми визначають певні особливості їх зберігання (рис. 2.4). Для усіх ЛФ обов'язковим збереження належної мікробіологічної чистоти.

У ДФУ 2.0 у розділі «зберігання» використовується такі вказівки:

✓ «У повітронепроникному контейнері». Продукт має зберігатися у повітронепроникному контейнері. При розкритті контейнера у вологій атмосфері слід бути обережним, якщо необхідно, застосовувати осушувальні речовини, якщо їх прямий контакт із продуктом буде виключений.



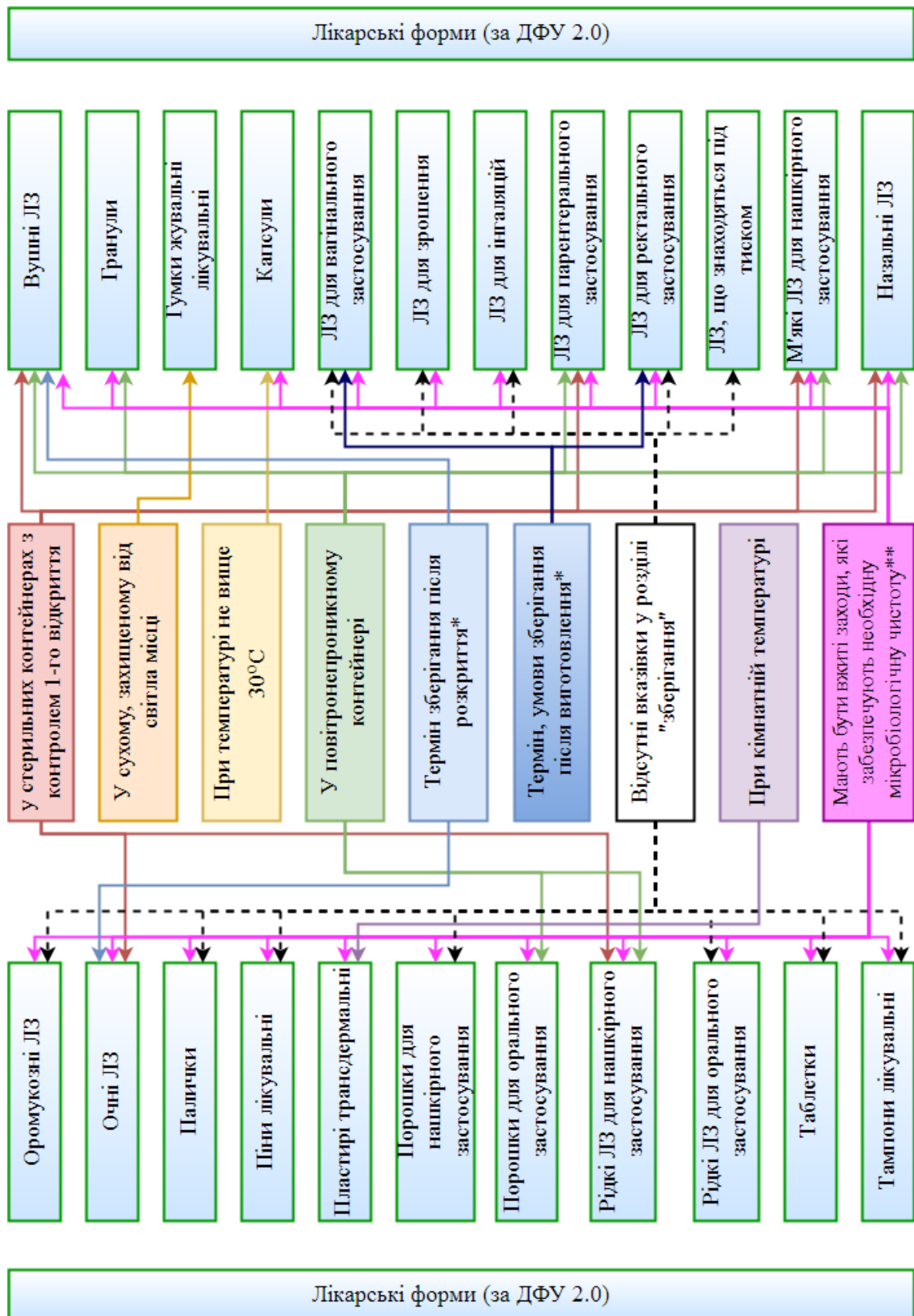


Рис. 2.4. Вказівки ДФУ 2.0 щодо умов зберігання лікарських форм (\* - вказано у підрозділі «маркування»; \*\* - вказано у підрозділі «виробництво») [джерело: власна розробка]

✓ «У захищеному від світла місці». Ця вимога забезпечуються виготовленням первинного або вторинного пакування із матеріалу, який достатньою мірою поглинає світло, здатне спричинити фотохімічне перетворення, або ЛР має зберігатися в місці, яке виключає можливість попадання такого світла.

Деякі загальні монографії на лікарські форми не містять розділу зберігання через залежність умов зберігання таких лікарських форм від їх складу та особливостей пакування. Наприклад, ЛЗ, що знаходяться під тиском, слід берегти від впливу світла, підвищеної температури, механічних пошкоджень. Але такі засоби можуть відрізнятися особливостями пакування та складом, які і зумовлюють особливості зберігання.

### ***Основні положення належної практики зберігання.***

***Належна практика зберігання лікарських засобів (GSP)*** – спеціальні заходи, призначені для організацій, задіяних у виробництві лікарських засобів, їх зберіганні, транспортуванні, дистрибуції та роздрібній торгівлі

Настанова [«Лікарські засоби. Належна практика зберігання»](#) (СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011, наказ МОЗ України від 03.10.2011 № 634) розроблена та впроваджена на підставі нормативного документа Всесвітньої організації охорони здоров'я «Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)» та документу ЄС CPMP/QWP/609/96/Rev 2 «Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products». Вона доповнює настанову [«Лікарські засоби. Належна виробнича практика»](#) та застосовується для організації належного зберігання лікарських засобів для людини при їх виробництві, оптовій та роздрібній реалізації, а також для аудиту, інспектування, сертифікації відповідних суб'єктів господарювання та ліцензування виробництва ЛЗ, їх оптової та роздрібною торгівлі.

Метою Настанови є опис заходів, які вважаються необхідними для зберігання та транспортування лікарських засобів. Ці правила повинні застосовуватися усіма суб'єктами господарювання, які беруть участь у обігу лікарського засобу: виробники лікарських засобів, імпортери, підрядники та оптові постачальники, аптечні заклади та лікарняні аптеки, - з урахуванням особливостей виду діяльності та вимог чинного законодавства.

Керівництво «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» призначене для усіх співробітників, діяльність яких має відношення до зберігання, транспортування та розповсюдження фармацевтичної продукції.

З цією настановою пов'язані настанови [«Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції»](#), [«Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності»](#); «Лікарські засоби. Належна виробнича практика (GMP)» та Державна Фармакопея України.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» регламентує аспекти, що стосуються зберігання лікарських засобів, персоналу, приміщень і обладнання, аспекти зберігання поверненого товару, зберігання під час відправки та транспортування, аспекти відкликання продукції та містить відповідні розділи (рис. 2.5).

На кожній ділянці зберігання повинна бути достатня кількість кваліфікованого персоналу, що пройшов відповідне навчання щодо належної практики зберігання, чинних регуляторних вимог, процедур та безпеки відповідно до закріплених обов'язків. Вказується на необхідність застосування персоналом захисного або робочого одягу відповідно до діяльності, що здійснюється. Зазвичай в умовах аптеки перевірку належного стану спеціального одягу та взуття відповідного персоналу, проведення та контроль відповідного навчання покладається на фармацевта.

Під **зберіганням** Настанова розуміє зберігання лікарських препаратів та матеріалів до моменту їх використання. Згідно вимог GSP, матеріали та продукція повинні зберігатися у належних приміщеннях, які відповідають усім вимогам Належної практики зберігання та чинного законодавства.

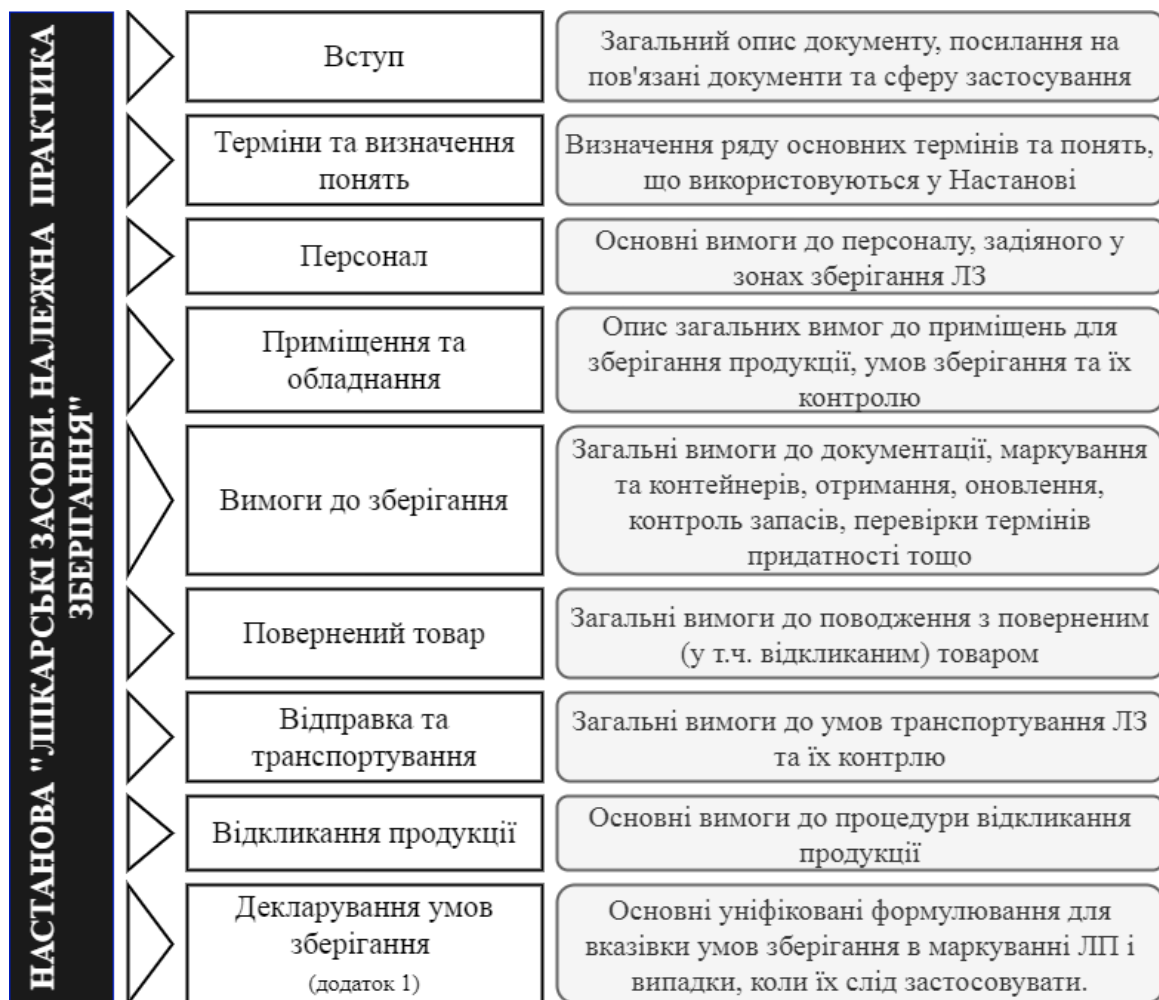


Рис. 2.5. Основні розділи настанови

Температурний режим, вологість та санітарні умови у приміщеннях для зберігання матеріалів та лікарських засобів повинні бути належним чином забезпечені та контролюватися зі встановленою періодичністю.

Матеріали та лікарські засоби не слід розміщувати на підлозі. Вони повинні розміщуватись на належній відстані для забезпечення можливості прибирання та інспектування.

Фармацевт в рамках своїх повноважень перевіряє якість приміщень аптечного закладу, їх санітарний стан, температуру та вологість. Проводить нагляд за правильністю оформлення штангласів з медикаментами та їх поповненням. Перевіряє термін придатності та умови зберігання лікарських

засобів аптечного виробництва, концентратів, напівфабрикатів, внутрішньоаптечної заготовки, дезінфікуючих розчинів та продукції in bulk.

Лікарські засоби та матеріали, які є відбракованими, поверненими, відкликаними або такими, термін придатності яких минув, слід зберігати у належним чином обладнаній карантинній зоні таким чином, щоб запобігти їх використанню.

Фармацевт згідно з чинним законодавством в межах своєї повноважень та за результатами проведеного контролю вилучає субстандартні ЛЗ аптечного виробництва, концентрати, напівфабрикати, знищує їх та оформлює відповідну документацію.

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

Поводитись з матеріалами та лікарськими засобами слід таким чином, щоб запобігти їх контамінації, переплутуванню та перехресній контамінації.

Матеріали та лікарські засоби слід зберігати в умовах, які забезпечують підтримання їх якості. Необхідно дотримуватись правила «першим отриманий / першим відпущений».

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

Умови зберігання лікарських засобів та матеріалів мають відповідати зазначеній у маркуванні інформації, яка базується на результатах випробувань стабільності та враховує температуру зберігання і відносну вологість повітря. При зберіганні лікарські засоби повинні бути захищені від впливу сторонніх запахів та інших забруднень, а також інтенсивного освітлення. Приміщення для зберігання мають бути сухими та добре вентильованими. Для лікарських засобів,

які слід зберігати у спеціальних умовах, мають бути відповідні інструкції зі зберігання.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» регламентує також вимоги до документації, що супроводжує процес зберігання.

