

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 практичних занять фармацевтів (вторинна спеціалізація)
за спеціальністю «Фармація»

Запоріжжя
2023

УДК 615.014(075.8)

C51

Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ

та рекомендовано для використання в освітньому процесі

(протокол № 2 від «08» грудня 2023 р.)

Автори:

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

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

Рецензенти:

Богдан Сергійович Бурлака – 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.

Смойловська Г. П.

C 51 **Фармацевтична технологія: навчальний посібник для практичних занять фармацевтів (вторинна спеціалізація) за спеціальністю «Фармація» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. – 128 с.**

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія для практичних занять фармацевтів (вторинна спеціалізація) зі спеціальності «Фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки фармацевтів спеціальності «Фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». Посібник містить інформацію з питань взаємодії лікарських засобів під час виготовлення та застосування, основних елементів належної аптечної практики, належної практики зберігання, особливостей виготовлення ліків для дітей, технологічних аспектів виготовлення косметичних засобів різних форм випуску.

УДК 615.014(075.8)

©Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2023.

©Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2023.

ЗМІСТ

Передмова	4
Перелік скорочень	8
Тема 1. Роль взаємодії лікарських засобів при розробці, виробництві та зберіганні лікарських засобів.....	9
Тема 2. Реалізація принципів GPP у практичній діяльності фармацевта. Нормування виробництва лікарських засобів в умовах аптек.	34
Тема 3. Належна практика зберігання, її застосування у аптечних підприємствах	58
Тема 4. Біофармацевтичні особливості виготовлення педіатричних ліків.....	73
Тема 5. Екстрактивні препарати з ЛРС. Біофармацевтичні основи екстрагування.....	91
Тема 6. Технологія косметичних засобів різних форм випуску.....	111

ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» для практичних занять фармацевтів (вторинна спеціалізація) за спеціальністю «Фармація» розроблено згідно з робочим навчальним планом підготовки фармацевтів при проходженні вторинної спеціалізації зі спеціальності «Фармація» галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» та робочою програмою «Фармацевтична технологія». Навчальний посібник розроблений на підставі вимог посібника «Підготовка і видання навчальної та навчально-методичної літератури».

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» у фармацевтів є формування, систематизація та вдосконалення професійних знань, вмінь та навичок, необхідних для успішного та кваліфікованого провадження фармацевтичної діяльності у сучасних умовах та пошуку науково та технологічно обґрунтованих, досконалих методів перетворення лікарських речовин у лікарські препарати; забезпечення теоретичної бази для подальшого вивчення інших фармацевтичних дисциплін навчального плану.

Основними завданнями дисципліни «Фармацевтична технологія» є вдосконалення у фармацевтів при вторинній спеціалізації комплексу вмінь і знань, інструментарію, алгоритмів та тенденцій сучасної фармацевтичної технології в ринкових умовах з адаптацією до специфіки діяльності фармацевтичних підприємств в Україні.

Згідно з вимогами програми, фармацевти повинні володіти здатністю розв'язувати типові та складні спеціалізовані задачі та критично осмислювати й вирішувати практичні проблеми у професійній фармацевтичній діяльності, інтегрувати знання, формулювати судження за недостатньої або обмеженої інформації; зрозуміло і недвозначно доносити власні знання, висновки та їх обґрунтованість до фахової та нефахової аудиторії.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 58 годин, з них аудиторних – 26 год., самостійна робота – 32 год.

Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин					
	денна форма					
	усього	у тому числі				
л		п	сем.	інд.	СР	
Розділ 1						
Змістовий розділ 1. Фармако-технологічні та біофармацевтичні аспекти створення сучасних лікарських засобів. Нові технології у фармації та медицині						
Біофармацевтичні та медико-біологічні аспекти створення лікарських засобів	6	2	2			2
Новітні технології у фармації та медицині	6	2		2		2
Разом за змістовним розділом 1	12	4	2	2	0	4
Змістовий розділ 2. Біофармацевтична та фармако-технологічна характеристика лікарських форм промислового виробництва						
Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування промислового виробництва	4		2			2
Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика твердих лікарських форм промислового виробництва: таблетки, капсули	4			2		2
М'які лікарські засоби для нашкірного застосування введення	2					2
Лікарські засоби для ректального та вагінального застосування	2					2
Особливості технології, зберігання та застосування лікарських засобів, що знаходяться під тиском	2					2

Лікарські засоби для парентерального застосування промислового виробництва	2					2
Вушні, назальні та оромукозні лікарські засоби промислового виробництва	2					2
Разом за змістовним розділом 2	18	0	2	2	0	14
Змістовий розділ 3. Реалізація принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання						
Реалізація принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання	4		4			
Виготовлення лікарських засобів за екстемпоральними прописами в умовах аптек	10					10
Фармако-технологічні та біофармацевтичні аспекти виготовлення та відпуску лікарських засобів у педіатрії та геріатрії	4		2	2		
Фармако-технологічні та біофармацевтичні аспекти виготовлення та відпуску косметичних засобів в умовах аптек	4		2			2
Фармако-технологічні та біофармацевтичні аспекти виготовлення та відпуску гомеопатичних лікарських засобів	4			2		2
Дієтичні добавки в асортименті аптек	2			2		
Разом за змістовним розділом 3	28	0	8	6	0	14
Усього за дисципліну:	58	4	12	10	0	32

Тематичний план практичних занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»

1. Роль взаємодії лікарських засобів при розробці, виробництві та зберіганні лікарських засобів.

2. Реалізація принципів GPP у практичній діяльності фармацевта. Нормування виробництва лікарських засобів в умовах аптек.

3. Належна практика зберігання, її застосування у аптечних підприємствах

4. Біофармацевтичні особливості виготовлення педіатричних ліків

5. Екстрактивні препарати з ЛРС. Біофармацевтичні основи екстрагування.

6. Технологія косметичних засобів різних форм випуску.

Посібник містить шість тем практичних занять. У структурі кожного заняття виділені тема, цілі, мотивація заняття, питання для контролю знань та наведений інформаційний матеріал, що висвітлює основні проблеми. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» здійснюється на кожному занятті. При оцінюванні навчальної діяльності надається перевага стандартизованим методам контролю: тестуванню, співбесіді та вирішенню ситуаційних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо слухач набирає або перевищує затверджений відсоток правильних відповідей більше 60%. Оцінювання теоретичної підготовки відбувається за бінарною системою («позитивно» або «негативно»).

Перелік скорочень

DDI	– Drug-drug interactions, взаємодія між ліками
GMP	– Належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice);
GPP	– Належна аптечна практика (Good Pharmaceutical Practice);
GSP	– Належна практика зберігання (Good Storage Practice);
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
БАР	– біологічно активні речовини;
ВДД	– вища добова доза
ВМС	– високомолекулярні сполуки;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ВРД	– вища разова доза;
ДД	– дієтична добавка (біологічно активна добавка);
ДФУ	– Державна Фармакопея України;
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛП	– лікарський препарат;
ЛР	– лікарська речовина;
ЛРС	– лікарська рослинна сировина;
ЛФ	– лікарська форма;
МОЗ (МОЗУ)	– Міністерство охорони здоров'я України;
МФФ	– Міжнародна фармацевтична федерація;
НАП	– Належна аптечна практика (Good Pharmaceutical Practice);
НПЗЗ	– нестероїдний протизапальний засіб;
ОТС-препарат	– препарат безрецептурного відпуску;
ПАР	– поверхнево активні речовини;
ПЕГ	– поліетиленгліколь;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт.

Тема 1. Роль взаємодії лікарських засобів при розробці, виробництві та зберіганні лікарських засобів.

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: фармацевт повинен знати види взаємодій лікарських речовин, що можуть виникнути при виробництві та зберіганні препаратів, розрізняти типи фармацевтичних взаємодій та застосовувати існуючі методи усунення фармацевтичних несумісностей при виготовленні ліків в аптеці. Вміти розрізняти екстракорпоральні несумісності (виникають до прийому ліків) та інтракорпоральні несумісності (які протікають в організмі); вибирати можливі способи подолання цих несумісностей.

Контрольні питання

1. Характеристика взаємодій лікарських речовин, їх класифікація.
2. Фармацевтична взаємодія лікарських засобів.
3. Фармакологічна взаємодія лікарських засобів.
4. Експертиза рецептів, з урахуванням взаємодії ЛЗ. Методи усунення попередження взаємодії та усунення фармацевтичних несумісностей.

Інформаційний матеріал

Характеристика взаємодій лікарських речовин, їх класифікація

Під взаємодією лікарських засобів розуміють зміни у силі, тривалості або характері дії лікарського засобу (лікарської речовини) при застосуванні його одночасно (у комбінації) з іншою лікарською речовиною. У результаті взаємодії можуть спостерігатися зміна фізичних та/або хімічних характеристик, які супроводжуються такими ефектами, як утворення нових сполук (терапевтично активних, неактивних, токсичних), збільшення / зменшення часу або сили настання ефекту та тривалості дії.

Взаємодія може розділятися за *показником раціональності та безпечності* (раціональна, нераціональна, небезпечна), *характером* (фармацевтична, фармакокінетична, фармакодинамічна, фізіологічна) або *етапом, на якому відбувається взаємодія* (виробництво, зберігання та/або транспортування, використання). Взаємозв'язок між різними типами взаємодій наведений на рис. 1.1.

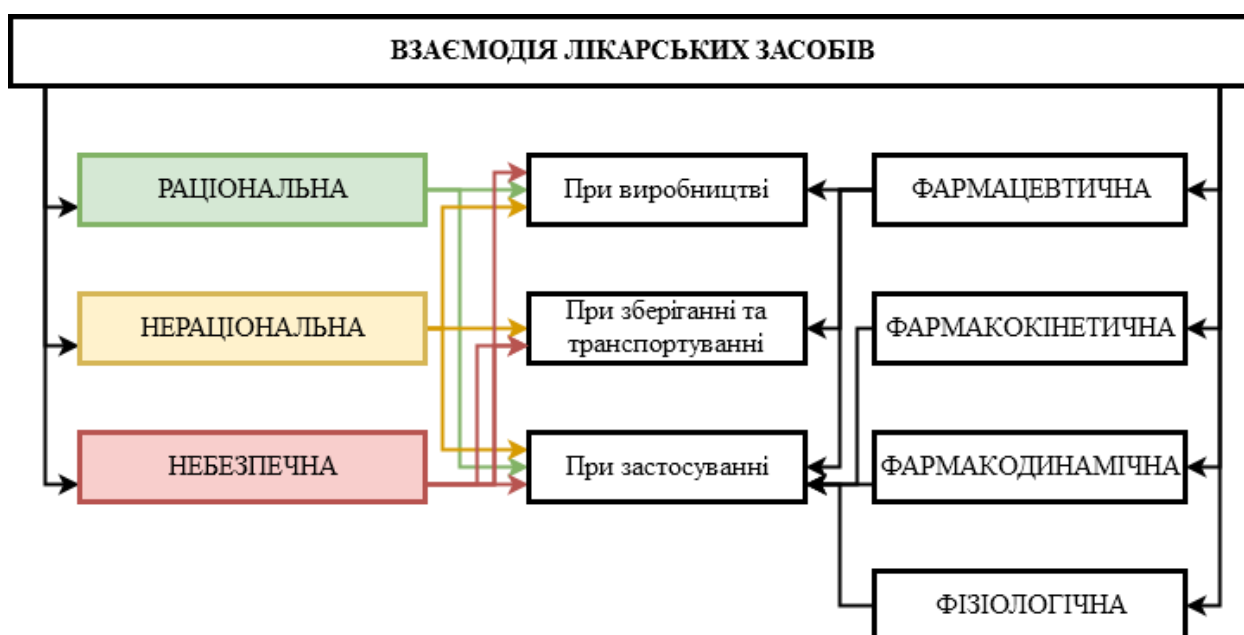


Рис. 1.1. Класифікація взаємодій лікарських засобів [джерело: власна розробка]

Раціональна взаємодія призводить до підвищення ефективності та/або безпечності фармакотерапії. Цей вид взаємодії лежить в основі комбінованої терапії. *Нераціональна взаємодія* призводить до зниження ефективності/безпечності фармакотерапії. *Небезпечна взаємодія* – це окремий випадок нераціональної взаємодій, що не просто призводить до зниження безпечності або ефективності, але може призводити до тяжких наслідків для здоров'я.

Фармацевтична взаємодія – взаємодія, що відбувається у процесі виготовлення та зберігання лікарських засобів або при змішуванні лікарських засобів «у одному шприці». Саме з фармацевтичною взаємодією фармацевт найчастіше стикається під час екстемпорального виготовлення лікарських засобів. У переважній більшості випадків така взаємодія буде нераціональною.

Після того, як лікарський засіб виготовлений та потрапив до організму пацієнта, він послідовно проходить етапи всмоктування, розподілу, взаємодії з мішенню (органом, тканиною, системою) та метаболізму і виведення. На кожній з цих стадій препарати можуть вступити у взаємодію з іншим лікарським засобом, їжею, дієтичною добавкою тощо.

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

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

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

Небажані взаємодії можуть мати місце на усіх етапах життєвого циклу лікарського засобу, у той час як раціональні – лише на етапах виробництва та застосування.

Велике значення має також клінічна значимість взаємодії препаратів, тому що від цього залежить тактика застосування лікарських засобів (рис. 1.2).



Рис. 1.2. Класифікація взаємодії за клінічною значущістю [джерело: власна розробка]

Вивчення взаємодії лікарських засобів має важливе значення для забезпечення раціональної, безпечної терапії і у розробці нових лікарських форм та комбінованих лікарських засобів. Взаємодія між ліками (DDI) може викликати багато несприятливих ефектів у пацієнтів. У світової медицині відбувається постійне накопичення інформації про клінічно значущі DDI, та розроблено кілька систем з відкритим доступом, присвячених контролю DDI для полегшення клініцистам перевірки небезпечних комбінацій ліків і покращення системи охорони здоров'я. Наприклад, існує керована база даних DDInter з вичерпними даними із 1833 препаратів, практичними вказівками щодо проведення лікування, інтуїтивно зрозумілим функціональним інтерфейсом і потужною візуалізацією. Кожен препарат анотовано з основною хімічною та фармакологічною інформацією та мережею його взаємодії. У такій системі описується механізм взаємодій, ступінь тяжкості, стратегії управління потенційними побічними ефектами, альтернативні ліки тощо. Але більшість розроблених систем стосуються фармакологічних взаємодій.

Фармацевтична взаємодія лікарських засобів

Фармацевтична взаємодія відіграє велику роль як промислового, так і екстемпорального фармацевтичного виробництва.

У більшості випадків фармацевтична взаємодія спостерігається при виготовленні лікарського засобу за нераціональним прописом або нераціональною технологією. У екстемпоральному виробництві найбільш значущими є випадки несумісностей, уявних несумісностей та утруднених прописів, які зустрічаються у рецептах та вимогах-замовленнях. Але частими є випадки взаємодії лікарських засобів під час введення при невірному підборі розчинника або при введенні «у одному шприці» несумісних лікарських засобів. При цьому особливо небезпечними є такі несумісності, які візуально не ідентифікуються, але ведуть до утворення токсичних продуктів. З огляду на це, дослідження можливих фармацевтичних взаємодій є не менш важливим, ніж фармакологічних.

Серед чинників, що впливають на дію лікарських речовин, певне значення має лікарська форма (розчини, таблетки, свічки, мазі тощо), яка створюється за допомогою різних допоміжних, коригуючих і формоутворювальних речовин. Ці речовини можуть впливати на характер взаємодії лікарського засобу й організму: вступати в реакцію з лікарськими інгредієнтами, змінюючи їх активність, порушувати процеси транспортування (абсорбції, всмоктування) і розподілу діючих речовин в організмі та їх виведення (елімінацію).

Фармацевтичні взаємодії можуть розділятися за принципами впливу: фізичні (фізико-хімічні), хімічні, фармакологічні. Крім того, взаємодії поділяють на справжні несумісності, уявні несумісності, утруднені прописи (рис. 1.3).

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



Рис. 1.3. Фармацевтична взаємодія лікарських засобів [джерело: власна розробка]

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

Несумісність є окремим випадком нераціональної (небезпечної) взаємодії, під час якої відбуваються істотні зміни фізико-хімічних властивостей, якісного та кількісного складу, а також терапевтичного ефекту лікарських засобів або одного з них. Зміни можуть відбуватися під час виготовлення та зберігання ЛП. Деякі несумісності лікарських засобів виникають в шприці або у ШКТ при спільному введенні несумісних у хімічному відношенні лікарських засобів. Несумісність лікарських речовин в організмі прийнято називати збірним терміном «фармакологічна несумісність».

Фармацевтичні несумісності – такі поєднання компонентів пропису (композиції), при яких внаслідок взаємодії лікарських речовин між собою або з допоміжними речовинами суттєво змінюються їх фізичний стан,

хімічні та фармакологічні властивості, що призводить до зниження або втрати терапевтичного ефекту, посилення токсичної дії, що не передбачено лікарем.

У ході екстемпорального виготовлення лікарських засобів фахівець часто стикається з фізичною (фізико-хімічною) взаємодією, переважно у вигляді несумісностей (рис. 1.4).

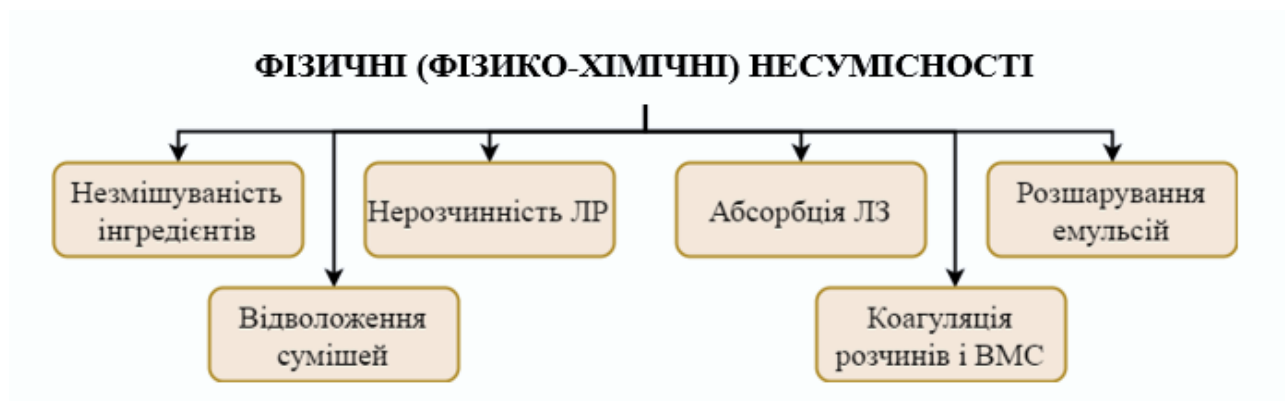


Рис. 1.4. Основні типи фізичних (фізико-хімічних) несумісностей [джерело: власна розробка]

Фізико-хімічні несумісності відбуваються у наслідок фізичних та фізико-хімічних процесів у лікарській формі і супроводжуються зміною фізичного стану, але не хімічного складу лікарської форми.

Незмішуваність інгредієнтів зустрічається в рідких лікарських формах, мазях, рідше – в супозиторіях. Найчастіше має місце при поєднанні водних розчинів з гідрофобними рідинами. При змішуванні лікарських речовин необхідно враховувати, що гліцерин не змішується з оліями і риб'ячим жиром; дьоготь і нафталанська нафта – з водою і спиртом (проте невеликі кількості водних рідин можна змішати з допомогою ланоліну); рицинова олія – з вазеліном, парафіном та іншими нафтопродуктами і етиловим спиртом, концентрація якого менша 90% (пропис буде раціональним, якщо лікар замість

вазеліну припише невелику кількість безводного ланоліну). З нафтопродуктами не змішуються також речовини, що утворюють між собою евтектичну суміш.

Rp.: Sulfuris praecipitati	4,0
Picis liquidae	2,0
Olei Ricini	15,0
Vaselini	10,0

Misce. Da. Signa: змащувати ногу.

У наведеному прописі олія рицинова не змішується з вазеліном, що призводить до швидкого розшарування суміші. За можливості, фармацевт може запропонувати лікарю замінити частину вазеліну на ланолін безводний, який виконає роль емульгатора і забезпечить однорідність лікарської форми.

Зміна розчинності лікарських речовин. Розчинність лікарських речовин суттєво впливає не тільки на технологічний процес, але й безпосередньо на біологічну доступність АФІ. Збільшення розчинності малорозчинних або практично не розчинних лікарських речовин дозволяє підвищити їх ефективність та знизити дозу, змінити розчинник на більш сприятливий, покращити біологічну доступність, добрати більш зручну лікарську форму. У промисловому виробництві, розчинність лікарських речовин досягається застосуванням гідрофілізуючих комплексоутворювачів, співрозчинників, солубілізаторів. Механізм дії солубілізаторів пов'язаний з їх здатністю у певних концентраціях утворювати додаткову міцелярну фазу, яка для деяких речовин може бути фазою розчинення. У фармації давно використовуються солубілізовані розчини (іхтіол, мильно-крезолові препарати). На сьогодні метод солубілізації застосовується у виробництві розчинів для місцевого, внутрішнього та ін'єкційного застосування вітамінів А, D, Е, К, барбітуратів, ряду антибіотиків, цитостатиків (фенестрин), гормонів (синестрол, октестрол), ефірних олій.

Зменшення розчинності та нерозчинність лікарських речовин часто виникає внаслідок невірного добору розчинника або перевищення межі розчинності АФІ у прописаній кількості розчиннику. Також розчинність речовин

може змінюватись під впливом температури, характеру перемішування, рН середовища та інших чинників.

На явищі зменшення розчинності базується виготовлення суспензій конденсаційним методом. Для отримання такої суспензії до розчину АФІ у розчиннику, у якому він добре розчиняється, додають при безперервному перемішуванні дисперсну фазу (частіше за все воду). За необхідності коригують інші умови – рН, вміст допоміжних речовин тощо. При цьому відбуваються процеси кристалізації, розчинення і перекристалізації (у залежності від умов процесу). Осад у такій суспензії відсутній або легко ресуспендується та дозується, не подразнює, не отруйний. Прикладом суспензії, отриманої конденсаційним методом, є суспензія цинк-інсуліну кристалічного для ін'єкцій, але метод більше розповсюджений у екстемпоральному виробництві.

