

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

О. О. Малюгіна, Г. П. Смойловська, О. В. Мазулін

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Частина II

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК
для семінарських занять провізорів
передатестаційного циклу зі спеціальності «Загальна фармація»

Запоріжжя

2018

УДК 615.014(075.8)
С 51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол № 5 від «24» травня 2018 р.)*

Автори:

О. О. Малюгіна, Г. П. Смойловська, О.В. Мазулін

Рецензенти:

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

Володимир Володимирович Парченко - доктор фармацевтичних наук, професор кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Малюгіна О. О., Смойловська Г. П., Мазулін О. В.

C51 Фармацевтична технологія : навчальний посібник для семінарських занять провізорів передатестаційного циклу підвищення кваліфікації за спеціальністю «Загальна фармація». Ч. 2 / О. О. Малюгіна, Г. П. Смойловська, О. В. Мазулін. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. – 88 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**: II частина до семінарських занять провізорів зі спеціальності «Загальна фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки провізорів на передатестаційних циклах зі спеціальності «Загальна фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочим навчальним планом та робочою програмою «Фармацевтична технологія». У посібнику надана інформація про фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків різного типу, у тому числі їх класифікація, характеристика та вимоги згідно ДФУ та вимоги, які висуваються до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек.

УДК 615.014(075.8)

© О. О. Малюгіна, Г. П. Смойловська,
О.В. Мазулін, 2018.
©Запорізький державний медичний університет,
2018.

ЗМІСТ

Вступ	4
Перелік скорочень	5
Тема 7. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків різного типу дисперсної системи. Класифікація, характеристика і вимоги до різних лікарських форм згідно ДФУ	6
Тема 8. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек	61

Вступ

Навчальний посібник для семінарських занять передатестаційних курсів провізорів зі спеціальності «Загальна фармація» частина друга написаний у відповідності з планом та програмою, затвердженою МОЗ України, робочим навчальним планом ПАЦ зі спеціальності «Загальна фармація» та робочою програмою «Фармацевтична технологія».

Сучасна фармацевтична технологія характеризується розробкою різноманітних видів лікарських форм, в яких максимально виявляється терапевтичний ефект при мінімальних побічних діях, створення нових та вдосконалення існуючих технологічних прийомів при виготовленні лікарських препаратів. Багато уваги приділяється створенню відповідних умов при виготовленні лікарських препаратів як в аптеках, так і на промислових підприємствах.

Навчальний посібник дисципліни «Фармацевтична технологія» надає знання провізорам спеціальності «Загальна фармація» з питань щодо стандартів якості виробництва нестерильних ліків в умовах аптек, існуючу класифікацію різних видів лікарських форм, їх характеристику згідно Державної фармакопеї України, вивчаються вимоги, що висуваються до лікарських форм в залежності від виду дисперсної системи. Під час роботи з матеріалом провізори поглиблюють знання з предмету, що сприяє підвищенню їх творчої активності у засвоєнні нового матеріалу.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» розроблений з урахуванням другого видання Державної фармакопеї України; Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки» та Наказів МОЗ України.

Перелік скорочень

АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
ДФУ	–	Державна Фармакопея України
ЕЛЗ	–	екстемпоральний лікарський засіб
ЛЗ	–	лікарський засіб
ЛП	–	лікарський препарат
ЛПУ	–	лікувально-профілактична установа
ЛРС	–	лікарська рослинна сировина
ЛФ	–	лікарська форма
МОЗУ	–	Міністерство охорони здоров'я України
МПВ	–	метод прямого визначення
ОДО	–	однорідність дозованих одиниць
ПАР	–	поверхнево активна речовина
РВМ	–	розрахунковий метод

Тема 7. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків різного типу дисперсної системи. Класифікація, характеристика і вимоги до різних лікарських форм згідно ДФУ

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Мета заняття: провізор повинен мати поняття про класифікацію різних видів лікарських форм, їх характеристику згідно Державної фармакопеї України, знати вимоги, що висуваються до лікарських форм в залежності від виду дисперсної системи.

Питання для контролю знань

1. Поняття лікарської форми. Дисперсологічна класифікація лікарських форм.
2. Класифікація та характеристика лікарських форм різного типу дисперсної системи згідно ДФУ.
3. Вимоги до різних лікарських форм згідно ДФУ 2.0. Розділ «Випробування»
4. Вимоги до різних лікарських форм згідно ДФУ 2.0. Розділи «Маркування» та «Зберігання».

Інформаційний матеріал

Поняття лікарської форми. Дисперсологічна класифікація лікарських форм

Згідно Закону України «Про лікарські засоби»,

Лікарська форма - поєднання форми, в якій лікарський засіб представлений виробником (форма випуску), а також форми, в якій лікарський засіб призначений для застосування, включаючи фізичну форму (форма застосування).

Існує багато різних класифікацій лікарських форм за консистенцією, призначенням, технологією приготування, агрегатним станом, шляхами введення, способами застосування та ін.

На сьогодні основною технологічною класифікацією лікарських форм є **дисперсологічна класифікація** (М.О. Александров, О.С. Прозоровський), заснована на спільних для усіх складних лікарських форм технологічних процесах. Ознаками, за якими класифікують лікарські форми, є наявність або відсутність зв'язку між частинками дисперсної системи, агрегатний стан дисперсійного середовища, подрібненість дисперсної фази.

Усі лікарські форми можна розглядати як фізико-хімічні системи, що мають певну внутрішню структуру. Фізико-хімічні системи, у яких одна речовина диспергована та розподілена у іншій, називають *дисперсними системами*.

З фізико-хімічної точки зору, **дисперсна система** – це утворення з двох або більшої кількості фаз (тіл), які практично не змішуються та не реагують одна з одною хімічно.

Дисперсні системи складаються з *дисперсної фази системи* та *дисперсійного середовища*.

Дисперсна фаза – 1) речовина, що подрібнена та розподілена у іншій речовині; 2) переривчаста фаза дисперсійної системи у вигляді окремих твердих часток, краплин рідини або пухирців газу.

Дисперсійне середовище – це безперервна фаза дисперсної системи, у якій розподілені частинки дисперсної фази.

У сучасній дисперсології розрізняють три основні групи дисперсних систем (таб. 1): вільнодисперсні, спумоїди (пінні структури) та зв'язанодисперсні системи. Долучення дисперсології дозволяє визначити раціональну технологію для кожної лікарської форми на основі знань про її структуру та особливості.

Дисперсологічна класифікація лікарських форм

Підгрупа дисперсних систем	Типові системи	Лікарські форми
1	2	3
Вільнодисперсні системи		
Системи без дисперсійного середовища	Грубі- і дрібнодисперсні системи	Збори, порошки
Системи з рідким дисперсійним середовищем	Розчини, золі, суспензії, емульсії і комбіновані системи	Усі рідкі лікарські форми
Системи з пластично- або пружно-в'язким дисперсійним середовищем	Те ж саме	а) безформні системи – мазі, пасти; б) формовані системи – мазеві та парафінові олівці, пластири, супозиторії, кульки і палички, отримані шляхом лиття, викачування і на основі желатинових гелів
Системи з твердим дисперсійним середовищем	Те ж саме	Олівці зі сплаву аргентум нітрату з калій нітратом, литі та пресовані свічки й кульки, приготовані на основі жирових мас і твердих поліетиленгліколів
Системи з газоподібним середовищем	Розчини, тумани, дими	Газові суміші, інгаляції, курильні дими

1	2	3
Спумоїди		
Системи з рідким дисперсійним середовищем, зведеним до стану безперервної тонкої плівки	Дуже концентровані суспензії та емульсії	а) безформні спумоїди – густі кашки; б) формовані спумоїди – пілюлі, болюси, гранули, пастилки, палички, одержані з глиняних і вуглеводних мас
Зв'язанодисперсні системи		
Системи без дисперсійного середовища	Тверді пористі тіла, отримані з порошків шляхом стикування або часткового склеювання	Таблетки, тритураційні таблетки, драже, мікродраже, гранули та ін.
Просочені зв'язанодисперсні системи	Тверді і пружні гелі	Опodelьдоки, гліцеринові супозиторії, отримані на базі твердого мила

Недоліками цієї класифікації є те, що вона незрозуміла для широких верств населення (ліки з незрозумілим найменуванням викликають недовіру та знижують схильність до лікування) та одна і та сама ЛФ може бути представлена у декількох групах.

Сучасна система класифікації ліків має враховувати фізико-хімічні особливості, методи виготовлення та призначення лікарських форм.

Класифікація та характеристика лікарських форм різного типу дисперсної системи згідно ДФУ

У ДФУ 2.0 приведені загальні статті на лікарські форми. При виділенні окремої загальної статті на лікарську форму у ДФУ 2.0 було враховано шлях введення, призначення та лікарську форму.

У вступній статті до розділу «Загальні статті на лікарські форми» надається визначення деяким термінам, що не пояснюються в самих загальних статтях на лікарські форми, але зустрічаються в них:

Емульсія – дисперсна система, що складається з суміші не менше 2 рідин, які не змішуються одна з одною. Одна речовина диспергована в іншій у вигляді крапель.

Колоїдна дисперсія – система, в якій частинки колоїдного розміру (приблизно від 1 нм до 500 нм) будь-якої природи (тверді, рідкі або гази) дисперговані в безперервній фазі різного складу і/або стану.

Лікарські засоби для парентерального застосування великих об'ємів – інфузії або ін'єкції, що випускаються в контейнерах з номінальним об'ємом більше 100 мл.

Лікарські засоби для парентерального застосування малих об'ємів – інфузії або ін'єкції, що випускаються в контейнерах з номінальним об'ємом 100 мл або менше.

Лікарські форми (дозовані форми) з відстроченим вивільненням – лікарські форми з модифікованим вивільненням, з яких вивільнення діючої речовини або речовин відбувається з відстроченням. До ЛФ з відстроченим вивільненням належать кишковорозчинні лікарські форми.

Лікарські форми (дозовані форми) з модифікованим вивільненням – лікарські засоби, з яких вивільнення діючої речовини або речовин відбувається інакше, ніж з лікарських форм із традиційним вивільненням, що застосовуються тим самим шляхом. До лікарських форм із модифікованим вивільненням належать

лікарські форми (дозовані форми) з пролонгованим і пульсуючим вивільненням.

Лікарські форми (дозовані форми) з пролонгованим вивільненням (лікарські форми зі сповільненим вивільненням) – лікарські форми з модифікованим вивільненням, з яких вивільнення діючої речовини або речовин відбувається повільніше, ніж з лікарських форм із традиційними вивільненням, що застосовуються тим самим шляхом.

Лікарські форми (дозовані форми) з пульсуючим вивільненням – лікарські форми з модифікованим вивільненням, з яких вивільнення діючої речовини або речовин відбувається послідовно.

Відстрочене, модифіковане, пролонговане або послідовне вивільнення досягається підбором спеціального складу і/або методами виробництва.

Лікарські форми (дозовані форми) з традиційним вивільненням (лікарські форми (дозовані форми) з негайним вивільненням) – лікарські засоби, з яких вивільнення діючої речовини або речовин навмисне не модифіковано підбором спеціального складу і/або методами виробництва.

Розчин – це однофазова суміш, що містить одну або більше розчинених речовин, тобто субстанції в молекулярному стані дисперговані в розчиннику або в розчиннику, що зміщується.