Зберігання лікарських засобів в аптеках здійснюється за такими правилами:

1. У відповідності до токсикологічних груп:

- наркотичні, психотропні ЛЗ і прекурсори списку № 1;
- отруйні препарати;
- сильнодіючі ліки;
- лікарські засоби загального списку.

2. У відповідності до фармакологічних груп.

3. У залежності від способу застосування (внутрішнє і зовнішнє).

4. Лікарські засоби в масі «ангро» або «балк-формі» у відповідності до агрегатного стану (рідкі, сипучі, газоподібні тощо).

5. У залежності від фізико-хімічних властивостей препаратів і впливу різних факторів зовнішнього середовища.

6. З урахуванням встановлених термінів зберігання для лікарських засобів з обмеженим терміном придатності.

7. З урахуванням характеру різних лікарських форм.

Для усіх дій у зонах зберігання повинні бути наявні письмові інструкції та протоколи для документування, у яких фіксуються методики зберігання, рух матеріалів та ЛЗ тощо.

Для кожного матеріалу та ЛЗ повинна бути наявна достатня інформація щодо рекомендованих умов зберігання та застережень, яких слід дотримуватися, а також дати повторних випробувань.

Всі матеріали та лікарські засоби зберігаються у контейнерах, що не чинять негативного впливу на якість лікарського засобу (матеріалу) та забезпечують належний захист від зовнішніх факторів. Контейнери повинні бути чітко марковані відповідно до чинного законодавства.

Усі запаси повинні періодично контролюватися на наявність застарілих матеріалів та ЛЗ. Лікарські засоби, термін придатності яких закінчився, не можна ні продавати, ні постачати, ні використовувати. Вони повинні зберігатися окремо від інших ЛЗ.

Повернені товари слід зберігати у карантинній зоні.

Матеріали і лікарські засоби слід транспортувати таким чином, щоб не порушувати їх цілісність, а також щоб:

- не була втрачена можливість ідентифікації;
- не були контаміновані іншими речовинами і самі не контамінували їх;
- вжиті відповідні засоби для запобігання ушкодженням і крадіжкам;
- зберігалися у належних умовах і не зазнали надмірного впливу високої або низької температури, світло, волога тощо.

При транспортуванні слід дотримуватись визначених умов зберігання. ЛЗ які потребують зберігання в умовах контрольованої температури, слід транспортувати в таких же умовах з використанням відповідним чином пристосованих технічних засобів.

Умови зберігання лікарських препаратів засновуються на оцінці досліджень стабільності, що проводяться відносно готового препарат. Докладні відомості про умови, що рекомендуються для таких досліджень стабільності, наведені в Настанові 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності».

Умови зберігання лікарських засобів та АФІ мають бути такими, щоб споживач міг їх дотримуватись

При маркуванні лікарських препаратів, що присутні на ринку України, застосовуються точні формулювання:

- «Зберігати при температурі нижче 25°C» або «Зберігати при температурі нижче 30°C»;
- «Зберігати в холодильнику» або «Зберігати і транспортувати охолодженим»;

- «Зберігати в морозильній камері» або «Зберігати і транспортувати в морозильній камері»;
- додаткові:
  - «Не охолоджувати»;
  - «Не заморожувати».

Інші зазначення в маркуванні допускаються тільки в тих випадках, якщо цього не можна уникнути, а також, якщо документально підтверджено, що наведені вище основні умови зберігання є невідповідними. Альтернативна пропозиція має бути підтверджена відповідними даними. Умови зберігання мають бути досяжними на практиці.

Деякі лікарські засоби, не зважаючи на те, що зберігаються у підходящому контейнері, вимагають особливих вказівок на упаковці для забезпечення збереження якості під час зберігання (рис. 2.6).



Рис. 2.6. Спеціальні зазначення відносно зберігання.

Якщо потрібне додаткове попередження, наприклад, «Зберігати в оригінальній упаковці», то в короткій характеристиці препарату і інструкції для медичного застосування зазначення «Для цього препарату не потрібні будь-які спеціальні умови зберігання» слід замінити на формулювання «Для цього лікарського препарату не потрібні будь-які спеціальні температурні умови зберігання».



### *Умови зберігання лікарської рослинної сировини*

До лікарської рослинної сировини відносять частини лікарських рослин, свіжі соки, продукти первинної переробки лікарських рослин (камеді, жирні та ефірні олії, смоли) та сухі порошки рослин, які можуть піддаватись обробці (сушіння, обробка парою, виморожування, змішування з іншими речовинами).

У зв'язку з непростим хімічним складом рослинної сировини, виробництво та, особливо, зберігання лікарських засобів рослинного походження вимагає забезпечення певних умов.

Згідно з вимог GMP, рослинні субстанції (рослинну сировину) слід зберігати в таких умовах:

1. Зона зберігання ЛРС має бути обладнана таким чином, щоб забезпечити захист від проникнення комах або тварин (гризунів).
2. Мають бути вжиті заходи, щоб унеможливити поширення будь-яких тварин та мікроорганізмів, які потрапили разом з ЛРС.
3. Мають бути вжиті заходи щодо запобігання фрагментації та росту плісняви, а також перехресній контамінації.
4. Має бути окремо виділена карантинна зона для ЛРС, що надходить.
5. Зона зберігання має бути добре вентилявана; контейнери мають бути розміщені таким чином, щоб забезпечити вільну циркуляцію повітря.
6. Особливу увагу слід приділяти чистоті й належному обслуговуванню зон зберігання, особливо там, де утворюється пил.
7. Для зберігання ЛРС та рослинних препаратів можуть бути потрібні особливі умови щодо вологості, температури і захисту від світла, які необхідно забезпечувати та контролювати.

Також для визначення умов зберігання ЛРС можна спиратися на наказ МОЗ України від 16.03.1993 р. № 44, що має рекомендаційний характер. Він регламентує, що ЛРС та препарати рослинного походження відносяться до лікарських засобів, як потребують захисту від звітрювання (що містить ефірні олії), світла, вологи та вимагає таких умов зберігання:

1. Сухе, добре вентиляване приміщення.

2. Чиста суха, без сторонніх запахів та однорідна для кожної партії тара (скляна, металева, ящики з кришкою, паки, мішки паперові або тканинні, ящики; пачки картонні, пакети поліетиленові, паперові та ін.).
3. Оптимальні умови для зберігання лікарської рослинної сировини температура (18-20°C), вологість повітря – (30-40 %). Деякі джерела вказують, що ЛРС слід зберігати при 10-12°C.
4. У складських приміщеннях ЛРС повинна зберігатися на стелажах, які встановлюються на відстані не менше 15 см від підлоги. Оптимальні умови для штабелювання не більше 2,5 м – для ягід, насіння, бруньок, не більше 4 м – для листя, квіток, трав, більше 4 м – для інших видів сировини. Штабель повинен бути розміщений від стін на віддалі не менше 25 см, проміжки між штабелями не менше 80 см. На кожному штабелі повинна бути етикетка розміром (20x10) см з вказівкою назви сировини, підприємства-відправника, року і місяця заготівлі, номера партії, дати надходження для рослин, що містять серцеві глікозиди, дані про біологічну активність.
5. Лікарську рослинну сировину, яка містить ефірні олії, зберігають ізольовано в добре запакованій тарі.
6. Деякі гігроскопічні трави, листя та плоди необхідно зберігати в скляній або металевій тарі герметично закупореній і, при необхідності, залитій парафіном (наприклад, листя наперстянки та інші).
7. При зберіганні лікарської рослинної сировини, що вміщує поживні речовини, для запобігання псуванню її амбарними шкідниками, рекомендується розташовувати в місцях зберігання флакон з хлороформом, в корок якого встромлено трубочку для звітрювання парів хлороформу. Хлороформ додають у міру його звітрювання.
8. Готові лікарські рослинні збори зберігають в аптеках та на аптечних складах (базах), дотримуючись загальних правил.
9. Особливу увагу при зберіганні слід приділяти лікарській рослинній сировині, яка містить серцеві глікозиди.

10. Отруйну та сильнодіючу ЛРС зберігають в окремому приміщенні або в окремій шафі під замком.

11. Трава, корені, кореневища, насіння, плоди, які втратили нормальне забарвлення, запах та необхідну кількість діючих речовин, а також уражені пліснявою, попсовані амбарними шкідниками в залежності від рівня ураження або бракують, або використовують після переробки.

12. Також слід пам'ятати, що ЛРС відноситься до легкогорючих речовин і потребує відповідних засобів при зберіганні.

Приміщення для зберігання ЛРС можуть бути тимчасовими (навіси, горища та ін.) та постійними (спеціально обладнані складські приміщення). Склад зазвичай має приймальне відділення, де відбуваються процедури, що пов'язані з прийманням ЛРС, а також відбір проб для аналізу; карантинну зону (зону тимчасового зберігання сировини, що заражена шкідниками); приміщення для тимчасового зберігання та переробки нестандартної сировини; приміщення для окремого зберігання ЛРС різних груп.

Умови зберігання ЛРС мають забезпечувати зберігання сировини за зовнішніми ознаками та вмістом БАР протягом усього терміну придатності. Основними чинниками, що впливають на ЛРС є зовнішні (гігієнічні, кліматичні) та внутрішні (фізико-хімічні, біологічні).

Вологість – дуже важливий фактор при зберіганні лікарської рослинної сировини. Зазвичай для збереження якості ЛРС слід обмежувати вміст вологи у сировині 12-15%, вищий вміст вологи сприяє її псуванню. Важливою також є вологість повітря приміщень для зберігання. Майже вся ЛРС є в тій чи іншій мірі гігроскопічною, тому підвищена вологість повітря призводить до підвищеної вологості сировини, а це, в свою чергу, до саморозігрівання, пліснявіння, гниття та пришвидшення ферментативних процесів у ЛРС.

Особливих умов при зберіганні вимагають жирні та ефірні олії, отримані з рослинної сировини. Також особливих умов зберігання потребує масло какао – при температурі вище за 10°C воно піддається перетворенням, утворюючи

склоподібну модифікацію, яка має значно нижчу температуру плавлення (24-26°C замість 30-36°C).

*Ефірні олії* широко використовуються як активні фармацевтичні інгредієнти, у ароматерапії, а також для надання лікарським засобам приємного запаху. Фітопрепарати та лікарська рослинна сировина, що містить ефірні олії, потребує зберігання у ізольованому приміщенні (шафі) та у добре закупореній тарі. Слід пам'ятати, що вивітрювання ефірних олії прискорюється при нагріванні.

### *Особливості зберігання біологічних препаратів (вакцин тощо)*

Сьогодні фармацевтичні працівники все частіше стикаються з необхідністю організації належного зберігання лікарських засобів біологічного походження, у першу чергу вакцин, в умовах аптеки та ЛПЗ. Крім того, відповідно до Наказу МОЗ України від 17.02.2023 р. № 319 до Положення про організацію і проведення профілактичних щеплень вносяться зміни, які дозволяють фармацевтичним працівникам, у тому числі фармацевту та клінічному фармацевту, які пройшли відповідне щорічне навчання з питань вакцинації та володіють правилами організації і технікою проведення щеплень, а також навичками надання домедичної допомоги при невідкладних станах, брати участь у проведенні вакцинації. Тому знання щодо особливостей реалізації, застосування та зберігання вакцин стають нагальною потребою кожного фармацевтичного працівника.

Відповідно до сучасних уявлень, *біологічний лікарський препарат* – це препарат, діюча речовина якого є біологічною речовиною. Біологічною речовиною є речовина, що виробляється біологічним джерелом або екстрагується з нього. Для її характеристики та визначення якості необхідна комбінація фізико-хімічних і біологічних випробувань, а також оцінка технологічного процесу та його контролю.

Біологічними лікарськими препаратами вважають: імунологічні лікарські препарати (вакцини, токсини, сироватки, препарати алергенів) і ЛП, отримані з

донорської крові та плазми (ЛП на основі компонентів крові, виготовлені промисловим способом на державних або приватних підприємствах, зокрема, є альбумін, фактори згортання крові та імуноглобуліни людського походження); лікарські препарати, що отримані за допомогою одного з наступних біотехнологічних процесів:

- 1) технологія рекомбінантної ДНК,
- 2) контрольована експресія генів, що кодують біологічно активні білки у прокариотів та еукаріотів, у тому числі трансформовані клітини ссавців,
- 3) методи гібридоми та моноклональних антитіл; лікарські засоби передової терапії.

Засоби біологічного походження є дуже чутливими до впливу температурних та інших факторів. Недотримання умов зберігання та транспортування може призвести не лише до зниження лікувально-профілактичних властивостей вакцин та анатоксинів, а й до виникнення непередбачених побічних та неспецифічних проявів. За статистикою, близько 13,5% охолоджених препаратів піддаються випадковому заморожуванню під час зберігання (або зберігання та транспортування), а загалом порушення холодового ланцюга відмічалися у більш ніж половині випадків у різних дослідженнях.

Зберігання препаратів за умови підвищеної температури призводить до зменшення вмісту життєздатних мікробних клітин у живих бактеріальних та вірусних вакцинах.

Велика кількість нових міжнародних та національних рекомендацій спрямовані на те, щоб звести до мінімуму вплив зниженої температури на охолоджені вакцини. Заморожування сорбованих препаратів призводить до десорбції антигенів, що викликає значне зниження їх імуногенності, порушення фізико-хімічної структури білків, падіння активності діючої речовини. Деякі вакцини після випадкового заморожування демонструють відповідні фізичні зміни, що є свідченням їх непридатності. У той же час, для ряду вакцин відсутні

характерні візуальні ознаки впливу небажаного охолодження або заморожування.

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

Зберігання пероральної вакцини для профілактики поліомієліту рекомендується відповідно до інструкції про її застосування в замороженому стані при температурі від -15 до -25°С. При зберіганні та транспортуванні вакцини в температурному режимі від +2 до +8 °С термін придатності зазначеної вакцини 6 місяців.