Нерозчинність речовин у рідких середовищах розглядають як несумісність у випадках, коли в осаді є отруйні та сильнодіючі речовини або при приготуванні утворюється грубодисперсний осад, який прилипає до стінок і дна флакона, тому що це унеможливує точне дозування препарату. Також як несумісність розглядаються випадки небажаної зміни біологічної доступності речовини внаслідок зміни її розчинності.

Розшарування емульсій може відбутися під впливом солей важких металів, лугів, кислот та інших сильних електролітів і спиртових розчинів. Різка зміна температури також призводить до розшарування емульсії.

Коагуляція колоїдних розчинів і ВМС відбувається під впливом різних факторів (старіння колоїдів, гідролізу та дії електролітів). При зливанні двох колоїдних розчинів, частки яких мають різний заряд, може також руйнуватися колоїдна система. У фармацевтичній практиці найчастіше трапляється висолювання колоїдних розчинів (протарголу, коларголу, іхтіолу) під впливом електролітів.

Коагуляція ВМС спостерігається при додаванні електролітів або спирту до розчинів слизів, камедей, білкових речовин, крохмального клейстеру.

Відволоження і втрата складними порошками сипучості відбувається внаслідок різних факторів:

- підвищення вологості суміші за рахунок адсорбції водяної пари з повітря (особливо при наявності в пропису лужних або лужнореагуючих речовин);
- утворення евтектик;
- утворення молекулярних сполук;
- виділення кристалізаційної води при введення в порошки кристалічних форм препаратів.

При змішуванні ЛР, які містять кристалізаційну воду, руйнуються кристалізаційні решітки, утворюються нові речовини, що містять меншу кількість кристалізаційної води, та виділяється вода. Це призводить до відволоження суміші.

До гігроскопічних речовин і препаратів належать солі алкалоїдів, глікозиди, антибіотики, ферменти, органопрепарати, сухі екстракти, солі азотної, азотистої, фосфорної кислот та ін.

На відволожування складних порошоків впливають: кількісні співвідношення інгредієнтів, характер їх змішування, вологість вихідних інгредієнтів, тривалість перемішування і ступінь їх подрібнення, відносна вологість повітря приміщення, в якому готується препарат, тривалість зберігання порошоків, тип упаковки та інші фактори.

Найбільший вплив на відволоження порошоків має відносна вологість повітря в приміщенні. Більшість сумішей, які відволожуються, втрачає сипучість і відволожується при відносній вологості повітря 50-60% і вище. При відносній вологості 30-40% і менше багато сумішей порошкоподібних речовин залишаються сипучими.

Евтектика (евтектична суміш) представляє собою густу малорухому рідину, що важко кристалізується та схильна до значного переохолодження. В

залежності від співвідношення компонентів, така суміш може відволожуватися або розплавлятися.

Як *несумісність* утворення евтектичної суміші розглядають у тих випадках, коли вона призводить до втрати сипкості прописаної порошкової суміші.

Утворення евтектичної суміші (евтектики) може також використовуватись як технологічний прийом при виготовленні ряду лікарських форм. Наприклад:

<p>Rp.: Thymoli 3,0 Mentholi 3,5 M. D. S. Присипка</p>	<p>Rp: Thymoli 0,1 Mentholi 1,5 Ac. borici 10,0 Boli albae Talci ana 15,0 M. D. S. Присипка</p>
<p>Несумісність – порошок втрачає сипкість через відволоження / розплавлення суміші.</p>	<p>Раціональний пропис. Утворення евтектичної суміші сприяє кращому розподіленню ментолу та тимолу у масі порошку та зменшує подразнювальну дію АФІ.</p>

Суміші з низькою температурою плавлення утворюють фенілсаліцилат і камфора, антипірін з ментолом, ацетанлід з хлоралгідратом. Великий вплив на утворення евтектики має співвідношення речовин, що взаємодіють – при певному співвідношенні рідина, що утворюється, поглинається порошковою сумішшю і не впливає на її сипкість.

Адсорбція лікарських засобів часто спостерігається у порошках, суспензіях, пілюлях, рідше – в мікстурах при випадінні осадів, на поверхні яких

абсорбуються АФІ, що входять до складу мікстури. Це особливо небезпечно, коли до складу ліків входять отруйні або сильнодіючі речовини.

Як адсорбенти можуть виступати високодисперсні речовини, які не розчиняються і не всмоктуються в ШКТ. Найсильніші адсорбенти – активоване вугілля, кальцію карбонат, гідрат окису алюмінію, бентоніт, у меншій мірі тальк, крохмаль, вісмуту нітрат основний, рослинні порошки та ін. Тому поєднання алкалоїдів, ферментів, деяких антибіотиків, глікозидів з адсорбентами є нерациональним, бо в результаті адсорбції втрачаються лікувальні властивості прописаних інгредієнтів.

Також у лікарській формі або при сумісному застосуванні препаратів може відбуватися *хімічна взаємодія* – такі поєднання лікарських речовин, які супроводжуються непередбачуваними хімічними реакціями, що призводять до зміни фармакологічного ефекту, утворення інших сполук, посилення або появи небажаних ефектів.

Хімічна взаємодія класифікується за візуальними ознаками та типом хімічної реакції (рис. 1.5).



Рис. 1.5. Класифікація хімічних взаємодій [джерело: власна розробка]

Хімічна взаємодія також може вступати як у ролі фармацевтичної несумісності, так і у ролі раціонального технологічного прийому, що дозволяє виготовити лікарську форму.

Прикладами раціонального застосування хімічної взаємодії у фармацевтичній технології є утворення емульгатора-олеату амонію при виготовленні амонійного лініменту, а також виготовлення деяких суспензій.

Хімічні несумісності – це нераціональні або небезпечні комбінації лікарських та/або допоміжних речовин, між якими протікають хімічні реакції, що супроводжуються утворенням неактивних, малоактивних або токсичних речовин. Частіше за все у практиці хімічні несумісності класифікують за візуальними ознаками.

Утворення осаду в основному виявляється у рідких лікарських формах. Осад може бути як отруйним, так і не отруйним, а також абсорбувати на своїй поверхні інші речовини або змінювати характер їх дії, заважати вірному дозуванню.

Утворення осаду алкалоїдів і азотистих основ відбувається під впливом лугів, аміаку, водорозчинних карбонатів, гідрокарбонатів, боратів, барбітуратів, солей важких металів тощо. У лужному середовищі такі речовини часто переходять у форму основи і випадають в осад.

Слід пам'ятати, що не всі алкалоїди й азотисті основи осаджуються лугами, можуть відбуватися й інші процеси. Наприклад, при вміщенні у лужне середовище основи пілокарпіну, швидко утворюється значно менш терапевтично активний ізопілокарпін.

Утворення осаду серцевих глікозидів відбувається при поєднанні їх з важкими металами, дубильними речовинами, солями алкалоїдів, галогенами. Серцеві глікозиди утворюють осади з хініну гідрохлоридом, омнопонем, папаверину гідрохлоридом, стрихніну нітратом, кокаїну гідрохлоридом. З солями алкалоїдів серцеві глікозиди утворюють осади переважно коли алкалоїди присутні у високих концентраціях. Також серцеві глікозиди чутливі до рН середовища і швидко піддаються гідролізу під впливом кислот та кислотореагуючих речовин

(сиропи, малиновий сироп), лугів та окисників з утворенням отруйних осадів та інактивацією глікозидів.

Похідні барбітурової кислоти, зокрема натрієві солі, дуже чутливі до впливу кислот, у тому числі слабких органічних кислот з водних витягів та галенових препаратів. Нейтралізація у цьому випадку відбувається не повністю, з утворенням незначних білих кристалічних осадів, які швидко ресуспендуються.

Важкі метали утворюють осади з дубильними речовинами, сполуками галогенів, серцевими глікозидами, алкалоїдами й азотистими основами тощо.

Осади у препаратах з антибіотиками випадають під дією кислот, лугів, ряду спиртів, солей важких металів і ферментів. При цьому можуть відбуватися гідроліз, утворення нерозчинних сполук, розщеплення тіазолідинового кільця тощо.

Зміна кольору, запаху і виділення газу у лікарській формі завжди свідчить про глибокі хімічні перетворення компонентів, зазвичай внаслідок реакцій витіснення, окисно-відновних реакцій, розкладання. Так, перекис водню руйнується у присутності лугів, але окислює феноли (резорцин). Під впливом лугу солі амонію перетворюються на леткий аміак, а хлоралгідрат у лужному середовищі розкладається з виділенням хлороформу.

Зміна консистенції лікарського препарату зазвичай супроводжується зміною дисперсності компонентів пропису, що призводить до зміни активності.

Хімічні реакції без видимих проявів властиві для препаратів антибіотиків, серцевих глікозидів, ферментів, вітамінів, солей алкалоїдів і азотистих основ при перебігу реакцій гідролізу, окиснення та відновлення.

Фармацевтична взаємодія може також спостерігатися на рівні всмоктування в ШКТ або у місці введення. Так, сорбенти, якщо їх застосовувати разом з іншими ЛЗ, зменшують їх абсорбцію та біодоступність, а тетрацикліни неприпустимо приймати разом з лікарськими засобами, що містять іони кальцію. Також не слід застосовувати іонообмінні смоли разом з рядом препаратів, розчинність яких вони зменшують (дигоксин, антикоагулянти непрямого типу дії, гормони щитоподібної залози та ін.), тому що це призводить до різкого зменшення їх біодоступності.

Дуже небезпечною є хімічна взаємодія, що відбувається при поєднанні у одному шприці або інфузійній системі лікарських речовин, що утворюють терапевтично неактивні або токсичні сполуки без видимих проявів. За статистикою, саме такі «приховані» взаємодії, які виникають внаслідок безвідповідального самолікування або недостатніх знань медичного персоналу, призводять до тяжких наслідків.

Також слід пам'ятати, що кожний лікарський засіб містить не тільки діючу, але й допоміжні речовини, які можуть вступати у фармацевтичну та фармакологічну взаємодію з ЛЗ, що приймаються одночасно.

Фармакологічна взаємодія лікарських засобів у фармацевтичній практиці

Під терміном «фармакологічна взаємодія» поєднують фармакокінетичну, фармакодинамічну та фізіологічну взаємодію лікарських засобів під час їх застосування. Істотне значення мають дози, час і шляхи введення препарату, фізична і хімічна взаємодія лікарських речовин у ШКТ.

Фармакокінетична взаємодія (рис. 1.6) може відбуватися на будь-якому етапі від всмоктування до виведення препаратів.

Наприклад, усім відомо, що препарати тетрациклінового ряду не слід запивати молоком. Це пов'язано з утворенням нерозчинних комплексів тетрацикліну з іонами кальцію (а також магнію, алюмінію, заліза (II)). Такі комплекси фактично не всмоктуються.

Взаємодія тетрацикліну з іонами кальцію є фармакокінетичною та відбувається на етапі всмоктування. Також як фармакокінетичну взаємодію на етапі всмоктування розглядають взаємодію холестираміну з жиророзчинними вітамінами – зв'язуючи жовчні кислоти, він знижує всмоктування будь-яких ліпофільних сполук, у тому числі вітамінів А, D, Е, К.

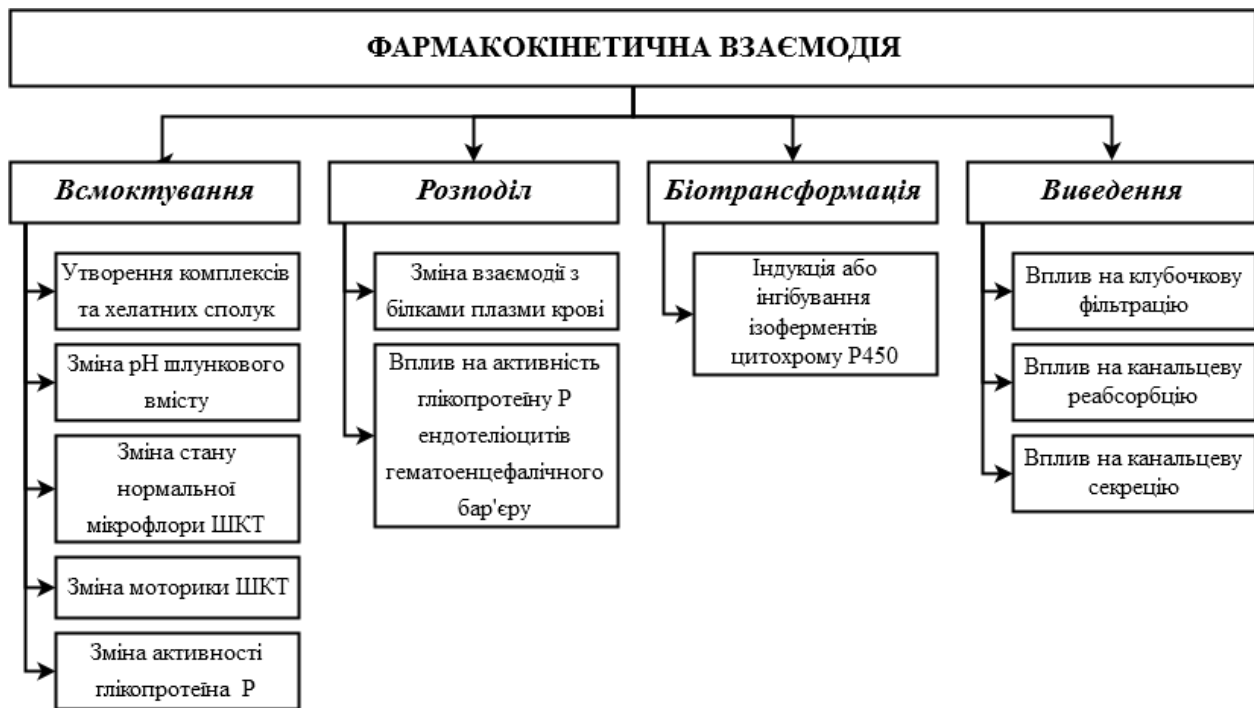


Рис. 1.6. Фармакокінетична взаємодія [джерело: власна розробка]

На етапі розподілу може відбуватися витіснення лікарського засобу з комплексу з білками плазми. Велике значення це має у випадках:

- речовина, що витісняється, за терапевтичною ефективністю є більш активним у зв'язаній з білком формі;
- речовина, що витісняє, має більшу спорідненість до білку та досягає у плазмі достатніх концентрацій;
- ефективність та безпечність речовини, що витісняється, чітко пов'язана з дозуванням.

Так, наприклад, при жовтяниці новонароджених протипоказаними є препарати групи сульфаніламідів – вони зв'язуються з альбумінами плазми, витісняючи білірубін, який у вільному стані токсичний і може призвести до розвитку білірубінової енцефалопатії.

Фармакодинамічна взаємодія може бути синергічною або антагоністичною, прямою або непрямою (рис. 1.7) та частіше за все проявляється у вигляді впливу на медіатори (наприклад, блокування ферментів, що їх

перетворюють), зміни чутливості рецепторів до певного медіатора, а також зміни кінетики препарату у місці дії.



Рис. 1.7. Взаємодія лікарських засобів за типом синергізму та антагонізму [джерело: власна розробка]

Антагонізм – це такий вид взаємодії лікарських засобів, коли дія одного або обох лікарських засобів при сумісному/одночасному застосуванні послаблюється. Антагоністичні взаємодії можуть бути класифіковані за повнотою, механізмом, напрямком дії.

Прямий антагонізм виникає у випадку, коли лікарські засоби впливають на одну і ту саму систему або орган протилежним чином, у той час як *опосередкований (непрямий)* – при впливі препаратів на різні фармакорекцептори.

Частковий антагонізм виникає, коли засіб-антагонізм пригнічує не усі, а тільки деякі ефекти. Цей вид взаємодії часто використовується, коли необхідно знизити небажані (побічні) явища від терапії. *Повний антагонізм* передбачає, що усі ефекти лікарського засобу пригнічуються засобом-антагоністом.

Антагонізм може бути також *двостороннім* – при взаємному пригніченні ефектів, або *одностороннім*, коли пригнічується ефект тільки одного з засобів, які взаємодіють.

Синергізм – це такий вид взаємодії лікарських засобів, при якому посилюється дія одного або обох лікарських засобів при одночасному/сумісному застосуванні. Зазвичай випадки синергізму класифікують на основі величини сумісного ефекту комбінації лікарських засобів.

Адитивна дія – взаємодія ЛЗ, при якій фармакологічний ефект комбінації лікарських засобів більший за ефект кожного ЛЗ, але менший за математичну суму ефектів лікарських засобів, що входять до комбінації.

Сумація ефектів – вид взаємодії, при якому фармакологічний ефект комбінації лікарських засобів дорівнює математичній сумі ефектів лікарських засобів, що входять до комбінації.

Потенціювання – такий вид взаємодії лікарських засобів, при якому фармакологічний ефект комбінації лікарських засобів більший за математичну суму ефектів лікарських засобів, що входять до означеної комбінації.

Лікарські засоби можуть вступати у фармакокінетичну та фармакодинамічну взаємодію не тільки з іншими лікарськими засобами, а також з їжею, алкоголем, ДД. Якщо ці дані відомі, то інформація про такі взаємодії міститься у розділах «Взаємодія» або «Особливі вказівки» інструкції із застосування лікарського засобу.

Сучасна фармакотерапія є багатокомпонентною за своїм складом. При призначенні лікарських засобів, лікар керується принципом поєднання високої ефективності та безпеки фармакотерапії з можливістю впливу на основні ланки патогенезу та прогнозуванням взаємодії та метаболізму лікарських засобів.

Раціональною комбінацією препаратів у ряді випадків вдається підвищити терапевтичну ефективність, змінити особливості фармакодинаміки або фармакокінетики, зменшити токсичність.

Разом з тим за статистичними даними, у результаті взаємодії лікарських засобів розвивається близько 50% побічних реакцій, до 23% комбінацій, що призначаються лікарями, є потенційно небезпечними, а у 6-8% пацієнтів виникають серйозні небажані реакції, обумовлені такими комбінаціями. Доволі часто взаємодія виникає, коли лікарські засоби призначають за їх торговими назвами. У такому випадку пацієнт може приймати два або три препарати з тією самою діючою речовиною.

Ще одним фактором ризику виникнення небажаної взаємодії є речовини, які приймаються пацієнтом без контролю лікаря. Це можуть бути лікарські препарати у ході самолікування, дієтичні добавки, функціональні харчові продукти і навіть компоненти їжі.

Дієтичні добавки часто містять складні суміші лікарських рослин, їх екстрактів та окремих речовин переважно природного походження, які можуть суттєво втручатися у метаболізм лікарських засобів: абсорбувати діючі речовини, конкурувати за ферментні системи, білки-переносники тощо. Так, наприклад, препарати гінкго взаємодіє з антиагрегантами та антикоагулянтами, збільшуючи час згортання, і при використанні у великих дозах (понад 240 мг/день) потребують контролю лікаря.

Звіробій є поширеним компонентом у складі як фітотерапевтичних лікарських засобів, так і препаратів альтернативної медицини і дієтичних добавок, більшістю ліків. Понад 70% усіх ліків, що відпускаються за рецептом, здатні до взаємодії зі звіробоєм, внаслідок чого зменшується їхня біодоступність при пероральному прийомі, підвищується системний кліренс, що призводить до зниження ефективності препарату. Заборонено застосування препаратів звіробою одночасно з фенпрокумоном, варфарином, антагоністами кальцієвих каналів, хемотерапевтичними ліками (протираковими), клозапіном, дигоксином, доксацелом, фенастерідом, ліками проти ВІЛ, імуносупресантами, метадоном.

Експертиза рецептів, з урахуванням взаємодії ЛЗ. Методи усунення попередження взаємодії та усунення фармацевтичних несумісностей

Фахівець-фармацевт, приймаючи рецепт або вимогу-замовлення на виготовлення або відпуск лікарських засобів, зобов'язаний проаналізувати призначення, у тому числі встановити можливі взаємодії та визначити їх раціональність. Згідно з діючими наказами МОЗ України виготовляти препарати, які містять несумісні речовини, забороняється.

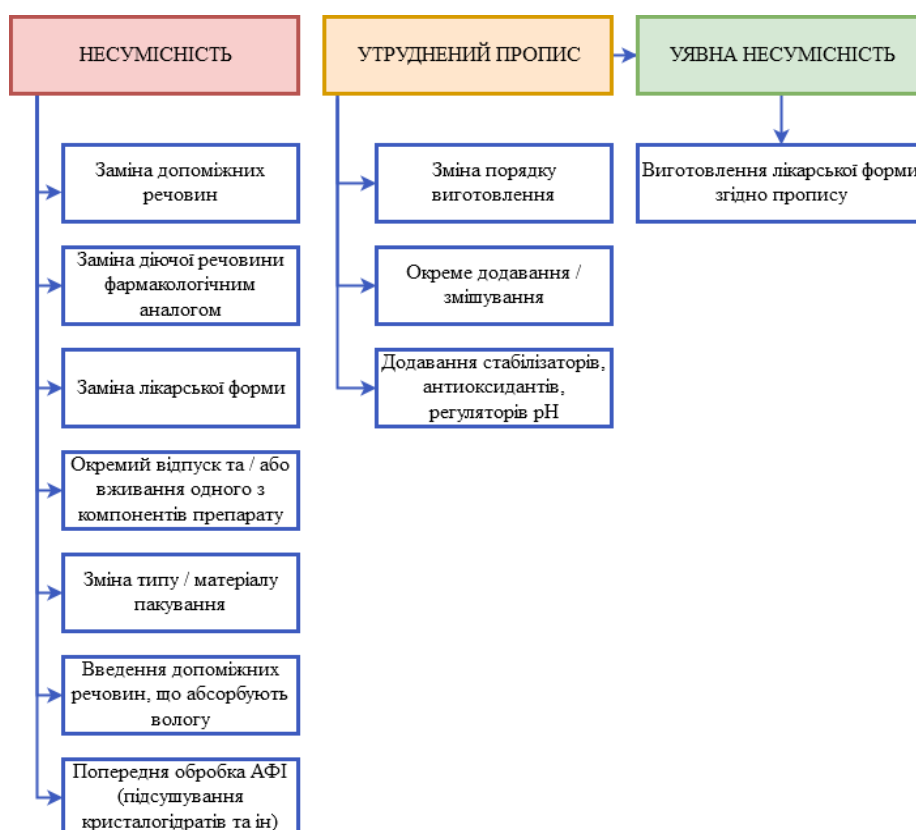


Рис. 1.8. Шляхи усунення несумісностей [джерело: власна розробка]

У багатьох випадках, використовуючи раціональні технологічні прийоми при виготовленні лікарських засобів, можна запобігти фармацевтичні несумісності. Наприклад, враховуючи, що відволоження порошків відбувається при певній вологості повітря, фармацевт повинен вибрати відповідну упаковку, оформити препарат попереджувальними етикетками і попередити хворого про

умови зберігання. На рисунку 1.8. схематично зображено шляхи вирішення, що застосовуються при виявленні несумісностей та утруднених прописів.