Суспензія – дисперсна система, яка складається з твердих частинок, що дисперговані в рідині або в м'якій безперервній фазі, в якій тверді частинки практично нерозчинні.

Сфероїди – сферичні або майже сферичні гранули звичайно зі збільшеною механічною міцністю порівняно з традиційними гранулами, описаними в статті «Гранули». Вони мають гладку однорідну поверхню; їхні типові розміри – в межах від 20 мкм до 2,8 мм.

Класифікація лікарських форм згідно ДФУ представлена на рис. 1.



Рис. 1. Загальні статті на лікарські форми згідно ДФУ 2.0

ВУШНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ (рис. 2) – це рідкі, м'які або тверді лікарські засоби, призначені для закапування, розпилення, вдування або аплікації у слуховий отвір або для промивання вуха.

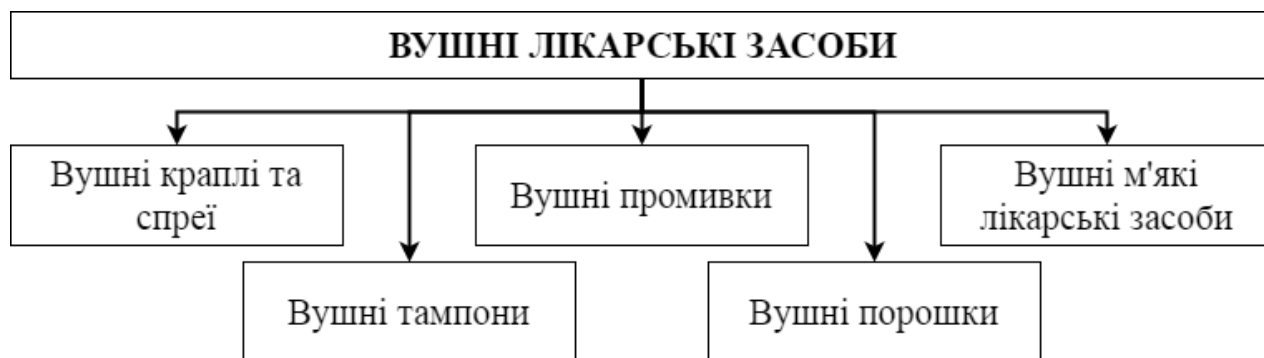


Рис. 2. Класифікація вушних ЛЗ згідно ДФУ 2.0

ДФУ висуває такі загальні вимоги до вушних ЛЗ:

1) допоміжні речовини, застосовувані у складі вушних ЛЗ, не повинні негативно впливати на основну терапевтичну дію лікарського засобу або у використуваних концентраціях не мають чинити токсичну дію або надмірне місцеве подразнення;

2) лікарські засоби, які застосовуються при ушкодженнях вуха (барабанної перетинки, хірургічних втручаннях та ін.) мають бути стерильними, не містити антимікробних консервантів і мають постачатися в однодозових контейнерах;

3) якщо необхідно, багатодозові та однодозові контейнери мають бути споряджені пристроєм, який забезпечує зручність застосування і запобігає забрудненню;

4) якщо можливо та необхідно, водні вушні лікарські засоби, які випускаються у багатодозових контейнерах, мають містити підходящий антимікробний консервант у необхідній концентрації;

5) повинні бути вжиті засоби, що забезпечують необхідний ступінь мікробіологічної чистоти.

Вушні краплі та спреї – це розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин у підходяжих рідинах (вода, гліколі або жирні масла), призначені для введення у слуховий отвір без виявлення небезпечного тиску на барабанну перетинку. Вони також можуть бути введені у слуховий отвір за допомогою тампона, просоченого лікарським засобом.

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

Вушні краплі звичайно випускають у багатодозових контейнерах зі скла або пластику, споряджених вбудованою крапельницею або кришкою (можуть додаватися окремо). Спреї

зазвичай випускають у багатодозових контейнерах, споряджених підходящим аплікатором.

Вушні м'які лікарські засоби – це такі м'які лікарські засоби, що призначені для введення в зовнішній слуховий отвір. Якщо необхідно закладають або вводять за допомогою тампона, просоченого лікарським засобом.

Вушні м'які ЛЗ мають відповідати вимогам статті «*М'які лікарські засоби для нашкірного застосування*». Їх випускають у контейнерах, споряджених підходящим аплікатором.

Вушні порошки мають відповідати вимогам статті «*Порошки для нашкірного застосування*». Випускаються у контейнерах, споряджених аплікатором для нанесення або вдування.

Вушні промивки – це лікарські засоби, призначені для очищення зовнішнього слухового отвору. Вони звичайно являють собою водні розчини із значенням рН, відповідним фізіологічним межам. Вушні промивки, що застосовують при ушкодженнях вуха або перед хірургічними операціями, мають бути стерильними.

Вушні тампони призначені для введення у зовнішній слуховий отвір та мають відповідати вимогам статті «*Тампони лікувальні*».

ГРАНУЛИ – лікарська форма, що складається з твердих, сухих, досить міцних агрегатів частинок порошку. Гранули призначені для орального застосування, містять одну чи більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них. Випускаються в однодозових або багатодозових контейнерах.

ГУМКИ ЖУВАЛЬНІ ЛІКУВАЛЬНІ – тверді одноразові лікарські засоби на основі, що переважно складається із смоли, призначені для жування, але не проковтування. Містять одну або більше діючих речовин, які вивільняються при жуванні. Після розчинення або диспергування діючих речовин у слині жувальні гумки призначені для місцевого лікування захворювань ротової

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

Гумки жувальні виготовляються методом пресування, плавлення або пом'якшення на основі жувальної смоли, що не має смаку і складається з еластомерів натурального або синтетичного походження, можуть містити наповнювачі, зм'якшувачі, підсолоджувачі, барвники, стабілізатори і пластифікатори. При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації жувальних гумок мають бути вжиті заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту. Невкриті оболонкою гумки жувальні лікувальні зберігають у сухому, захищеному від світла місці.

КАПСУЛИ – тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості, звичайно капсула містить одну дозу діючої речовини.

Оболонка капсули виготовляється з желатину або інших речовин та може містити ПАР, непрозорі наповнювачі, антимікробні консерванти, барвники, підсолоджувачі, ароматизатори. Вміст капсули може бути твердим, рідким або пастоподібним та складатися з однієї або більшої кількості діючих і допоміжних речовин. Вміст капсули не повинен руйнувати оболонку, але оболонка має руйнуватися під дією травних соків з вивільненням вмісту. При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації капсул мають бути вжиті заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту. Капсули зберігають при температурі не вище 30°C.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ВАГІНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (вагінальні лікарські засоби) (рис. 3) – рідкі, м'які або тверді лікарські засоби, призначені для застосування у піхву з метою забезпечення місцевої дії. Вони містять одну або більше діючих речовин у відповідній основі.



Рис. 3. Лікарські засоби для вагінального застосування.

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації лікарських засобів для вагінального застосування повинні бути вжиті заходи для забезпечення мікробіологічної чистоти.

Песарії - тверді однодозові лікарські засоби для вагінального застосування, різної форми, звичайно яйцеподібної, що за об'ємом та консистенцією відповідають вагінальному застосуванню. Вони містять одну чи більше діючих речовин, диспергованих або розчинених у підходящій основі, а також, якщо потрібно, допоміжні речовини (розріджувачі, адсорбенти, ПАР, змащувальні речовини, консерванти, барвники). Зазвичай готують методом лиття.

Вагінальні таблетки – тверда однодозова лікарська форма, загалом подібна до таблеток без оболонки або до таблеток, вкритих плівковою оболонкою, за визначенням, наведеним у статті «Таблетки».

Вагінальні капсули (песарії з оболонкою) – тверда однодозова лікарська форма, загалом подібна до м'яких капсул, за визначенням, наведеним у статті «Капсули», відрізняється лише формою (зазвичай яйцеподібна) і розміром. Вагінальні капсули мають бути гладкими і однорідними за зовнішнім виглядом.

Вагінальні розчини, емульсії та суспензії – це рідкі лікарські форми, призначені для місцевої дії, зрошування або для використання з діагностичною метою.

Вагінальні розчини, емульсії та суспензії можуть містити допоміжні речовини для забезпечення в'язкості, значення рН, розчинності діючої речовини або стабілізації лікарського засобу. Вагінальні емульсії легко розшаровуються, але при збовтуванні мають легко відновлюватися. Суспензії можуть утворювати осад, який має швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи суспензію досить стабільну, щоб забезпечити необхідну дозу при введенні. Вагінальні розчини, емульсії та суспензії випускають в однодозових контейнерах, які пристосовані до введення лікарських засобів у піхву або споряджені підходящим аплікатором.

Таблетки для вагінальних розчинів і суспензій – однодозові лікарські засоби, які розчиняють або диспергують у воді безпосередньо перед застосуванням. Можуть містити допоміжні речовини, які сприяють розчиненню або диспергуванню або запобігають агрегації частинок. Після розчинення або диспергування мають відповідати вимогам, які застосовуються до вагінальних розчинів або суспензій.

М'які лікарські засоби для вагінального застосування – мазі, креми та гелі, звичайно однодозові м'які лікарські засоби для вагінального застосування в контейнерах, споряджених підходящим аплікатором. Мають відповідати вимогам статті «*М'які лікарські засоби для наскірного застосування*».

Вагінальні піни мають відповідати вимогам статті «*Піни лікувальні*».

Вагінальні тампони лікувальні – тверда однодозова лікарська форма, призначена для введення у піхву на певний час. Мають відповідати вимогам статті «*Тампони лікувальні*».

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЗРОШЕННЯ (іригації) – стерильні водні лікарські засоби великого об'єму, призначені для зрошення порожнин тіла, ран і поверхонь, наприклад, під час хірургічних операцій. До них відносять розчини, приготовані розчиненням однієї або більше діючих речовин, електролітів або осмотично активних речовин у воді, що витримує вимоги монографії «Вода для ін'єкцій», або лікарські засоби, що складаються лише з цієї води (може маркуватися як «вода для зрошення»). Звичайно такі розчини мають бути ізотонічними з кров'ю. Мають бути прозорими і практично вільними від частинок.

Лікарські засоби для зрошення випускають в однодозових контейнерах. Пристрій на контейнері для уведення таких лікарських засобів має бути несумісним із пристроєм для внутрішньовенних ін'єкцій і не має дозволяти використання лікарських засобів для зрошення для внутрішньовенних ін'єкцій. ЛЗ для зрошення виготовляють із використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню ЛЗ і росту мікроорганізмів.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ІНГАЛЯЦІЙ (рис. 4) - рідкі або тверді лікарські засоби, призначені для введення в легені у вигляді парів або аерозолів із метою досягнення місцевої або системної дії. Випускаються у багатодозових або однодозових контейнерах.

Вони містять одну або декілька діючих речовин, що можуть бути розчинені або дисперговані у підходящому середовищі.

Лікарські засоби для інгаляцій можуть містити пропеленти, співрозчинники, розріджувачі, антимікробні консерванти, солубілізуючі та стабілізуючі речовини, антимікробні консерванти. При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації лікарських засобів для інгаляції мають бути вжиті заходи для забезпечення необхідної мікробіологічної чистоти.