Відповідно до відомостей ВООЗ (WHO/EPI/LHIS/98.02) при заморожуванні руйнуються такі вакцини, як АКДС, АДС, АДС-М, АС, вакцина проти гепатиту В. Згідно з чинним законодавством України, категорично не допускається заморожування адсорбованих вакцин, вакцини проти гепатиту В, розчинників для ліофілізованих вакцин. На сьогодні є відомості, що при заморожуванні не руйнуються такі вакцини, як БЦЖ, ОПВ, корева та паротитна вакцини.

Вакцини повинні зберігатись у захищеному від світла місці. Освітлення, особливо прямими сонячними променями, може сприяти інтенсифікації хімічних процесів у ЛФ, призвести до нагрівання і втрати якості. До вакцин, чутливих до світла, відносяться: БЦЖ, вакцина проти кору, вакцина проти кору та краснухи, вакцина проти кору, краснухи, паротиту (КПК). Ці вакцини розливають у затемнені флакони, які захищають від впливу світла, але рекомендовано за можливості зберігати їх також у вторинній упаковці і захищеному від світла місці – це покращить захист.

Ліофілізовані вакцини повинні використовуватися разом з розчинником одного виробника. Важливо пам'ятати, що більшість ліофілізованих вакцин швидко втрачають свою якість після розведення (є нестабільними).

Особливу увагу слід звертати на багатодозові флакони. Багатодозові флакони без консерванту (і ліофілізовані, і рідкі вакцини), повинні зберігатися при температурі +2 °С - +8 °С під час вакцинальної сесії (імунізації) або протягом

6 годин після розведення та відразу після цього бути утилізовані, якщо інструкція виробника не передбачає інше.

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

Під «холодовим ланцюгом» розуміють безперервно функціонуючу систему, що забезпечує оптимальний температурний режим, зберігання і транспортування на всіх етапах переміщення вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного від підприємства-виробника до споживача. Конкретні умови холодового ланцюга визначаються інструкцією виробника, у якій наводяться на основі випробувань стабільності.

Система холодового ланцюга має 4 рівні (рис. 2.7).

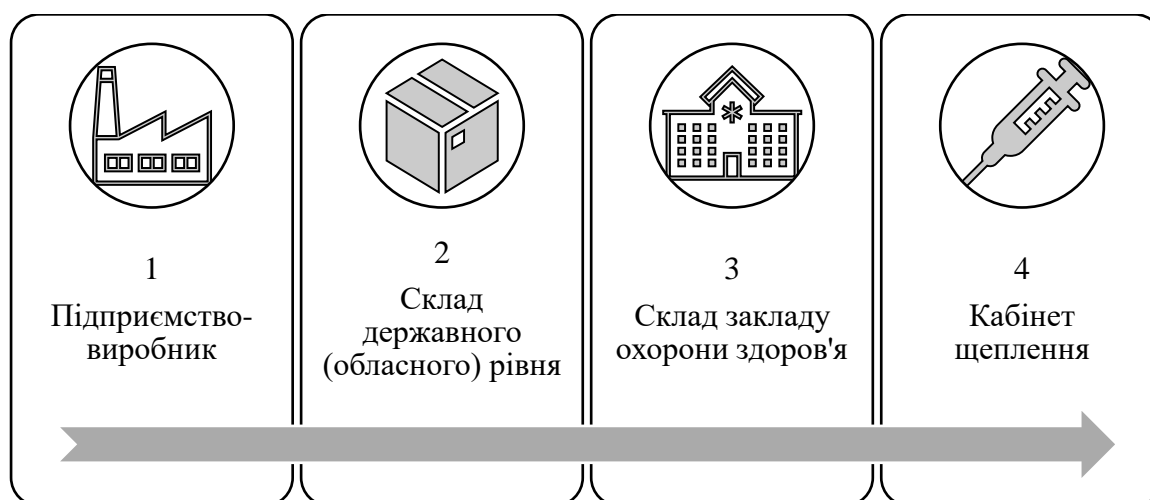


Рис. 2.7 Система холодового ланцюга [джерело: власна розробка; при створенні зображення використовувалися піктограми, доступні у MS Office 365]

Основними складовими «холодового ланцюга» є спеціально підготований персонал, холодильне обладнання та транспортні засоби, що забезпечують належні умови для зберігання та транспортування вакцин, анатоксинів, алергену

туберкульозного, а також контроль за дотриманням необхідного температурного режиму на всіх його етапах.

На всіх рівнях «холодового ланцюга» обов'язково проводиться реєстрація в журналах обліку отримання, умов зберігання і подальшого переміщення вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного споживачу з обов'язковою реєстрацією вакцини, анатоксину та алергену туберкульозного за торговельною назвою, кількістю доз, номером серії, терміном придатності, дат отримання, умов зберігання та транспортування, показів карток-індикаторів, індикаторів заморожування та показників реєструючих приладів (терморегістратори, термотестери) із зазначенням прізвища відповідальної особи.

У системі «холодового ланцюга» використовують таке обладнання: холодильні кімнати (камери), морозильні камери, морозильники, холодильники, термоконтейнери, медичні сумки-холодильники, холодоелементи, термоіндикатори (рис. 2.8), терморегістратори, термометри, термографи та термотестери.

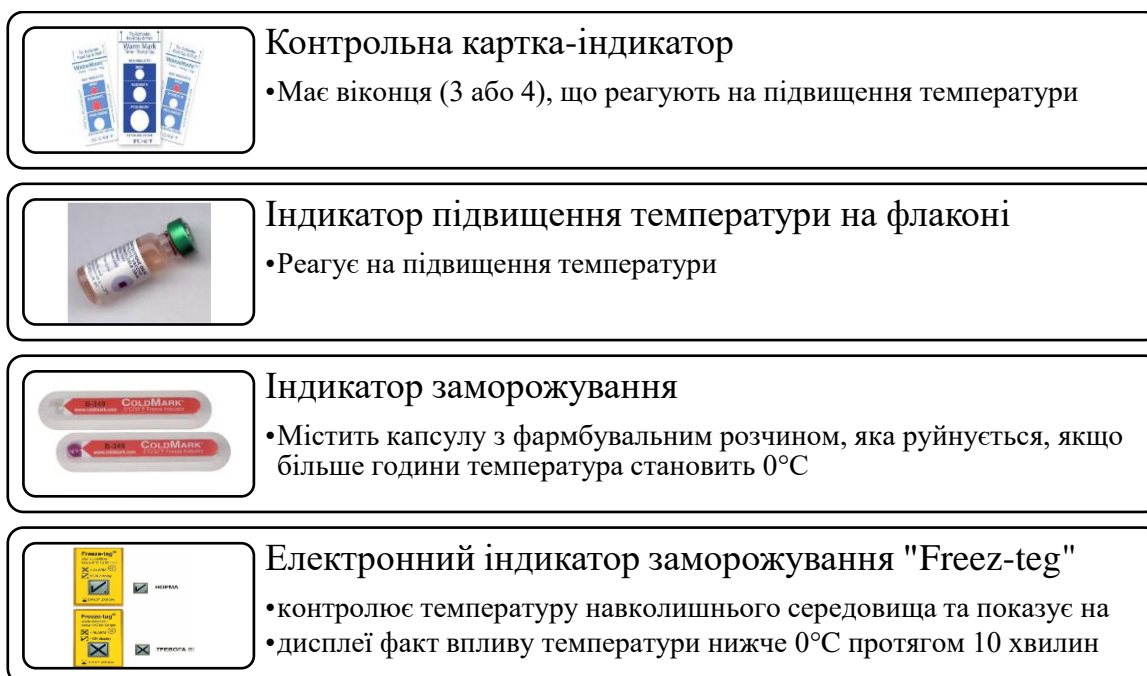


Рис. 2.8. Термоіндикатори [джерело: власна розробка; при створенні використані зображення з джерела 11]



Загалом Порядок забезпечення належних умов зберігання, транспортування, приймання та обліку вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного в Україні висуває наступні *вимоги до зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного*:

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

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

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

3. Загальний об'єм холодильного обладнання 1-го рівня системи «холодового ланцюга» залежить від кількості вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного. Вакцини, анатоксини та алерген туберкульозний зберігають згідно з інструкціями про їх застосування в холодильних або морозильних камерах. Пакування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного в термоконтейнери для транспортування здійснюють у холодильних кімнатах (камерах).

4. Холодильне обладнання, призначене для зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, повинно використовуватися тільки за призначенням. Сумісне зберігання вакцин, анатоксинів та алергену

туберкульозного з іншими лікарськими засобами та сторонніми матеріалами, а також зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного у дверях холодильників є недопустимим.

5. Для наступних рівнів «холодового ланцюга» (2-4-й рівні системи «холодового ланцюга») загальний об'єм холодильного обладнання повинен забезпечувати належне зберігання всієї кількості вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного, що перебувають на даному рівні. Розрахунок об'єму зберігання проводять за показниками співвідношення геометрії упаковки препарату (об'єм упаковки в см<sup>3</sup>) до загального об'єму холодильного обладнання.

Варто зауважити, що за рекомендаціями ВООЗ, *нечутливі до замороження* вакцини (ОПВ, БЦЖ, КПК, КК, вакцина від кору) необхідно розміщувати на верхній полиці вертикального холодильника або у нижній корзині горизонтального холодильника. *Чутливі до замороження* вакцини (АКДП, АДП, АДП-М, ГепВ, Ніб, п'ятивалентна АКДП-ГепВ-Ніб та інші вакцини) – на середніх полицях (другій або третій) або у верхній корзині спеціальної морозильної камери горизонтального холодильника.

6. На всіх рівнях «холодового ланцюга» повинен бути затверджений керівником закладу план екстрених заходів на випадок виникнення аварійних ситуацій порушення «холодового ланцюга».

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

1. Транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного повинно здійснюватися у термоконтейнерах разом з відповідними картками-індикаторами, індикаторами заморожування та термотестерами рефрижераторним транспортом при температурі від +2 до +8 °С.

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

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

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

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

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

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

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

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

9. Транспортування вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного до лікувально-профілактичних закладів (3-й та 4-й рівні системи «холодового ланцюга») здійснюється в термоконтейнерах. Зберігання вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного у ЛПЗ є аналогічним зберіганню вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного на 1-му та 2-му рівнях.

При отриманні вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного у місці призначення їх необхідно терміново помістити до холодильного обладнання. При цьому отримувачем обов'язково повинні перевірятися показники карток-індикаторів, індикаторів заморожування та термотестерів (рис. 2.9). На цьому етапі за якість та кількість вакцин, анатоксинів та алергену туберкульозного є відповідальним отримувач.

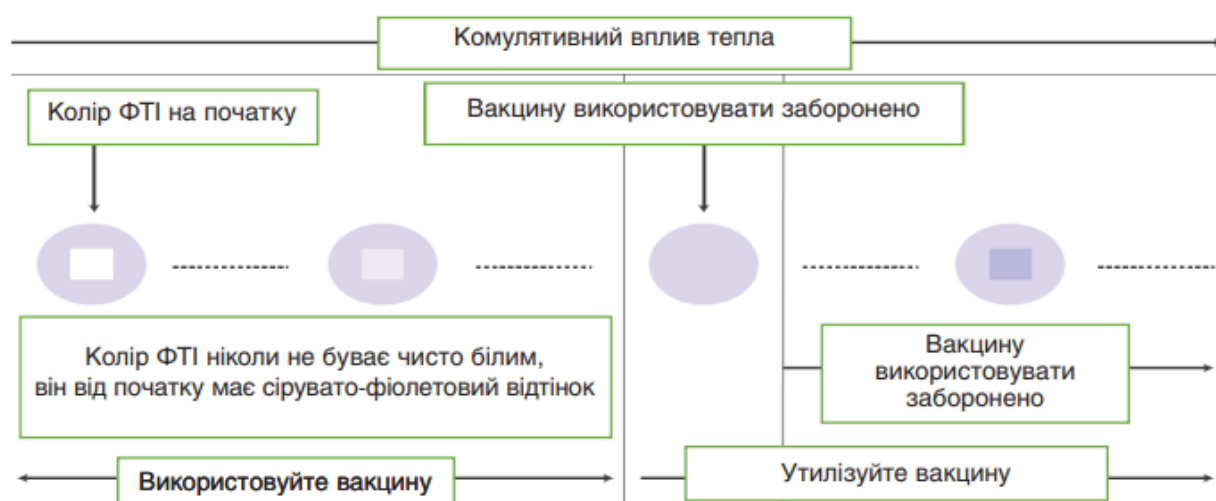


Рис. 2.9. Приклади можливого стану термоіндикатору з одним віконцем [джерело: 18]

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

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

**Завдання 1.** Визначить температурний режим зберігання нижченаведених препаратів. Приклад виконання завдання наведений у першому рядку таблиці.