Несумісності можуть бути усунуті як зі зміною, так і без зміни складу пропису. Класифікація способів усунення представлена на рис. 1.9.



Рис. 1.9. Способи усунення несумісностей [джерело: власна розробка]

При реалізації способів усунення несумісності інгредієнтів у лікарській формі слід дотримуватись наступних рекомендацій:

1. Для попередження нерозчинності речовин в рідких лікарських формах можна використати:

а) заміну нерозчинної речовини її фармакологічним аналогом (кодеїн - кодеїну фосфат);

б) додавання допоміжних речовин, здатних покращити розчинність за рахунок комплексоутворення (калію йодиду для розчинення кристалічного йоду у водних і спиртових розчинах);

с) додавання речовин, що створюють оптимальне значення рН (натрію гідрокарбонату, кислоти борної, буферних розчинів);

d) додавання солубілізаторів (ПАР, твіну-80);

е) додавання співрозчинників (води, етилового спирту, ацетону, гліцерину);

f) додавання гідротропних комплексоутворювачів (багатоосновних карбонових кислот, амінокислот, амінів, зокрема гексаметилентетраміну, натрію бензоату, натрію саліцилату).

2. Для попередження незмішуваності інгредієнтів використовують:

a) додавання ПАР-емульгаторів (ланоліну, твіну-80) у мазях, лініментах, супозиторіях;

b) додавання структуроутворювачів (загущувачів) - аеросилу, бентоніту (в сумішах димексиду з супозиторними гідрофобними основами; вазеліну з олією рициновою - 3% аеросилу від кількості олії);

с) зміна однієї речовини або її частини (зміна етилового спирту 70% на 90% в сумішах з олією рициновою, збільшення або зменшення кількості розчинника);

d) виділення з суміші компоненту, що не змішується і його окремого відпуску.

3. Для попередження відволоження сумішей використовують:

a) попереднє підсушування лікарських речовин, що є кристалогідратами (натрію сульфат, магнію сульфат);

b) додаванням вологоадсорбентів (вологорегуляторів): аеросилу А-380, висушеного крохмалю або білої глини, кальцію карбонату, кальцію гліцерофасфат. Аеросилу додають 0,01-0,03 г на 1 порошок; висушеного крохмалю – 0,02-0,05 г;

с) фракційне змішування лікарських речовин, що викликають відволоження, з наступним об'єднанням в одній масі;

d) виділення з лікарської форми однієї із взаємодіючих речовин і відпуск у двох формах.

Суміші, що відволожуються, відпускають у навощених, парафінованих або пергаментних капсулах.

4. Попередження утворення евтектики. Застосовують окремий відпуск лікарських речовин.

5. Попередження абсорбції ЛР. Основний метод подолання несумісності – виділення адсорбуючої речовини з лікарської форми з окремим її відпуском або заміною.

6. Попередження коагуляції колоїдних розчинів та ВМС:

а) Додавання електролітів у вигляді розбавлених розчинів;

б) Додавання спиртових рідин в останню чергу.

7. Попередження хімічної взаємодії

а) Заміна речовини, що взаємодіє;

б) Заміна лікарської форми;

с) Окремий відпуск.

Слід пам'ятати, що зміна складу лікарського засобу або лікарської форми може суттєво вплинути на його фармакотерапевтичний ефект, а тому можлива лише за згодою лікаря.

Досягнення сучасної фармацевтичної та медичної науки дозволяють виготовляти та використовувати комбіновані лікарські засоби, компоненти яких несумісні за своїми фізико-хімічними або фармакологічними властивостями. Застосування різних форм випуску, у тому числі таблеток з різними оболонками та капсул, дозволяють мінімізувати вплив навколишнього середовища та середовищ організму. Застосування окремих типів контейнерів дозволяє суттєво підвищити термін придатності ЛЗ завдяки роздільному зберіганню компонентів, що застосовуються у суміші.

У ряді випадків попередити фармакологічну взаємодію можливо шляхом заміни речовиною-аналогом або окремим відпуском компонентів пропису. У деяких випадках взаємодію можна попередити, скоригувавши режим прийому лікарських засобів.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. - Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>
2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. - Режим доступу: <https://bit.ly/39O1GHv>
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
4. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і медичних виробів 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: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>
5. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

Основна

6. 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. – 535 с.
7. 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 : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.

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

Додаткова

9. DDInter: an online drug–drug interaction database towards improving clinical decision-making and patient safety [Електронний ресурс] / G. Xiong, Z. Yang, J. Yi et al. // Nucleic acids research. - 2022. - № 50(D1), D1200-D1207. - Режим доступу: <https://doi.org/10.1093/nar/gkab880>

10. Drug interaction and its implication in clinical practice and personalized medicine [Електронний ресурс] / A. R. Abubakar, B. AZ Chedi, K. G. Mohammed, M. Haque // Nacional Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. – 2015. – Vol. 5, Is. 5. – Режим доступу: <https://www.bibliomed.org/mnsfulltext/28/28-1432182685.pdf?1631522686>

11. Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico [Електронний ресурс] / O. Morales-Rios, L. Jasso-Gutierrez, A. Reyes-Lopez et al. // PLoS ONE 13. – 2018. – Режим доступу: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0190882>

12. Лікарська взаємодія та безпека ліків : навч. посіб. / Л. Л. Давтян [та ін.] ; за заг. ред. Л. Л. Давтян [та ін.]. - К. : Блудчий М. І., 2011. - 744 с.

13. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування : довідник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, Г.М. Войтенко [та ін.] ; за ред. Л. Л. Давтян. – К. : НВП Інтерсервіс, 2012. – 76с.

14. Раціональна взаємодія лікарських засобів з врахуванням принципів фармакокінетики [Електронний ресурс] / І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, М. П. Красько та ін. // Журнал науковий огляд. – 2020. – № 1 (64). – Режим доступу: <http://oaji.net/articles/2020/797-1585657740.pdf>

Тема 2. Реалізація принципів GPP у практичній діяльності фармацевта. Нормування виробництва лікарських засобів в умовах аптек.

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: сформувати у фахівців фармацевтичної галузі системне уявлення про поняття належної аптечної практики, фармацевтичної опіки та діяльності фармацевта із забезпечення ефективного та економічного самолікування з метою раціонального застосування ліків. Поглиблення знань з нормативних актів, пов'язаних з виробництвом ліків в аптеці.

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.
5. Нормування виробництва лікарських засобів в умовах аптек.

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, препаратів і медичних виробів, 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 препаратів.

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 громадських і лікарняних аптеках. 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. 2.1.

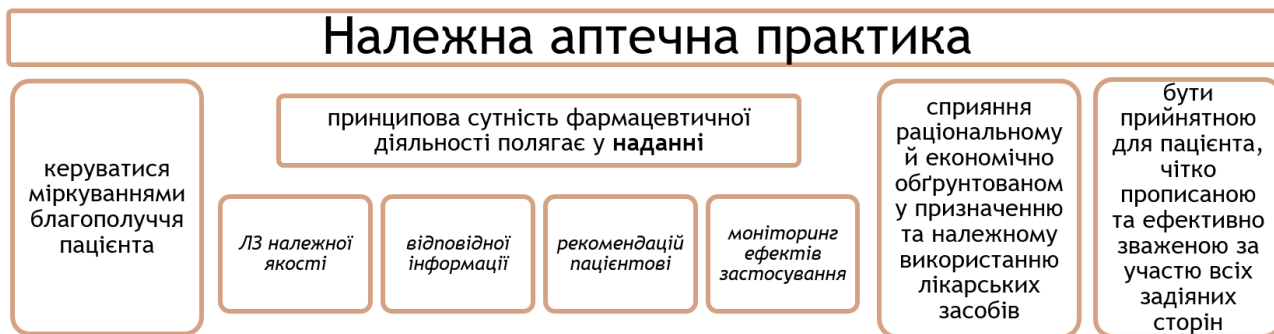


Рис. 2.1. Вимоги належної аптечної практики [джерело: власна розробка]

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.

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. 2.2.



Рис. 2.2. Види діяльності, з яких складається НАП [джерело: власна розробка]

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 досвє.



Рис. 2.3. Основні елементи GPP [джерело: власна розробка]

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. 2.3.

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.

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

У рамках концепції GPP відбувається більш тісне співробітництво між хворими та медичними та фармацевтичними працівниками, що дозволяє оптимізувати використання препаратів і сприяти результатам лікування.

За час пандемії COVID-19 та впровадженням воєнного стану 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, а потім військових дій фармацевт змушений брати на себе додаткові функції з консультування у випадках, коли доступ до лікаря обмежений або неможливий, та 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.

За даними статистики, у світі понад 50% лікарських засобів призначають, відпускають або реалізують недоцільно, а половина хворих застосовують їх неналежним чином.

ВООЗ проаналізував різні аспекти призначення та прийому ліків і виділив найбільш поширені види нераціонального використання ліків (рис. 2.4).



Рис. 2.4. Основні види нераціонального застосування лікарських засобів [джерело: власна розробка]

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.

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

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

Для вирішення проблеми нераціонального використання лікарських засобів необхідно регулярно моніторувати їх призначення, відпуск і застосування хворими (рис. 2.5).

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

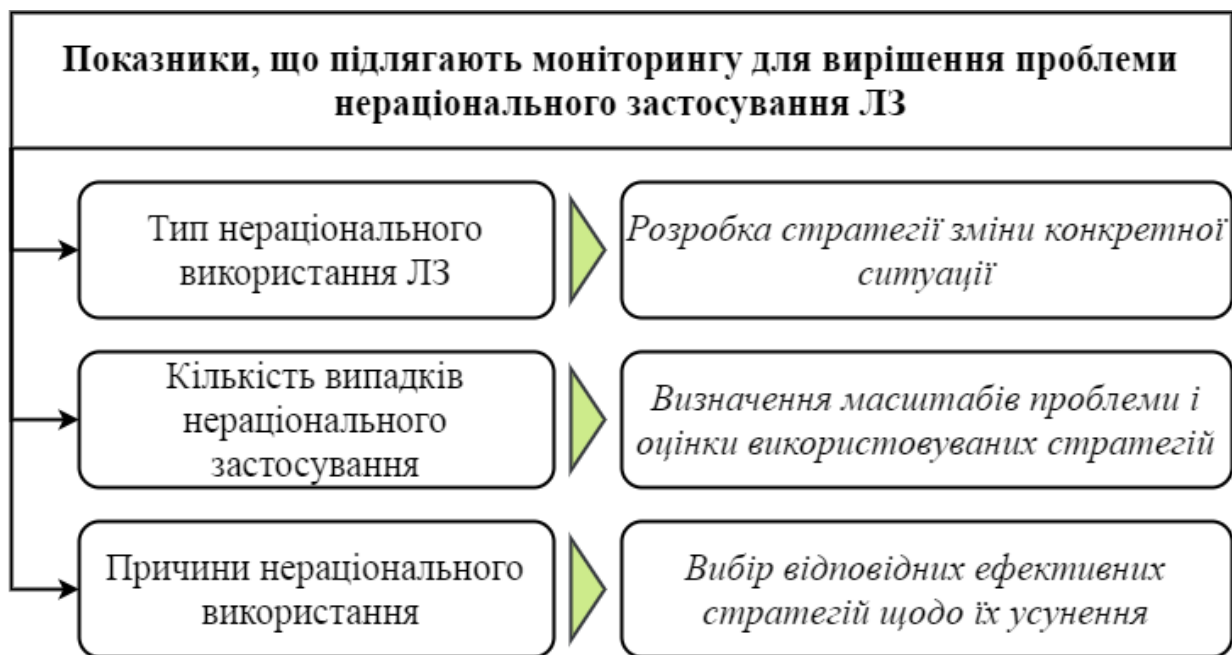


Рис. 2.5. Показники, що підлягають моніторингу для вирішення проблеми нераціонального застосування лікарських засобів [джерело: власна розробка]

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. 2.6).

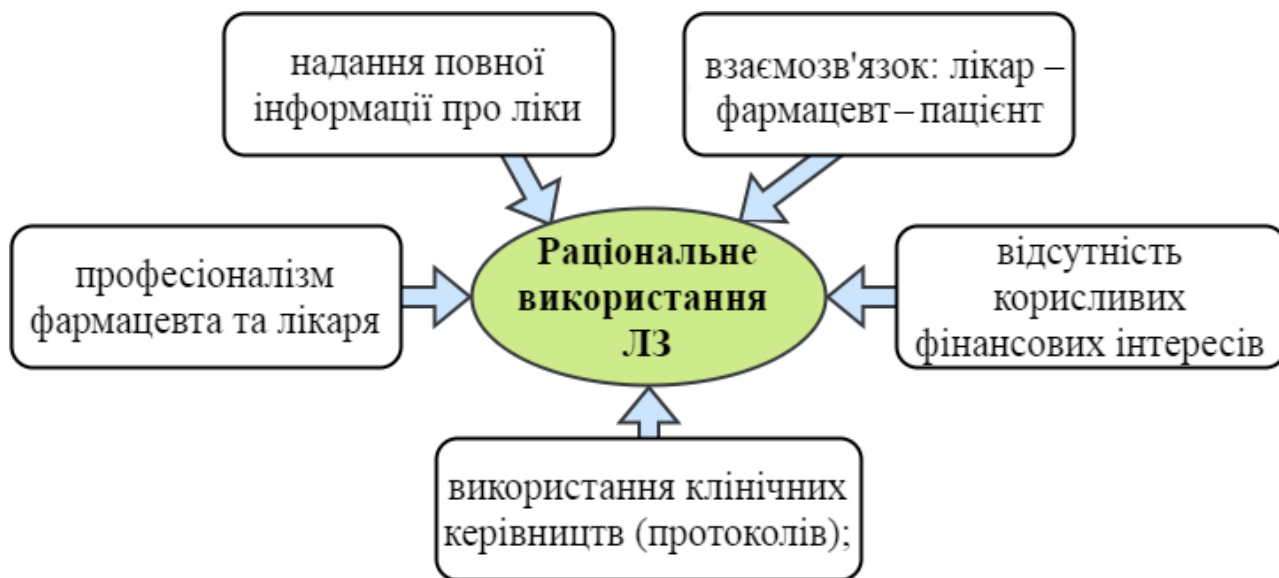


Рис. 2.6. Ключові заходи, що сприяють раціональному використанню ЛЗ [джерело: власна розробка]

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. 2.7).

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
медичних виробів з аптек та їх
структурних підрозділів

ІНСТРУКЦІЯ
про порядок зберігання, обліку та
знищення рецептурних бланків

Рис. 2.7. 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 препарату стану, віку та статі пацієнта.

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

1) лікарі згідно з лікарськими спеціальностями, за якими провадиться медична практика відповідно до отриманої суб'єктом господарювання ліцензії, та відповідних лікарських посад;

2) фельдшери відокремленого структурного підрозділу амбулаторії центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги (далі - фельдшер) має право виписувати пацієнтам паперові рецепти на лікарські засоби, крім рецептів на наркотичні лікарські засоби, психотропні лікарські засоби, отруйні і

сильнодіючі лікарські засоби, із зазначенням своєї посади, засвідченням рецепта власним підписом та печаткою амбулаторії або центру первинної медичної (медико-санітарної) допомоги.

У час інформатизації та впровадження новітніх комп'ютерних технологій, в Україні створені умови для введення електронних рецептів та з 1 квітня 2023 р. впроваджена електронна форма рецепту на лікарські засоби. Разом з тим, на період дії воєнного стану, пацієнту дозволяється обирати який тип рецепту (паперовий чи електронний) виписувати. Водночас у разі відсутності технічної можливості виписування електронних рецептів на лікарські засоби та медичні вироби, також допускається виписування паперового рецепта.

Електронний рецепт виписується на кожне найменування лікарського засобу за міжнародною непатентованою назвою лікарського засобу або на кожне найменування медичного виробу окремо. Торговельна назва зазначається, якщо лікарський засіб не має міжнародної непатентованої назви, належить до лікарських засобів біологічного походження або подібних біологічних лікарських засобів (біосимілярів).

Після виписування електронного рецепта пацієнту (його представнику) надається інформація про номер виписаного електронного рецепта та код підтвердження для відпуску з аптечного закладу за електронним рецептом лікарських засобів та медичних виробів. Також, за необхідністю, пацієнту надається інформаційна довідка в паперовій формі, що містить відомості про номер виписаного електронного рецепта, код підтвердження, дату виписування електронного рецепта, а також інформацію про виписаний лікарський засіб або медичний виріб (інформаційна довідка). Інформаційна довідка, видана відповідно до цього абзацу, не вважається електронним рецептом та має лише інформаційний характер.

У рецепті дозволяється виписувати ту кількість лікарського засобу, необхідного для проведення курсу лікування, за винятком лікарських засобів, що відпускаються згідно з нормами відпуску лікарських засобів за рецептом.

Датою виписування електронного рецепта є дата накладення лікарем кваліфікованого електронного підпису на електронний рецепт в системі.

Рецепт, який виписано з порушенням вимог цих Правил та/або який містить несумісні лікарські засоби та/або помилки, зокрема в дозі лікарського засобу, та/або строк дії якого закінчився, вважається недійсним.

Для виписування паперових рецептів на лікарські засоби, крім наркотичних (психотропних) лікарських засобів, та медичні вироби застосовуються рецептурні бланки форми № 1 (ф-1), на яких дозволяється виписувати не більше трьох найменувань лікарських засобів.

Екстемпоральні лікарські засоби виписуються на паперових бланках ф-1. 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 «Зовнішне», «Відомо» тощо.

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 виписки.

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.

Для виписування паперових рецептів на наркотичні (психотропні) лікарські засоби в чистому вигляді або в суміші з індиферентними речовинами застосовуються спеціальні рецептурні бланки форми № 3 (ф-3).

У разі призначення наркотичного (психотропного) лікарського засобу, який відпускається на пільгових умовах, поряд з виписуванням паперового рецепта на спеціальному рецептурному бланку форми № 3 (ф-3) виписується додатково паперовий рецепт на рецептурному бланку форми № 1 (ф-1).

На рецептурних бланках форми ф-3 виписується завжди тільки одне найменування лікарського засобу. Рецепти на лікарські засоби, виписані на рецептурних бланках ф-3, дійсні протягом десяти днів з дня виписки.

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 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.

Перелік лікарських засобів, що дозволено відпускати з аптечних підрозділів без рецепта, постійно корегується. На даний час регулюється Наказом МОЗ України № 848 від 05.05.2023 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» та включає більш ніж 3000 найменувань лікарських препаратів.

Також при відпуску безрецептурних лікарських засобів фармацевт повинен дотримуватися Наказу від 05.01.2022 р. № 7 «Про затвердження протоколів фармацевта», який включає 36 додатків для лікування різноманітних хворобливих станів. До нього крім того включено протоколи стосовно надання консультації пацієнту у разі його звернення з приводу формування домашньої аптечки першої допомоги для немовлят, подорожей та службових приміщень.

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 кошти, одержав максимальну користь, фармацевту треба бути консультантом і контролером самолікування, тобто здійснювати фармацевтичну опіку (рис. 2.8).

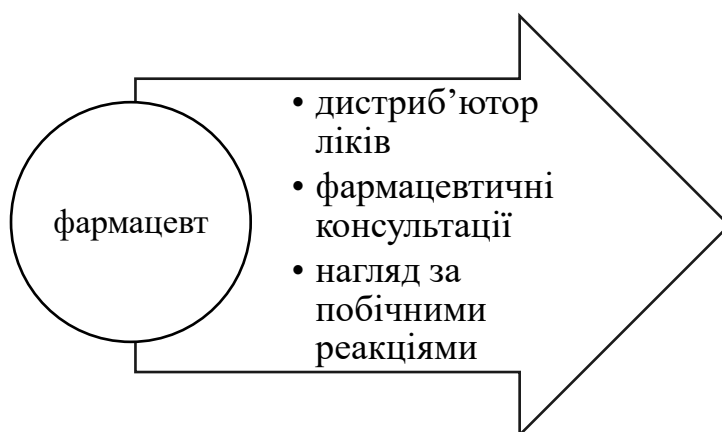


Рис. 2.8. Функції фармацевта [джерело: власна розробка]

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. Такі ЛЗ звичайно відносять до категорії ліків, що відпускаються за рецептом, оскільки існують додатковий ризик і складність, пов'язані зі шляхом введення препарату.

Для здійснення фармацевтичної опіки при відпуску безрецептурних препаратів в аптеці фармацевт повинен виконати алгоритм дій, представлений на рис. 2.9, та перш за все вирішити питання чи немає загрозливих симптомів захворювання, що вимагає звернення пацієнта до лікаря.