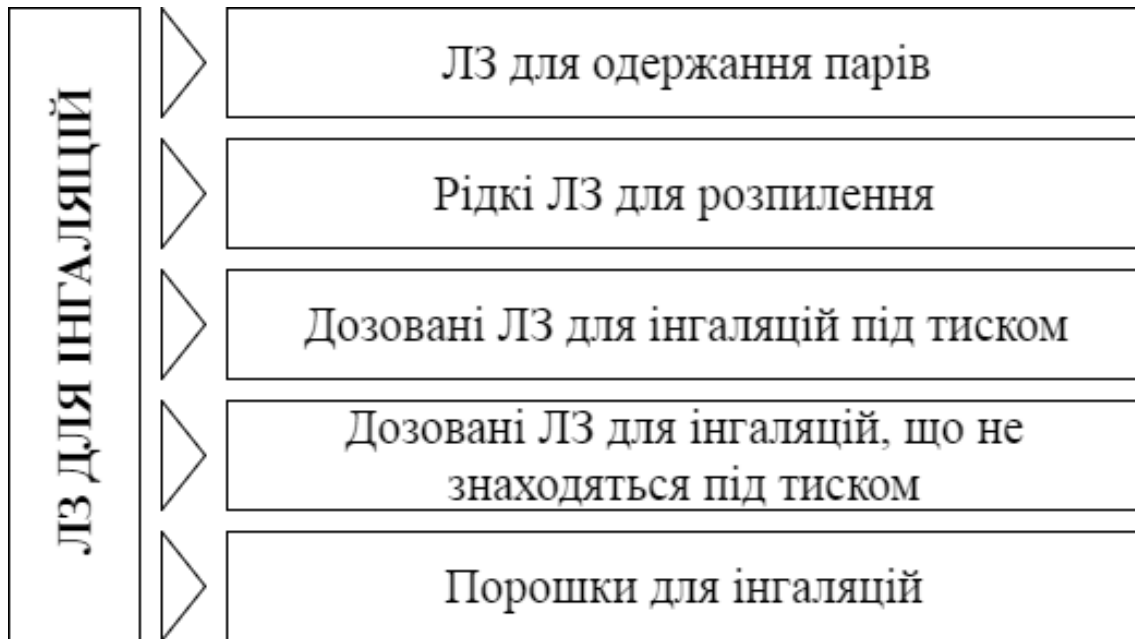


Рис. 4 Лікарські засоби для інгаляцій

Для ЛЗ для інгаляції встановлюються:

- доза що доставляється (за винятком засобів, для яких дозу встановили як відмірювану або попередньо дозовану);
- число доз, що випускаються із інгалятора для забезпечення мінімальної рекомендованої дози;
- число доз в інгаляторі.

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

Рідкі лікарські засоби для розпилення – розчини, суспензії або емульсії, призначені для перетворення на аерозолі за допомогою інгаляторів-розпилювачів. Рідкі лікарські засоби для розпилення у вигляді концентрату перед застосуванням розводять прописаною рідиною до зазначеного об'єму. Рідкі лікарські засоби для розпилення також можуть бути приготовані з порошоків. ДФУ 2.0 до рідких ЛЗ для розпилення висуває вимоги щодо величини рН (від 3 до 10).

Також вказується, що лікарські засоби, які випускаються в багатодозових контейнерах мають бути стерильні та містити, за необхідності, підхожі антимікробні консерванти у належних концентраціях, а такі, що відпускаються в однодозових контейнерах – бути стерильними та не містити антимікробних консервантів, якщо не обґрунтовано і не дозволено інше.

Дозовані лікарські засоби для інгаляції під тиском – розчини, суспензії або емульсії, що випускаються у спеціальних контейнерах, споряджених дозуючим клапаном, і знаходяться під тиском, створеним підхожим пропелентом або підхожою сумішшю пропелентів, які також можуть виступати як розчинники. Розмір частинок аерозолу для інгаляції підбирають таким чином, щоб значна їх частина осаджувалася в легенях.

Дозовані лікарські засоби для інгаляції не під тиском – розчини, суспензії або емульсії. Вони випускаються в контейнерах, споряджених інгалятором, що перетворює рідини на аерозолі за допомогою одного або декількох струменів рідини, ультразвукової вібрації або інших методів. Об'єм рідини для перетворення на аерозоль заздалегідь дозовано, щоб дозу, що доставляється інгалятором, можна було б вдихати одним або більше вдихами.

Дозовані ЛЗ для інгаляції не під тиском, що випускаються у багатодозових контейнерах, можуть містити підхожі антимікробні консерванти в необхідних концентраціях або бути стерильними. Дозовані ЛЗ для інгаляції не під тиском, що випускаються в однодозових контейнерах, стерильні і не містять антимікробних консервантів, якщо не обґрунтовано і не дозволено інше.

Порошки для інгаляції – це однодозові або багатодозові порошки. Для полегшення їх використання діючі речовини можуть бути комбіновані з підхожим носієм. У разі попередньо дозованих систем інгалятор наповнюють попередньо дозованими порошками в

капсулах або інших підхожих лікарських формах. Для пристроїв із використанням резервуара для порошків доза створюється дозуючим механізмом самого інгалятора.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (парентеральні лікарські засоби) – стерильні лікарські засоби, призначенні для введення шляхом ін'єкцій, інфузій або імплантацій в організм людини або тварин.

Можуть містити допоміжні речовини, наприклад, такі, що забезпечують ізотонічність лікарського засобу відносно крові, регулюють рН, покращують розчинність діючих речовин, запобігають їх розкладанню, забезпечують відповідні антимікробні властивості ЛЗ.

Лікарські засоби для парентерального застосування повинні мати відповідну мікробіологічну чистоту, що забезпечується технологією виготовлення та додаванням антимікробних консервантів, якщо це необхідно.

Лікарські засоби для парентерального застосування випускають у скляних або інших контейнерах або у заздалегідь наповнених шприцах, які є герметичними.

ЛЗ для парентерального застосування можуть бути класифіковані як ін'єкційні, інфузійні, концентрати для ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів, порошки для ін'єкційних або інфузійних лікарських засобів, гелі для ін'єкцій, імпланти.

Вимоги статті ДФУ 2.0 «Лікарські засоби для парентерального застосування» не є обов'язковими для лікарських засобів, виготовлених з крові людини, імунобіологічних або радіофармацевтичних лікарських засобів.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ РЕКТАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (ректальні лікарські засоби) (рис. 5) – це лікарські засоби, призначені для введення у пряму кишку з метою одержання системної або місцевої дії.

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації ЛЗ для ректального застосування мають бути вжиті відповідні заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту.

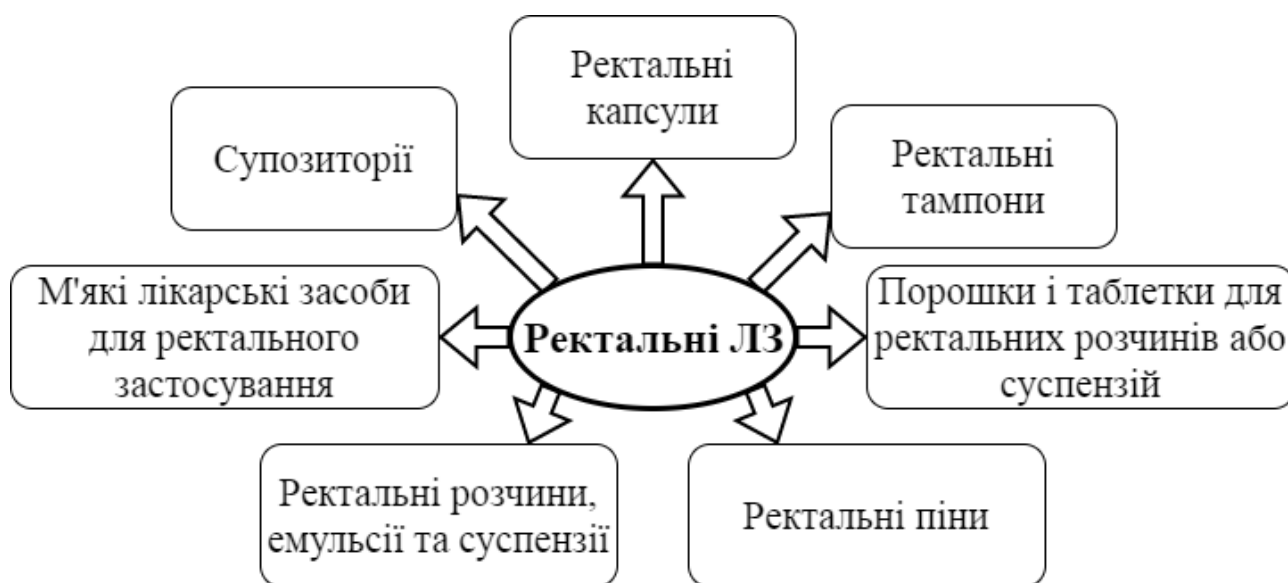


Рис. 5. Ректальні лікарські засоби

При виробництві м'яких і рідких лікарських засобів для ректального застосування, які містять дисперговані частинки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір частинок і його контроль.

Супозиторії – тверді однодозові лікарські засоби. Форма, об'єм і консистенція супозиторіїв мають відповідати ректальному застосуванню.

Супозиторії готують пресуванням або литтям. Якщо необхідно, діючу речовину (речовини) попередньо здрібнюють і просіюють крізь сита. При виготовленні супозиторіїв, які містять дисперговані

частинки діючих речовин, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір частинок та його контроль.

Ректальні капсули (супозиторії з оболонкою) – тверда однодозова лікарська форма, в основному подібна до м'яких капсул за визначенням, наведеним у статті «Капсули». Крім того, вони можуть мати ковзну оболонку. Мають бути гладкими, однорідними і мати подовжену форму.

Ректальні розчини, емульсії і суспензії – рідкі лікарські форми, призначені для введення у пряму кишку з метою одержання системної або місцевої дії, а також з діагностичною метою. Випускаються в однодозових контейнерах об'ємом 2,5 – 2000 мл і можуть містити одну або більше діючих речовин, розчинених або диспергованих у підходящому розчиннику, а також допоміжні речовини. Ректальні емульсії можуть розшаровуватися, однак мають легко відновлюватися при збовтуванні. Суспензії можуть утворювати осад, який повинний швидко ресуспендуватися при збовтуванні, утворюючи стабільну суспензію.

Порошки і таблетки для ректальних розчинів і суспензій – однодозові лікарські засоби, які розчиняють або диспергують у воді або інших підходящих розчинниках безпосередньо перед застосуванням. Можуть містити допоміжні речовини.

М'які лікарські засоби для ректального застосування – креми, гелі та мазі, зазвичай – однодозові лікарські форми, призначені для введення у пряму кишку. Відпускаються у контейнерах, споряджених підходящим аплікатором.

Ректальні піни мають відповідати вимогам статті «Піни лікувальні».

Ректальні тампони – тверда однодозова лікарська форма, призначена для уведення у нижню частину прямої кишки на певний час. Мають відповідати вимогам статті «Тампони лікувальні».

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ ПІД ТИСКОМ

(рис. 6) – лікарські засоби, розчини, емульсії або суспензії, що знаходяться у спеціальних контейнерах під тиском газу і містять одну або більше діючих речовин. Призначені для місцевого нанесення на шкіру чи слизові оболонки різних порожнин тіла або для інгаляцій.