Найменування, форма випуску	Виробник	Температура зберігання, °С
АКТЕМРА концентрат для розчину для інфузій (20 мг/мл), у флаконі з безб. нейтр. скла типу I, закуп. пробкою з бутилкаучуку № 1	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія	від 2 до 8
ГЕПАРИН-БІОЛІК розчин для ін'єкцій, 5000 МО/мл по 1 мл в ампулах № 5	ПАТ «ФАРМСТАНДАРТ-БІОЛІК», Україна	
ГЛОД-ВІШФА настойка по 100 мл у флаконах	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна	
ЗАРСІО® розчин для ін'єкцій, 30 млн ОД/0,5 мл по 0,5 мл розчину в попередньо заповненому шприці; по 5 блістерних упаковок в картонній коробці	Сандоз ГмбХ, Австрія	
ДАЛАЦИН супозиторії вагінальні по 100 мг, по 3 супозиторії у стрипі; по 1 стрипу з 1 аплікатором у картонній коробці	Пфайзер Інк., США	
ЕНТЕРОЖЕРМІНА® порошок для суспензії оральної, № 10: по 2 г у саше; по 10 саше в картонній коробці	Санофі С.п.А., Італія	
ІНТРАЛІПІД 20% емульсія для інфузій по 100 мл у флаконах № 1	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія	
ПРЕДНІЗОЛОН-ДАРНИЦЯ розчин для ін'єкцій по 1 мл (30 мг/мл) № 3	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	

АНАЛЬДИМ супозиторії ректальні по 100 мг/10 мг, по 5 супозиторіїв у стрипі; по 2 стрипи в пачці з картону	ПАТ "Монфарм", Україна	
БІФІДОБАКТЕРИН ЕНЗИФАРМ капсули № 30	Ензифарм ФК, Україні	
СУБАЛІН-ФОРТЕ капсули блистер, № 10	Stada, Німеччина	

**Завдання 2.** Фармацевт ЛПЗ здійснює приймання імунобіологічних лікарських засобів: вакцин та анатоксину туберкульозного. Пакування вакцин не має зовнішніх ознак пошкоджень. Вакцини не мають ознак втрати якості, які помітні при візуальному огляді (зміна кольору, консистенції, поява осаду, помутніння тощо). Базуючись на інформації про термін придатності та стан флаконного індикатора, зробіть висновок про якість вакцин.

Приклад виконання завдання наведений у першому рядку таблиці.

Вакцина	Термін придатності	Стан флаконного індикатора	Висновок
АДСОРБОВАНА ВАКЦИНА ДТ / ADSORBED DT VACCINE суспензія для ін'єкцій по 10 доз (1 доза 0.5 мл) по 5 мл у флаконах № 10	01.01.2026		Термін придатності не минув. Холодовий ланцюг не порушений. Вакцина придатна до використання.
ЕУВАКС В ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕПАТИТУ В, РЕКОМБІНАНТНА РІДКА суспензія для ін'єкцій, 10 мкг/дозу по 0,5 мл (1 доза) у флаконі; по 1 флаконі у картонній пачці	01.01.2024		
ЕУВАКС В ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕПАТИТУ В,	01.01.2024		

РЕКОМБІНАНТНА РІДКА суспензія для ін'єкцій, 10 мкг/дозу по 0,5 мл (1 доза) у флакони; по 1 флакону у картонній пачці			
ПОЛІО САБІН™ ДВОВАЛЕНТНА ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПОЛІОМІЄЛІТУ ТИПІВ 1 ТА 3 (ЖИВА, АТЕНУЙОВАНА) суспензія оральна по 10 доз (1 мл) у флаконах № 100	01.02.2025 (при зберіганні при -20°C); 01.08.2023 (при температурі від +2 °C до +8 °C)		
ПЕНТАБІО (КОМБІНОВАНА ТА АДСОРБОВАНА ВАКЦИНА ДПК-ГЕПВ- ХІБ) / PENTAVIO (DTP- НВ-НІВ VACCINE COMBINED AND ADSORBED) суспензія для ін'єкцій по 5 доз (1 доза - 0,5 мл) по 2,5 мл у флаконах № 10	01.01.2025		
ІНФЛУЕНЗА ВАКСІН суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (одна доза) у флаконах з ампульного скла № 10 в картонній коробці	01.01.2023		

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи*

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

2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во

«Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1092 с.

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

4. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0509-19>

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

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

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

8. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.93 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0044282-93?lang=ru>

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



### *Основна*

10. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних.; за ред. О. І. Тихонова. – 5-те вид. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

### *Додаткова*

11. «Забезпечення ефективності вакцинації. Система «холодового ланцюга» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://www.phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Holodovoyi\\_lantsiug\\_%2B2...%2B8C.pdf](https://www.phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Holodovoyi_lantsiug_%2B2...%2B8C.pdf)

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

13. Kumar N. Temperature excursion management: A novel approach of quality system in pharmaceutical industry / N. Kumar, A. Jha // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2017. – Vol. 25, Is. 2. – P. 176-183.

14. Prevalence and risk factors of inadequate medicine home storage: a community-based study [Електронний ресурс]/ R. R. Martins, A. D. Farias, Y. M. da Costa Oliveira, R. dos Santos Diniz, A. G. Oliveira // Revista de Saude Publica. – 2017. – Vol. 51. – Режим доступу: <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2017051000053>

15. Shearer G. L. Taking a Closer Look at Parenteral Contaminants. Visual inspection of parenteral vials is the first step in a root cause investigation / G. L. Shearer // Pharmaceutical Technology. – 2016. – Vol. 40, Is. 10. – P. 34-38.

16. Shearer G. L. Taking a Closer Look at Parenteral Contaminants. Visual inspection of parenteral vials is the first step in a root cause investigation / G. L. Shearer // Pharmaceutical Technology. – 2016. – Vol. 40, Is. 10. – P. 34-38.

17. Коротко про вакцини: Зберігання вакцин [Електронний ресурс] / Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. – Режим доступу: [https://bit.ly/pro\\_vaccines\\_DLZ](https://bit.ly/pro_vaccines_DLZ)

18. Моніторинг впливу високих температур – флаконний термоіндикатор (ФТ) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Cold\\_A3%20FINAL%20to%20print%2005.05.2020.pdf](https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Cold_A3%20FINAL%20to%20print%2005.05.2020.pdf)

19. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. - Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с.

20. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фар мац. ф-тів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, і. В. Сайко [та ін.]– 2-е вид., перероб і доп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – ч. 2. – С. 185-187.

### **Тема 3. Сучасні підходи до створення вікових ліків. Проведення консультиування вразливих груп населення**

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** систематизувати та закріпити знання про підходи до розробки ліків, пов'язані з віковими біологічними, фармакокінетичними та фармакодинамічними особливостями у пацієнтів вразливих груп (діти, особи похилого та старечого віку). Ознайомитись з сучасними підходами до проведення якісного консультиування при застосуванні ліків у педіатричних та геріатричних пацієнтів.

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

#### **Питання для контролю знань**

1. Сучасні підходи до розробки педіатричних ліків.
2. Біологічні особливості дитячого організму та його реакції на введення ліків.
3. Особливості застосування допоміжних речовин при створенні педіатричних ліків.
4. Консультиування педіатричних хворих. Особливості дозування ліків у дитячій практиці.
5. Біофармацевтичні аспекти створення геріатричних ліків.
6. Особливості дії ліків у осіб похилого віку. Проведення консультиування геріатричних хворих.

#### **Інформаційний матеріал**

##### ***Сучасні підходи до розробки педіатричних ліків.***

На сучасному фармацевтичному ринку лише невелика кількість лікарських засобів існує у спеціально розроблених для дітей лікарських формах. Відкриття новітніх ліків за останні десятиліття дозволили покращити терапію великої кількості захворювань. Однак, це не стосується дитячих ліків, оскільки більшість

нових ліків було відкрито та розроблено для дорослого населення. Це пов'язано з введенням наприкінці 20 століття нових вимог до проведення клінічних випробувань для застосування лікарських засобів для дітей, які більшість фармацевтичних компаній не проводить. Результатом цього стала парадоксальна ситуація, коли відкривається величезна кількість ефективних ліків, які не можна застосовувати для лікування маленьких пацієнтів, що, в свою чергу, призвело до призначення деяких препаратів для педіатричного населення, незважаючи на відсутність педіатричного маркування.

Тому останні двадцять років, регуляторні органи роблять багато зусиль для стимулювання розробників ліків для можливості проведення досліджень та маркування препаратів для педіатричного використання на основі екстраполяції ефективності у дорослих і додаткової фармакокінетики, фармакодинаміки і безпеки. Наприклад, PREA вимагає щоб усі нові заявки на лікарські засоби, заявки на ліцензування біологічних препаратів і добавки, подані для нового активного інгредієнта, нового показання, нової лікарської форми, нового режиму дозування або нового шляху введення, містили педіатричну оцінку.

В Україні теж розроблені нормативні документи, що сприяють створенню препаратів для дітей. Ще у 2014 році прийнята Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.15:2014 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування», метою якої є впровадження виробництва препаратів, які можна застосовувати для лікування саме дітей.

Десятиріччя досліджень та досвіду дозволили суттєво просунутись у розробці педіатричних ліків. Були виявлені проблеми, специфічні для дитячих ліків, і численні методи їх подолання. На міжнародному та національних рівнях створено надійну нормативно-правову базу для забезпечення перевірки всіх нових ліків на предмет можливого використання в педіатричній популяції. У той же час наука просунулася настільки, що розвиток систем, пов'язаних із прийомом ліків, у педіатричних пацієнтів стає дедалі краще зрозумілим.

Розробка лікарських засобів, призначених для дітей, може бути складною, оскільки ця окрема група пацієнтів має особливі потреби. Композиція,

призначена для педіатричних пацієнтів, повинна враховувати наступні аспекти: варіабельність популяції пацієнтів; гнучкість дози; шлях введення; комплаєнс пацієнта; переносимість препарату та допоміжних речовин та ряд інших (рис. 3.1).

### АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ ДІТЕЙ

<b>Тверді ЛФ</b>	Не нагадують кондитерські вироби	<b>Напскірі ЛФ</b>	Враховують розмір та форму тіла дитини
	Розмір - легко проковтнути		Не заважають повсякденній діяльності
	Розчинні - об'єм розчинника відповідно віку		Пластирі - як однодозові ЛФ з лініями розрізу для подальшого дозування
	Подрібнення/розкриття - смак та запах		
<b>Рідкі ЛФ</b>	Дозуючий пристрій	<b>Оромукозні ЛФ</b>	Розмір та форма для кожного віку повинні бути обґрунтовані
	Максимальна кількість крапель - 10 крапель (0,5 мл) / прийом		Вказівки щодо особливостей застосування у дітей раннього віку
<b>ЛФ з модифікованим вивільненням</b>	Слід приділяти увагу фізіологічним особливостям дитини, тому що вони впливають на всмоктування та інші показники	<b>Назальні ЛФ</b>	Дозатори відповідно віку
		<b>Очні / вушні ЛФ</b>	Дітям раннього віку не вводять олійні розчини
<b>ЛФ для парентерального харчування</b>	Розмір часток твердої фази	<b>Ректальні ЛФ</b>	Уникають застосування консервантів
	В'язкість		Висока здатність до всмоктування слизових оболонок, барабанної перетинки
	Об'єм однієї дози	<b>ЛЗ під тиском</b>	Відповідність розміру та форми супозиторіїв віку дитини
	Сумісність з пакувальним матеріалом		Відповідність обсягу клізми віку дитини
	Врахування вікових особливостей потреби у поживних речовинах		Використання спеціальної прокладки/маски для дітей раннього віку
		Інгалятори з сухим порошком не використовуються	
		Можливість подразнення дихальних шляхів	

*За можливості слід приділити особливу увагу смаку та запаху лікарських форм, особливо для перорального застосування - неприємний смак та запах може знизити лікувальний ефект*

Рис. 3.1. Основні аспекти розробки ЛФ для дітей [джерело: власна розробка]

## *Біологічні особливості дитячого організму та його реакції на введення ліків*

Застосування лікарських засобів у педіатричній практиці суттєво відрізняється кількісному та якісному відношенні. Анатомічні, фізіологічні відмінності та відмінності в розвитку між дітьми та дорослими та дітьми різного віку відображаються на змінах у всмоктуванні, розподілі, метаболізмі та виведенні.

При призначенні ЛЗ мають значення як індивідуальні особливості дитини, так і специфічні особливості різних періодів дитинства, що впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку ЛП. Наприклад, період новонародженості характеризується функціональною та морфологічною незрілістю, дитина грудного віку відрізняється швидким зростанням маси тіла та росту, підвищеним вмістом води в організмі. У препубертатному та пубертатному періоді настають значні коливання гормонального гомеостазу.

Дія препарату як у дорослого, так і в дітей, відбувається у три основні етапи: фармакологічний (вивільнення речовини з лікарської форми); фармакокінетичний (процеси всмоктування, розподілу та виведення ліків з організму); фармакодинамічний (взаємодія препарату з рецепторами).

Фармакологічний ефект відбувається наслідок взаємодії речовини ліків з різними структурами клітин. Характер первинної фармакологічної реакції визначає ряд чинників, обумовлених лікарською речовиною: фізико-хімічні властивості, хімічна структура, доза, спосіб застосування та ін.

Фармакологічний ефект залежить від ступеня насичення специфічних рецепторних структур молекулами лікувального препарату. На нього має вплив введена доза ЛП, об'єм розподілу, ступень зв'язування препарату з білками крові, ліпофільність лікарського засобу та вікові особливості. Важливе значення мають стан метаболічних процесів у печінці та інших органах та ниркової екскреції, які забезпечують видалення, елімінацію ліків з організму.

Фармакокінетичні процеси включають у себе процеси, що відбуваються при всмоктуванні, розподілі, біотрансформації та виведенні речовин з організму.

Наприклад, при прийнятті однакової дози на 1 кг маси тіла, у новонароджених дітей концентрація ампіциліну в крові у 2-3 рази вища, ніж у дітей шкільного віку, але у той самий час рибофлавін у новонароджених дітей всмоктується за 16 год., а в старших дітей – за 3-4 год.

На всмоктування (рис. 3.2) у шлунково-кишковому тракті впливають специфічні характеристики лікарського засобу, такі як фізико-хімічні властивості лікарського засобу, а також фізіологічні параметри (наприклад, рН шлунка, час проходження через кишечник, ферменти, що метаболізують лікарський засіб, та транспортери лікарського засобу) та фактори довкілля (наприклад, їжа, лікарська форма).



Рис. 3.2. Вікові особливості всмоктування ЛР [джерело: власна розробка]

Всі ці фактори можуть значно змінюватись в залежності від росту та розвитку дитини та призводити до змін здатності всмоктування лікарських засобів у окремих пацієнтів дитячого віку.