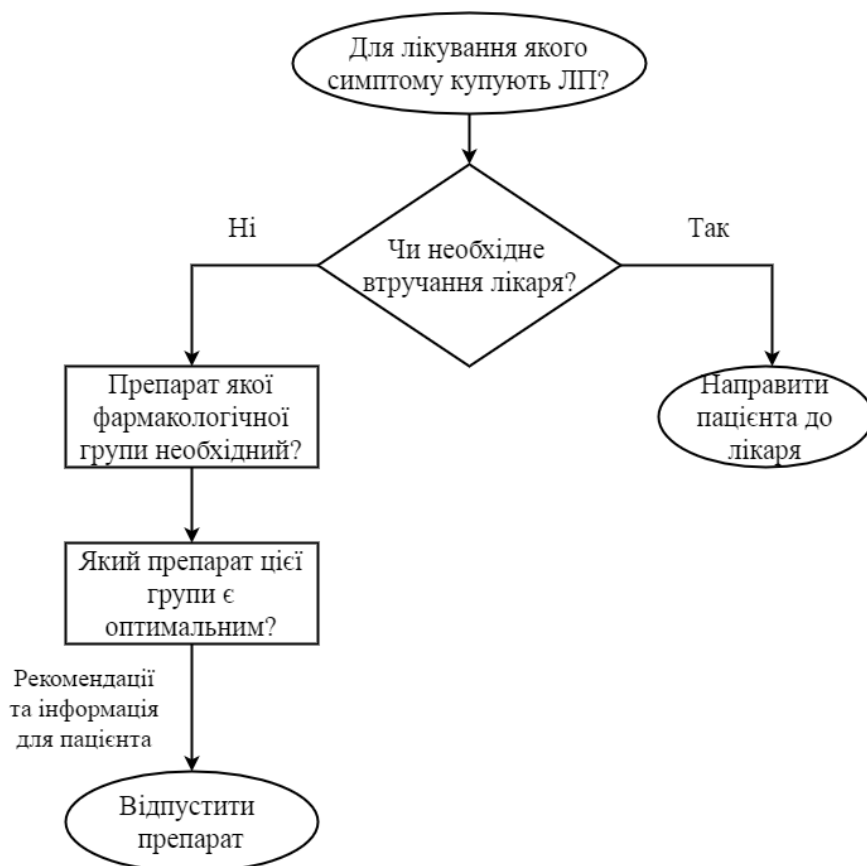


Рис. 2.9. Алгоритм дії фармацевта при відпуску ОТС-препаратів [джерело: 16]

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 нікотинном;
- 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.

Нормування виробництва лікарських засобів в умовах аптек.

Відповідно до Ліцензійних умов, виробництво лікарських засобів здійснюється суб'єктами господарювання на підставі ліцензії на відповідний вид діяльності за умови виконання кадрових, організаційних, інших спеціальних вимог, установлених Ліцензійними умовами. Виробники лікарських засобів здійснюють реалізацію та оптову торгівлю продукції власного виробництва на підставі ліцензії на виробництво лікарських засобів.

Виробництво лікарських препаратів здійснюється в умовах аптеки за рецептами лікарів і на замовлення закладів охорони здоров'я. Регламентація виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки здійснюється згідно вимог ДФУ 2.0, вимог належних практики та законодавства України. При виготовленні ЛЗ за авторськими прописами, аптека приймає на себе всю відповідальність за побічні реакції, що викликані підбором рецептури та дозуванням. Виготовлені в аптеках лікарські засоби не підлягають державній реєстрації.

У Державній фармакопеї України виготовлення лікарських засобів в аптеках виділено в окремий розділ, в якому приведені статті «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках», «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Порошки, виготовлені в аптеках», «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках». Додатки до даного розділу регламентують терміни та умови зберігання

екстемпоральних нестерильних лікарських засобів та напівфабрикатів; максимальні терапевтичні дози активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих. У Додатку 2 ДФУ 2.0 також видано монографії на концентровані розчини Калію броміду розчин 20%, Калію йодиду розчин 20%, Кальцію хлориду розчин 20%, Кальцію хлориду розчин 50%, Натрію броміду розчин 20%. Додаток 5 ДФУ 2 видання містить статтю «Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках», а Додаток 6 – «Екстракти водні, виготовлені в аптеках».

Галузевим стандартом у сфері охорони здоров'я, який регламентує питання організації виробництва нестерильних лікарських засобів в умовах аптек, є настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек». Цей стандарт містить вимоги належної аптечної практики щодо виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки, а саме питання управління та контролю якістю, вимоги до персоналу, приміщень та обладнання, документації, технологічного процесу, а також розділи «Скарги та відкликання» та «Самоінспекція». У додатках ця настанова містить інструкції та вказівки щодо виготовлення екстемпоральних нестерильних лікарських форм, таких як порошки, збори та чаї, рідкі лікарські засоби, мазі та лініменти, супозиторії, а також довідкові матеріали.

При виготовленні серій лікарських засобів усі технологічні процеси мають бути чітко визначені.

Перед тим як розпочати будь-яку технологічну операцію, необхідно впевнитися, що робоча площа і обладнання чисті та вільні від будь-яких вихідних матеріалів і продуктів, які не використовуються в цій операції.

Перед початком виготовлення екстемпоральних лікарських засобів необхідно перевірити правильність: оформлення рецептурного бланка, прописування та сумісності інгредієнтів, доз і норм відпуску лікарських засобів, провести розрахунок кількості лікарських і допоміжних речовин, визначити

оптимальну технологію виготовлення лікарських засобів, підібрати відповідний посуд.

Після кожного відважування (відмірювання) лікарських речовин шийку і пробку штангласу слід витирати чистою серветкою з марлі й обов'язково ставити його на попереднє місце.

Технологічні операції слід здійснювати, точно виконуючи технологічні прийоми і дотримуючись правил особистої гігієни. Після виготовлення кожного ЛЗ потрібно впорядкувати робоче місце і використовувані прилади.

Відважування (відмірювання) лікарських речовин необхідно проводити послідовно згідно з визначеним порядком введення інгредієнтів у лікарську форму. Забороняється заздалегідь відважувати (відмірювати) одразу всі інгредієнти, що входять до складу екстемпорального пропису ЛЗ.

Після виготовлення екстемпорального лікарського засобу необхідно заповнити паспорт письмового контролю і поставити свій підпис.

Упаковка (контейнери), призначені для пакування лікарських засобів, мають бути чистими. Етикетки і позначки на упаковці та обладнанні мають бути чіткими та зрозумілими (недвозначними).

Наклеювати етикетки на лікарські засоби, виготовлені серійно, необхідно негайно після наповнення упаковки, щоб запобігти перемішуванню та помилковому маркуванню. На екстемпоральні лікарські засоби після виготовлення негайно наклеюють номер рецепта та оформлюють етикетками.

На всі етикетки друкарським способом повинні бути нанесені попереджувальні написи. При позначенні способу застосування зазначити дозу, частоту і час прийому до чи після їжі.

Серію для продукції серійного виробництва позначають цифрою, що відповідає порядковому номеру за журналом лабораторно-фасувальних робіт.

Зміст маркування (оформлення) етикеток наведено в загальних інструкціях щодо виготовлення твердих, рідких та м'яких ЛФ в умовах аптек відображені в інструкціях щодо виготовлення конкретних видів ЛФ.

Згідно з Наказом МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках», встановлюються вимоги до організації виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки (рис. 2.10):



Рис. 2.10. Правила виробництва та контролю якості ЛЗ в умовах аптеки [джерело: власна розробка]

При виготовленні екстемпоральних ліків суб'єкт господарювання повинен забезпечити систему якості лікарських засобів, яка включає запобіжні заходи, контроль якості, вимоги до працівників, приміщень і обладнання, документації, діючих та допоміжних речовин, упаковки, технологічного процесу; дотримання санітарних норм і правил, санітарно-гігієнічного та протиепідемічного режиму та правил GPP; справність та точність усіх засобів вимірювальної техніки шляхом регулярної метрологічної повірки відповідно до законодавства; належні умови зберігання вироблених (виготовлених) лікарських засобів; наявність

ДФУ, технологічних інструкцій та інших нормативно-правових актів МОЗ України, які регламентують виробництво (виготовлення) та контроль якості лікарських засобів в аптеках.

При виробництві (виготовленні) лікарських засобів для перорального та зовнішнього застосування можна використовувати готові лікарські засоби, якщо це зазначено лікарем у прописі для індивідуального виробництва.

ЛФ, що складаються із твердих окремих сухих частинок різного ступеня здрібненості, вироблені (виготовлені) в аптеках, мають відповідати вимогам статті «Екстемпоральні нестерильні лікарські засоби» ДФУ.

Усі діючі речовини (субстанції) повинні зберігатися до порушення цілісності в оригінальних контейнерах у приміщеннях (зонах) для зберігання, а після відкриття контейнерів – у спеціально відведених чистих приміщеннях (зонах), які можуть бути обладнані в асистентській – у штангласах, які повинні бути чисті (вимиті та простерилізовані) і відповідно промарковані.

На всіх штангласах з діючими речовинами (субстанціями) та допоміжними речовинами, що містяться в приміщеннях для зберігання, необхідно зазначити їх найменування, країну, назву виробника, номер серії заводу-виробника, номер аналізу атестованої лабораторії, строк придатності, дату заповнення штангласа та підпис особи, яка його заповнила.

На штангласах з діючими речовинами (субстанціями) та допоміжними речовинами, які містять вологу, слід зазначити відсоток вологи, на балонах з рідинами (водню пероксиду розчин, формальдегіду розчин, аміаку розчин тощо) – фактичний вміст діючої речовини.

Штангласи з розчинами, настоянками та рідкими напівфабрикатами за потреби забезпечуються нормальними краплемірами або піпетками. Число крапель у визначеному об'ємі визначається зважуванням та зазначається на штангласі. Малі кількості рідких лікарських засобів, які в прописі зазначені в стандартних краплях, слід відмірювати емпіричним краплеміром (очною піпеткою), прокаліброваним за відповідною рідиною.

Увесь посуд, який використовується при виробництві (виготовленні) лікарських засобів, обов'язково миється відповідно до вимог додатка 2 до Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів, затвердженої наказом МОЗ України від 15 травня 2006 р. № 275, стерилізується, закупорюється та зберігається в щільно закритих шафах.

Строк зберігання стерильного посуду, який використовується при виробництві (виготовленні) нестерильних лікарських засобів, становить не більше трьох діб. Строк зберігання стерильного посуду (у тому числі балонів), що використовується для виробництва (виготовлення) і фасування лікарських засобів в асептичних умовах, – не більше 24 годин.

Виробництво (виготовлення) серій лікарських засобів, внутрішньоаптечної заготовки та лікарських засобів про запас в аптеках здійснюється згідно з технологічними інструкціями.

Відпускають лікарські засоби, вироблені (виготовлені) в аптеці, тільки після перевірки їх якості та надання дозволу на реалізацію уповноваженою особою, а у разі її відсутності – іншими працівниками, які мають на це право.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во

- «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014.
– Т. 3. – 732 с.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 5. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. – 424 с.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 6. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2023. – 424 с
7. 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
8. 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>
9. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) [Електронний ресурс] : Постанова Кабінету Міністрів України № 929 від 30.11.2016 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>
10. 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 № 848 від 05.05.2023 р. - Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0854-23#n17>

11. Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських посад, посад фармацевтів, посад фахівців з фармацевтичною освітою, 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>
12. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і медичних виробів 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>
13. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. - Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>
14. 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

15. 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

16. 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 3. Належна практика зберігання, її застосування у аптечних підприємствах

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

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.

Контрольні питання

1. Процеси, що відбуваються в ліках при зберіганні: загальні закономірності. Термін придатності лікарських засобів.
2. Регламентація належного зберігання лікарських засобів в Україні. Вимоги ДФУ до зберігання лікарських засобів.
3. Основні положення належної практики зберігання.

Інформаційний матеріал

Процеси, що відбуваються в ліках при зберіганні: загальні закономірності. Термін придатності лікарських засобів.

Період очікуваного часу, протягом якого лікарський препарат відповідає затвердженій специфікації, якщо він зберігається при умовах, що вказані на етикетці контейнеру, називається *терміном зберігання або 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 при зберіганні у визначених умовах. Після цієї дати серія препарату не повинна застосовуватися (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Приклади зазначення терміну придатності на упаковці [джерело: власна розробка з використанням зображень <https://www.skilledsurvival.com/> та <https://www.freepik.com/>]

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.

Особливої уваги фахівця потребує питання використання лікарських засобів після розкриття контейнерів. Порушення пакування призводить до суттєвого збільшення впливу зовнішніх факторів і зменшення терміну придатності. Через відсутність достовірних відомостей щодо терміну придатності після розкриття пакування для деяких лікарських форм [світова фармацевтична спільнота пропонує терміни придатності після розкриття](#), надані у таблиці 3.1.

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

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 місяці	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 місяць	Висока вірогідність контамінації вмісту
Пероральні рідини в оригінальному контейнері	6 місяців, 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 місяць, якщо не вказано інше	Часто – рекомендація виробника
Інгалятори	Термін придатності вказується виробником	Вміст контейнера не піддається впливу зовнішнього середовища

При зберіганні препарати піддаються змінам, що впливають на їх термін придатності (зберігання), властивості та фармакологічну активність, тобто – призводять до зміни якості (рис. 3.2).

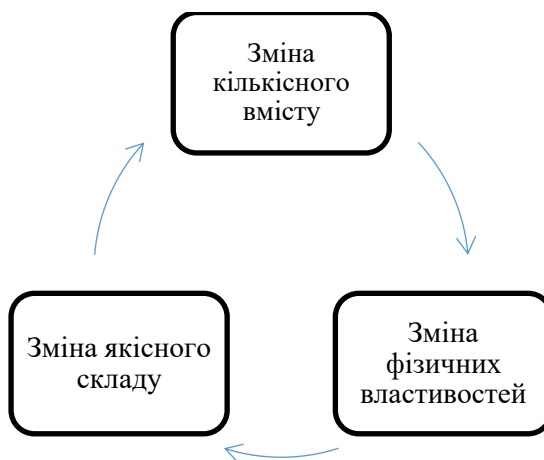


Рис. 3.2. Зміни, що відбуваються у лікарських засобах під час зберігання [джерело: власна розробка]

Фахівці класифікують процеси, що відбуваються у лікарських засобах при зберіганні, за їх природою: на фізичні, хімічні та біологічні (рис. 3.3). Часто 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.

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

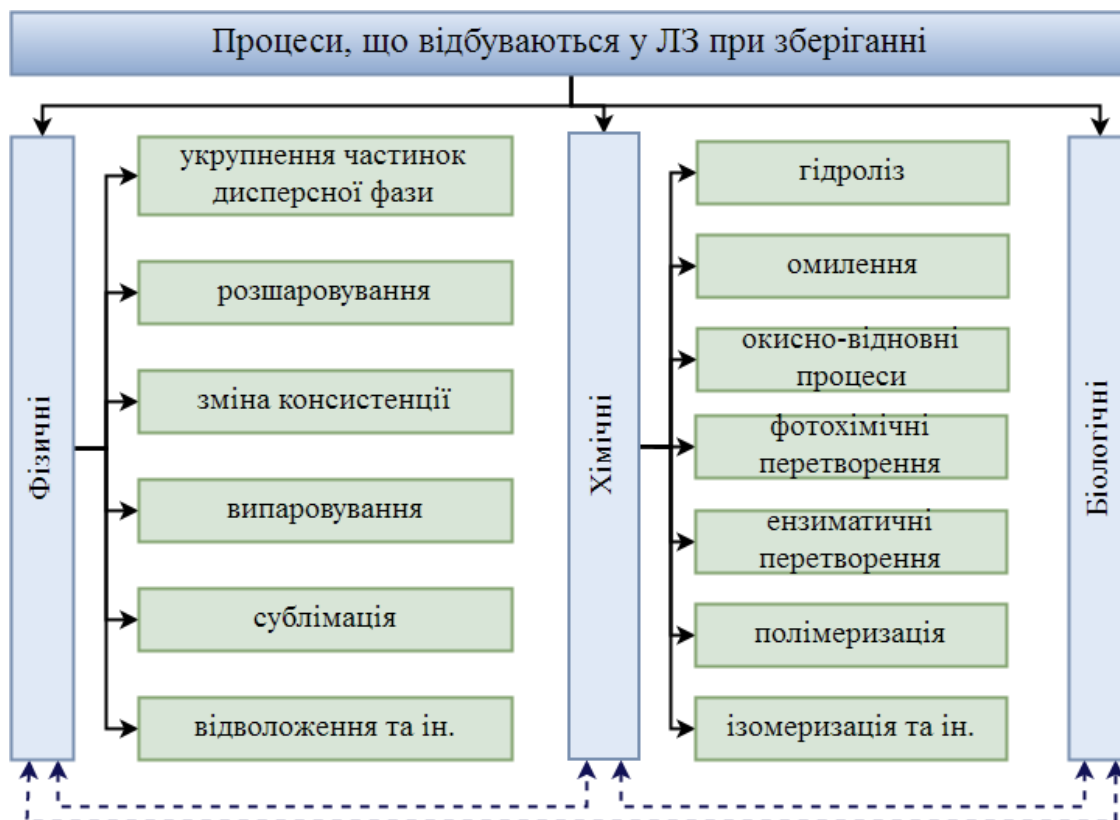


Рис. 3.3. Процеси, що відбуваються у ЛЗ при зберіганні [джерело: власна розробка]

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, кислоту 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 фармацевта включають забезпечення та контроль належного зберігання лікарських засобів. У своїй діяльності фармацевт 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 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 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. 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.

✓ «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.

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 роздрібної торгівлі.

Керівництво «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» призначено 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. 3.4).

НАСТАНОВА "ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. НАЛЕЖНА ПРАКТИКА ЗБЕРІГАННЯ"	Вступ	Загальний опис документу, посилання на пов'язані документи та сферу застосування
	Терміни та визначення понять	Визначення ряду основних термінів та понять, що використовуються у Настанові
	Персонал	Основні вимоги до персоналу, задіяного у зонах зберігання ЛЗ
	Приміщення та обладнання	Опис загальних вимог до приміщень для зберігання продукції, умов зберігання та їх контролю
	Вимоги до зберігання	Загальні вимоги до документації, маркування та контейнерів, отримання, оновлення, контроль запасів, перевірки термінів придатності тощо
	Повернений товар	Загальні вимоги до поводження з поверненим (у т.ч. відкликаним) товаром
	Відправка та транспортування	Загальні вимоги до умов транспортування ЛЗ та їх контролю
	Відкликання продукції	Основні вимоги до процедури відкликання продукції
	Декларування умов зберігання (додаток 1)	Основні уніфіковані формулювання для вказівки умов зберігання в маркуванні ЛПЗ і випадки, коли їх слід застосовувати.

Рис. 3.4. Основні розділи настанови «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» [джерело: власна розробка]

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.

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 свої 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.

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

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 та ін.

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. 3.5).



Рис. 3.5. Спеціальні зазначення відносно зберігання [джерело: власна розробка]

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».

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 1092
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.
5. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. - Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>
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 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>

Основна

8. 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 : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.

Додаткова

9. 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.

Тема 4. Біофармацевтичні особливості виготовлення педіатричних ліків

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: систематизувати та закріпити знання про біологічні особливості дитячого організму, що впливають на терапевтичну ефективність ліків; вплив допоміжних речовин на біодоступність дитячих ліків.

Питання для контролю знань

1. Біологічні особливості дитячого організму та ефективність лікарської терапії.
2. Специфічні вимоги до розробки дитячих лікарських форм.
3. Вплив допоміжних речовин на біодоступність педіатричних ліків.

Інформаційний матеріал

Біологічні особливості дитячого організму та ефективність лікарської терапії

Застосування лікарських засобів у педіатрії суттєво відрізняється кількісному та якісному відношенні. При призначенні ліків необхідно враховувати особливості різних періодів дитинства, що впливають на протікання фармакокінетичних та фармакодинамічних процесів у організмі дитини, а також індивідуальні особливості дитини. Наприклад, період новонародженості характеризується функціональною та морфологічною незрілістю систем організму, дитина грудного віку відрізняється швидким зростанням маси тіла та росту, у препубертатному та пубертатному періоді наступають значні коливання гормонального гомеостазу.

Взаємодія дитячого організму з препаратом починає з вивільнення речовини з лікарської форми, переходить до фармакокінетичної взаємодії у процесах всмоктування, розподілу, метаболізму та елімінації ліків, а також фармакодинамічної взаємодії препарату з рецепторами клітин-мішеней.

Вивільнення препарату з препарату може відрізнитися у дітей, оскільки час проходження через кишечник і склад кишкової рідини (включаючи рН) можуть суттєво впливати на розчинення препарату. Так як час проходження через кишківник коротший у маленьких дітей, це може зменшити кількість абсорбованого препарату, особливо для погано розчинних препаратів або препаратів пролонгованого вивільнення (наприклад, теофіліну).

При народженні рН шлунка є нейтральним з подальшим зниженням до кислотних значень, порівнянних з дорослими у 2 роки. Вплив відмінностей у рН шлунка може бути значним, причому у новонароджених, спостерігаються вищі пікові концентрації пеніциліну (кислотолабільного препарату). На слабкоосновні препарати також впливає рН шлунка, причому вищі концентрації в сироватці крові досягаються при нижчих рівнях рН шлунка.

Розчинність препарату збільшується з концентрацією жовчі, тому різниця в концентрації може впливати на всмоктування, так як секреція жовчі в перші 2-3 тижні життя є слабкою (у два рази менше ніж у кишечнику дорослого). Особливий ризик при цьому є для погано розчинних препаратів (наприклад, гідрокортизону).

Характер первинної фармакологічної реакції визначає ряд чинників, обумовлених особливостями лікарської речовини (фізико-хімічними властивостями, хімічна структура, ін.).

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. 4.1) у шлунково-кишковому тракті також впливають такі характеристики лікарського засобу, як фізико-хімічні властивості лікарського засобу, а також фізіологічні (наприклад, час проходження через кишечник, ферменти, що метаболізують лікарський засіб, транспортери лікарського засобу) та біологічні (наприклад, їжа, включаючи молоко, напої) параметри. Всі ці фактори можуть значно змінюватись в залежності від розвитку дитини та призводити до змін здатності всмоктування лікарських засобів у окремих пацієнтів дитячого віку.



Рис. 4.1. Вікові особливості всмоктування ЛР [джерело: власна розробка]

Значно впливає на фармакокінетику ЛЗ шлях введення. У педіатричній практиці широко розповсюджені позасудинні шляхи введення: пероральний, ректальний, інтраназальний, нашкірне 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. Наприклад, при нанесенні на шкіру недоношеного новонародженого 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).

Врахування розподілу ліків має значний вплив на ефективність і тривалість дії препарату. Розподіл ліків залежить від складу тіла. Ліпофільні препарати мають відносно більший об'єм розподілу у немовлят порівняно з дітьми старшого віку через зміни у рівні (рис. 4.2).