При приведенні в дію відповідного клапану ці лікарські засоби виходять з контейнера у вигляді аерозолу (дисперсії твердих або рідких частинок у газі, розмір яких має відповідати призначенню ЛЗ), рідини або м'якої піни. Тиск, необхідний для виходу ЛЗ з контейнера, створюють відповідні пропеленти.



Рис. 6. Лікарські засоби, що знаходяться під тиском

При виготовленні таких ЛЗ можуть бути використані допоміжні речовини – розчинники, солюбілізатори, емульгатори, суспендуючі речовини, а також ковзні речовини. ЛЗ, що знаходяться під тиском, мають бути споряджені відповідним пристроєм для доставки, що відповідає їх призначенню. Якщо необхідно, можуть бути висунуті спеціальні вимоги до вибору пропелентів, до розміру частинок та до дози, що доставляється дозуючим пристроєм.

М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ НАШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (рис. 7) – лікарські засоби, призначені для місцевої дії, або трансдермальної доставки діючих речовин, або для

зм'якшувальної, або захисної дії. Повинні бути однорідними за зовнішнім виглядом.

М'які ЛЗ для нашкірного застосування складаються із основи, в якій звичайно розчинені або дисперговані одна або більше діючих речовин. Залежно від складу основа може впливати на активність лікарського засобу. Основа може складатися із природних або синтетичних речовин, бути однофазовою або багатофазовою, гідрофільною або гідрофобною. Може містити допоміжні речовини: консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори, загусники і пенетратори.



Рис. 7. М'які лікарські засоби для нашкірного застосування

М'які ЛЗ, призначені для застосування на шкірі з важкими ушкодженнями, мають бути стерильними.

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації м'яких ЛЗ, призначених для застосування на шкірі, мають бути вжиті заходи для забезпечення необхідного ступеню мікробіологічної чистоти.

НАЗАЛЬНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ (рис. 8) – рідкі, м'які або тверді лікарські засоби, призначені для введення в носові порожнини з метою одержання системної або місцевої дії.

Містять одну або більше діючих речовин. Можуть містити допоміжні речовини для створення в'язкості, створення або стабілізації необхідного значення рН, збільшення розчинності діючих речовин або забезпечення стабільності лікарського засобу, а також антимікробні консерванти. Водні назальні ЛЗ зазвичай ізотонічні.

Назальні лікарські засоби не мають чинити подразливої чи іншої несприятливої дії на слизову носа та її волоски.



Рис. 8. Назальні лікарські засоби

При виробництві назальних лікарських засобів, які містять дисперговані частинки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір частинок та його контроль. При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації назальних ЛЗ мають бути вжиті заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту.

Назальні краплі та рідкі спреї – це розчини, емульсії або суспензії, призначені для закапування або упорскування в носові порожнини.

Емульсії, призначені для назального застосування, можуть розшаруватися, але легко відновлюватися при збовтуванні. Суспензії можуть утворювати осад, що має швидко ресуспендіюватися при збовтуванні, утворюючи досить стабільну суспензію.

Назальні краплі зазвичай випускаються у багатодозових контейнерах, споряджених підходящим аплікатором. *Рідкі назальні*

спреї випускаються у контейнерах з розпилювальним пристроєм або у контейнерах під тиском, споряджених підхожою насадкою, а також дозуючим клапаном або без нього. Якщо такий лікарський засіб випускають у контейнерах під тиском, він має додатково відповідати вимогам статті «*Лікарські засоби, що знаходяться під тиском*». Розмір краплинок повинний забезпечувати їх осадження у носовій порожнині.

Назальні порошки – порошки, призначені для введення у носові порожнини за допомогою підхожого пристрою. Мають відповідати вимогам статті «*Порошки для нашкірного застосування*».

Назальні м'які лікарські засоби – мають відповідати вимогам статті «*М'які лікарські засоби для нашкірного застосування*». Контейнер повинен мати підхожий пристрій для нанесення вмісту.

Назальні промивки – зазвичай водні, ізотонічні розчини, призначені для очищення носових порожнин.

Назальні промивки, призначені для застосування при ушкодженнях частин носа або перед хірургічною операцією, мають бути стерильними.

Назальні палички мають відповідати вимогам статті «*Палички*».

ОРОМУКОЗНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ (лікарські засоби для ротової порожнини) (рис. 9) – тверді, м'які або рідкі лікарські засоби, що містять одну або більше діючих речовин; призначені для застосування в порожнині рота і/або горла для отримання місцевої або системної дії.

ЛЗ місцевої дії можуть бути призначені для застосування в специфічні області порожнини рота, такі як жувальні гумки (*гінгівальні лікарські засоби*), або в горлі (*орофарингіальні лікарські засоби*). ЛЗ системної дії призначені для абсорбування спочатку на одній або більше ділянках слизової оболонки порожнини рота. *Мукоадгезивні* ЛЗ призначені для утримання в порожнині рота

шляхом прилипання до мукозного епітелію в ділянках аплікації. Для багатьох оромукозних ЛЗ можливо, що деяка частина діючої речовини або речовин проковтується і може бути абсорбована через ШКТ.



Рис. 9. Оромукозні лікарські засоби

Оромукозні ЛЗ можуть містити допоміжні речовини: антимікробні консерванти, загусники, емульгатори; речовини, призначені для створення необхідного значення рН, для забезпечування змочуваності і розчинності, стабілізатори, ароматизатори, підсолоджувачі та ін.

Обполіскувачі для горла – водні розчини, призначені для полоскання з метою одержання місцевої дії. Не призначені для ковтання. Випускаються у вигляді готових до застосування розчинів або концентрованих розчинів, які розводяться перед використанням, а також можуть бути приготовані з порошків або таблеток, що

розчиняються у воді перед застосуванням. Можуть містити допоміжні речовини для регулювання рН, яке повинно бути нейтральним, якщо це можливо.

Промивки для рота – водні розчини, призначені для контактного застосування зі слизовою оболонкою порожнини рота звичайно після розведення водою. Не ковтають. Випускаються у вигляді готових до застосування розчинів, а також можуть готуватися з концентрованих розчинів, порошоків або таблеток. Можуть містити допоміжні речовини для регулювання рН, яке повинно бути нейтральним, якщо це можливо.

Розчини гінгівальні (розчини для ясен) призначені для застосування на яснах за допомогою підходящого аплікатора.

Оромукозні розчини і оромукозні суспензії – рідкі лікарські засоби, призначені для застосування в порожнині рота за допомогою підходящого аплікатора. Оромукозні суспензії можуть утворювати осад, але після збовтування суспензія повинна бути досить стабільна, щоб забезпечити необхідну дозу при застосуванні.

М'які оромукозні лікарські засоби – гідрофільні гелі або пасти, призначені для застосування в порожнині рота або спеціальної ділянки порожнини рота, такі як ясна (*гінгівальні гелі, гінгівальні пасти*). Вони можуть випускатися у вигляді однодозових ЛЗ. Мають витримувати вимоги статті «*М'які лікарські засоби для нашкоїрного застосування*».

Оромукозні краплі, оромукозні спреї та сублінгвальні спреї – розчини, емульсії або суспензії, призначені для місцевої або системної дії та застосовують шляхом розпилення або закапування в порожнину рота або на окрему ділянку порожнини рота (під язик, в горло та ін.). Емульсії можуть розшаровуватися, суспензії – утворювати осад, але при збовтуванні ці лікарські форми повинні легко відновлюватися, утворюючи лікарську форму, яка досить

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

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

Льодяники готують шляхом лиття або пресування.

Пастилки – м'які, еластичні ЛЗ, приготовані литтям сумішей, що містять натуральні або синтетичні полімери або гуми і підсолоджувачі.

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

Пресовані льодяники відповідають загальному визначенню таблеток. При виробництві пресованих льодяників мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують механічну міцність і стійкість льодяників до роздавлювання і стирання.

Сублінгвальні та букальні (защічні) таблетки – тверді однодозові лікарські засоби для застосування під язиком або в порожнині за щокою, відповідно, для одержання системної дії. Готують пресуванням суміші порошків або грануляцією в таблетки відповідної форми залежно від передбачуваного застосування. Відповідають загальному визначенню таблеток. При виробництві мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують механічну міцність і стійкість до роздавлювання і стирання.

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

Мукоадгезивні лікарські засоби містять одну або більше діючих речовин, призначених для системної абсорбції через букальну слизову оболонку протягом пролонгованого часу. Звичайно містять гідрофільні полімери, які при зволоженні слиною утворюють еластичний гідрогель, який прилипає до защічної слизової оболонки. Мукоадгезивні букальні таблетки готують пресуванням моно- або мультишарових таблеток.

Букальні плівки – моно- або мультишарові пластини з відповідних матеріалів. При виробництві мукоадгезивних букальних таблеток або букальних плівок мають бути вжиті заходи, що забезпечують механічну міцність і стійкість льодяників до роздавлювання і розриву

Плівки що диспергуються в ротовій порожнині – моно- або мультишарові пластини з відповідних матеріалів які поміщають в порожнину рота, де вони швидко диспергуються.

ОЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ – стерильні рідкі, м'які або тверді лікарські засоби, призначені для нанесення на очне яблуко і/або кон'юнктиву або для введення до кон'юнктивального мішка.

Серед очних лікарських засобів окремо виділяють очні краплі, очні лосьйони, порошки для очних крапель і лосьйонів, очні м'які лікарські засоби, офтальмологічні вставки. Очні ЛЗ можуть містити антимікробні консерванти та повинні виготовлятися з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність, запобігають забрудненню ЛЗ і росту мікроорганізмів. При виробництві очних ЛЗ, які містять дисперговані частинки, слід передбачити заходи, що забезпечують необхідний розмір частинок та його контроль.

ПАЛИЧКИ – тверді лікарські засоби місцевого застосування. Вони мають форму палички або конуса. Складаються або тільки з однієї, або більше діючих речовин, або діючі речовини розчинені або

дисперговані у підходящій основі, яка розчиняється або плавиться при температурі тіла.

При виробництві, зберігання, пакуванні та реалізації паличок мають бути вжиті заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту. При виробництві паличок слід забезпечити заходи, що забезпечують однорідність маси або, де застосовано, однорідність вмісту. Уретральні палички і палички для введення в рани мають бути стерильними.

ПІНИ ЛІКУВАЛЬНІ (піни) – ЛФ, що складається із великого об'єму газу, диспергованого у рідині. Звичайно містить з одну або більшу кількість діючих речовин, поверхнево-активні речовини, а також інші допоміжні речовини. Призначені для нанесення на шкіру або слизові оболонки. Лікарський засіб знаходиться у контейнері під тиском (мають відповідати вимогам статті *«Лікарські засоби, що знаходяться під тиском»*), який споряджений клапаном і відповідною насадкою натискного типу. Піна утворюється безпосередньо під час застосування засобу. Піни, що призначені для застосування на великих відкритих ранах або серйозних ушкодженнях шкіри, мають бути стерильними. Можуть бути наведені додаткові вимоги, зазначені в інших статтях, наприклад, *«Лікарські засоби для ректального застосування»* або *«Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування»*.

ПЛАСТИРІ ТРАНСДЕРМАЛЬНІ – еластичні лікарські засоби різного розміру, що містять одну або більше діючих речовин. Призначені для перенесення діючої речовини через шкірний бар'єр у системний кровообіг при аплікації на непошкоджену шкіру.