Значно впливає на фармакокінетику ЛЗ шлях введення. У педіатричній практиці широко розповсюджені позасудинні шляхи введення: пероральний, ректальний, інтраназальний, наскірне нанесення, інгаляційний. Парентеральне введення застосовується за необхідністю.

Через особливості проникності шкіри, якщо на шкіру новонародженого та дорослого нанести лікарський препарат у однаковій дозі, розрахованої на поверхню тіла, то доза на 1 кг маси тіла новонародженого виявиться у 2-3 рази більша, ніж у дорослого (рис. 3.3). Наприклад, при нанесенні на шкіру недоношеного новонародженого (вік 1-20 днів) гелю з теофіліном, концентрація теофіліну у сироватці крові у концентрації від 4 до 12 мг/л зберігалась більш ніж 72 години. Для ряду речовин можливі навіть системні токсичні ефекти (борна кислота).

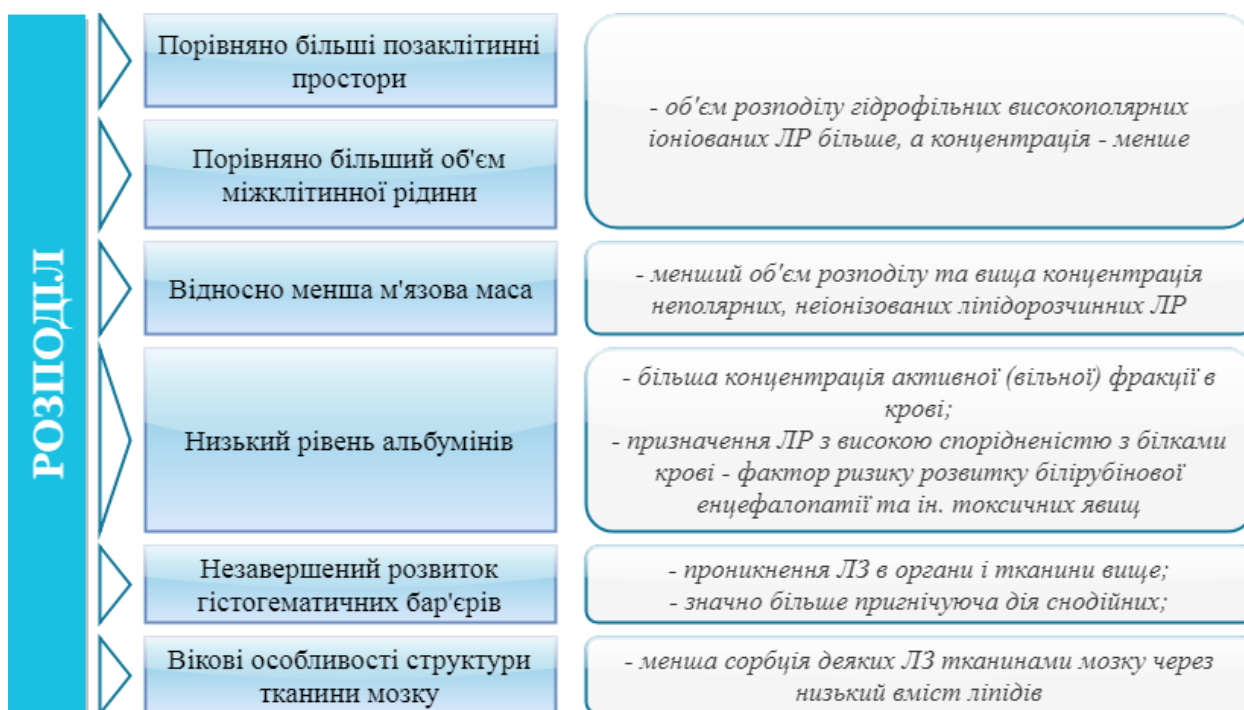


Рис. 3.3. Вікові особливості розподілу лікарських речовин у дитячому організмі [джерело: власна розробка]



Відомо, що застосування у недоношених з синдромом дихальних розладів ЛЗ з високою спорідненістю до альбумінів (амброксолу або бромгексину) може стати причиною розвитку жовтухи та затримання психічного розвитку дітей у майбутньому.

Зв'язування з білками також впливає на об'єм розподілу ліків. У новонароджених концентрація загального білка в плазмі крові становить 86% від значень для дорослих.

**Біотрансформація** ліків у дітей (рис. 3.4) відбувається повільніше, ніж у дорослих, і змінюється в широких межах під впливом різних факторів: порушень гемодинаміки, мікроциркуляції, гіпоксії, харчування та ін. Вікові особливості біотрансформації змушують встановлювати особливі режими дозування ЛЗ, а для певних речовин унеможлиблюють використання у педіатричній практиці.

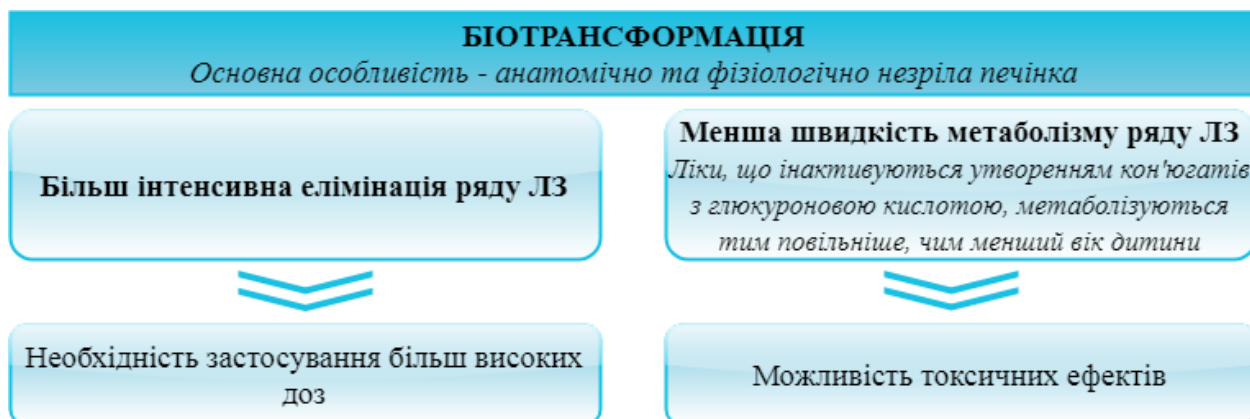


Рис. 3.4. Вікові особливості біотрансформації ЛР в дитячому організмі [джерело: власна розробка]

Наприклад, у новонароджених та дітей до 1 року значно зменшена швидкість метаболізму амідопірина, бутадіона, діазепама, хлорамфеникола, морфіна та ряду інших препаратів.

**Екскреція** (рис. 3.5) ліків нирками відіграє важливу роль в терапевтичному ефекті. Виведення ЛЗ нирками характеризується процесами фільтрації, секреції та реабсорбції. Чим менше дитина, тим гірше її організм справляється з

навантаженням ЛР, хоча нирки дитини будь-якого віку пристосовані до підтримання гомеостазу в фізіологічних умовах.

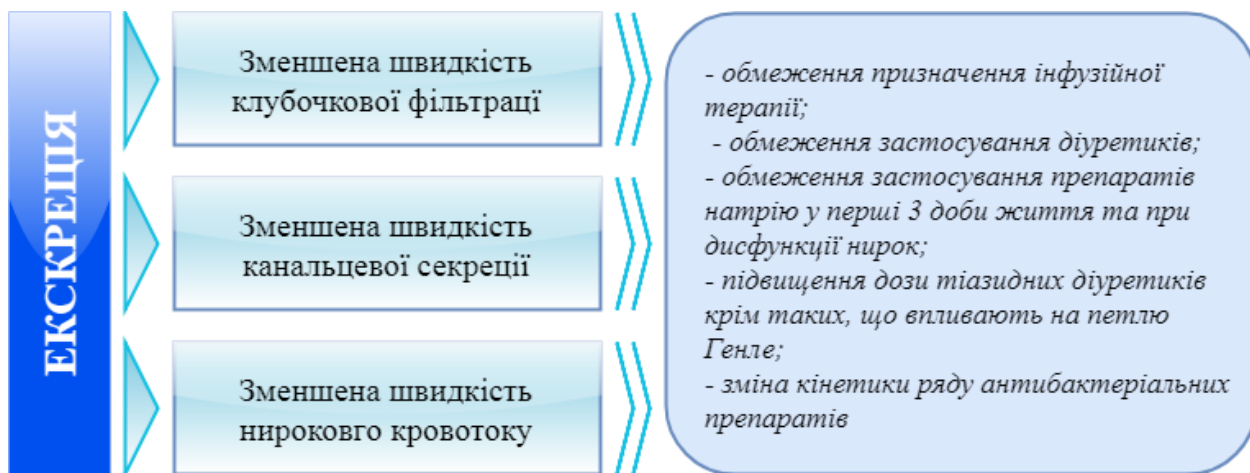


Рис. 3.5. Вікові особливості екскреції ліків у дитячому організмі [джерело: власна розробка]

Значення рН сечі може впливати на реабсорбцію слабких кислот або лугів, що, у свою чергу, впливатиме на виведення. рН сечі немовлят нижчий, ніж у дорослих, що може посилити реабсорбцію слабкокислих препаратів.

### ***Особливості застосування допоміжних речовин при створенні педіатричних ліків***

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

Процес складання рецептур допоміжних речовин у педіатрії є складним завданням. Він вимагає врахування таких параметрів, як прийнятний смак, вік дитини, лікарські форми тощо, які можуть впливати на безпечність застосування допоміжних речовин. Крім того, деякі прийнятні допоміжні речовини у складах для дорослих пацієнтів не підходять для педіатричної практики.

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

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

За можливості у виробництві ліків для дітей застосовують природні допоміжні речовини, які відрізняються своєю нешкідливістю. Але навіть загальновідомі допоміжні речовини, іноді при застосуванні у дитячій практиці можуть викликати порушення. Наприклад, використання гліцерину в педіатричних ліках може спричинити розвиток муковізу, діареї та електролітичні порушення. Широковживані поліетиленгліколі з обережністю застосовуються у новонароджених та немовлят через нефротоксичність та проблеми з ШКТ.

У виробництві дитячих ЛФ доволі широко застосовуються коригенти смаку та запаху. Покращення смаку та запаху запобігає виникненню у дитини негативного умовного рефлексу на прийом ліків, а також може сприяти лікувальному ефекту через вплив на емоційний стан пацієнта.

Для поліпшення смаку використовують цукор або підсолоджувачі, цукровий та фруктові сиропи. При підборі підсолоджувачів слід звертати увагу на вплив на стан здоров'я дитини, тривалість використання ЛЗ та можливі алергічні реакції. За кордоном в якості підсолоджувачів часто застосовують комбінації сахарози, аспартаму та маніту у різних співвідношеннях. Більшість твердих ЛФ використовують для досягнення кращого смаку такі ароматизатори як виноградна есенція, лимонна есенція, ароматизатор карамельного крему або апельсинова есенція. У рідких ліках коригують неприємний гіркий смак за допомогою сиропів чорної смородини і вишневого бромідів, сульфатів і деяких органічних речовин. Солоний смак коригують цими ж сиропами з додаванням лимонної кислоти. Дуже солодкий смак виправляють додаванням цитрусових або журавлиного екстрактів, лимонної кислоти. Припустимим є використання

меду, гліцераму, фруктових есенцій. Застосування цикламатів у якості підсолоджувачів заборонене, використання цукру – є небажаним.

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

Барвні речовини додають для покращення зовнішнього вигляду лікарських форм, як засіб диференціації подібних ЛФ, а також для захисту світлочутливих АФІ. Використання барвників у ліках для дітей має бути ретельно обґрунтованим через можливу алергізуючу дію.

Найчастіше барвники додаються до фармацевтичних препаратів для внутрішнього застосування. Барвники повинні бути нешкідливими, біологічно неактивними, неканцерогеними, не взаємодіяти і не змінювати біологічної доступності діючих речовин, не мати неприємного смаку та запаху, розчинятися або рівномірно розпадатися у дисперсійному середовищі, витримувати стерилізацію, мати високу світловитривалість і фарбувальну здатність. Неприйнятними для педіатричної практики є азольні барвники. Найчастіше використовувані барвники являють собою барвники, що збиваються, хінолони, трифенілметан і ксантини. Також використовуються каротиноїди, хлорофіл, індигокармін, руберозум (барвник на основі сахарози), куркумін, паприка, бетаїн, екстракт солоду (карамельний), рослинне вугілля.

Консерванти є окремою групою допоміжних речовин, які додають до ЛЗ для запобігання мікробної контамінації та псування під дією мікроорганізмів. У дитячих ЛФ рекомендується уникати додавання консервантів, забезпечуючи захист від контамінації іншими шляхами. Американська академія педіатрії не рекомендує використовувати консерванти для пацієнтів молодше 3 років через недостатнє фізіологічне та метаболічне дозрівання цих пацієнтів. Відсутність дозрівання може призвести до накопичення консервантів у печінці, що збільшує ризик серцево-судинного колапсу, викликає неспецифічні реакції або алергію. На наш час технології дозволяють виключити використання консервантів при приготуванні ЛЗ для новонароджених і грудних дітей. Слід зазначити, що консерванти не протипоказані дітям віком до 3 років, а повинні

використовуватися тільки в імперативних випадках, їх вибір має бути досліджений та обґрунтований.

При розробці дитячої ЛФ слід враховувати, що консерванти можуть впливати на життєдіяльність клітин організму дитини, блокуючи ферменти, спотворюючи процеси клітинного поділу та змінюючи проникність біологічних мембран. Як активні хімічні речовини, консерванти можуть також вступати у реакцію з компонентами ЛФ та їжею. При використанні декількох консервуючих агентів слід досліджувати їх індивідуальну та об'єднану токсичність.