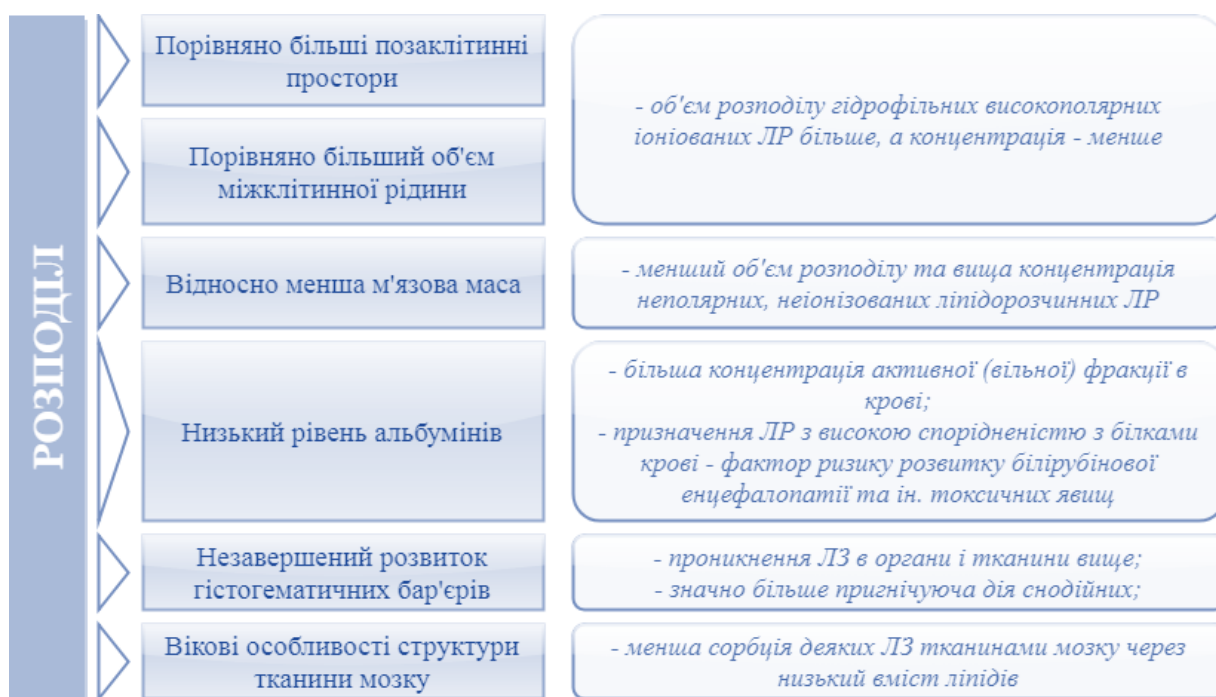


Рис. 4.2. Вікові особливості розподілу лікарських речовин у дитячому організмі [джерело: власна розробка]

Гідрофільні препарати мають більший об'єм розподілу у дітей дошкільного віку, оскільки відсоток позаклітинної води зменшується під час розвитку. На об'єм розподілу ліків також впливає зв'язування з білками. 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.

Біотрансформація ліків у дітей (рис. 4.3) 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. 4.3. Вікові особливості біотрансформації ЛР в дитячому організмі [джерело: власна розробка]

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

Екскреція (рис. 4.4) ліків нирками відіграє важливу роль в терапевтичному ефекті. Виведення ЛЗ нирками характеризується процесами фільтрації, секреції та реабсорбції. Ниркова екскреція незміненого препарату зазвичай нижча у

новонароджених через незрілість функції нирок. Онтогенез транспортних механізмів ниркових каналців також може впливати на елімінацію ліків. Наприклад, дигоксин екстенсивно секретується у клітинах каналців та дітям дошкільного віку потрібні в три рази більші дози дигоксину на кг маси тіла, ніж дорослим.

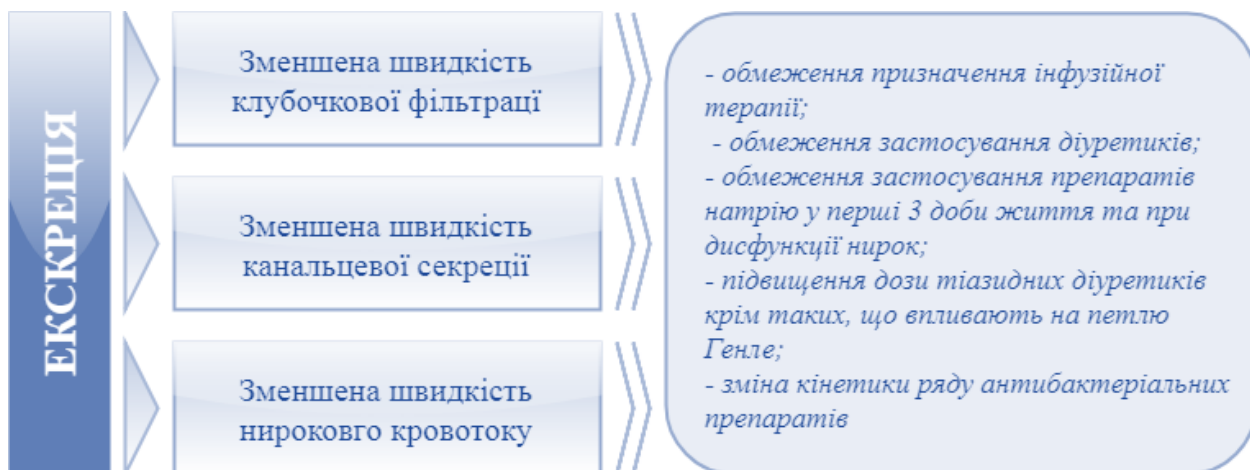


Рис. 4.4. Вікові особливості екскреції ліків у дитячому організмі [джерело: власна розробка]

Значення рН сечі може впливати на реабсорбцію слабких кислот або лугів, що позначатиметься на виведення. рН сечі немовлят нижчий, ніж у дорослих, що посилює реабсорбцію слабокислих препаратів.

Дитячий організм має характерні риси життєдіяльності на кожному етапі свого розвитку, що створюють специфічне ставлення до лікарської речовини. Ці відмінності обумовлені незавершеним розвитком окремих органів і систем, інтенсивним обміном речовин, своєрідним характером і спрямованістю біохімічних процесів, що протікають в постійно розвивається організмі, що дозволяє розглядати кожен рік його існування як вже дещо інший тип організму.

У першу чергу це відноситься до періоду новонародженості, для якого характерна безперервна активація генів, що призводить до посиленої ензимної активності ферментів, від яких залежить інтенсивність синтезу білка. Цей етап відрізняється незрілістю структур центральної нервової системи. У цей же період

в мозку наростає активність холінестерази, збільшується концентрація глутамінової та γ -аміномасляної кислот, що грають першорядну роль в процесах центрального гальмування.

У новонароджених в порівнянні з дітьми старших вікових груп слабкіше гуморальний і клітинний імунітет, недосконалі бар'єрні механізми, що сприяє поширенню і генералізації інфекції, а також прояву багатьох негативних ефектів лікарських речовин.

Врахування механізмів фармакодинаміка більш складна, так як включає фізіологічну та біологічну відповідь на препарат і не завжди безпосередньо пов'язана з фармакокінетикою. Відповідь може змінюватися через наявність або відсутність рецепторів, спорідненість зв'язування з рецепторами, щільність і трансдукцію сигналу та ін.

Відмінності в фармакодинаміці пов'язані з повільним дозріванням рецепторних систем у дітей у ранній період життя. У дітей старше 5 років фармакодинаміка більшості препаратів не відрізняється від дорослих.

Специфічні вимоги до розробки дитячих лікарських форм

Відсутність ліків для дітей є великою проблемою сучасності. Як наслідок, у повсякденній педіатричній практиці часто трапляється несанкціоноване застосування лікарських засобів, яке інколи провокує погіршення стану дитини, так як результати клінічних випробувань за участю дорослих не завжди можна екстраполювати на дітей. Недостатність відповідної інформації та відсутність придатних для дітей лікарських форм може призводити до передозування та непередбачуваних побічних реакцій або недодозування і відсутності очікуваної ефективності лікування. Необхідно зауважити, що у деяких категорій дітей можуть виникати певні фармацевтичні проблеми при застосуванні ліків, які залежати від віку дитини. Наприклад, маленькі діти не здатні проковтнути таблетки традиційного розміру, у новонароджених є необхідність у застосуванні дуже малих об'ємів лікарського засобу для парентерального введення, щоб

уникнути об'ємного перевантаження тощо. Тому проблема з проведення досліджень та розробки нових ліків для дітей є надзвичайно важливою.

За останнє десятиліття з'явилися нові способи лікування від таких хвороб як гепатит, ревматоїдний артрит, деякі види раку, що стало можливим завдяки швидкому розвитку науки та затвердженню Європейського педіатричного регламенту та Керівництва з фармацевтичної розробки лікарських препаратів для педіатричного застосування, які створили основу для підтримки розробки нових ліків для дітей. В Україні на основі документів ЄС розроблена Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування».

Розробка дитячих лікарських засобів, особливо для лікування немовлят, є складною задачею, зважаючи на обмеженість інформації про переносимість різних лікарських форм, дозу, смакову прийнятність у дітей різних вікових груп.

Фармацевтична розробка дитячих ліків представляє собою комплекс заходів з планування та виробництво препаратів, які можна застосовувати для лікування дітей. Важливим завданням розробки педіатричних лікарських засобів є забезпечення належного дотримання пацієнтами призначення без створення зайвих труднощів для пацієнта або осіб, що здійснюють догляд за ними. При розробці педіатричних лікарських засобів враховують, що їх застосування повинно бути легким, безпечним та ефективним, добре сприйматися пацієнтами.

При створенні педіатричних ліків особливу увагу приділяють якості активних фармацевтичних інгредієнтів. Крім того, регуляторними органами рекомендовано застосування проліків, які стають активними лише при його використанні. У ранній фазі фармацевтичної розробки рекомендується, щоб при виборі форми активної речовини (кислота/основа, сіль, поліморфна модифікація, сольват тощо) урахувалися властивості, які впливають на розробку педіатричних лікарських засобів. Обрана форма активної речовини повинна дозволити розробку педіатричного лікарського засобу, що відповідає віку, для застосування у цільовій віковій групі. Форма активної речовини, вибрана для

розробки педіатричної композиції, може відрізнятися від форм, які використовуються у лікарських засобах для дорослих.

Важливим питання є покращення прийнятності лікарського засобу дитиною шляхом вибору такої форми активної речовини, яка б дозволила подолати проблему з неприємним смаком. Іноді за рахунок використання певних солей (мезилатів) можна посилити безпеку лікарських засобів для педіатричних пацієнтів.

Важливим аспектом розробки ліків для дітей є врахування можливості застосування препарату в різних вікових групах. При цьому виникає необхідність у розробці різних лікарських форм з метою забезпечення адекватного лікування, при різних станах здоров'я, розвитку хвороби або поведінкових характеристиках дітей.

На сучасному фармацевтичному ринку лише невелика кількість лікарських засобів існує у спеціально розроблених для дітей лікарських формах. При розробці ЛФ для дітей враховують ряд аспектів, представлених на рис. 4.5.

Пероральне введення вважається найбільш прийнятним шляхом введення педіатричних препаратів. Його можна здійснювати за допомогою декількох типів рідких та твердих лікарських форм. Тверді однодозові лікарські форми для перорального застосування можуть забезпечити точне та легке дозування. Однак при індивідуальному підборі виникають складності з дозуванням. Альтернативні підходи, які можуть забезпечити гнучкість дозування для таблеток, включають нанесення ліній поділу, що дозволяють вводити частину дози, або маленьких таблеток, які містять тільки частину необхідної дози і які для отримання повної дози необхідно приймати по декілька одночасно. Краще для застосування такі однодозові тверді лікарські форми для перорального застосування, такі як шипучі, призначені для диспергування, суспендування або розчинення перед введенням. Такий підхід у розробці твердих лікарських засобів виправдано у випадках простоти приготування рідкого препарату, гомогенності отриманої рідини та можливості відміряти певний об'єм. Якщо характеристики активної

речовини або лікарської форми унеможливають будь-яку маніпуляцію з препаратом для полегшення введення, це має бути чітко вказано у короткій характеристиці та інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Порошки, гранули та рідини для перорального застосування зазвичай забезпечують більшу гнучкість у дозуванні, ніж таблетки та капсули.

АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ ДІТЕЙ

Тверді ЛФ	Не нагадують кондитерські вироби	Нашкірні ЛФ	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		
Рідкі ЛФ	Дозуючий пристрій	Оромукозні ЛФ	Розмір та форма для кожного віку повинні бути обгрунтовані
	Максимальна кількість крапель - 10 крапель (0,5 мл) / прийом		Вказівки щодо особливостей застосування у дітей раннього віку
ЛФ з модифікованим вивільненням	Слід приділяти увагу фізіологічним особливостям дитини, тому що вони впливають на всмоктування та інші показники		Назальні ЛФ
			Дозатори відповідно віку
ЛФ для парентерального харчування	Розмір часток твердої фази	Очні / вушні ЛФ	Дітям раннього віку не вводять олійні розчини
	В'язкість		Уникають застосування консервантів
	Об'єм однієї дози	Висока здатність до всмоктування слизових оболонок, барабанної перетинки	
	Сумісність з пакувальним матеріалом	Ректальні ЛФ	Відповідність розміру та форми супозиторіїв віку дитини
	Враховання вікових особливостей потреби у поживних речовинах		Відповідність обсягу клізми віку дитини
		ЛЗ під тиском	Використання спеціальної прокладки/маски для дітей раннього віку
			Інгалятори з сухим порошком не використовуються
			Можливість подразнення дихальних шляхів
<p><i>За можливості слід приділити особливу увагу смаку та запаху лікарських форм, особливо для перорального застосування - неприємний смак та запах може знизити лікувальний ефект</i></p>			

Рис. 4.5. Основні аспекти розробки ЛФ для дітей [джерело: власна розробка]

Рідкі лікарські форми для перорального введення зазвичай вважаються прийнятними для доношених дітей від народження, а також і для недоношених новонароджених, які можуть ковтати та приймати ентеральне харчування. Особливістю при розробці рідких препаратів є розробка спеціальних контейнерів або дозуючих пристроїв, придатних для точного дозування рекомендованих доз.

Смакову, кольорову привабливість рідкої лікарської форми педіатричного лікарського засобу слід ретельно співвідносити як з ризиком неадекватного прийняття пацієнтом, так і з випадковим застосуванням.

Довжина та діаметр педіатричного супозиторія повинен відповідати віку та параметрам дитини. Якщо конструкцією супозиторія не передбачено можливості введення частини необхідної дози, то його не слід розрізати через високий ризик помилок у дозуванні, пов'язаних з неоднорідним розподілом активної речовини та труднощами відтворення дози при розрізанні.

При розробці назальних препаратів необхідно обґрунтувати склад препаратів: активної та допоміжних речовин, так як вони можуть спричинити біль або подразнення. Пристрої для назального введення необхідно адаптувати до розміру носової порожнини дітей у цільовій віковій групі, при цьому враховують об'єм, що доставляється.

При розробці нашкірних та трансдермальних препаратів для дітей беруть до уваги вікові зміни у бар'єрній функції шкіри (товщина дерми, відношення площі поверхні тіла до ваги, інші). Застосування допоміжних речовин, які, підвищують чутливість шкіри (сурфактанти та адгезиви), слід обґрунтувати. Слід визначити необхідність або обмеження використання водонепроникних та інших типів матеріалів як покриття для нашкірних лікарських засобів, так як вони впливають на оклюзію, тепловий нагрів та проникність шкіри, що може призвести до ризику передозування.

Очні та вушні препарати зазвичай розробляються для однієї групи пацієнтів, включаючи дітей, дорослих та літніх людей. Але для новонароджених та дітей молодшого віку рекомендується розробляти контейнери для

одноразового застосування, щоб запобігти застосуванню консервантів з потенційною місцевою токсичною дією на рогівку або слизові оболонки дитини.

На даний час, змінюються підходи до розробки дитячих ліків і зараз компанії продовжують шукати нові шляхи до затвердження новітньої педіатричної рецептури, особливо до інновацій при створенні дитячих лікарських засобів, підходів 3D-друку для індивідуалізації педіатричних ліків.

Вплив допоміжних речовин на біодоступність педіатричних ліків.

Лікарські препарати складаються з діючої речовини (АФІ) та комбінації допоміжних речовин. 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, що вимагає врахування таких параметрів, як прийнятний смак, вік дитини, лікарські форми та інші, що можуть впливати на безпечність допоміжних речовин. Крім того, деякі прийнятні допоміжні речовини у складах для дорослих пацієнтів не підходять для педіатричного застосування.

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. Необхідно враховувати профіль безпеки допоміжної речовини у дітей усіх цільових вікових груп, отриманий на підставі разової або добової дози.

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 поліетиленгліколи 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, гліцерину, 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. За необхідності краще змінити форму, а не

колір. Використання будь-якого барвника у педіатричному лікарському засобі необхідно розглядати та обґрунтовувати щодо його алергічного потенціалу та мінімального токсикологічного впливу у цільових вікових групах.

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 та ін.), 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 альтернатива 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 змашування 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 у 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.

В цілому при виборі допоміжних речовин для дитячих лікарських засобів мають бути враховані такі аспекти як технологічні властивості допоміжних речовин, їх профіль безпеки для різних вікових груп дітей, тривалість лікування дитини, особливості перебігу хвороби, наявність алергізуючої дії.

Використання нової допоміжної речовини (використаної вперше у лікарському засобі або для нового шляху введення) є фармацевтичною інновацією і застосування цієї нової допоміжної речовини потрібно належним чином обґрунтувати шляхом доклінічних досліджень, проте необхідно усвідомлювати, що проблеми з безпекою можуть виникнути тільки під час масштабнішого застосування лікарського засобу дітям. Тому необхідно зіставити користь від нової допоміжної речовини у певному педіатричному лікарському засобі із використанням інших допоміжних речовин з встановленим профілем безпеки та застосуванням інших лікарських форм або шляхів введення.

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

Основна:

3. 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.

4. 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:

5. Batchelor H. K. Paediatric pharmacokinetics: key considerations / Batchelor H. K., Marriott J. F. // Br J Clin Pharmacol. – 2015. - № 79(3). – P. 395-404. – Режим доступу: doi: 10.1111/bcp.12267.

6. 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>

7. 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

8. 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>

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

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

11. Thabet, Y. Drug formulations: Standards and novel strategies for drug administration in pediatrics [Електронний ресурс] / Y. Thabet, V. Klingmann, J. Breitkreutz // The Journal of Clinical Pharmacology. – 2018. – 58, Suppl. 10, S26-S35. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/jcph.1138>
12. Антонюк А. XI Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії»: головні питання розвитку галузі / А. Антонюк // Український медичний часопис. – 2015. - № 5 (109). – С. 18-20.
13. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фарм. навч. закл. / І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

Тема 5. Екстрактивні препарати з ЛРС. Біофармацевтичні основи екстрагування.

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: покращення знань фармацевтів щодо сучасної класифікації, біофармацевтичних та технологічних особливостей виготовлення екстракційних препаратів промислового виробництва, особливостей процесу екстрагування на фармацевтичних виробництвах, особливостей технологічного процесу виготовлення екстракційних лікарських засобів промислового виробництва різних груп.

Контрольні питання

1. Екстракційні препарати. Біофармацевтичні основи процесів екстрагування.
2. Методи екстрагування та очищення, що застосовуються при промислового виготовленні екстракційних ліків.
3. Особливості виробництва галенових препаратів.
4. Особливості виробництва новогаленових препаратів.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Екстракційні препарати. Біофармацевтичні основи процесів екстрагування та очищення екстрактів

Екстракційні препарати з лікарської рослинної сировини за складом поділяють на 3 основні групи:

- галенові (сумарні) препарати;
- новогаленові (максимально очищені сумарні) препарати;
- препарати індивідуальних речовин.

Також окремо виділяють комбіновані або комплексні препарати, що містять поряд з екстракційними препаратами лікарські речовини різної хімічної природи, а саме вітаміни, мікроелементи, гормони, ін.

Екстракти з лікарських рослин включають до різних лікарських форм: розчини, сиропи, мазі, супозиторії, таблетки, капсули, ін'єкційні розчини.

В аптечних умовах із екстракційних препаратів виготовляють тільки настої та відвари. Усі інші лікарські форми виробляють у спеціалізованих цехах фармацевтичних підприємств.

При розробці екстракційних препаратів необхідно враховувати ряд чинників, які впливають на якість готового продукту. Ефективність екстракції залежить від виду рослинної сировини, в'язкості екстрагенту, методу екстракції, температури проведення процесу, технологічних властивостей сировини, зокрема вологості, коефіцієнту набухання та поглинання, насипної густини до та після усадки, насипного об'єму до та після усадки, подрібненості сировини, співвідношення рослинного матеріалу до розчинника тощо. Тривалість процесу екстрагування залежить від типу сировини та методу екстракції.

Основою виробництва екстракційних препаратів є процес екстрагування сировини, який визначається законами масо-передачі, що включають діаліз, десорбцію, розчинення і дифузію. Процес екстрагування лікарської рослинної сировини має складний фізико-хімічний характер, пов'язаний з поверхневими явищами через взаємодію молекул екстрагенту – розчинника з молекулами клітинних структур сировини. Масо-обмінний процес являє собою комплексний дифузійний процес, що відзначений двома видами дифузії: молекулярною дифузією і конвективною дифузією. На лінії поділу твердої і рідкої фаз виникає молекулярна дифузія, що здійснюється за допомогою хаотичного руху молекул на нерухомій рідкій і твердій фазах всередині клітини. При цьому важливим чинником є температура (чим вища, тим більша швидкість руху молекул). Товщина дифузійного шару, через який відбувається масообмін, має вплив на

швидкість дифузії. Для інтенсифікації процесу екстрагування потрібно зменшити розмір частинок ЛРС.

Ступінь подрібнення – одна з найважливіших технологічних властивостей, що впливає як на коефіцієнти поглинання і набухання ЛРС, так і на швидкість дифузії та повноту витягання екстрактивних речовин.

Важливий вплив на процес екстрагування має розчинник, що використовується при витягуванні БАР. Одним з найвідоміших є використання в якості екстрагента води. До переваг водних екстрактів відносяться простота приготування, комплексна дія і висока біодоступність активних речовин. Водні екстракти не зберігають протягом часу, тому у промисловості частіше використовуються в якості екстрагентів етиловий спирт, олії, ефіри та ін.