Пластирі (рис. 10) зазвичай складаються з опорного покривного шару-носія лікарського засобу, що містить діючу речовину. Пластирі з боку поверхні вивільнення ЛЗ вкриті захисною плівкою, яку видаляють перед аплікацією на шкіру.

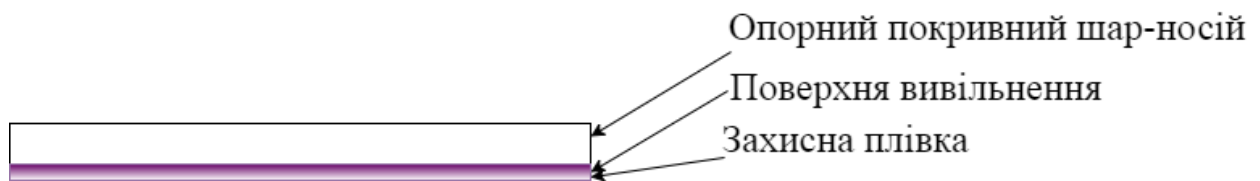


Рис. 10. Загальна структура трансдермального пластиру

Опорне покриття – зазвичай світлозахисний шар, непроникний для діючих речовин і звичайно для води, призначений служити підкладкою і захищати ЛЗ. Опорне покриття може мати ті самі розміри, що ЛЗ або бути більшим. В останньому випадку межа покриття, що перекривається, вкрита чутливими до тиску липкими речовинами, що забезпечують прилипання пластиру до шкіри.

Ліки містять діючі та допоміжні речовини, у тому числі стабілізатори та розчинники. Це можуть бути одношарові або багатошарові тверді або м'які матриці. Матриця може містити липкі, чутливі до тиску речовини. ЛЗ може існувати як м'який резервуар, один бік якого є мембраною, що контролює вивільнення та дифузію діючої речовини. У цьому випадку чутливі до тиску липкі речовини можуть бути нанесені на деякі або всі частини мембрани або навколо краю мембрани на підкладку.

Пластир не має чинити подразнюючої або сенсibiliзуючої дії на шкіру. Пластир має щільно приліплюватися легким притискуванням руки або пальців та відліплюватися без помітних пошкоджень шкіри або відшаровування ЛЗ від підкладки.

Захисна плівка зазвичай складається із шару синтетичного або металевого матеріалу. При видаленні захисної плівки від пластиру не має відокремлюватися препарат (матриця або резервуар) або клей.

Пластирі трансдермальні звичайно запаюють в окремі саше. При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації пластирів мають бути вжиті заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту.

ПОРОШКИ ДЛЯ НАШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ – ЛФ, що складається з твердих окремих сухих частинок різного ступеня здрібненості. Порошки для нашкірного застосування містять одну або більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них. Дозволяється використовувати барвники.

Порошки для нашкірного застосування випускають в однодозових або багатодозових контейнерах. Вони не мають містити агрегатів частинок порошку. Порошки для нашкірного застосування, призначені для використання на великих відкритих ранах або на дуже ушкодженій шкірі, мають бути стерильні.

Порошки для нашкірного застосування, що випускаються у контейнерах під тиском, мають відповідати вимогам статті *«Лікарські засоби, що знаходяться під тиском»*.

При виробництві порошків для нашкірного застосування слід передбачити заходи, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту, необхідний розмір частинок та його контроль.

ПОРОШКИ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ – ЛФ, що складається з твердих окремих сухих частинок різного ступеня здрібненості. Містять одну або більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них. Дозволяється використання барвників та ароматизаторів.

Порошки для орального застосування звичайно приймаються з водою, іншою підхожою рідиною або ковтають безпосередньо. Випускаються в однодозових та багатодозових контейнерах. Багатодозові контейнери споряджуються пристроєм для відмірювання прописаної кількості.

При виробництві порошків для орального застосування слід передбачити заходи що забезпечують необхідний розмір частинок. При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації – такі, що забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту.

Порошки шипучі – однодозові або багатодозові порошки, що містять, головним чином, кислоти і карбонати або гідрокарбонати, швидко реагуючі у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

Вимоги до порошоків, використовуваних для приготування розчинів або суспензій для орального застосування, наводяться в статті «Рідкі лікарські засоби для орального застосування».

РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ НАШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (рис. 11) – різні за в'язкістю лікарські засоби (розчини, емульсії та суспензії, що містять одну або більше діючих речовин у відповідному середовищі) призначені для одержання місцевої дії або трансдермальної передачі діючих речовин. Можуть містити антимікробні консерванти, антиоксиданти або інші допоміжні речовини.



Рис. 11. Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування (N – згідно національної частини монографії)

Емульсії та суспензії повинні бути досить стабільними, щоб забезпечити гомогенність лікарського засобу при застосуванні. Лікарські засоби, призначені для використання на дуже ушкодженій шкірі, мають бути стерильними. Якщо такі ЛЗ випускаються у контейнерах під тиском, вони повинні відповідати вимогам статті «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском».

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

Піни нашкірні мають відповідати вимогам статті «Піни лікувальні».

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації рідких ЛЗ для нашкірного застосування мають бути вжиті заходи, що забезпечують необхідний ступінь мікробіологічної чистоти, а також контроль розміру диспергованих частинок, якщо необхідно.

РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ ОРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (рис. 12) – це звичайно розчини, емульсії або суспензії, що містять одну чи більше діючих речовин у відповідному середовищі. Деякі ЛЗ для орального застосування можуть складатися лише з рідких діючих речовин (оральні рідини).



Рис. 12. Рідкі ЛЗ для орального застосування

Деякі рідкі ЛЗ готують розведенням рідких концентратів або порошків, гранул для приготування оральних розчинів або суспензій, оральних крапель або сиропів за допомогою відповідного середовища. Середовище для ЛЗ для орального застосування вибирають, виходячи з природи діючої речовини. Воно має забезпечувати необхідну органолептичну якість лікарських засобів. Рідкі ЛЗ для орального застосування можуть містити антимікробні консерванти, антиоксиданти, загусники, емульгатори та інші допоміжні речовини. Емульсії та суспензії повинні бути досить стабільними для того, щоб забезпечити необхідну дозу при прийманні.

При виробництві, пакуванні, маркуванні та зберіганні рідких ЛЗ для орального застосування необхідно забезпечити необхідну мікробіологічну чистоту та заходи для забезпечення та контролю необхідного розміру диспергованих частинок.

ТАБЛЕТКИ – тверда лікарська форма, яка містить одну дозу однієї або більше діючих речовин і одержана звичайно пресуванням певного об'єму частинок або іншою підходящою технологією (екструзія, формування, ліофілізація). Призначені для орального застосування.

ТАМПОНИ ЛІКУВАЛЬНІ – тверді однодозові лікарські засоби, призначені для введення в порожнини тіла на обмежений проміжок часу. Складаються із підхожих матеріалів (целюлоза, колаген або силікон) з імпрегнованою діючою речовиною або речовинами.

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації мають бути вжиті заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту. Для тампонів лікувальних можуть бути наведені додаткові вимоги, зазначені в інших статтях, наприклад *«Лікарські засоби для ректального застосування»*.

Вимоги до різних лікарських форм згідно ДФУ 2.0. Розділ «Випробування»

Розділ «Випробування» загальних монографій ДФУ 2.0 на лікарські форми включає обов'язкові фармако-технологічні випробування, які проводяться для тих чи інших лікарських форм (рис. 13). Монографії ДФУ 2.0 на конкретні лікарські засоби та інша нормативна документація можуть включати додаткові випробування.



Рис. 13. Фармако-технологічні випробування, що регламентуються загальними монографіями ДФУ 2.0 на лікарські форми. Розділ «Випробування»

Найбільш широко застосовуваними випробуваннями є «Однорідність дозованих одиниць», «Однорідність вмісту», «Однорідність маси» та різноманітні випробування на розпадання та розчинення. Також широко застосовується випробування на стерильність для тих лікарських форм, до яких висувається вимога стерильності та може бути застосоване це випробування. Розглянемо ці випробування більш докладно.

2.9.40 «ОДНОРІДНІСТЬ ДОЗОВАНИХ ОДИНИЦЬ»

Дозована одиниця – лікарська форма, що містить одиницю дози або частину дози діючої речовини в кожній одиниці дозованого лікарського засобу.

Однорідність дозованих одиниць – ступінь однорідності розподілу діючої речовини серед дозованих одиниць.

Якщо відсутні інші зазначення у Фармакопеї, вимоги цієї статті поширюються на кожен діючу речовину, що входить до складу дозованих одиниць лікарського засобу, що містить одну або більше діючих речовин. Випробування однорідності вмісту не проводяться для полівітамінних ЛЗ і для лікарських засобів, що містять мікроелементи. Якщо немає інших зазначень, показник однорідності дозованих одиниць не визначається для суспензій, емульсій або гелів в однодозових контейнерах для наскірного застосування.

Існує два методи визначення однорідності дозованих одиниць:

1. Метод прямого визначення. Заснований на кількісному визначенні вмісту діючої речовини в кожній із декількох одиниць дозованого лікарського засобу з метою встановлення, чи знаходяться вони усередині встановлених меж. Застосовний у всіх випадках. Є обов'язковим для всіх лікарських форм.

2. Розрахунково-ваговий метод (таб. 2) застосовується до:

- розчинів в однодозових контейнерах і м'яких капсулах;

- твердих лікарських форм (порошків, гранул, стерильних розсипів) в однодозових контейнерах, що не містять інших діючих і допоміжних речовин;

- твердих ЛФ (стерильних розсипів) в однодозових контейнерах, що містять або не містять інші діючі і допоміжні речовини, приготовані зі справжніх розчинів і ліофілізованих у кінцевому контейнері, маркованих із зазначенням методу приготування;

- твердих капсул, таблеток, не вкритих оболонкою або вкритих плівковою оболонкою, які містять 25 мг або більше діючої речовини, що становить 25% або більше маси дозованої одиниці або вмісту твердої капсули (окрім тих випадків, коли однорідність вмісту діючих речовин, що знаходяться в менших пропорціях, контролюється методом прямого визначення).

Проведення цього випробування регламентують загальні монографії ДФУ 2.0 для таких ЛФ як: вушні ЛЗ, гранули, гумки жувальні лікувальні, капсули, вагінальні ЛЗ, ін'єкційні ЛЗ та порошки для ін'єкційних або інфузійних ЛЗ, ректальні ЛЗ, м'які ЛЗ для наскірного застосування, назальні краплі в однодозових контейнерах, дозовані назальні спреї, оромукозні ЛЗ (особливо - оромукозні краплі в однодозових контейнерах, дозовані оромукозні та сублінгвальні спреї), порошки для очних крапель і лосьйонів, офтальмологічні вставки, пластирі трансдермальні, порошки для наскірного застосування, порошки для орального застосування, рідкі ЛЗ для орального застосування (у т. ч. порошки і гранули для них), таблетки.