При виготовленні дитячих косметичних засобів, у якості консервантів дозволено використовувати екстракти рослин (евкаліпт, розмарин, ромашка тощо), ефірні олії, бензойну кислоту, прополіс, винний оцет, етиловий спирт, сорбінову кислоту, сорбати, оцтову кислоту та її солі, еуксил.

Існують деякі особливості у підборі формотворчих речовин для окремих лікарських форм. Як розріджувачі у твердих ЛФ часто використовуються лактоза, крохмаль та мікрокристалічна целюлоза. У деяких випадках лактоза викликає побічні дії, тому зараз як альтернативу використовують крохмаль, зневоднений гідрофосфат кальцію, еритрит та порошок целюлози. Вони мають подібні з лактозою властивості плинності і таблетки можуть розпадатися за менший час, ніж лактоза.

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

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

Ректальні ЛФ для дітей виготовляються з використанням природних та нейтральних синтетичних та напівсинтетичних основ. Поліетиленоксидні та желатиново-гліцеринові основи використовувати не рекомендується через їх припікаючу дію. Ланолін, що є допоміжною речовиною в мазях, може викликати шкірні реакції гіперчутливості, тому слід бути обережним при його застосуванні у ЛФ для пацієнтів з відомими проблемами чутливості.

При виготовленні дитячих косметичних засобів заборонено використовувати такі допоміжні речовини як лаурилсульфат та його похідні, формальдегіди, парабени, діетаноламіни, фталати, лорамід, мінеральні олії, діазолідиніл та імідазолідиніл, вінілацетат, хлорфенолтриклозан, ін. У кремах не рекомендується високий вміст ПЕГ та пропіленгліколя через їх здатність підвищувати проникність шкіри та викликати шкірні алергічні реакції.

### *Консультація педіатричних хворих. Особливості дозування ліків у дитячій практиці*

Надаючи фармацевтичну допомогу дітям, фармацевти повинні проявляти особливу обережність і бути пильними, щоб спробувати запобігти проблемам, пов'язаним з вживанням ліків. Є багато факторів, що сприяють помилкам педіатричного лікування, включаючи високий рівень використання не за призначенням та помилки у визначенні величини доз, періодичності та тривалості застосування ліків у дітей різних вікових категорій.

Загальний алгоритм фармацевтичної опіки педіатричного пацієнта може бути представлений у вигляді, представленому на рис. 3.6.

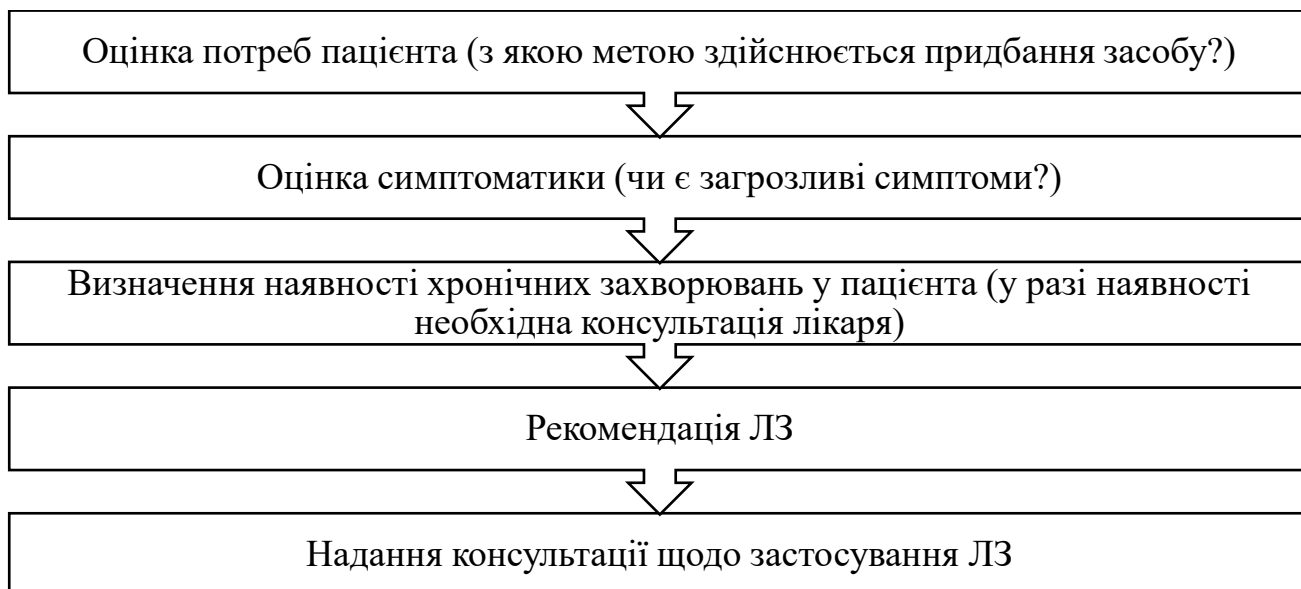


Рис. 3.6. Загальний алгоритм фармацевтичної опіки педіатричного пацієнта [джерело: власна розробка]

При призначенні лікарських засобів дітям повинно бути:

1. Проведено ретельне попереднє анамнестичне чи при необхідності спеціальне обстеження дитини і матері з метою з'ясування підвищеної чутливості або непереносимості лікарського засобу.

2. Враховано стан і зміну функцій життєво важливих органів та систем.

3. Враховано етіологію хвороби, вид та властивості мікроорганізмів та їх чутливість до лікарських засобів при призначення антибактеріальних засобів, особливо антибіотиків та сульфаніламідів.

4. Підібрано оптимальні дози лікарських засобів та оптимальний шлях введення (за можливості – уникаючи ін'єкційного). Для дуже малих дітей неприйнятними зазвичай є тверді лікарські форми через проблеми ковтання. Важливу роль відіграє смак та запах.

5. Підібрано оптимальний курс лікарського засобу. Слід уникати необґрунтованого підсилення медикаментозної терапії при легких формах захворювань. Також слід уникати призначення одночасно кількох речовин з однаковим механізмом дії.

6. Підбрано оптимальний метод запобігання або «прикриття» побічної реакції лікарського засобу.

Слід пам'ятати, що основними побічними реакціями у дітей раннього віку, особливо новонароджених, є:

1. Нефротоксичність – характерна для антибактеріальних препаратів, особливо аміноглікозиди, ванкоміцин. Зазвичай нефротоксичність є оборотною, але може розвинутих ниркова недостатність.

2. Гематотоксичність (особливо – перші 3 місяця життя) – характерна для метгемоглобіноутворювачів, нітрофуранів, вікасолу, бензилпеніциліну у високих дозах, пеніцилінів 4-6 поколінь, хлорамфеніколів, оксозалідонів, глікопептидів, сульфаніламідів, неселективних нестероїдних протизапальних засобів, препаратів для проведення хіміотерапії при онкопатології, деяких нейролептиків.

3. Нейротоксичність – для амброксолу, бромгексину, індометаціну, ібупрофену.

Слід також пам'ятати, що наступні симптоми вимагають негайного звернення до лікаря («загрозливі симптоми»):

- 1) часте і важке дихання, кашель, хрипи і свист під час дихання;
- 2) температура вище 38°C, дитина роздратована, плаче, її неможливо заспокоїти;
- 3) гіпотермія (дитина холодна);
- 4) сильне тремтіння або судоми;
- 5) блювання, пронос, наявність крові і слизу в калі або випорожнення мають практично білий колір;
- 6) відсутність дефекації більше 24 год.;
- 7) дитина відмовляється від їжі, не може пити, дуже млява і апатична;
- 8) дитина кричить, і її обличчя стає блідим або синюватим;
- 9) губи і язик мають синюватий колір;
- 10) сонливість і важке пробудження, дитина втрачає свідомість;
- 11) дуже сильне потовиділення (під час їжі або коли дитина плаче);



- 12) поява шкірних висипів, які не минають впродовж 2 днів;
- 13) шкіра і очі жовтіють; з'являються висипи на тілі;
- 14) субфебрильна температура тримається більше 1 тижня.

При відпуску ліків, призначених для педіатричних пацієнтів, слід дотримуватися важливих загальних принципів:

1. Якщо немовля дуже маленьке (менше 3-6 місяців) або дитина дуже хвора (млява, апатична, невішна), то необхідно рекомендувати звернутися до лікаря.

2. Перевірити правильність призначення дози препарату та можливість застосування препарату у даній віковій категорії.

3. В деяких випадках необхідно показати як ефективно вводити/використовувати ліки (наприклад, показати, як використовувати шприц для вимірювання рідких ліків).

4. Для дітей старше 12 років, залучати дитину до спілкування в процесі проведення консультації для розуміння важливості дотримання режиму дозування препаратів.

Дозування ліків у дитячій практиці здійснюється з урахуванням ряду факторів, представлених на рис. 3.7. Розуміння відмінностей у фізіології різних стадіях розвитку, допомагає у створенні режимів дозування.

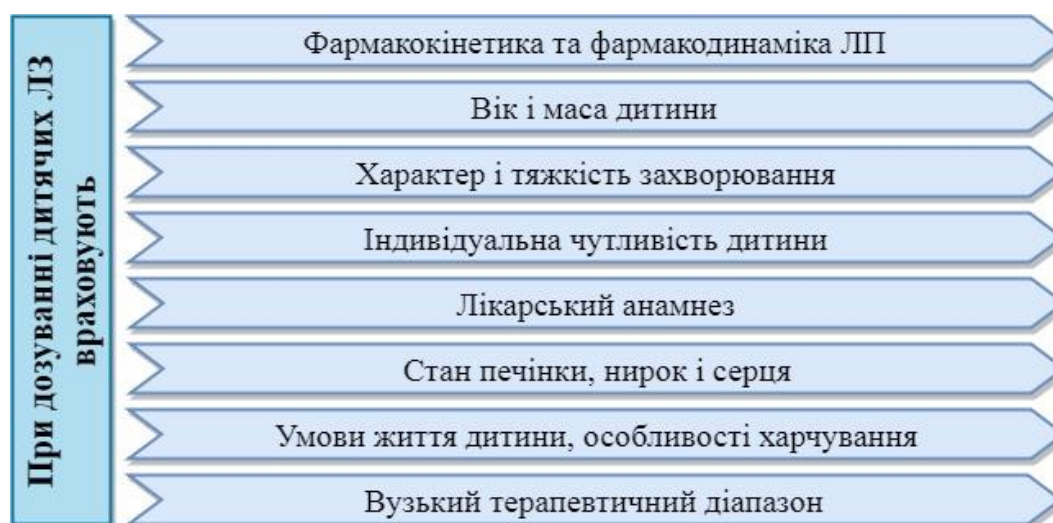


Рис. 3.7. Фактори, що враховуються при дозуванні дитячих ЛЗ [джерело: власна розробка]

Для визначення доз ЛП в педіатрії використовують методи:

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

2. Розрахункові методи.

Існує більш ніж 20 різних підходів для початкового вибору дози для дітей. Більшість з них спирається на масу тіла або площу поверхні тіла, або функції органів, які у сукупності визначають розподіл ліків. Частіше у педіатричній практиці використовують підхід на основі маси тіла.

А) Дозу препарату для дітей зменшують від дози дорослого відповідно до віку, приймаючи дорослу дозу за одиницю. ДФУ рекомендує варіацію цього методу (табл. 3.1). Але зростання та розвиток дитини не є лінійним процесом. Масштабування доз дорослих стосовно дітей, яке засноване лише на віці, призводить до неадекватного визначення доз за всім діапазоном процесів розвитку дитини. У наш час визначення дози лікарського засобу для дитини як тієї чи іншої частки дози дорослого практично не використовують, тому що цей спосіб не є точним та не враховує індивідуальних особливостей.

Таблиця 3.1

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

<b>Вік дитини, років</b>	<b>Вища доза ЛП по відношенню до дози дорослих</b>	<b>Вік дитини, років</b>	<b>Вища доза ЛП по відношенню до дози дорослих</b>
0-1	1/24	6	¼
1	1/12	7	1/3
2	1/8	14	½
4	1/6	18	¾

Б) Для обрахунку дози ЛП можна застосувати формули:

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

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

В) Для обрахунку дози седативних і наркотичних засобів:

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

де B – доза для дорослого,

a – вік дитини в роках.

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

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

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

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

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

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

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

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

Д) З урахуванням дозис-фактору Харнака:

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

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

0-1 рік – 1,8

1-6 років – 1,6

6-10 років – 1,4

10-12 років – 1,2

від 12 років – 1,0

Е) З урахуванням площі тіла дитини (табл. 3.2):

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

де ND – нормальна доза

KO – поверхня тіла

Такий підхід припускає, що вага, зріст та склад тіла дитини відповідає віку та є нормальним, а також що «еталоний» дорослий має вагу (BW) 70 кг та загальну площу поверхні тіла (BSA) 1,73 м<sup>2</sup>. Підхід обґрунтований лише для обрання розміру дози. Режим дозування – інтервал введення окремих доз – необхідно оцінювати окремо, з урахуванням періоду напіввиведення ліків.

Для деяких лікарських засобів доза визначається лише емпірично. Це стосується переважно засобів, для яких, з огляду на біологічну специфіку організму дитини, неможливо використовувати розрахункові методи.

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

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

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

Говорячи про дозування ЛЗ не слід оминати хронофармакологічний аспект застосування ліків. Оптимальні режими введення препаратів, особливо гормональних, обирають з урахуванням власного циркадного ритму дитини. Раніше вважалося, що власні циркадні ритми у новонароджених та маленьких дітей не сформовані, але зараз встановлено, що, наприклад, формування циркадних ритмів вироботки кортизолу може відбуватися вже з другого тижня життя і у великої кількості дітей ці ритми формуються до 8 тижня життя. Тому, за можливістю, призначати ліки слід з урахуванням циркадних ритмів дитини.