Вологість ЛРС суттєво впливає на вихід біологічно активних речовин при екстрагуванні гідрофобними розчинниками, у тому числі зрідженими газами.

Коефіцієнт поглинання є важливим показником для розрахунку об'єму використовуваного екстрагенту і залежить від багатьох факторів: ступеня подрібнення сировини, вологості, виду ЛРС та екстрагенту, вмісту екстрактивних речовин тощо.

Коефіцієнт набухання залежить від анатомо-морфологічних особливостей ЛРС, підготовки сировини і від типу екстрагенту. Набухання сировини найбільш інтенсивне відбувається у водному середовищі, оскільки воно викликано наявністю гідрофільних біополімерів у структурі рослинної клітини. У малополярних органічних розчинниках величина набухання є досить низькою.

Методи екстрагування та очищення, що застосовуються при промислового виготовленні екстракційних ліків.

Вибір методу екстрагування визначається ефективністю виробництва і залежить від властивостей екстрагента і рослинного матеріалу.

Способи екстрагування класифікують з характером перебігу процесу, за розподіленням сировини, за швидкістю процесу екстрагування тощо (рис. 5.1).

Найбільш поширеними є такі методи екстрагування, як мацерація, ремацерація, перколяція, реперколяція, протитечійне екстрагування, циркуляційне екстрагування та ряд інтенсивних методів екстрагування.

Мацерація (настоювання) полягає в настоюванні ЛРС в мацераційному баку з необхідною кількістю екстрагенту при кімнатній температурі протягом 7 діб і періодичному перемішуванні. Метод є простим, але трудомісткий, не забезпечує повної екстракції діючих речовин і займає багато часу. Також екстрагується велика кількість баластних речовин.



Рис. 5.1. Класифікація методів екстрагування [джерело: власна розробка]

Ремацерація (дробна мацерація) – різновид мацерації, який полягає в повторному екстрагуванні вихідної ЛРС окремими порціями екстрагенту, що міняються. Метод дозволяє за короткий час повніше виснажувати сировину.

Мацерація з примусовою циркуляцією екстрагента – модифікація методу ремацерації, при якому екстрагент за допомогою насоса прокачується крізь сировину до досягнення рівноважної концентрації. Час настоювання скорочується в кілька разів.

Перколяція (рис. 5.2) – проціджування екстрагента крізь рослинний матеріал з метою витягання розчинних в екстрагенті речовин.

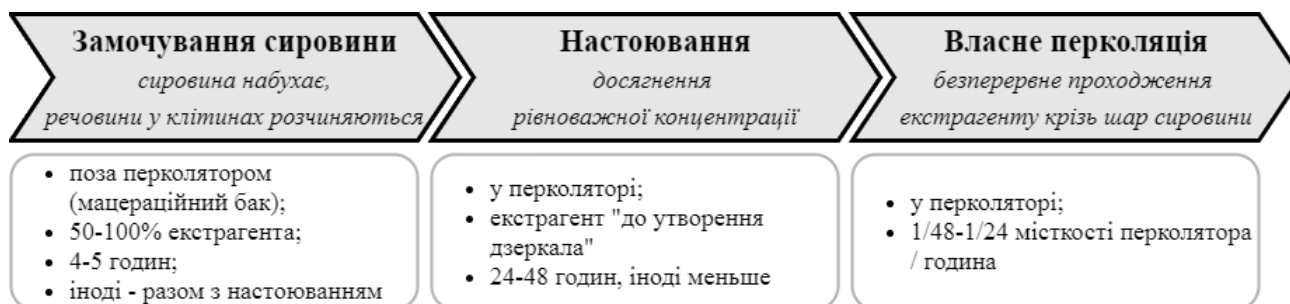


Рис. 5.2. Стадії процесу перколяції [джерело: власна розробка]

При приготуванні настоек перколяцію закінчують одержанням п'яти або десяти об'ємів витяжки по відношенню до маси завантаженої сировини (залежно від властивостей сировини). Для рідких екстрактів (1:1) витяжку розділяють на дві порції: першу (85% від маси сировини), яку збирають в окрему посудину та другу, яку екстрагують до виснаження сировини. За розміром вона більше у 5-8 разів та її називають «відпуск». «Відпуск» упарюють під вакуумом при 50-60°C до 15% щодо маси сировини та змішують з першою порцією одержаного продукту.

Реперколяція (багаторазова перколяція) – метод екстрагування, що дозволяє максимально використати розчинювальну здатність екстрагента і отримати концентровані витяжки при повному виснаженні сировини. Проводять у 3-10 взаємопов'язаних перколяторах. Кількість перколяторів прямо залежить від важкості екстрагування сировини. Рух екстрагента – протитечійний.

Існують різні варіанти реперколяції (рис. 5.3). Деякі з них дозволяють отримати концентровані витяжки без подальшого упарювання.

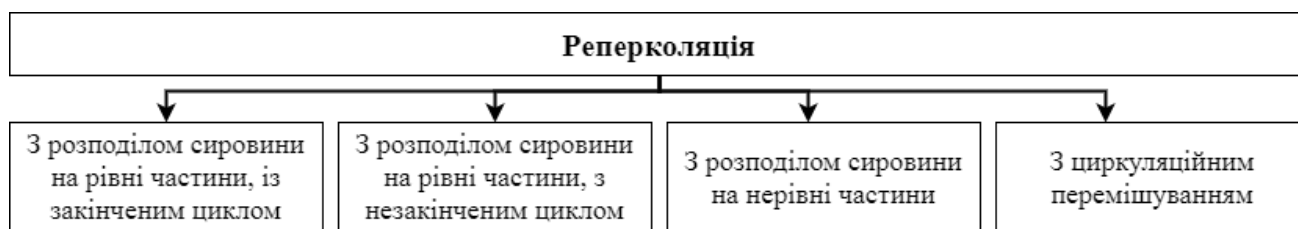


Рис. 5.3. Методи реперколяції [джерело: власна розробка]

Протитечійне екстрагування полягає в ступінчатому просуванні чистого екстрагента від більш виснаженої сировини до менш виснаженої. Найбільш виснажений матеріал екстрагують чистим екстрагентом, а концентровану витяжку збирають з екстрактора зі щойно завантаженої сировини. Безперервне переміщення не лише рідкої фази (екстрагента), але й твердої фази (сировини) сприяють досягненню високої різниці концентрацій, конвективній дифузії речовин у шарі екстрагента і створенню ефективної поверхні екстракції, що у значній мірі інтенсифікує процес. Протитечійне екстрагування проводиться у батареї екстракторів (рухається лише екстрагент) та в екстракторах безперервної дії (сировина і екстрагент рухаються назустріч одне одному). Метод протитечійної безперервної екстракції застосовується для масового виробництва з переробкою великої кількості ЛРС.

Циркуляційне екстрагування ґрунтується на багатократному екстрагуванні ЛРС однією й тією ж порцією леткого екстрагента до повного виснаження сировини. Витяжка підлягає концентруванню. Застосовується для отримання густих екстрактів. Екстракційна установка складається зі взаємопов'язаних перегінного куба, екстрактора, холодильника-конденсатора та збірника конденсату і працює у замкнутому циклі безперервно і автоматично, за принципом апарата Сокслета. Як екстрагент використовують леткі органічні розчинники з низькою температурою кипіння – етиловий ефір, хлороформ, метиленхлорид або їх суміші. Спирт етиловий не використовують, так як він абсорбує вологу з сировини та змінює свою концентрацію, що призводить до

зміни температури кипіння та екстрагуювальної здатності. Метод характеризується високим виходом БАР, максимальним виснаженням сировини, використанням невеликої кількості екстрагента, високою різницею концентрацій на межі розділення фаз і скороченням тривалості процесу. Недоліки метода – температурний вплив на екстрактивні речовини, втрати теплоносія.

Інтенсивні методи екстрагування (рис. 5.4) – способи обробки ЛРС з максимальною динамізацією всіх видів дифузії.

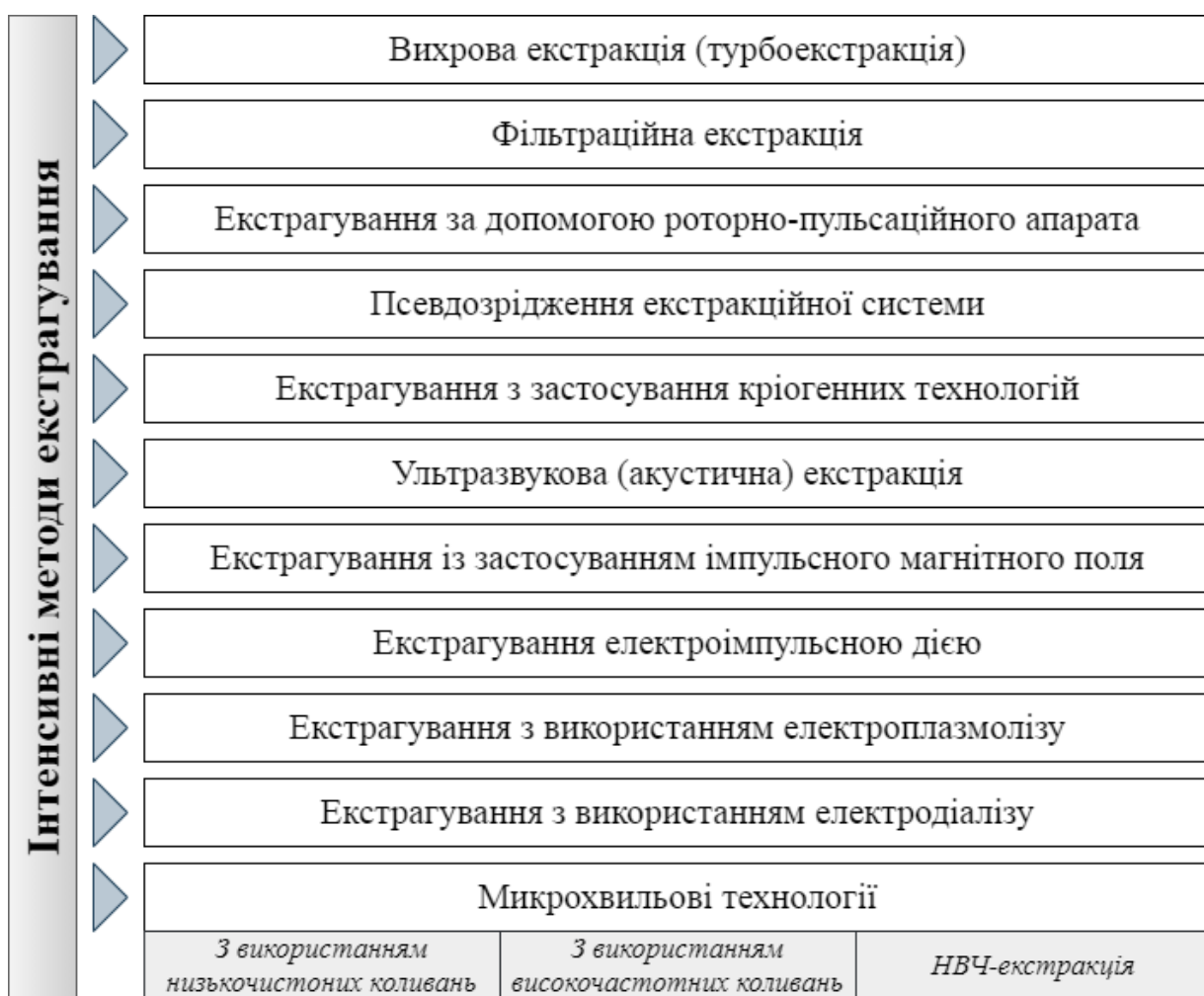


Рис. 5.4. Інтенсивні методи екстрагування [джерело: власна розробка]

Екстрагування зрідженими газами – спосіб екстрагування матеріалу, що містить леткі і нестійкі речовини (ефірні олії, серцеві глікозиди, фітонциди, рослинні гормони, ліпофільні БАР. Як екстрагенти використовуються зріджені

гази: бутан, бутанпропан, азот, аміак, карбону діоксид, хладони (фреони), аргон тощо. Екстракція карбону діоксидом здійснюється як у докритичних ділянках (тиск нижче 73,8 атм – докритична CO₂-екстракція), так і з надкритичними параметрами (тиск понад 73,8 атм). Позитивними рисами методу є зменшення окиснення, розкладання, втрати БАР, високий вміст діючих речовин в екстрактах, скорочення тривалості процесу, зменшення витратної норми ЛРС і матеріалів.

Очищення витяжки залежно від виду фармацевтичного продукту проводиться різними способами, що забезпечують різну глибину очищення.

Галенові препарати піддають тільки первинному очищенню: освітленню й частковому видаленню супровідних речовин для підвищення стабільності при зберіганні. Наприклад, витяжки для приготування настоек очищають шляхом відстоювання (≥ 2 доби, $t \leq 10^\circ\text{C}$) з наступною фільтрацією через друк- або прес-фільтри. Екстракти, крім відстоювання, очищають спиртоочисткою, застосуванням адсорбентів, кип'ятінням витяжки тощо з наступним фільтруванням.

Новогаленові препарати максимально звільняють від баластних речовин (слизи, крохмалю, пектинових і білкових речовин, полісахаридів). Залежно від характеру баластних речовин і екстрагента, застосованого при виготовленні екстрактів, використовують різні методи видалення баластних речовин (рис. 5.5).

Для очищення спиртових та хлороформних витяжок застосовують метод заміни екстрагента, завислі частки видаляють фільтрацією та центрифугуванням.

Очищенні витяжки упарюють під вакуумом (50-60°C, 80-87 кПа) до необхідної консистенції. При згущенні спиртових (спиртовмісних) витяжок, спочатку відганяють спирт, не включаючи вакууму.

Для концентрації витяжок використовують різні типи випарювальних установок періодичної і безперервної дії.



Рис. 5.5. Методи очищення водних витяжок [джерело: власна розробка]

Висушування рідкої витяжки може здійснюватися в розпилювальних, сублімаційних (ліофільних, молекулярних) або інших сушарках. Витяжку, що злегка згущена, висушують у вакуум-вальцових сушарках.

Особливості виробництва галенових препаратів

Галенові препарати об'єднують настойки, екстракти, ароматичні води, сиропи, одержані методами технологічної обробки сировини мінерального, тваринного і рослинного походження. Недоліком галенових препаратів є їх непостійний як в кількісному, так і в якісному відношенні склад.

Державна фармакопея України 2-го видання містить загальні монографії «Екстракти» та «Ефірні олії». До екстрактів ДФУ 2.0 відносить не тільки сухі, рідкі та густі екстракти, але також настойки та смоли.

Екстракти – лікарські засоби рідкої (рідкі екстракти та настойки), м'якої (густі екстракти та смоли) або твердої (сухі екстракти) консистенції, одержані з лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу, які звичайно висушені.

Екстракти можуть бути класифіковані залежно від консистенції на рідкі, густі та сухі або залежно від застосованого екстрагента: водні, спиртові, ефірні, олійні і отримані за допомогою зріджених газів.

ДФУ 2.0 виділяє стандартизовані та кількісно визначені екстракти.

Стандартизовані екстракти – екстракти, в яких вміст компонентів із відомою терапевтичною активністю регулюється в межах прийняттого допуску. Це досягається змішуванням екстракту з інертним матеріалом або іншими серіями екстракту. Стандартизовані екстракти відомі також як екстракти-концентрати.

Кількісно визначені екстракти – екстракти, в яких вміст компонентів регулюється в певних межах. Їх коригують, змішуючи різні серії екстракту.

Також ДФУ 2.0 розділяє екстракти на настойки, рідкі екстракти, густі екстракти, смоли та сухі екстракти.

Настойки – рідкі спиртові або водно-спиртові витяжки з висушеної або свіжої рослинної чи тваринної сировини, що одержують без нагрівання та видалення екстрагента. Вони можуть бути *простими* (з одного виду сировини) та *складними* (суміші витяжок декількох рослин, іноді з додаванням ЛР).

За визначенням ДФУ 2.0, *настойки* звичайно виготовляють, використовуючи одну частину лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу і 10 частин екстрагента (зазвичай для сильнодіючої сировини) або одну частину лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу і п'ять частин екстрагента. В окремих випадках *настойки* виготовляють в інших співвідношеннях (м'яти 1:20, софори – 1:2).

Настойки звичайно виготовляють мацерацією або перколяцією, використовуючи тільки етанол (70%, рідше 40%, іноді 90% або 95%) для екстракції ЛРС або тваринного матеріалу, або розчиненням в етанолі підхожої концентрації густих або сухих екстрактів. Очищують відстоюванням, за необхідності фільтрують. Технологічна схема отримання *настойок* наведена на рис. 5.6.

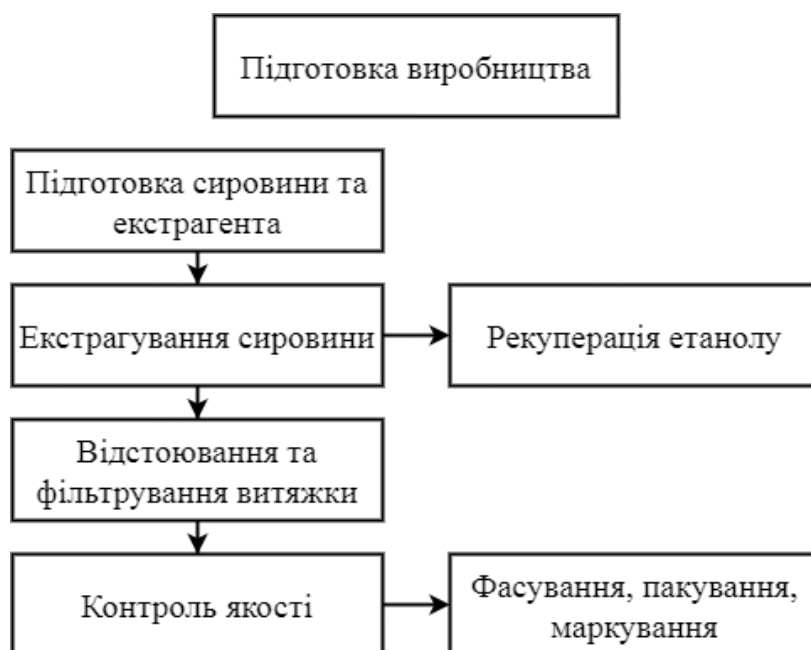


Рис. 5.6. Технологічна схема одержання *настойок* [джерело: 4]

Настойки звичайно прозорі, мають смак і запах рослин, з яких їх готують. У процесі зберігання допускається утворення невеликої кількості осаду за умови відсутності суттєвої зміни складу.

Настойки стандартизують за органолептичними ознаками (опис), кількісним вмістом спирту, екстрактивних речовин, важких металів, густиною, мікробіологічною чистотою, точністю дозування.

Зберігають настойки у добре закупорених флаконах у захищеному від світла місці, при температурі не вище 15°C.

Рідкі екстракти – це рідкі ЛЗ, в яких, звичайно, одна частина за масою або за об'ємом еквівалентна одній частині за масою вихідної висушеної лікарської рослинної сировини або тваринного матеріалу.

Позитивними рисами рідких екстрактів є однакове співвідношення між діючими речовинами в ЛРС і готовому препараті, зручність відмірювання, можливість виготовлення без випарювання (збереження летких та термолабільних компонентів). Вадами таких екстрактів є насиченість супутніми речовинами, поява осаду при зниженні температури або втраті спирту, необхідність у герметичному закупорюванні і зберіганні при температурі 15-20°C, використання великих об'ємів екстрагенту та наявність стадії випарювання.

Рідкі екстракти можуть бути приготовані екстракцією (методи перколяції, реперколяції, ремацерації) ЛРС або тваринного матеріалу етанолом підхожої концентрації або водою, або розчиненням в одному із зазначених розчинників густих або сухих екстрактів, одержаних із використанням тих самих розчинників, у тих самих концентраціях, що і рідкі екстракти, одержані шляхом прямої екстракції. Витяжки, які після екстрагування потребують концентрування, піддають згущенню за допомогою вакуум-випарювальних установок. Очищують відстоюванням, за необхідності фільтрують.

Рідкі екстракти стандартизують, якщо необхідно, так, щоб вони відповідали щодо вмісту розчинника і, де застосовно, діючих речовин.

Перевіряють органолептичні ознаки (опис), визначають вміст важких металів, точність дозування, мікробіологічну чистоту, щільність екстракту.

Зберігають у добре закупорених флаконах при температурі 12-15°C, у захищеному від світла місці. При зберіганні можливе утворення невеликого осаду, що допускається за умови відсутності суттєвої зміни складу.

На фармацевтичному ринку України представлений широкий спектр рідких екстрактів, як субстанцій, так і готових лікарських засобів для парентерального, зовнішнього та внутрішнього (перорального) застосування.

За ДФ 2.0, *густі екстракти* – м'які лікарські засоби, одержані шляхом упарювання або часткового упарювання використовованого екстрагента. Також їх визначають як концентровані витяжки з лікарської сировини, що являють собою в'язкі маси з вмістом вологи не більш 30% (європейські вимоги) і 25% (національний розділ ДФУ), отримані шляхом часткового упарювання застосованого екстрагента.

На фармацевтичному ринку України густі екстракти представлені переважно фармацевтичними субстанціями, серед яких як прості екстракти: валеріани, глоду, беладони, нагідок та собачої кропиви, так і складні препарати – густі екстракти Хлорофіліпту, Уролесан®, Седавіт® тощо.

ДФУ 2.0 відносить до густих екстрактів власне густі екстракти та смоли.

Смоли – густі екстракти, що складаються із смоли в розчині ефірної і/або жирної олії і які отримують випаровуванням розчинника/розчинників, що використовують при їх виробництві.

У виробництві як густих, так і сухих екстрактів використовують різні способи одержання витяжок – ремацерацію, перколяцію, циркуляційне екстрагування тощо, використовують широкий спектр розчинників з урахуванням специфічних властивостей діючих речовин.

Ефірна олія – продукт із запахом, звичайно комплексного складу, одержаний із визначеної рослинної сировини методом перегонки з водяної парою, сухої

перегонки або підхожим механічним способом без нагрівання. ЛРС може бути свіжою, зів'ялою, висушеною, цілою, ламаною або здрібненою.

Ефірні олії звичайно відділяють від водної фази фізичним способом, який суттєво не змінює їх складу.