Застосування методу прямого визначення (МПВ) і розрахункового методу (РВМ) у випробуванні ОДО для дозованих ЛФ

Дозована лікарська форма	Вид	Підвид	Доза та співвідношення діючої речовини	
			≥ 25 мг та $\geq 25\%$	< 25 мг або $< 25\%$
Таблетки	не вкриті оболонкою		РВМ	МПВ
	вкриті оболонкою	вкриті плівковою оболонкою	РВМ	МПВ
		інші	МПВ	МПВ
Капсули	тверді		РВМ	МПВ
	м'які	суспензії, емульсії, гелі	МПВ	МПВ
		розчини	РВМ	РВМ
Тверді ЛФ в одnodозових контейнерах	однокомпонентні		РВМ	РВМ
	багатокомпонентні	розчини, ліофілізовані в кінцевому контейнері	РВМ	РВМ
		інші	МПВ	МПВ
Розчини в одnodозових контейнерах			РВМ	РВМ
Інші			МПВ	МПВ

2.9.5 ОДНОРІДНІСТЬ МАСИ ДЛЯ ОДИНИЦІ ДОЗОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Це випробування ДФУ 2.0 рекомендує використовувати до вушних ЛЗ, гранул, гумок жувальних лікувальних, капсул, вагінальних лікарських засобів, ректальних лікарських засобів, оромукозних лікарських засобів, порошоків для наскірного та орального застосування та таблеток.

Для назальних крапель в одnodозових контейнерах, дозованих назальних спреїв, оромукозних крапель в одnodозових контейнерах, дозованих оромукозних та сублінгвальних спреїв, а також для рідких ЛЗ для орального застосування ДФУ 2.0 визначає методику проведення дослідження маси одиниці дозованого лікарського засобу у тексті загальної монографії на конкретні лікарські форми.

Методика проведення. Довільно відбирають 20 одиниць дозованого лікарського засобу або вміст кожного з 20 контейнерів, зважують кожен окремо и розраховують середню масу. ЛЗ витримує випробування, якщо не більше двох індивідуальних мас відхиляється від середньої маси на величину, не більшу за встановлену ДФУ 2.0 величину припустимого відхилення. При цьому жодна індивідуальна маса не має відхилитися від середньої маси на величину, що у два рази перевищує зазначену у ДФУ величину припустимого відхилення.

Також у монографії ДФУ 2.9.5 «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» регламентуються особливості проведення цього дослідження для капсул та порошоків для парентеральних ЛЗ.

2.9.6 ОДНОРІДНІСТЬ ВМІСТУ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ В ОДИНИЦІ ДОЗОВАНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Випробування на однорідність вмісту діючої речовини ґрунтується на кількісному визначенні вмісту в індивідуальних

дозованих одиницях ЛЗ з метою з'ясування, чи знаходиться цей вміст у межах, встановлених стосовно середнього вмісту у випробуваному зразку. Для проведення дослідження довільно обирають 10 дозованих одиниць лікарського засобу.



Рис. 14. Визначення однорідності вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу (ДФУ 2.0)

ДФУ 2.0 містить три варіанти методики – тести А, В та С (рис. 14), кожна з яких характеризується своїми особливостями застосування.

ТЕСТ «РОЗЧИНЕННЯ»

ДФУ 2.0 передбачає декілька варіантів тесту «Розчинення» (рис. 15).

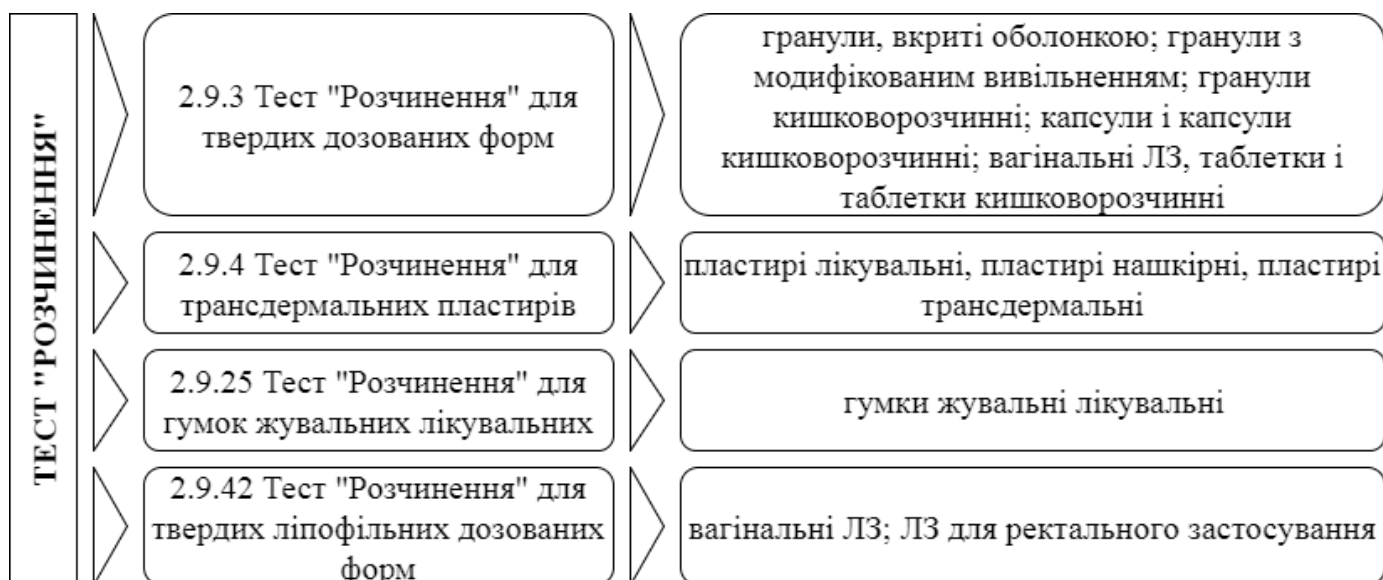


Рис. 15. Тест «Розчинення» (ДФУ 2.0)

Тест «Розчинення» для твердих дозованих лікарських форм використовується для визначення відповідності розчинення твердих дозованих ЛФ для орального застосування фармакопейним вимогам. Під дозованою одиницею слід розуміти 1 таблетку, або 1 капсулу, або їх зазначену кількість.

Для визначення використовують один з чотирьох описаних у монографії ДФУ 2.0 приладів: прилад із кошиком (прилад 1), прилад із лопаттю (прилад 2), прилад із циліндрами, що здійснюють зворотньо-поступальні рухи (прилад 3), проточну комірку (прилад 4).

У статті окремо розглядаються методики для визначення розчинності за допомогою кожного приладу для:

- твердих дозованих форм із традиційним вивільненням;
- твердих дозованих ЛФ із пролонгованим вивільненням (відрізняється положенням точок випробування, час зазначається у годинах);
- твердих дозованих ЛФ із відстроченим вивільненням методи А та В.

Тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів

використовується для визначення розчинення діючих речовин трансдермальних пластирів.

ДФУ 2.0 наводить три методи виконання цього тесту:

1. Метод з використанням набору дисків. Використовується лопать і посудина приладу, описаного у випробуванні на розчинення твердих оральних дозованих форм (прилад з лопаттю), із додаванням набору дисків із нержавіючої сталі у формі сітки з отвором 125 мкм. Пластир поміщають на диски.

2. Метод із використанням комірки. Використовують лопать і посудину із приладу, описаного у випробуванні на розчинення твердих оральних дозованих лікарських форм, із додаванням комірки для екстракції. Пластир поміщають у комірку.

3. Метод із використанням циліндра, що обертається. Використовують лопать і посудину із приладу, описаного у випробуванні на розчинення твердих оральних дозованих лікарських форм, при цьому замінюють лопать і вертикальний вал циліндричним розмішуючим елементом із нержавіючої сталі. Пластир поміщають на циліндр.

Тест розчинення для гумок жувальних лікувальних

використовується для визначення ступеня розчинення діючих речовин гумок жувальних лікувальних. Проводиться випробування із застосуванням процедур механічного змішування шматка гумки, вміщеного в маленьку камеру, призначену імітувати процес жування.

Стаття ДФУ містить дві варіації обладнання для жування – обладнання А (жувальна камера, вертикальний поршень, горизонтальні поршні з кільцями і круглими ущільнювачами) та обладнання В (комірка для випробовуваного зразка; вертикальний вал з верхньою жувальною поверхнею; базова камера з нижньою жувальною поверхнею; пристрій для вгору-вниз жувальних рухів;

пристрій для обертальних рухів, вертикальний вал). Зазвичай для випробувань у якості середовища розчинення використовують фосфатний буферний розчин рН 6.0 Р2 у кількості 20 мл. Випробування проводять послідовно для 6 гумок.

Тест «Розчинення» для твердих ліпофільних дозованих форм призначене для випробування твердих ліпофільних дозованих форм, зазвичай – супозиторіїв та м'яких капсул.

Прилад для проведення цього тесту складається з:

- резервуара для середовища розчинення;
- насоса, який прокачує середовище розчинення через проточну комірку;
- проточної комірки, що складається з 3 прозорих частин, які вставляються одна в одну;
- водяної бані.

В обґрунтованих і дозволених випадках випробуванню можуть піддаватися значущі частини супозиторіїв великого розміру.

Випробування розчинності для таких лікарських форм як пресовані льодяники, сублінгвальні та букальні таблетки, мукоадгезивні лікарські засоби та плівки, що диспергуються у ротовій порожнині, проводять будь-яким підходящим методом.

ВИПРОБУВАННЯ НА РОЗПАДАННЯ дозволяє визначити чи розпадаються випробовувані лікарські засоби в межах визначеного часу, якщо вони поміщені у відповідне середовище в експериментальних умовах.

ДФУ 2.0 передбачає тести 2.9.1 «Розпадання таблеток і капсул» (тести А і В) та 2.9.2 «Розпадання супозиторіїв і песаріїв» (для супозиторіїв, песаріїв, ректальних та вагінальних капсул, вагінальних таблеток).

З точки зору даного випробування розпад не означає повного розчинення дозованої одиниці або навіть її активних компонентів

(рис. 16). Якщо довжина таблеток та капсул не більше 18 мм, використовується обладнання А (тест А), для більших – обладнання В (тест В).

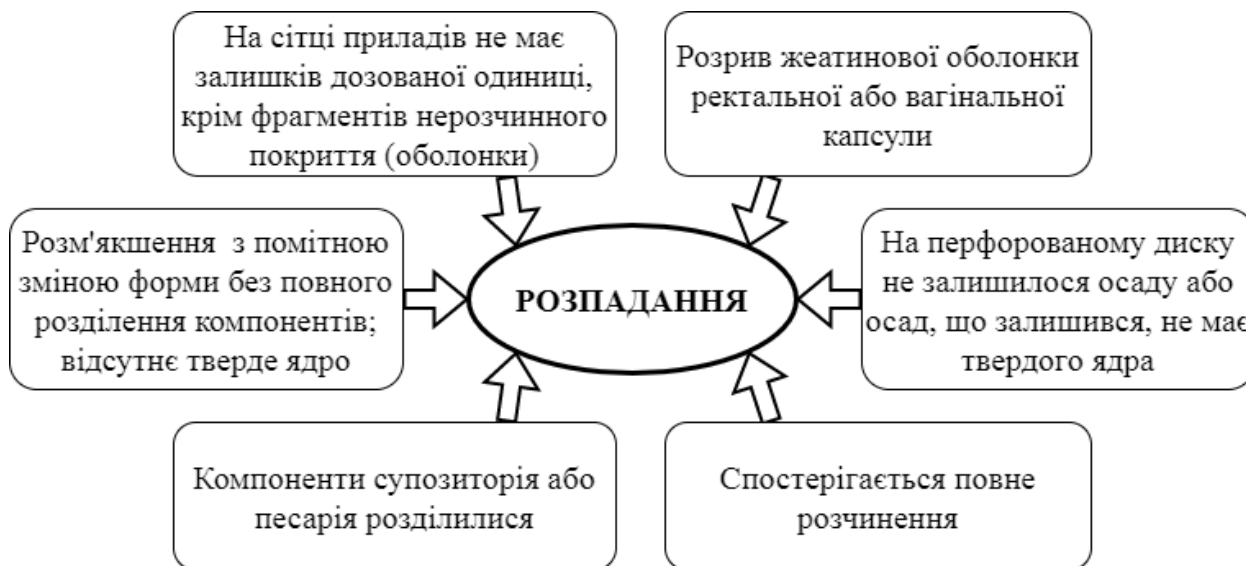


Рис. 16. Можливі позитивні результати тесту «Розпадання».