### *Біофармацевтичні аспекти створення геріатричних ліків*

Об'єктами дослідження геріатрії є особи середнього віку (45-59 років), особи похилого віку (60-74 роки), старі люди (понад 75 років) та довгожителі (90 років та більше).

Геріатрична фармація вивчає специфіку та можливості лікарського забезпечення осіб похилого та старечого віку, розробляє основні принципи технології геріатричних лікарських форм, займається інформаційним забезпеченням раціональної фармакотерапії геріатричних хворих.

Геріатричні препарати поділяють на дві великі групи: лікарські засоби, які застосовують для гострого фармакологічного тесту, та засоби, що призначаються для профілактики передчасного старіння.

Основними групами ЛЗ, що використовуються в геріатрії є кардіотонічні препарати (серцеві глікозиди), антиангінальні засоби (нітрати), антиаритмічні препарати, блокатори кальцієвих каналів, гіпотензивні засоби, діуретики, анальгетики, антибіотики, психотропні препарати (нейролептики та антидепресанти), геропротектори та ін. Для кожної групи препаратів є свої особливості дозування та застосування в геріатричній практиці.

До засобів, що застосовуються для профілактики старіння відносять геропротектори, що виявляють загальностимулюючу дію на старіючий організм та спрямовані на нормалізацію порушеного обміну і функцій, тонізують нервову систему і підвищують її трофічну функцію.

До цих речовин в першу чергу відносяться вітаміни, які застосовуються в різних поєднаннях як профілактичні ліки, так і для лікування передчасного старіння і різних хвороб в похилому віці. Вітамінні комплекси мають позитивний вплив на стан кисневого обміну у літніх людей: поліпшують функції апарату зовнішнього дихання, тканинне дихання, знижується тканинна гіпоксія. Сучасні геріатричні засоби поряд з комплексами вітамінів нерідко включають мікроелементи, які, входячи до складу багатьох ферментів і активуючи ряд ферментних реакцій, беруть участь в складних біохімічних процесах тканинного дихання і обміну речовин. Мікроелементи в біотичних дозах посилюють

імуногенез, гемопоетичну функцію кісткового мозку, стимулюють синтез вітамінів, гормонів, нуклеїнових кислот, нормалізують вуглеводний, білковий, жировий обмін. У геріатричні ЛП включаються біодози міді, цинку, кобальту, марганцю, калію, мідь.

Гормональна терапія в геріатричній практиці вимагає особливої обережності. Анаболітичні стероїди отримують все більш широке поширення в геріатричній практиці як фактор загальної стимуляції, замісної терапії, що сприяє нормалізації білкового, вуглеводного і мінерального обмінів. Надаючи виражене вплив на обмін, ці препарати стимулюють синтез білка, обумовлюючи затримку азоту в організмі і зменшення виділення нирками сечовини, сірки, калію, фосфору, сприяють утилізації глюкози тканинами, відкладенню глікогену в печінці, збільшення відкладення солей кальцію в кістках, тому їх застосовують для лікування інволютивних остеопорозів у людей похилого віку.

У геріатричній практиці з успіхом застосовуються адаптогенні препарати, що підвищують опір організму до негативних чинників. Препарати женьшеню і елеутерококу призначають при гіпотензії, загальній слабкості, перевтомі. Їх не слід застосовувати при стенокардії, спазмах судин головного мозку, спазмах порожнистих органів черевної порожнини.

Перспективи розвитку фармацевтичної технології визначаються вимогами сучасної фармакотерапії. Вони передбачають створення максимально ефективних з лікувальної точки зору лікарських препаратів, які містять мінімальні кількості лікарських субстанцій, що дозволяє знизити побічні дії та небажані ефекти. Тому складання комбінованих препаратів – один з шляхів пошуку нових ліків. Принципи, на основі яких створюються ці ліки, можуть бути різними. Найчастіше у комбіновані препарати включають лікарські речовини, які надають адекватну дію на причину захворювання і основні ланки патогенезу хвороби.

До комбінованого препарату зазвичай включають лікарські речовини в малих або середніх дозах, коли між ними існують явища синергізму – взаємного посилення дії у вигляді потенціювання або сумації. Також комбіновані

препарати цікаві тим, що принципи синергізму, на основі яких вони створені, дозволяють добитися лікувального ефекту при відсутності або мінімумі негативних явищ.

Іншим шляхом вирішення проблеми запобігання побічних явищ при прийомі ліків є розробка нових лікарських засобів з підвищеною специфічністю – направлена доставка ліків до органів мішеней, яка дозволяє значно знизити дозування і зменшити ризик розвитку лікарської інтоксикації. Адресна доставка особливе значення має при лікуванні важких, онкологічних, генетичних захворювань та паразитарних інфекцій. Високий попит на нові системи доставки імуномодуляторів, факторів росту кісткової тканини, інтерферону.

На даний час проводяться науково-дослідні роботи в області створення «біологічних запчастин» для «ремонту» людського організму, з метою заміни різних органів і частин тіла людини, так і посилення його фізичних можливостей і функцій. Серед підходів, що одержали практичну реалізацію, є такі як інжиніринг тканин та біогерентологія.

Інжиніринг тканин людини пов'язаний зі створенням органічних і штучних тканин, органів і матеріалів для заміни втрачених, лікування хворих органів людського тіла, розробка нанопокриттів для імплантатів, вирощування хрящових тканин для «ремонту» і заміни вражених хрящових сполучень.

Біогерентологія займається вивченням «клітинної і молекулярної основи захворювань і процесу старіння організму». Всесвітньо відомі дослідження, пов'язані з тіломірами (кінцевими ділянками хромосом), які при діленні клітини запобігають пошкодженню геному і впливають на механізм старіння. Ці відкриття дозволяють подовжувати життя людини і скоротити терміни втрати працездатності. Завдяки відкриттю тіломерази виникла можливість регенерації тканин і приведення їх до більш здорового стану. Конвергенція і інтеграція нано-, біо-, інфо- і когнотехнологій розширюють можливості біотехнологій, якісно змінюючи їх спрямування і напрями застосування.



## *Особливості дії ліків у осіб похилого віку. Проведення консультування геріатричних хворих*

Важливою проблемою фармакотерапії геріатричних хворих з комплексною хронічною патологією є взаємодія лікарських засобів. Наявність одночасно декількох захворювань, хронічний перебіг і тяжкість патологічного процесу потребують одночасного призначення хворим цієї вікової категорії лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп, кількість яких досягає 8-10 препаратів на одного хворого. Внаслідок медикаментозної взаємодії може підвищуватися токсичність або знижуватися фармакологічна активність ЛП, можуть розвиватися побічні реакції.

Високий рівень розвитку побічних реакцій на ЛЗ у хворих старших вікових груп обумовлений як віковими структурно-функціональними змінами, що призводять до порушень фармакокінетики і фармакодинаміки ЛЗ, так і поліморбідністю і викликаної нею поліпрагмазією.

Основними причинами є вікові зменшення ферментативної активності печінки та швидкості метаболізму ЛП; зменшення проникнення препаратів у тканини; зниження функціональних можливостей нирок; зменшення зв'язування препаратів з білками крові; зміни чутливості рецепторів.

Згідно з даними епідеміологічного дослідження, проведеного в лікувальних установах України, кількість захворювань у одного пацієнта збільшується з 3-4 у сьомому десятиріччі до 5-6 у дев'ятому, що зумовлює одночасне призначення декількох лікарських препаратів різних фармакотерапевтичних груп (від 5 на одного хворого). Внаслідок цього збільшується ризик розвитку побічних реакцій у результаті як взаємодії ліків, так і небажаної їх дії на окремі ланки патологічного процесу. Використання окремих фармакологічних груп ЛЗ у людей похилого віку викликає прискорений розвиток побічних реакцій. До них відносять нестероїдні протизапальні засоби – 27%, антибіотики – 23%, кислота ацетилсаліцилова та інші антиагреганти – 22%, діуретики – 17%, антигіпертензивні засоби (бета-блокатори та інгібітори АПФ) – 9%. Виходячи з потенційної можливості розвитку побічних реакцій у хворих

похилого віку, деякі лікарські препарати були віднесені до непоказаних для призначення хворим старших вікових груп. Сформовані досить чіткі уявлення про заходи щодо підвищення безпеки і зниження побічних ефектів в старості, та один із шляхів підвищення безпеки лікування, який має чітко виражену геронтологічну специфіку, оформився в концепцію «потенційно невідповідних препаратів» (ПНП).

До теперішнього часу для оцінки призначення ПНП у пацієнтів старших вікових груп сформовані чотири методи (рис. 3.8).

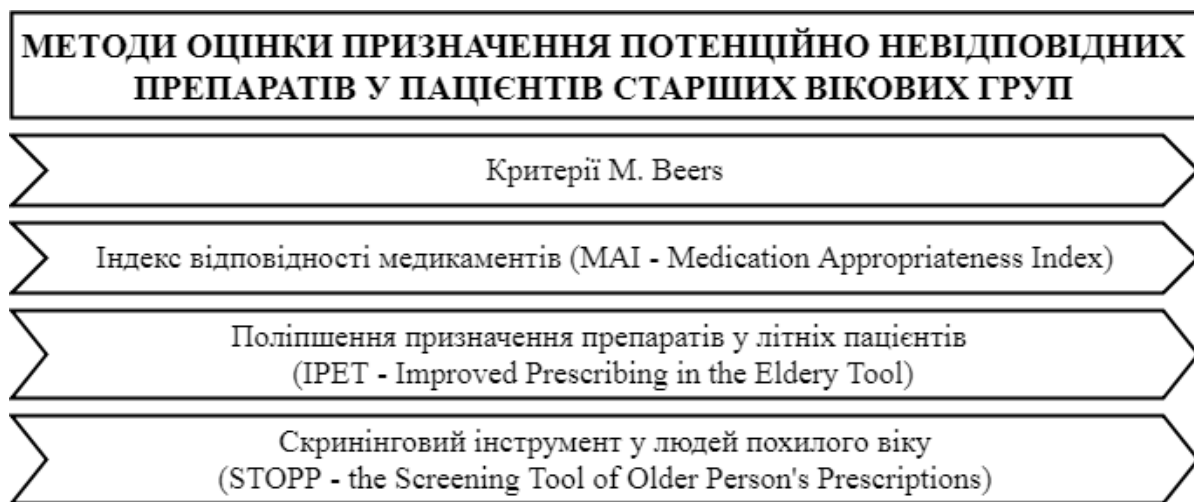


Рис. 3.8. Методи оцінки призначення ПНП у пацієнтів старших вікових груп [джерело: власна розробка]

У 1991 р М. Beers в співавторстві з колегами опублікував початковий перелік критеріїв – список ПНП. Згодом на основі консенсусу думок експертів-геріатрів, фахівців геріатричної і психogerіатричної фармакології і фармакоепідеміології, а також фахівців з тривалого догляду було визначено список з 30 груп препаратів (психотропних, антигіпертензивних, пероральних гіпоглікемічних, нестероїдних протизапальних, аналгетичних), прийому яких слід уникати особам похилого віку незалежно від діагнозу і дози. У 1997 р М. Beers представив переглянуту комбінацію критеріїв ПНП, орієнтовану на амбулаторне лікування геріатричних пацієнтів, незалежно від місця їх перебування і ступеня постаріння.

Список М. Veers (Список Біра) складається з двох груп препаратів. До першої групи входять лікарські засоби, призначення яких небажано хворим старшого віку незалежно від діагнозу, до другої – препарати, призначення яких обмежується при певних клінічних ситуаціях.

Початковий список Біра включав 28 окремих препаратів і груп ЛЗ. Пізніше цей перелік періодично переглядався в залежності від змін номенклатури ЛЗ. Згідно з даними перегляду, проведеного в США в 2003 році, до нього входять 48 ЛЗ першої групи і 20 препаратів – другої. Критерії М. Veers були розділені на три категорії:

- 1) препарати, яких слід уникати при лікуванні хворих старше 65 років;
- 2) препарати, дози, частота і тривалість прийому яких відрізняються від зазвичай рекомендованих при терапії;
- 3) препарати, не показані при коморбідних станах.

Оригінальний перший список критеріїв М. Veers включає не тільки перелік не рекомендованих препаратів, а й обґрунтування. Наприклад, бензодіазепіни тривалої дії – мають великий період напіввиведення у старих пацієнтів, внаслідок чого відбувається їх накопичення в організмі, посилення седативного дії і збільшення ризику падіння і переломів; застосування ніфедипіну короткої дії викликає розвиток гіпотензії; індометацин викликає негативні ПР з боку ЦНС; неселективні НПЗЗ (напроксен, піроксикам) при тривалому застосуванні великих доз можуть викликати порушення з боку ШКТ, ниркову недостатність, підвищення артеріального тиску, серцеву недостатність та інші.

Друга група включає препарати, призначення яких літнім людям небажано при наявності певної супутньої патології. Зокрема не показані при серцевій недостатності – дизопірамід, так як він може викликати негативний інотропний ефект, а також затримку рідини і посилення серцевої недостатності; при гастритах і виразці дванадцятипалої кишки – НПЗЗ і аспірин (> 325 мг) внаслідок можливості загострення виразкового процесу; при порушеннях згортання крові і антикоагулянтної терапії – аспірин, нестероїдні протизапальні засоби, персантин, тиклід – можуть подовжувати час кровотечі, пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

На даний час критерії Біра широко використовуються як в США, так і в країнах Європи для вирішення проблем, пов'язаних з медикаментозною терапією хворих старших вікових груп при вивченні призначень ЛЗ, оцінці результатів лікування.