Ефірні олії можуть бути піддані подальшій обробці. Комерційна олія може бути відома як:

Детерпенована ефірна олія – ефірна олія, з якої повністю або частково видалені монотерпенові вуглеводні.

Детерпенована та десесквітерпенована ефірна олія – ефірна олія, з якої повністю або частково видалені моно- і сесквітерпенові вуглеводні.

Ректифікована ефірна олія – ефірна олія, піддана фракційній перегонці для видалення певних компонентів або модифікації складу.

«х»-вільна ефірна олія – ефірна олія, з якої повністю або частково видалені один або більше компонентів.

Ефірні олії зазвичай отримують із свіжозібраної сировини, рідше – з підв'яленої (м'яти), висушеної (лепехи, півників) або попередньо ферментованої (троянди, півників, дубового моху) ЛРС за допомогою різних методів (рис.5.10).

Кінцеві продукти, отримані механічним способом та методом дистиляції, – ефірні олії, методом екстрагування – екстракційні ефірні олії, а методом поглинання – квіткові помади.

На фармацевтичному ринку України як лікарські засоби ефірні олії не представлені, але широко застосовуються як засоби ароматерапії, косметології, парфумерії, як складову частину лікарських засобів.

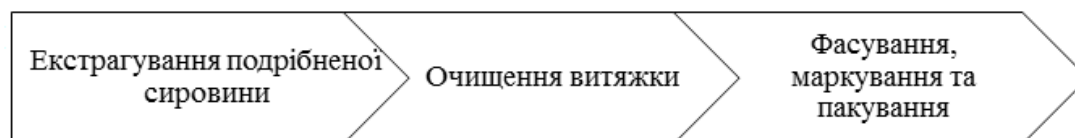


Рис. 5.7. Методи отримання ефірних олій [джерело: власна розробка]

Олійні екстракти (медичні олії) – це витяжки з ЛРС, отримані з використанням олій рослинних або мінеральних. Комплекс біологічно активних речовин, що екстрагуються, має ліпофільну природу. Одержання олійних екстрактів здійснюють за двома схемами (рис. 5.8).

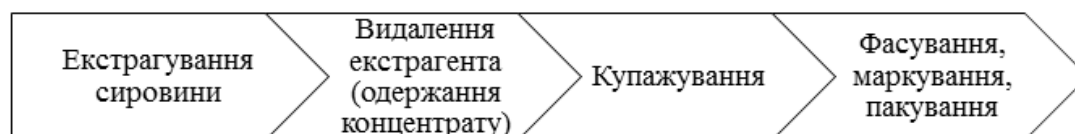
Отримання медичних олій

Екстрагування оліями



Екстрагент: рослинна олія, підігріта до 60-70°C

Екстрагування леткими розчинниками



Екстрагент: леткі органічні розчинники, зріджені гази

рослинна олія

Рис. 5.8. Одержання олійних екстрактів [джерело: власна розробка]

При циркуляційному екстрагуванні екстрагент з концентрату відганяють під вакуумом, інколи додають воду для видалення залишків екстрагента і зниження температури перегонки. Під час екстрагування зрідженими газами їх видаляють з концентрату шляхом зменшення тиску у випарнику, у результаті у випарнику отримують концентрат, який піддають купажуванню олією. У виробництві олії шипшини купажування не проводиться.

Зберігають олійні екстракти у герметично закупореній тарі з темного скла, у захищеному від світла і прохолодному місці.

Полекстракти (поліфракційні екстракти) – сумарні препарати, виготовлені шляхом послідовного екстрагування ЛРС кількома розчинниками, наприклад з полярністю, що підвищується. З отриманих витяжок екстрагент відганяють, залишки висушують, порошки змішують і отримують полекстракт. Також змішуючи різні фракції у різних співвідношеннях або відмовляючись від певних фракцій, можна отримати полекстракти, збагачені окремими сполуками. Наприклад, екстрагування листя наперстянки спиртом-ректифікатом дозволяє

отримати витяг, що містить переважно дигітоксину фракцію серцевих глікозидів, а екстрагування 20% етанолом – витяг, збагачений глікозидом гіталіном. Після відганяння екстрагентів та змішування сухих екстрактів отримують поліекстракт, що містить комплекс серцевих глікозидів.

Терміном *«препарати із свіжих рослин»* поєднують такі фітопрепарати, як *соки та екстракційні препарати*.

Соки розділяють на натуральні та згущені або сухі. Натуральні соки виробляють з одного виду сировини, згущені отримують шляхом видалення води з натуральних соків. Технологія соків складається з таких стадій, як подрібнення рослинної сировини, отримання неочищеного соку, очищення соку від баластних речовин та консервування. Якість соку залежить від сировини, з якої його отримали. На основі соків можуть отримувати лікувально-профілактичні напої – купажовані (з додаванням інших соків), з додаванням цукру (цукрового сиропу), сатуровані (містять вуглецю діоксид) та зброджені.

На фармацевтичному ринку України представлений ряд лікарських засобів, до складу яких входять соки з ЛРС як у вигляді рідин. Наприклад, препарат «Імуно Тайс Форте» (краплі) містить сік ехінацеї пурпурової. «Подорожника сік» - препарат, що складається з суміші соків подорожника блошиного та подорожника великого.

Екстракційні препарати зі свіжих рослин отримують у тих випадках, коли сировина є малосоковитою і пресування виявляється недостатньо ефективним. Для виробництва таких препаратів рослинну сировину спочатку тонко подрібнюють а потім зазвичай екстрагують методом мацерації, використовуючи у якості екстрагенту 90-95% спирт етиловий. Також використовують метод ремацерації. Екстракційні препарати зі свіжих рослин представлені настоянкою валеріани, яка виготовляється на 70% етанолі зі свіжих коренів валеріани лікарської методом перколяції, препаратом «Кардіовален», настоянкою та рідким спиртовим екстрактом часнику тощо.

Особливості виробництва новогаленових препаратів

Новогаленові препарати – група препаратів, що містять у своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнених від супутніх речовин. Новогаленові препарати класифікують за складом, агрегатним станом, способом застосування (рис. 2.12) та джерелом походження.

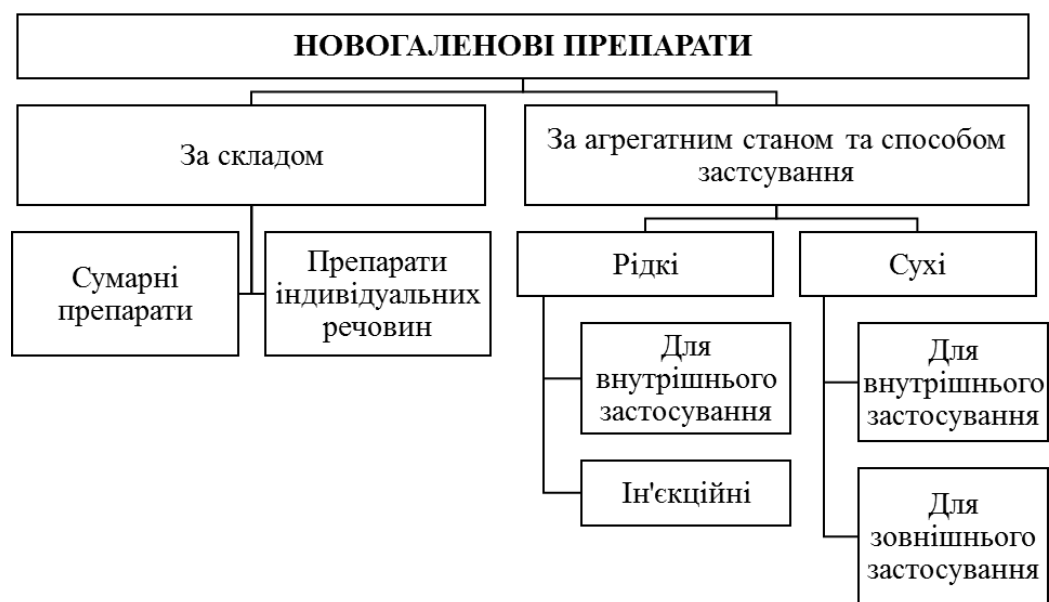


Рис. 5.9. Класифікація новогаленових препаратів [джерело: власна розробка]

Рідкі новогаленові препарати для внутрішнього застосування зазвичай є водно-спиртовими розчинами та іноді містять гліцерин, а ін'єкційні препарати зазвичай не містять спирту та гліцерину.

Препарати індивідуальних речовин розділяють на:

- ✓ Алкалоїди (раунатин, цитизин, ерготамінугідротартрат та ін.);
- ✓ Флавоноїди (рутин, силібор, фламін, кверцетин, канефлон та ін.);
- ✓ Кумарини та хромони (авісан, анетин, псорален та ін.);
- ✓ Серцеві глікозиди (адонізид, коргліккон, дигітоксин, целанід та ні.);
- ✓ Стероїдні сапоніни (діоспонін, спонін, трибуспонін);
- ✓ Полісахариди (плантаглюцид, мукалтин, ламінарид).

Технологія новогаленових препаратів характеризується вираженим індивідуальним підходом через особливості складу вихідної рослинної сировини, властивості діючих та допоміжних речовин та характер отримання препарату.

Багатокомпонентні фітопрепарати (комбіновані фітопрепарати) – це різноманітні комбінації витяжок з ЛРС та інших лікарських речовин. На фармацевтичному ринку України представлені такі багатокомпонентні фітопрепарати як «Імуновал» (містить висушений сік ехінацеї пурпурової та цинк), «Уролесан», «Седавіт» та інші.

Технологія комбінованих препаратів з ЛРС зводиться до змішування витяжок, отриманих традиційними способами, і розчинення компонентів складу.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

Основна:

4. 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 : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.

Додаткова:

5. Proestos C. The Benefits of Plant Extract for Human Health [Електронний ресурс] / С. Proestos // Foods. – 2020. – № 9. – Режим доступу: doi:10.3390/foods9111653

6. Rotherham CCG good practice guidance on expiry dates of medicines [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/Rotherham-CCG>

7. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>

8. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

Тема 6. Технологія косметичних засобів різних форм випуску

Дидактичні цілі та мотивація заняття: систематизувати та закріпити знання щодо визначень, вимог, класифікації, особливостей технологічних прийомів при виготовленні кремів та лосьйонів.

Форма та тривалість заняття: практичне (2 години)

Питання для контролю знань

1. Креми косметичні, класифікація та вимоги до кремів.
2. Технологія виготовлення різних типів кремів.
3. Лосьйони косметичні. Класифікація лосьйонів.
4. Характеристика основних компонентів рецептури косметичних лосьйонів. Технологія лосьйонів.

Інформаційний матеріал

Креми косметичні, класифікація та вимоги до кремів

За ДФУ креми відносяться до м'яких лікарських засобів для нашкірного застосування та мають наступне визначення:

Крем – багатофазний лікарський засіб, що містить ліпофільну і водну фази.

Згідно з ДСТУ 2472:2006, косметичний крем – це засіб мазеподібної консистенції для догляду за тілом (шкірою, волоссям, нігтями тощо) з вмістом спеціальних речовин (активних речовин) або добавок, які визначають їх конкретну функційну призначенність та вузьконаправлену дію.

Креми класифікують за складом, призначенням, рівнем проникнення, за консистенцією тощо (рис. 6.1).

Згідно ДФУ, креми поділяються на ліпофільні та гідрофільні.

Ліпофільні креми мають у якості дисперсійного середовища ліпофільну фазу та зазвичай містять такі емульгатори типу в/м, як спирти шерстяного воску, ефіри сорбітолу і моногліцериди.



Рис. 6.1. Класифікація кремів косметичних [джерело: власна розробка]

Гідрофільні креми у якості дисперсійного середовища мають водну фазу. Містять такі емульгатори типу о/в, як натрієві або триетаноламінові мила, сульфатовані жирні спирти, полісорбати, поліоксиетиленові жирні кислоти і ефіри жирних спиртів, у комбінації, якщо необхідно, з емульгаторами типу в/о.

За специфікою направленості дії креми розділяють на стимулюючі водно-сольовий обмін, ліпідний обмін, білковий обмін тощо.

За складом креми поділяють на жирові, безжирові, емульсійні, суспензійні (креми-маски, скраби), на гелевій основі та комбіновані.

Жирові креми мають густу консистенцію, тому погано всмоктуються і не зволожують шкіру. Виготовляються на основі восків та жирів. На даний час жирові креми втратили свої позиції порівняно з емульсійними і безжировими кремами, у зв'язку зі своєю низькою косметичною ефективністю. Область їхнього застосування в косметології обмежується використанням як

дисперсійного середовища в очищаючих, фотозахисних, масажних кремах. Використовують жирові креми при сухій шкірі, вранці після вмивання, не рекомендується використовувати їх на ніч.

Безжирові креми – це креми, які не містять олій і жирів. Виробляються на медово-гліцериновій або іншій основі. Представляють собою тверді гелі, які плавляться при нанесенні їх на поверхню шкіри, або в'язкі золі, які на поверхні шкіри утворюють гладку еластичну плівку.

Епідермальні креми (креми поверхневої дії) можуть бути очищуючі, зволожуючі, захисні (запобігають шкідливому впливу води та розчинених у них хімічних речовин, запобігають шкідливому впливу жирових речовин та розчинених у них хімічних речовин, запобігають шкідливому впливу таких чинників довкілля як УФ-випромінювання, обвітрення тощо).

Емульсійні креми типів «олія у воді» і «вода в олії» широко застосовуються і майже витіснили жирові з усіх галузей застосування через кращі споживчі властивості.

Емульсійні креми типу «олія у воді» – **рідкі креми** або «м'які» непрозорі креми, які містять у своєму складі 40-85% води, поверхнево-активні речовини, олії, екстракти з ЛРС, воски, запашні речовини тощо. Стабілізують за рахунок структуроутворення у зовнішній безперервній фазі. Призначені в основному для жирної і нормальної шкіри, добре регулюють водний баланс.

Емульсійні креми типу «вода в олії» – **густі креми**, вміст води в яких 30-40% від маси. До їх складу входять рафіновані олії (переважно кісточкові (наприклад: олія виноградної кісточки) або оливкова олія), віск, спермацет, очищений ланолін, емульгатори, духмяні речовини, біологічно активні речовини (переважно вітаміни А, F та ін.). У якості емульгаторів застосовують спермацет, ланолін, віск, вищі спирти та фосфатиди. Призначені в основному для сухої шкіри.

Емульсійні креми класифікують за призначенням у залежності від складу:

Звичайні – не містять лікувальних добавок. Добре зволожують шкіру.

Спермацет/спермацетовий крем – креми на основі спермацету. Спермацет є речовиною, що за консистенцією нагадує віск. Спермацет має протизапальну, ранозагоювальну, регенеруючу, пом'якшувальну та охолоджувальну дію. Креми на основі спермацету найчастіше використовуються для щоденного догляду. Вони усувають сухість та стягнутість шкіри, повертають їй тонус та еластичність, підвищують місцевий імунітет.

Зволожувальні (гідратантні) – містять спеціальні зволожувальні компоненти, багато води, регулюють водний баланс шкіри. Часто містять лікувальні добавки, вітаміни, ліпосоми.

Біокреми – містять біологічно активні речовини (у тому числі гормони) у великій кількості. В основному це денні креми. Часто призначені для людей старше 35 років (добре омолоджують, розгладжують шкіру). Але їх треба застосовувати дуже обережно, оскільки вони можуть підсилити ріст волосся на обличчі. Точний склад кремів виробники не повідомляють.

Пілінг-креми – хімічні пілінги (кератолітики) та препарати, які викликають набухання кератину (деско-креми). Хімічні пілінги містять саліцилову, гліколеву, лимонну або яблучну кислоти. Мета — поліпшити зовнішній вигляд шкіри за допомогою видалення відмерлих клітин з поверхні шкіри.

Фотозахисні креми містять фільтри, які поглинають чи відбивають ультрафіолетове випромінювання.

Крем-гель – косметичний засіб у вигляді кремоподібної дисперсної системи, що створено на основі гелю. Вони особливо підходять для тих типів шкіри, для яких небажана сильна пом'якшеність (схильної до вугрів або жирної шкіри, засобів для догляду за шкірою для чоловіків). Призначений для глибокого зволоження шкіри.

Рецептура крем-гелю не потребує традиційних емульгаторів, натомість є кремом у формі зволожуючого гелю. Для стабілізації вмісту ліпідів використовуються спеціальні «полімерні емульгатори», які являють собою

спеціальну суміш полімеру + поверхнево-активної речовини + ліпиду, яка дозволяє утворювати стабільні крем-гелі з унікальним сенсорним профілем.

Скраби – косметичний засіб для відлущування ороговілих клітин з поверхні шкіри. Призначені для механічного очищення шкіри та містять тверді частини (ексфоліатори), які при втиранні в шкіру допомагають механічному відлущуванню відмерлих клітин ороговілого шару.

Скраби у залежності від рецептури бувають суспензійні, гель-пілінги, комбіновані (емульсійні креми з вмістом абразивних компонентів).

До косметичних кремів пред'являють наступні вимоги (рис. 6.2):

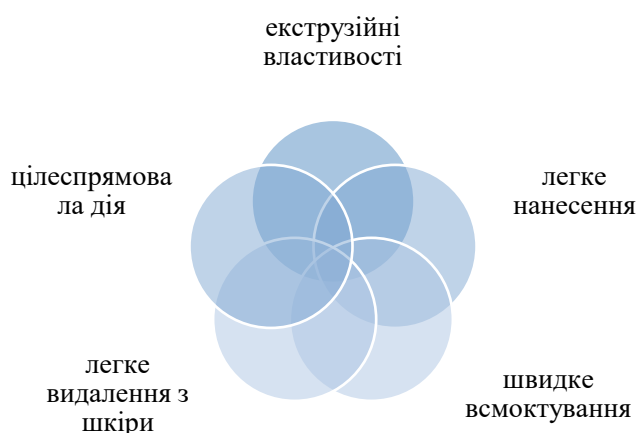


Рис. 6.2. Вимоги до косметичних кремів [джерело: власна розробка]

Лікувальна й специфічна дія косметичних кремів залежить від тих самих факторів, які обумовлюють ефективність мазей.

Спосіб нанесення крему може впливати на ефективність його дії. При енергійному втиранні крему речовини проникають у шкіру глибше і в більшій кількості.

Рідкий крем часто корисніший, ніж густий, дрібнодисперсні емульсії краще віддають речовини шкірі, ніж «грубі» емульсії, водорозчинні речовини краще всмоктуються з емульсій типу о/в, а жиророзчинні – з емульсій в/о. Водорозчинні речовини що містяться в кремі розчиняються у водних розчинах

тканини шкіри а жиророзчинні – у тканинному жирі причому краще проникають через сальні залози.

Технологія виготовлення різних типів кремів

На даний час *емульсійні косметичні креми* є найбільш розповсюдженими на косметичному ринку, що обумовлено високою косметичною ефективністю і рентабельністю даної групи косметики.

Емульсійні косметичні креми відповідно до нормативно-технічної документації повинні мати тривалу стабільність у температурному діапазоні. Виконання цих вимог досягається додаванням стабілізуючих добавок, що забезпечують фізичну, хімічну і мікробіологічну стабільність емульсій, а також багато в чому визначається технологією виробництва.

Одним з факторів, що забезпечують стабільність є оптимальна дисперсність і гомогенність системи, які досягаються технологічним шляхом за допомогою емульгування і гомогенізації. Оптимальна дисперсність часток емульсійних кремів 1~2 мкм. Креми, дисперсність яких перевищує 2-3 мкм, характеризуються матовістю, крупинчастістю, схильністю до розшарування. Креми, дисперсність яких значно нижче 1 мкм, відрізняються підвищеною чутливістю до низьких температур.

Емульгування здійснюється за допомогою спеціального устаткування (реактори, гомогенізатори), оснащені роторно-статорними, роликівими, колоїдними млинами, різними мішалками і шкребками. Використовуються мішалки якірного, планетарного типу, оснащені лопатевим шкребком.

Для виробництва більшості косметичних емульсій недостатньо однієї лише механічної дії описаних змішувальних апаратів для одержання однорідної стійкої емульсії з рівномірним розподілом диспергованих часток. З цією метою використовують універсальні установки для емульгування, оснащені додатковими пристроями для гомогенізації. Такі гомогенізатори (роторно-

статорні) можуть вбудовуватися в реактор для емульгування. При необхідності у роторно-статорного гомогенізатора може регулюватися ширина зазору диспергуючої щілини та число оборотів змішувача, що дозволяє цілеспрямовано керувати процесом гомогенізації.

Для кожного виду емульсії існують оптимальні значення інтенсивності і тривалості гомогенізації. Для рідких емульсій о/в з інтенсивністю перемішування зростає ступінь дисперсності часток, що сприяє утворенню однорідної дисперсії. Однак високе реологічне навантаження негативно позначається на в'язкості через руйнування гелевої структури полімеру, який загущує дисперсійне середовище емульсії. Для емульсій в/о, на противагу емульсіям о/в, зі збільшенням кількості обертів, тобто інтенсифікацією механічного перемішування, спостерігається підвищення в'язкості.

Технологічні схеми виробництва емульсійних кремів надано на рис. 6.3.