Лікарський засіб витримує випробування, якщо всі зразки розпалися.

2.6.1 СТЕРИЛЬНІСТЬ

Випробування на стерильність проводяться для контролю субстанцій, готових ЛЗ або виробів, які відповідно до вимог Фармакопеї мають бути стерильними. Однак задовільний результат аналізу означає лише те, що в умовах випробування у зразку не були виявлені життєздатні мікроорганізми.

Випробування на стерильність проводять за асептичних умов. Зазвичай для випробування використовують стерильні середовища, приготовані як наведено у відповідному розділі ДФУ 2.0, а саме рідке тіогліколеве середовище для вирощування анаеробних бактерій та соєво-казеїнове живильне середовище для вирощування грибів та аеробних бактерій.

Використовують такі методи визначення стерильності, як:

1. Метод мембранної фільтрації – в усіх випадках, коли природа випробовуваного лікарського засобу це дозволяє (водні розчини, що піддаються фільтрації, спиртові та олійні лікарські засоби, ЛЗ, які змішуються або розчиняються у водних або олійних розчинниках, що не мають антимікробної активності за умов випробування).

2. Метод прямого висівання.

Лікарський засіб витримує випробування на стерильність, якщо при візуальному обліку не виявляється зростання мікроорганізмів.

Вимоги до різних лікарських форм згідно ДФУ 2.0. Розділи «Маркування» та «Зберігання»

Розділ загальних монографій ДФУ 2.0 на лікарські форми містить інформацію і рекомендації щодо зберігання лікарських форм. Ця інформація не є вичерпними фармакопейними вимогами. Уповноважені органи можуть зазначати конкретні умови зберігання, яких обов'язково потрібно дотримуватися.

У монографіях ДФУ 2.0 на лікарські форми зустрічаються такі рекомендації щодо зберігання, як:

1. У стерильному контейнері.
2. У повітронепроникному контейнері.
3. У контейнері з контролем першого розкриття.
4. У сухому місці.
5. У захищеному від світла місці.
6. Зазначення температури зберігання

Повітронепроникний контейнер – контейнер, непроникний для твердих речовин, рідин і газів при обігу, зберіганні та транспортуванні в звичайних умовах. Якщо контейнер передбачається відкривати більше одного разу, він має бути сконструйований так, щоб зберігати повітронепроникність після повторного закупорювання.

Контейнер з контролем першого розкриття – закритий контейнер, забезпечений пристроєм контролю першого розкриття контейнера.

Стерильний контейнер – контейнер, що витримує випробування на стерильність.

У захищеному від світла місці:

- контейнер, виготовлений із матеріалу, який достатньою мірою поглинає світло, здатне спричиняти фотохімічні перетворення;
- зовнішній контейнер (вторинне пакування) забезпечує такий захист;
- лікарська речовина зберігається у місці, яке виключає попадання такого світла.

Температура зберігання зазначається або як конкретне зазначення температури (наприклад, «при температурі не вище 30°C»), або із зазначенням за допомогою стандартизованих термінів:

Глибоке охолодження – нижче -15°C;

У холодильнику – від 2°C до 8°C;

У холодному або прохолодному місці – від 8°C до 15°C;

При кімнатній температурі – від 15°C до 25°C.

Інформація розділу «Маркування» загальних монографій ДФУ 2.0 на лікарські форми орієнтована у першу чергу на фармакопейні цілі – обов'язковими є положення, необхідні для підтвердження відповідності продукту монографії. Вся інша інформація носить рекомендаційний характер.

**Інформація розділів «Зберігання» та «Маркування» монографій ДФУ
2.0 на різні лікарські форми**

Вказівки щодо зберігання	Вказівки щодо маркування
1	2
<i>Вушні лікарські засоби</i>	
Якщо ЛЗ стерильний, його зберігають у стерильних повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття	- назва кожного антимікробного консерванту; - стерильно, де застосовано; - де застосовано, термін зберігання після розкриття контейнерів
<i>Гранули</i>	
Якщо ЛЗ містить леткі речовини або вміст необхідно захистити, зберігають у повітронепроникному контейнері	Відсутні
<i>Гумки жувальні лікувальні</i>	
Невкриті оболонкою гумки жувальні лікувальні зберігають у сухому захищеному від світла місці	Відсутні
<i>Капсули</i>	
При температурі не вище 30°C	- назва кожного антимікробного консерванту; <i>Облатка</i> : спосіб застосування
<i>ЛЗ для вагінального застосування</i>	
Відсутні	<i>Таблетки для вагінальних розчинів і суспензій</i> : спосіб приготування вагінального розчину або суспензії; умови і термін зберігання розчину або суспензії після приготування.
<i>ЛЗ для зрошення</i>	
Відсутні	- лікарський засіб не може використовуватися для ін'єкцій; - вміст ЛЗ має бути використано лише один раз, а невитрачену частину слід відкидати

1	2
<i>ЛЗ для інгаляції</i>	
Відсутні	<ul style="list-style-type: none"> - де застосовано, назва кожного антимікробного консерванту; <i>Для ЛЗ, призначених для застосування інгалятором:</i> - де застосовано, доза, що доставляється; - де застосовано, число доз, що випускаються з інгалятора для забезпечення мінімальних рекомендованої дози; - число доз в інгаляторі.
<i>ЛЗ для парентерального застосування</i>	
У стерильних повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття	<ul style="list-style-type: none"> - назва і концентрація кожного антимікробного консерванту; - де застосовано, розчин, має бути використаний спільно з фільтром; - де застосовано, вільний від бактеріальних ендотоксинів або апірогенний. <p><i>Порошки для ін'єкційних або інфузійних ЛЗ: «для приготування ін'єкцій або інфузій»</i></p>
<i>ЛЗ для ректального застосування</i>	
Відсутні	<ul style="list-style-type: none"> - назва кожного антимікробного консерванту; <p><i>Порошки і таблетки для ректальних розчинів і суспензій: спосіб приготування; умови і термін зберігання після приготування</i></p>
<i>ЛЗ, що знаходяться під тиском</i>	
Відсутні	<ul style="list-style-type: none"> - спосіб застосування; - запобіжні заходи; - для ЛЗ у контейнерах з дозуючим клапаном – кількість діючої речовини в одній дозі.
<i>М'які ЛЗ для наскірного застосування</i>	
Якщо ЛЗ містить воду або інші леткі компоненти, зберігають у повітронепроникних контейнерах. Стерильні ЛЗ - в стерильних контейнерах з контролем першого розкриття	<ul style="list-style-type: none"> - назва усіх допоміжних речовин; - стерильно якщо необхідно

1	2
Назальні ЛЗ	
Якщо ЛЗ стерильний, зберігають у стерильних повітронепроникних контейнерах з контролем першого розкриття	- назва кожного антимікробного консерванту; - стерильно, де застосовано
Оромукозні ЛЗ	
Відсутні	- назва кожного антимікробного консерванту;
Очні ЛЗ	
У стерильних контейнерах з контролем першого розкриття, якщо немає інших обґрунтувань та дозволів	- назва кожного антимікробного консерванту; <i>Очні краплі:</i> термін зберігання після розкриття контейнеру; <i>Очні лосьйони:</i> де застосовано – має використовуватися лише один раз; термін зберігання після розкриття контейнеру;
	Очні м'які ЛЗ: термін зберігання після розкриття контейнеру; Офтальмологічні вставки: де застосовано, загальну кількість діючої речовини у вставці; де застосовано, дозу, що вивільнюється за одиницю часу
Палички	
Відсутні	- кількість діючої речовини (речовин) у паличці; - стерильно, де застосовано;
Піни лікувальні	
Відсутні	- стерильно, де застосовано;
Пластирі трансдермальні	
При кімнатній температурі, якщо немає інших зазначень	- загальна кількість діючої речовини (речовин) у пластирі; - доза, що вивільняється за одиницю часу; - площа поверхні вивільнення

1	2
Порошки для нашкірного застосування	
Відсутні	- для нашкірного застосування; - стерильно, де застосовано;
Порошки для орального застосування	
Якщо лікарський засіб містить леткі речовини або вміст необхідно захистити, зберігають у повітронепроникному контейнері	Відсутні
Рідкі ЛЗ для нашкірного застосування	
Якщо ЛЗ стерильний, зберігають у стерильних повітронепроникних контейнерах із контролем першого розкриття	- назва кожного антимікробного консерванту; - стерильно, де застосовано
Рідкі ЛЗ для орального застосування	
Відсутні	- назва кожного антимікробного консерванту <i>Порошки і гранули для оральних розчинів і суспензій:</i> спосіб приготування та умови і термін зберігання після приготування; <i>Оральні краплі:</i> кількість крапель в 1 мл або в 1 г ЛЗ, якщо доза вимірюється у краплях. <i>Сиропи:</i> назва і концентрація поліспирту або підсолоджувала
Таблетки	
Відсутні	Відсутні
Тампони лікувальні	
Відсутні	- кількість діючої речовини

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1.

Визначить лікарську форму нижченаведених препаратів в залежності від типу дисперсної системи:

Назва	Фірма-виробник	Лікарська форма
КАМЕТОН	АТ «Стома», Україна	
КАМЕТОН-ЗДОРОВ'Я	Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	
ПАРАЦЕТАМОЛ	ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна	
ПАРАЦЕТАМОЛ-ВІШФА	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна	
АКК	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	
АМІНОКАПРОНОВА КИСЛОТА	ПРАТ «ФІТОФАРМ», Україна	
ФАРМАТОН® КІДЦІ	Гінсана СА, Швейцарія	
ЕЛЕВІТ® ПРОНАТАЛЬ	Роттендорф Фарма ГмбХ, Німеччина	
КРЕАЗИМ 20000	ПрАТ «Технолог», Україна	
СМОФЛІПІД 20 %	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія	

Зразок вирішення завдання 1.