Раціональне використання ЛЗ з виключенням зі схем лікування препаратів, які входять в список Біра, підвищує безпеку медикаментозної терапії хворих похилого віку. Це дозволяє розглядати критерії Біра як інструмент оптимізації фармакотерапії в геріатричній клініці. У цілому такий список медикаментів, як критерії М. Beers, не можна розглядати як єдиний інструмент контролю при призначенні ПНП. Це пов'язано, перш за все, з відсутністю доказової бази та не регламентованістю процесу складання списку.

Важливим правилом геріатричної фармакотерапії є індивідуалізація доз шляхом підбору ефективної дози. Титрування доз починають з  $\frac{1}{2}$  від середньої терапевтичної дози у похилому віці або  $\frac{1}{4}$  дози у осіб старечого віку. Поступово дозу препарату збільшують до досягнення терапевтичного ефекту та розраховують підтримуючу дозу за наступною формулою:

для чоловіків

$$\frac{(140 - \text{вік, в роках}) \times (\text{маса тіла, кг})^{0,7} \times \text{стандартна доза}}{1370}$$

для жінок

$$\frac{(140 - \text{вік, в роках}) \times (\text{маса тіла, кг})^{0,7} \times \text{стандартна доза}}{1660}$$

Під час відпуску фармацевт має можливість безпосередньо спілкуватися з пацієнтом або особами, які здійснюють догляд, та забезпечити їх своєчасне навчання. Зміст спілкування буде відрізнятись, якщо пацієнт приймає ліки вперше або вже застосовував цей препарат. Роз'яснення та обговорення стратегії лікування під час відпуску нових препаратів або препаратів, які пацієнт вже приймав, є загально визнаними обов'язками фармацевта.

При проведенні консультації геріатричних хворих необхідно звертати увагу на деякі моменти для покращення прихильності до лікування пацієнта.

- При відпуску рецептурних препаратів, звернути увагу на відповідність параметрів препарату режиму дозування, рекомендованого інструкцією.
- Здійснити перевірку можливих взаємодій з іншими лікарськими засобами, які приймає пацієнт.
- Провести пояснення пацієнту та/або особам, які доглядають за ним, про застосування ліків, його дію та поширені побічні ефекти.

Іноді необхідно зробити уточнення чи має пацієнт перевагу у застосуванні таблеток чи капсул? Чи є у пацієнта порушення зору, що потребує етикеток великим шрифтом? Чи є у пацієнта порушення опорно-рухового апарату, що спричиняють труднощі з відкриттям упаковки? Отримавши відповіді на питання, фармацевт може мати або не мати гнучкості у виборі продукту, який буде відпускатися. Наприклад, фармацевт може мати можливість вибирати між запатентованим або генеричним продуктом, а також між різними брендами які відрізняються своєю упаковкою.

Під час аптечної консультації геріатричних хворих фармацевт також може:

- Оцінити прихильність до лікування та переконати у необхідності медикаментозної терапії.
- Запросити пацієнта обговорити свої проблеми, переконання та переваги щодо ліків. Іноколи необхідно уточнити рівень глюкози в крові для людей хворих на діабет або рівень артеріального тиску для пацієнтів з гіпертензією.
- Спробувати вирішити виявлені проблеми, пов'язані з прийомом ліків.
- Обговорити фактори способу життя, які можуть вплинути на вживання ліків і стан здоров'я, наприклад, куріння, споживання алкоголю.
- Обговорити труднощі в використанні та зберіганні ліків.
- Обговорити (при необхідності) можливість корисної заміни (наприклад, з таблеток на рідину).

Однак, проблема при спілкуванні з пацієнтом часто виражається в тому, що фармацевт не має доступу до елементарної клінічної інформації про пацієнта, яка

має відношення до призначення, наприклад, діагноз і супутні захворювання, а також може не мати інформації про інші призначені ліки, якщо вони не були відпущені в тій самій аптеці.

Для вирішення проблеми відсутності інформації про лікарські засоби, які приймаються пацієнтом, розробляються різні інструменти. У 2011 році був запропонований графічний інструмент MR ROSS (Medication Reconciliation Review of Systems Subject, Медикаментозний огляд систем суб'єкта) (рис. 3.8).

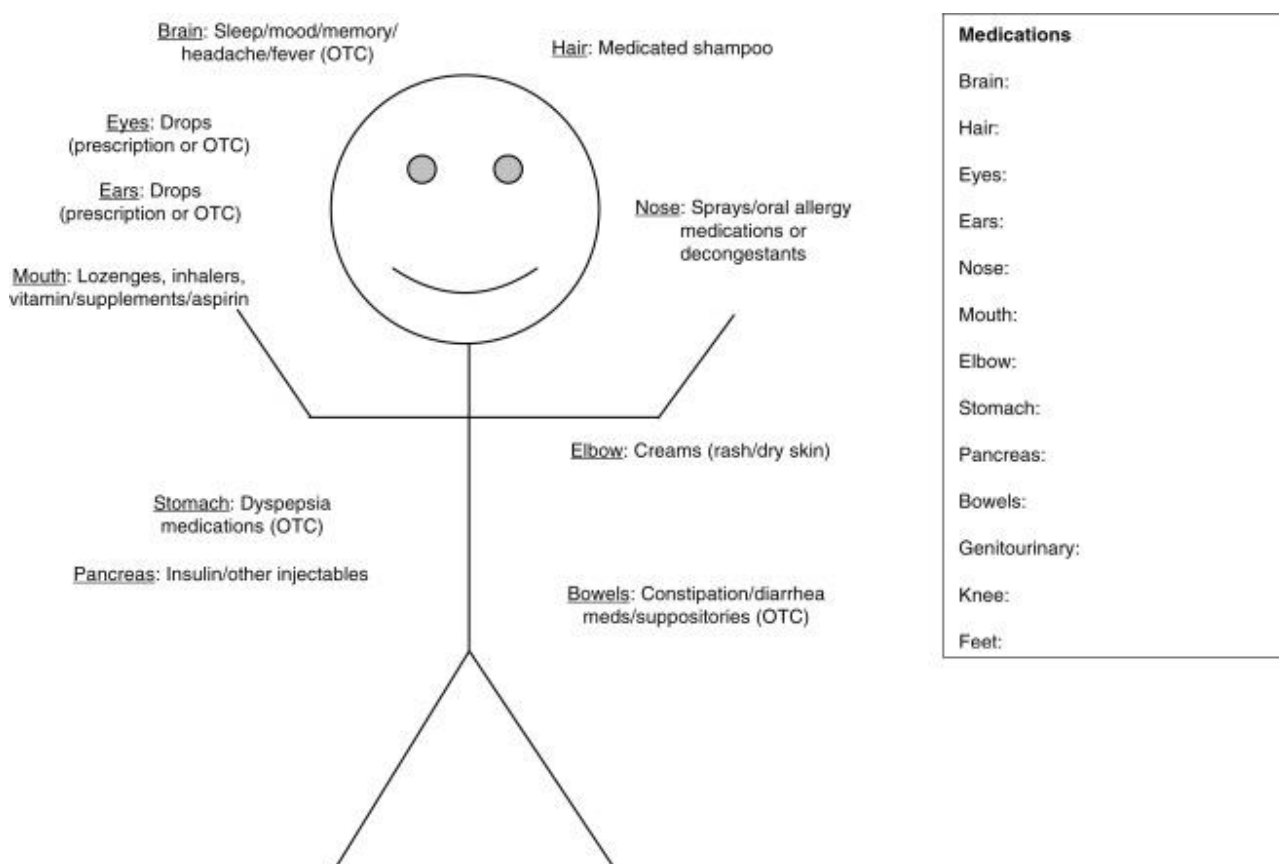


Рис. 3.8 Графічний інструмент MR ROSS (Medication Reconciliation Review of Systems Subject, Медикаментозний огляд систем суб'єкта) [джерело:15 ]

Щоб скористатися цим інструментом, фармацевт ставить пацієнту питання «Чи приймаєте (застосовуєте) ви щось для [системи (наприклад, «для волосся»)]?» у порядку, зазначеному в стовбці справа, і вносить відповідні відомості. У ході досліджень за допомогою цього інструменту у 77,5% пацієнтів було виявлено пропуск 1 і більше лікарських засобів, у тому числі рецептурних.

**Завдання 1.** Фармацевтична промисловість випускає широкий спектр лікарських засобів, деякі з яких дозволені до застосування у педіатричній практиці. Вкажіть вікові обмеження для застосування наведених лікарських препаратів. Приклад виконання надано.

<b>Діюча речовина</b>	<b>Найменування та форма випуску</b>	<b>Виробник</b>	<b>Вікові обмеження</b>
Althaea root	АЛТЕЙКА сироп по 100 мл у банці скляній № 1 у пачці	ПАТ «Галичфарм», Україна	Від 2 років
Albendazole	АНГЕЛЬМЕКС таблетки жувальні по 400 мг; по 3 таблетки в блістері; по 1 блістеру в пачці	ТОВ «Агрофарм», Україна	
Hydroxyethyl- starch	ГЕК-ІНФУЗІЯ 6 % розчин для інфузій по 200 мл у пляшках	ПАТ «Інфузія», Україна	
Platyphylline	ПЛАТИФІЛІН-ЗДОРОВ'Я розчин для ін'єкцій, 2 мг/мл по 1 мл в ампулах № 10	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	
Arginine hydrochloride	САРГІН розчин для інфузій, 42 мг/мл по 100 мл у флаконі №1	ПАТ «Фармак», Україна	
Comb drug	ТОТЕМА розчин оральний по 10 мл в ампулах № 20	Іннотера Шузі, Франція	
Ferrous fumarate	ХЕФЕРОЛ капсули по 350 мг по 30 капсул у флаконі, по 1 флакону в пачці;	Алкалоїд АД - Скоп'є, Республіка Македонія	
Hyaluronic acid	ХІАЛУБРИКС розчин для ін'єкцій, 30 мг/2 мл по 2 мл у заповнених шприцах № 1	Фідіа Фармацевтика С.п.А., Італія	
Chlorhexidine	ХЛОРГЕКСИДИН розчин нашкірний 0,05 % по 100 мл у флаконах полімерних	ПП «Кілафф», Україна	

**Завдання 2.** Розрахуйте початкову та підтримуючу дозу таблеток «ФУРОСЕМІД СОФАРМА» по 40 мг для чоловіка та жінки віком 70 років, вагою 90 кг. Порівняйте результати.

Рекомендована однократна доза (стандартна доза) для дорослих таблеток «ФУРОСЕМІД СОФАРМА» по 40 мг за інструкцією становить 40 мг.

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи*

1. Лікарські засоби. Допоміжні речовини [Електронний ресурс]: Настанова 42-3.6:2004. – Режим доступу: <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42362004.pdf>

2. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування [Електронний ресурс] : Настанова 42-3.15: 2014. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod521\\_2014.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod521_2014.pdf)

3. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03#Text>

4. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

### *Основна*

5. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред. О.І. Тихонова. – Вид. 5-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.



6. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / Видання друге доопрацьоване та доповнене. / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак, Г.П. Смойловська, О.О. Малюгіна. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

### *Додаткова*

7. Characterizing Pharmacokinetics in Children With Obesity – Physiological, Drug, Patient, and Methodological Considerations [Електронний ресурс] / J. G. Gerhart, S. Balevic, J. Sinha et al. // *Frontiers in Pharmacology*. - 2022.- 13:818726. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.818726>

8. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics / J. van den Anker, M. D. Reed, K. Allegaert, G. L. Kearns // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 58, No S10. – P. 10-25. DOI: 10.1002/jcph.1284

9. Excipients in the paediatric population: A review [Електронний ресурс] / K. Rouaz, B. Chiclana-Rodríguez, A. Nardi-Ricart et al. // *Pharmaceutics*. – 2021. - Vol. 13, Is. 3. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030387>

10. O'Hara K. Paediatric pharmacokinetics and drug doses / К. О'Нара // *Australian Prescriber*. – 2016. – Is. 39(6). – P. 208-210. doi:10.18773/austprescr.2016.071

11. Paediatric pharmacokinetics: key considerations [Електронний ресурс] / Batchelor H. K., Marriott J. F. // *Br J Clin Pharmacol*. – 2015. - № 79(3). – P. 395-404. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1111/bcp.12267>

12. Paediatric specific dosage forms: Patient and formulation considerations [Електронний ресурс] / D. Khan, D. Kirby, S. Bryson et al. // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 616. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121501>

13. The Revolution in Pediatric Drug Development and Drug Use: Therapeutic Orphans No More [Електронний ресурс] / Burckart G.J., Kim C. // *J Pediatr Pharmacol Ther*. – 2020. - № 25(7). – P. 565-573. – Режим доступу: <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.7.565>

14. Thabet Y. Drug formulations: Standards and novel strategies for drug administration in pediatrics [Електронний ресурс] / Y. Thabet, V. Klingmann,

J. Breitskreutz // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2018. – 58, Suppl. 10, S26-S35. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/jcph.1138>

15. Vouri S. M. Use of a medication reconciliation tool in an outpatient geriatric clinic / S. M. Vouri, Z. A. Marcum // Journal of the American Pharmacists Association. – 2013. – Vol. 53, Is. 6. – P. 652-658. DOI: 10.1331/JAPhA.2013.13084

16. Антонюк А. XI Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»: головні питання розвитку галузі / А. Антонюк // Український медичний часопис. – 2015. - № 5 (109). – С. 18-20.

17. Геріатрична фармакологія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. МОЗ України / І. С. Чекман [та ін.] ; за ред. І. С. Чекмана ; МОЗ України, Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Запоріз. держ. мед. ун-т. - Запоріжжя ; Київ : ЗДМУ, 2016. – 176 с.

18. Закревська О.В. Загальні підходи до медикаментозного лікування пацієнтів похилого віку / О.В. Закревська // Практикуючий лікар. – 2015. – № 2. – С. 57- 63.