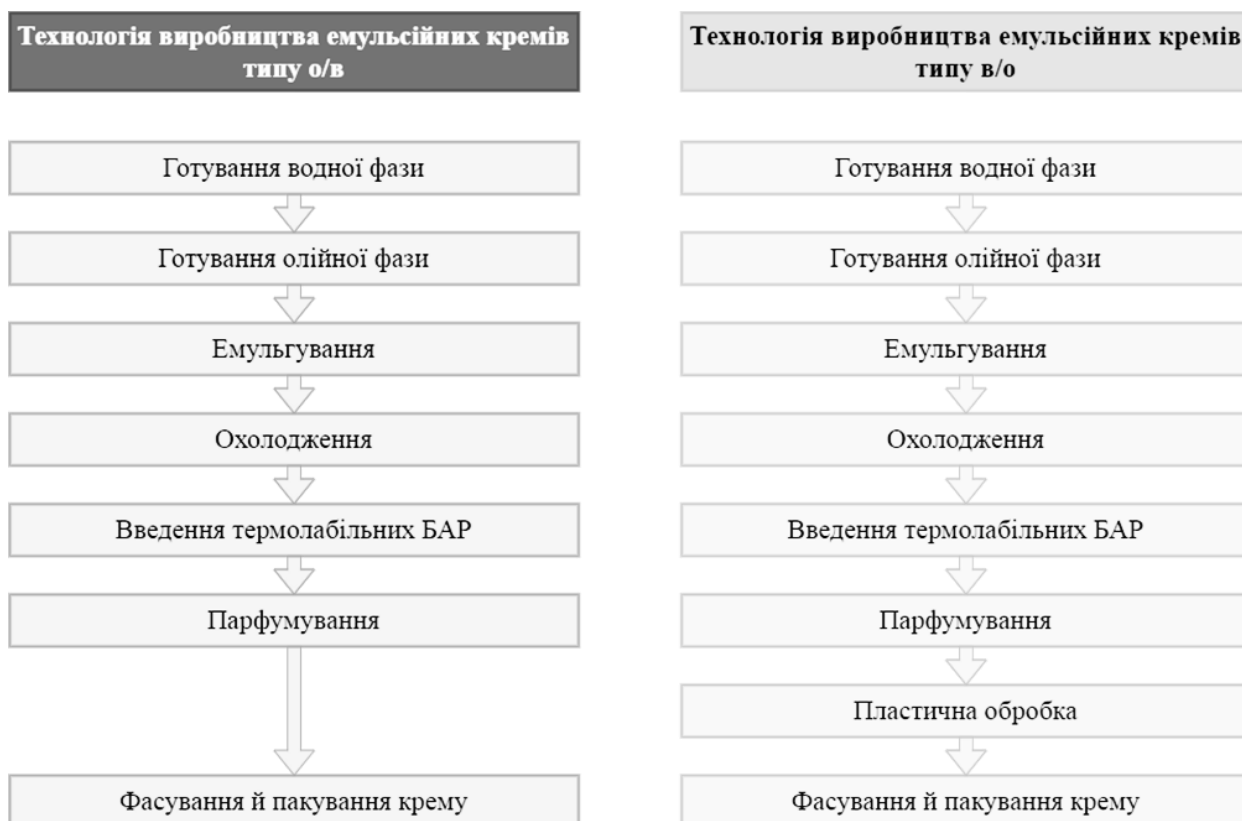


Рис. 6.3. Технологічні стадії виробництва емульсійних кремів [джерело: власна розробка]

Особливе значення при виробництві емульсійних кремів має температурний режим, що викликано необхідністю створення тонкої однорідної дисперсії інгредієнтів з різними температурами плавлення. При традиційному високотемпературному способі виробництва кремів окремо готуються олійна (А) і водна (Б) фази при нагріванні до 80-90°C. У залежності від типу емульсійного крему вводиться А к Б чи Б к А при температурі 80°C. Суміш емульгується за допомогою гомогенізатора до досягнення ступеня дисперсності в середньому 1-2 мкм. На цьому процес емульгування закінчується, але для формування консистенції (для систем в/о) продовжують гомогенізацію емульсій до повного охолодження. Процес охолодження емульсії рекомендується здійснювати при постійному низькоінтенсивному перемішуванні суміші, не менше 60 хв. Введення термолабільних речовин та наступне парфумування здійснюється при 45°C. Фасування продукту – при 30-32°C.

Для косметичних кремів на основі емульсій типу в/о та кремів на основі суспензій додатково використовується стадія пластичної обробки шляхом протирання на ситах чи обробкою на вальцьових машинах. При протиранні на ситах затримуються сторонні механічні включення, кремова маса набуває великої рухливості, що полегшує подальшу її обробку на вальцьовій машині. Також поліпшується зовнішній вигляд крему.

Креми жирові – косметичний засіб мазеподібної консистенції по догляду за шкірою, де дисперсійним середовищем є натуральні, синтетичні жири або їх сплави.

Дія жирових кремів ґрунтується головним чином на дії жирів, тому при розробці рецептур таких кремів особлива увага приділяється властивостям і якості жирів і жироподібних речовин.

При складанні рецептур жирових кремів використовують натуральну та синтетичну сировину – тригліцериди рослинного або тваринного походження: рослинні олії (оливкову, мигдальну, персикову), ланолін, спермацет, бджолиний

віск, мінеральні олії (вазелинову, парфумерну), вазелін, парафін, церезин, стеарин і інші речовини гідрофобного характеру. Шляхом різних комбінацій даних компонентів можливе одержання великої кількості.

При розробці рецептури жирових кремів враховуються такі властивості сировини як в'язкість, температура плавлення, липкість. Крем повинний бути «м'яким і ніжним». Дані ознаки визначають не тільки органолептичні і споживчі властивості крему, але також забезпечують косметичну ефективність препарату. Процес готування жирових кремів складається з операцій, представлених на рис. 6.4.



Рис. 6.4. Технологічний процес готування жирових кремів [джерело: власна розробка]

Технологічний процес комбінованих косметичних засобів залежить від природи суспензійної дисперсної системи, яка складає основи її рецептури. Виділяють 3 основних типу комбінованих косметичних кремів: суспензійна на емульсійній основі, суспензійна на жировій основі, суспензійна на гелевій основі (рис. 6.5).

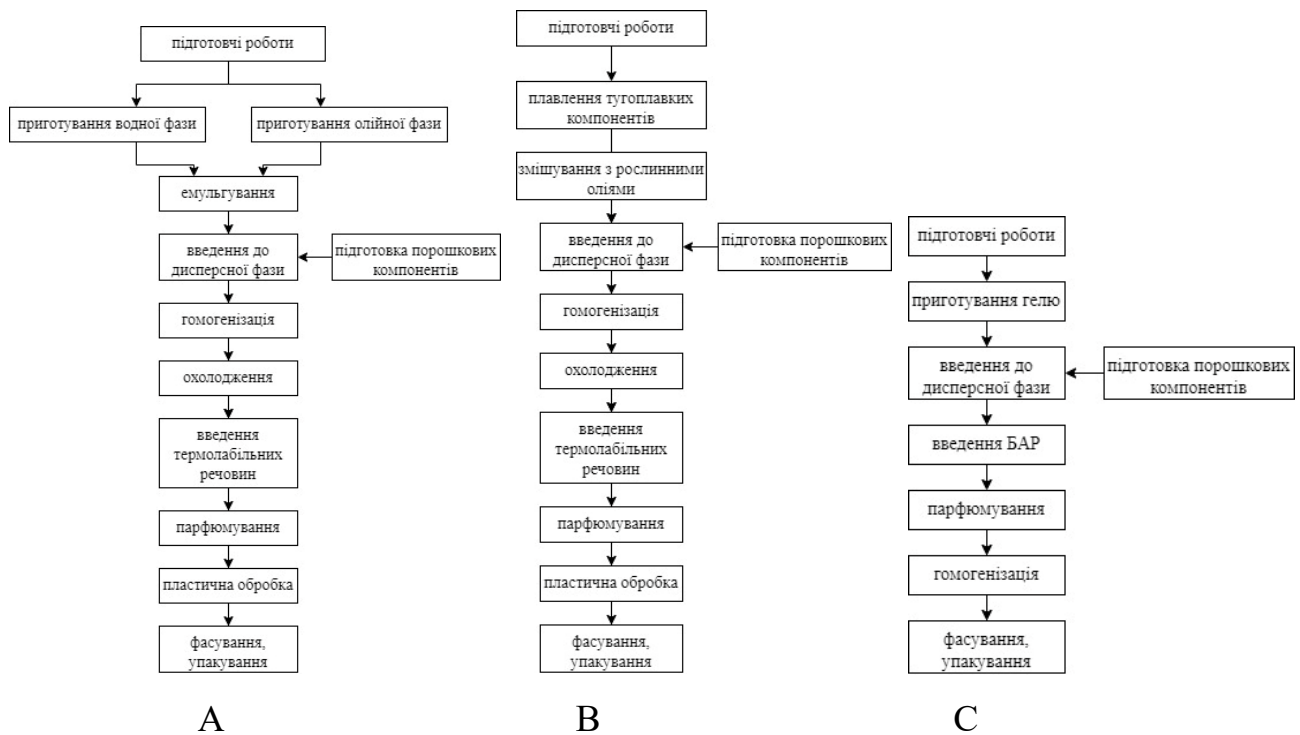


Рис. 6.5. Технологічний процес готування комбінованих кремів: А - суспензійна на емульсійній основі, В - суспензійна на жировій основі, С - суспензійна на гелевій основі [джерело: 7]

Лосьйони косметичні. Класифікація лосьйонів

Лосьйони здавна застосовувались як косметичні рідини для промивання й очищення шкіри. Сьогодні лосьйони – найбільш поширені рідкі косметичні засоби, що виконують різноманітні косметичні функції. Найчастіше типові лосьйони є гігієнічними косметичними засобами очищувальної дії; додатково вони також виявляють тонізуючу дію, можуть мати дезодоруючий, відбілювальний, світлозахисний ефекти.

У медицині лосьйони проявили себе як перспективна лікарська форма у терапії різних дерматологічних захворювань: себореї, розацеа, акне, псоріазу, різних дерматитів, вітиліго, грибкових уражень шкіри, педикульозу, алопеції тощо. Лікарські косметичні лосьйони поряд з очищувальними і тонізуючими властивостями виявляють спрямовану фармакологічну дію: протизапальну,

ранозагоювальну, в'язучу, регенеруючу, бактерицидну, протигрибкову, протисвербіжну, антисеборейну, венотонізуючу тощо.

У фармацевтичній практиці під терміном *лосьйон* розуміють рідкий лікарський (косметичний) засіб, розчин, емульсію або суспензію різної в'язкості, який містить містити одну або більше активних речовин у відповідному розчиннику з допоміжними речовинами або без них. Лосьйони призначаються для лікування або догляду за шкірою, волоссям, нігтями. Наносять їх зазвичай на непошкоджену шкіру, не втирають.

Лосьйони класифікують за сферою застосування, призначенням, типом і станом шкіри (рис. 6.6).

Залежно від фізіологічних особливостей кожного покриву: лосьйони для нормальної і сухої, жирної, комбінованої і чутливої шкіри. Залежно від призначення вони бувають *гігієнічні та лікувально-профілактичні, спеціального призначення*.



Рис. 6.6. Класифікація лосьйонів [джерело: власна розробка]

Косметичні лосьйони забезпечують очищувальний ефект, освіжають, пом'якшують шкіру, полегшують процес гоління, сприяють дезінфекції та зменшенню подразнення шкіри після гоління тощо.

Лікувально-профілактичні лосьйони, поряд з очищувальним і тонізуючим ефектом, мають специфічно спрямовану дію: протизапальну, ранозагоювальну, бактерицидну, антисеборейну та містять відповідні БАР.

До лосьйонів *спеціального призначення* належать лосьйони для захисту шкіри від сонячного опромінювання, для гоління і догляду за шкірою після гоління та деякі інші. Залежно від віку користувача (пацієнта): для дітей; для підлітків; для осіб молодого та середнього віку; для осіб старшого віку. Лосьйони виробляються для волосся, обличчя, рук, ніг і всього тіла.

Характеристика основних компонентів рецептури косметичних лосьйонів. Технологія лосьйонів

Основним компонентом у складі лосьйонів є вода, оскільки пружність і еластичність нижнього і верхнього шару шкіри безпосередньо залежить від рівня вологи. Основне завдання косметичного засобу підтримати рівень вологи на оптимальному рівні - 80%.

Наступним важливим компонентом є етиловий спирт (17-35%). Підвищувати вміст етанолу в лосьйоні небажано, оскільки його регулярний вплив на шкіру може викликати сухість та подразнення, пов'язані з протеолітичною дією спирту на білкові структури шкіри. Він виконує такі функції:

- розчиняє жирові забруднення кожного покриву, забезпечуючи знежирювання;
- зменшує на обличчі поверхневий натяг води;
- має тонізуючу і пом'якшувальну дію;
- виявляє в'язучий, антибактеріальний і дезодоруючий ефект.

До складу лосьйонів можуть входити допоміжні та біологічно активні речовини, важкорозчинні або нерозчинні у водно-спиртових розчинах.

Підвищенню їх розчинності сприяє введення поверхнево-активних речовин (солубілізаторів) у концентрації до 2%, які покращують властивості лосьйонів. В якості солубілізаторів у косметичних лосьйонах найширше застосування знаходять: препарат Ретинокс-80 (суміш поліетильованих ефірів кислот рицинової олії) в концентрації до 1,5%; препарати ГТП-40 (суміш поліетильованих ефірів пентолу), ПЕГ-40 (гідрогенізована рицинова олія) вводяться до складу лосьйонів у концентрації 0,3-1,5 %.

В якості допоміжних речовин лосьйони часто містять засоби, які пом'якшують шкіру (емоменти): гліцерин (входить до складу лосьйонів у концентрації до 10%, оптимальний вміст 3-6%), пропіленгліколь (до 5%), мінеральні олії (парфумерна олія). В якості емоментів для відновлення структури ліпідної мантії шкіри використовують невеликі кількості цетилового спирту, різні ефіри та спирти ланоліну.

До складу лікувально-профілактичних лосьйонів вводяться добавки антисептичної дії, представлені органічними й неорганічними кислотами та їх солями. Лимонна кислота (до 0,5%) впливає на окисно-відновлювальні процеси, що відбуваються в шкірі, додатково має слабку вибілюючу дію. Саліцилова кислота використовується як антисептичний, дезодоруючий, а також кератолітичний засіб у концентрації до 0,3-3%, резорцин у концентрації до 2%. Борна кислота марок А і Б використовується як слабкий вибілюючий, дезінфікуючий засіб, а також для корекції рН в лосьйонах для догляду за шкірою обличчя, схильною до вугрової висипки (оптимальна концентрація 0,1%). Бензойна кислота має антисептичну дію, застосовується в низьких концентраціях через можливу побічну дію на шкіру. Адипінова кислота використовується для покращення тонушу шкіри й досягнення кислого значення рН препарату. Однак при тривалому застосуванні деяких кислот (саліцилової, оцтової та ін.) можлива пересушуюча дія на шкіру.

У якості антимікробних речовин застосовують четвертинні сполуки амонію (бензалконію хлорид, бензотонію хлорид), триклозан (2,4,4-трихлоро-2-гідроксифенол) і т. д., які вводять у незначній кількості (менше 0,1%).

Введення дерматотропних речовин забезпечує епітелізуючу дію на шкіру, яка має мікротріщини й пошкодження, безпосередньо через підвищення її регенеративних властивостей.

Різні біологічно активні речовини рослинного походження, представлені вітамінами, ефірними оліями, органічними кислотами, макро- та мікроелементами, ферментами, амінокислотами, флавоноїдами, дубильними речовинами тощо, які містяться в рослинних витягах, забезпечують високоефективну та багатофункціональну дію. Їх введення до складу лосьйонів сприяє нормалізації функціонування клітин шкіри, стимулює регенерацію тканин, запобігає процесу передчасного старіння, а також може забезпечувати певний лікувально-профілактичний ефект лосьйонів: протизапальний, антимікробний, ранозагоювальний, в'язучий та ін.

Лосьйони, які застосовуються для жирної шкіри, очищують її від жиру та забруднень, знижують підвищену секреторну активність сальних залоз, виявляють стягуючу, антисептичну й підсушуючу дію, сприяють підтримці слабокислої (нормальної) реакції шкіри, тонізують, освіжають, надають їй матового вигляду. Тривала й посилена діяльність сальних і потових залоз шкіри призводить до розширення вивідних протоків, що потребує, окрім відповідних лікувальних антисеборейних речовин, застосування засобів, які впливають на рецептори шкіри і викликають звуження протоків.

Асортимент лосьйонів для жирної шкіри більш різноманітний, ніж для сухої. Рекомендовані для жирної шкіри лосьйони містять речовини, які регулюють діяльність сальних залоз, зменшують жирність шкіри, виявляють дезінфікуючий та антибактеріальний ефект. Більшість рецептур для жирної шкіри містять витяжки з рослин, що забезпечують помірну в'язучу дію.

Одним із різновидів лосьйонів є так звані «кислі» лосьйони, які відновлюють природне значення рН шкіри. Найчастіше вони містять у своєму складі молочну та лимонну кислоти. Цю групу лосьйонів застосовують після умивання милом з метою нейтралізації лужного середовища, створеного залишками туалетного мила. Кислі лосьйони можуть застосовуватись для будь-яких типів шкіри, але найбільш ефективними вони є для жирної та зів'ялої шкіри

Суха шкіра відзначається підвищеною чутливістю до різних впливів і, як правило, не переносить частого вмивання милом у жорсткій воді, а також постійного використання миючих засобів на основі синтетичних поверхнево-активних речовин. Для догляду за даним типом шкіри призначені лосьйони-тоніки, які не містять етилового спирту. Рецептатура цих лосьйонів складається так, щоб вони не лише ефективно очищували суху шкіру від різних забруднень та декоративної косметики, але в залежності від складу виявляли антисептичну дію, пом'якшували і зволожували шкіру, перешкоджали утворенню мікропошкоджень, тонізували шкіру, зміцнювали судини тощо. До складу тоніків входять багатоатомні спирти (наприклад, гліцерин) або ізопропіловий спирт, які покращують розчинні та очищаючі властивості лосьйонів.

Лосьйонів, які застосовуються для депігментації шкіри, небагато, оскільки для вибілюючих препаратів найбільш оптимальною є форма гелю або крему. Незначна кількість вибілюючих лосьйонів представлена спирто-водно-гліцериновими розчинами в суміші з пергідролем (2-10%), здатним денатурувати структуру кератину й забезпечувати вибілюючий ефект. Кислота саліцилова та деякі інші кислоти (так звані фруктові кислоти (α-гідрокси кислоти): гліколева, молочна, яблучна, винна та ін.) вводяться в якості кератолітика, який забезпечує відлущення рогового шару та, відповідно, незначну депігментацію шкіри.

Барвники в концентрації до 0,5% надають лосьйонам легкого забарвлення, що сприяє покращенню їх споживчих властивостей. В якості запашних речовин використовуються духмяні речовини як синтетичного, так і натурального походження, в тому числі й ефірні олії, які мають полівалентні властивості.

Лосьйони після гоління використовуються для обробки шкіри з метою надання дезінфікуючої (антибактеріальної), охолоджуючої та освіжаючої дії. Такі лосьйони виявляють помірні в'язучі властивості, відновлюють кислотно-лужний баланс шкіри. Високий вміст спирту (30-90%), характерний для лосьйонів після гоління, з одного боку виправданий розчиненням допоміжних речовин, але може викликати болісні відчуття на щойно поголеній шкірі, зумовлені мікропошкодженнями. Допоміжні речовини застосовують для покращення ефекту лосьйону. При розробці складу лосьйонів після гоління першочергове значення має вибір запашних речовин, які вводяться в кількості 0,2-1%. Ментол у кількості 0,01-0,3% підвищує тривалість охолоджуючого ефекту спирту. Біологічно активні добавки рослинного походження підвищують антисептичні та в'язучі властивості лосьйонів, виявляють кровоспинну дію при дрібних порізах або є слабкими антисептиками.

Для розчинення запашних речовин та інших гідрофобних компонентів у лосьйонах з невисокими концентраціями спирту вводяться солюбілізатори. У деяких випадках для пом'якшення та зниження подразненості шкіри після гоління в лосьйони додають невеликі кількості анестетиків: аметокаїн та бензокаїн. Для відновлення природної слабокислої реакції шкіри використовується борна кислота. З метою підвищення в'язучих властивостей лосьйонів застосовується ряд речовин: екстракт ліщини (до 20%), алюмокалієві галуни, гідролізований хлорид алюмінію (до 2%).

Виготовлення лосьйонів здійснюється за загальними правилами виготовлення рідких лікарських засобів для зовнішнього застосування з дотриманням умов асептики. Технологічний процес складається з стадій, представлених на рис. 6.7.

Технологічний процес приготування безспиртових лосьйонів на стадії приготування тоніка включає наступні операції:

- приготування розчину водорозчинних речовин;
- приготування суміші солюбілізатора й гідрофобних речовин;

- змішування;
- відстоювання;
- фільтрування.



Рис. 6.7. Технологічний процес готування лосьйонів [джерело: власна розробка]

Фільтрування лосьйонів здійснюють за допомогою фільтрів різної конструкції. Процесу фільтрування може передувати короточасне відстоювання в умовах зниженої температури, що дозволяє отримати прозору продукцію, запобігти помутнінню чи випадінню осаду під час зберігання.

Для фасування застосовують скляну, металеву або полімерну тару, яка повинна бути хімічно інертною та герметичною, а також повинна забезпечувати легке дозування, зручне транспортування та нанесення.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Regulation (ec) no. 1223/2009 of the European parliament and of the Council on cosmetic products [Електронний ресурс]. – Режим

доступу:https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/endocrine_disruptors/docs/cosmetics_1223_2009_regulation_en.pdf

2. Правила виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>
3. Про лікарські засоби [Електронний ресурс]: Закон України № 123/96-ВР від 04.04.1996 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>
4. Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять [Електронний ресурс]: ДСТУ 2472:2006. – Режим доступу: http://ksv.do.am/publ/dstu/dstu_2472_2006/3-1-0-679

Основна

5. Федорова О. В. Технологія та застосування лікувально-косметичних засобів : навч. посібник / О. В. Федорова, Р.О. Петріна, Н. Л. Заярнюк [та ін.]. - Л. : Вид-во Львівської політехніки, 2021. – 244 с.

Додаткова

6. Іванова Л. О. Інноваційні технології і дизайн парфумерно-косметичних продуктів : навчальний посібник / Л. О. Іванова, Т. Є. Шахматова, Є. В. Іваненко. – Тернопіль : Тернопільський національний університет імені Івана Пулюя, 2018. – 140 с.
7. Практикум з технології лікарських косметичних засобів / Т. Г. Калинюк, Є. В. Бокшан, С. Б. Білоус та ін. – К.: Медицина, 2008. – 184 с.
8. Технологічні аспекти виробництва косметичних емульсій і кремів / Н. А. Ткаченко, Л. О. Ланженко, Н. О. Дец, О. В. Севастьянова, Д. М. Скрипніченко. – О. : ОНАХТ, 2018. – 151 с.
9. Технологія косметичних засобів : підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура, О. І. Тихонов, В. В. Россіхін [та ін.] ; за ред. О. Г. Башури і О. І. Тихонова. - Х. : НФаУ; Оригінал, 2017. - 552 с.