Визначить лікарську форму нижченаведених препаратів в залежності від типу дисперсної системи:

Назва	Фірма-виробник	Лікарська форма
КАМЕТОН	АТ «Стома», Україна	аерозоль
КАМЕТОН-ЗДОРОВ'Я	Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	
ПАРАЦЕТАМОЛ	ТОВ «ФАРМЕКС ГРУП», Україна	
ПАРАЦЕТАМОЛ-ВІШФА	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна	
АКК	ТОВ «Юрія-Фарм», Україна	
АМІНОКАПРОНОВА КИСЛОТА	ПРАТ «ФІТОФАРМ», Україна	
ФАРМАТОН® КІДДІ	Гінсана СА, Швейцарія	
ЕЛЕВІТ® ПРОНАТАЛЬ	Роттендорф Фарма ГмбХ, Німеччина	
КРЕАЗИМ 20000	ПрАТ «Технолог», Україна	
СМОФЛІПІД 20 %	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія	

Завдання 2.

Визначить призначення нижченаведених препаратів в формі крапель:

Назва	Фірма-виробник	Призначення
МАЛЬТОФЕР	Віфор (Інтернешнл) Інк., Швейцарія	
ОТИПАКС	БІОКОДЕКС, Франція	
ВІЗИН® КЛАСИЧНИЙ	Янссен Фармацевтика НВ, Бельгія	

СОФРАДЕКС	Гленд Фарма Лімітед, Індія	
НАЗИВІН	Мерк КГаА, Німеччина	

Завдання 3.

Визначить температурний режим зберігання нижченаведених препаратів:

Назва	Фірма-виробник	Температурний режим зберігання
ГЕПАРИН-ДАРНИЦЯ гель, 600 МО/г по 30 г у тубі	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	
ГЕПАРИН-БІОЛІК розчин для ін'єкцій, 5000 МО/мл по 1 мл в ампулах № 5	ПАТ «ФАРМСТАНДАРТ-БІОЛІК», Україна	
ПЕРЕКИС ВОДНЮ розчин для зовнішнього застосування 3 % по 100 мл у флаконах	ТОВ «ЛГЗ «Тетерів», Україна	
СМОФЛПІД 20 % емульсія для інфузій по 100 мл у флаконах № 10	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ, Австрія	
ВІКАСОЛ-ДАРНИЦЯ розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл по 1 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	

Тестовий контроль

1. Лікарська форма, утворена сплавом аргентуму нітрату з калію нітратом, за дисперсологічною класифікацією відноситься до підгрупи дисперсних систем:

А. без дисперсійного середовища

- В. з рідким дисперсійним середовищем
- С. з пружно-в'язким дисперсійним середовищем
- Д. з твердим дисперсійним середовищем*
- Е. з газоподібним середовищем

2. Дисперсна система, що складається з суміші не менше 2 рідин, які не змішуються одна з одною, при цьому одна речовина диспергована в іншій у вигляді крапель – це:

- А. емульсія
- В. суспензія
- С. розчин
- Д. розплав
- Е. дисперсія колоїдна

3. Який з наведених лікарських засобів, згідно ДФУ 2.0, можна віднести до лікарських засобів для парентерального застосування великих об'ємів?

- А. Розчин натрію хлориду для ін'єкцій 0,9 % - 10 мл
- В. Розчин глюкози для ін'єкцій 5 % - 200 мл
- С. Розчин калію йодиду 3%, очні краплі – 10 мл
- Д. Настій ромашки 5% - 300 мл
- Е. Розчин перекису водню 3% - 200 мл

4. Який з наведених лікарських засобів, згідно ДФУ 2.0, можна віднести до лікарських засобів для парентерального застосування малих об'ємів?

- А. Розчин натрію хлориду для ін'єкцій 0,9 % - 10 мл
- В. Розчин глюкози для ін'єкцій 5 % - 200 мл
- С. Розчин калію йодиду 3%, очні краплі – 10 мл
- Д. Настій ромашки 5% - 300 мл
- Е. Розчин перекису водню 3% - 200 мл

5. При приготуванні лікарських форм необхідно посилатися на відповідні статті Державної фармакопеї. Яким статтям ДФУ 2.0 мають відповідати вушні порошки?

- A. «Вушні лікарські засоби», «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування»
- B. «Вушні лікарські засоби», «Тампони лікувальні»
- C. «Вушні лікарські засоби», «Порошки для нашкірного застосування»
- D. «Гранули», «Тампони лікувальні»
- E. «Порошки для інгаляцій», «Порошки для нашкірного застосування»

6. Розчини, суспензії або емульсії, призначені для перетворення на аерозолі за допомогою інгаляторів-розпилювачів відносяться згідно ДФУ до групи:

- A. лікарські засоби для інгаляцій
- B. порошки для інгаляцій
- C. лікарські засоби для зрошення
- D. оромукозні лікарські засоби
- E. піни лікувальні

7. До м'яких лікарських засобів для нашкірного застосування не відносять:

- A. креми
- B. пластирі нашкірні
- C. гелі
- D. припарки
- E. імпланти

8. Водні розчини, призначені для контактного застосування зі слизовою оболонкою порожнини рота звичайно після розведення водою, але не для ковтання, які випускаються у вигляді готових до

застосування розчинів, а також можуть готуватися з концентрованих розчинів, порошоків або таблеток, відносяться до:

- A. парентеральних лікарських засобів
- B. вагінальних лікарських засобів
- C. оромукозних лікарських засобів*
- D. м'яких лікарських засобів
- E. лікарських засобів під тиском

9. Лікарська форма, що містить одну або більше діючих речовин, призначених для системної абсорбції через букальну слизову оболонку протягом пролонгованого часу – це:

- A. мукоадгезивний лікарський засіб
- B. вагінальний лікарський засіб
- C. очний лікарський засіб
- D. парентеральний лікарський засіб
- E. обполіскував для горла

10. Яка з наведених лікарських форм відноситься до загальної статті ДФУ 2.0 «Рідкі лікарські форми для нашкірного застосування»?

- A. шампуні
- B. сиропи
- C. оральні суспензії
- D. оромукозні краплі
- E. назальні спреї

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи:

Про лікарські засоби [Електронний ресурс]: Закон України № 123/96-вр від 04.04.1996. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/ed20160619>

Базова

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних; за ред. О. І. Тихонова. - Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.
3. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фар мац. ф-тів вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб і доп. – Х.: НФаУ : Оригінал, 2012. – ч. 1. - 694 с.

Тема 8. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Мета заняття: провізор повинен знати вимоги щодо організації виробництва різних видів нестерильних лікарських засобів в умовах аптек.

Питання для контролю знань

1. Організації виробництва лікарських засобів в умовах аптек
2. Вимоги до лікарських засобів, виготовлених в аптеках

Інформаційний матеріал

Організація виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки

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.

Ліцензіат зобов'язаний здійснювати виробництво лікарських засобів таким чином, щоб забезпечити відповідність лікарських засобів їх призначенню, вимогам нормативних (аналітичних, технічних, технологічних) документів, реєстраційного досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань або специфікацій, затверджених МОЗ, та виключити ризик для

пацієнтів, пов'язаний із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів.

Виробництво лікарських препаратів здійснюється в умовах аптеки в умовах аптеки за рецептами лікарів і на замовлення ЛПЗ. Регламентація виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки здійснюється згідно вимог ДФУ 2.0, вимог належних практики та законодавства України.

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.

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 лінімент, супозиторії, а також довідкові матеріали.

Згідно Настанови:

1. Виготовлення лікарських засобів в аптеках здійснюють за: рецептами лікарів (магістральними прописами), замовленнями (вимогами) ЛЗ, офіційними прописами, авторськими прописами та патентованими лікарськими засобами. 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.

2. Суб'єкт господарювання, який здійснює виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки, зобов'язаний:

- забезпечити здійснення всіх технологічних операцій відповідно до правил НАП щодо управління якістю, персоналом, приміщень та обладнання, документації, технологічного процесу, контролю якості, скарги та відкликання продукції, самоінспекції;
- створювати і впроваджувати ефективну систему забезпечення якості лікарських засобів;
- мати достатню кількість компетентного і відповідно кваліфікованого персоналу;
- мати належні виробничі приміщення та обладнання для виготовлення і зберігання лікарських засобів;
- мати систему документації, що відображає всі технологічні операції; основну та додаткову документацію, що стосується виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек;
- здійснювати технологічний процес серій ЛЗ, які виготовляють про запас, за попередньо розробленими та затвердженими в установленому порядку технологічними інструкціями. Виготовлення за магістральними прописами, замовленнями (вимогами) ЛЗ, концентратів, напівфабрикатів здійснювати відповідно до правил

аптечної технології ліків та вимог загальних інструкцій МОЗ України, що регламентують їх технологію;

- сприяти Уповноваженій особі у виконанні обов'язків та надавати в її розпорядження усі необхідні для цього засоби;

- здійснювати контроль якості лікарських засобів відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України;

- дотримуватися санітарних норм і правил санітарно-гігієнічного та протиепідемічного режиму аптек, а також здійснювати санітарну підготовку персоналу, виробничих приміщень, допоміжних, пакувальних матеріалів, посуду, засобів малої механізації тощо відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України;

- забезпечувати справність і точність засобів вимірювання шляхом їх регулярної метрологічної повірки відповідно до законодавства;

- забезпечувати терміни та умови зберігання в аптеці води очищеної, внутрішньоаптечної заготовки, ЛЗ відповідно до їх фізико-хімічних властивостей та вимог ДФУ, чинних наказів МОЗ України;

- з метою перевірки правильності оформлення, сумісності інгредієнтів, що входять до складу лікарських засобів, відповідності прописаних доз віку хворого тощо здійснювати постійний контроль за змістом рецептів і вимог ЛПУ, що надходять в аптеку. Особливу увагу слід звертати на ліки для дітей і такі, що містять отруйні, наркотичні (психотропні) та сильнодіючі речовини. Рецепти та замовлення ЛЗ, виписані або оформлені з порушенням встановлених правил, підлягають реєстрації у відповідному журналі. Про всі випадки допущення помилок при виписуванні чи оформленні рецептів та вимог ЛЗ аптека повинна повідомляти відповідний ЛПУ;

- дотримуватися технології виготовлення екстемпоральних ЛЗ відповідно до вимог чинних наказів та інструкцій МОЗ України;

- розробити план запобіжних заходів у разі виявлення неякісних субстанцій, допоміжних речовин, ЛРС, систему відкликання виготовленої серії лікарських засобів з медичного використання з повідомленням про ці випадки органу державного контролю, уповноваженого МОЗ України;
- розглядати рекламації на відпущені ЛЗ, систематизувати повідомлення про небажані реакції та побічні дії лікарських засобів від ЛПУ і споживачів, запобігати подібним випадкам;
- удосконалювати технологію виготовлення екстемпоральних лікарських засобів відповідно до досягнень науково-технічного прогресу.

3. При виготовленні серій лікарських засобів усі технологічні процеси мають бути чітко визначені. Їх слід систематично переглядати з урахуванням набутого досвіду.

4. Необхідно вжити необхідних технічних та організаційних заходів, щоб запобігти перехресній контамінації при проведенні технологічного процесу. На всіх стадіях виготовлення лікарські засоби та матеріали мають бути захищені від мікробіологічного та іншого забруднення. Оснащення, приміщення та обладнання, які використовують для виготовлення серій лікарських засобів і мають потенціал підвищеного ризику, повинні бути атестовані.

5. 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. Санітарну підготовку персоналу, виробничих приміщень, обладнання, допоміжних, пакувальних матеріалів, посуду тощо необхідно здійснювати відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України.

6. Перед початком виготовлення екстемпоральних лікарських засобів необхідно перевірити правильність: оформлення

рецептурного бланка, прописування та сумісності інгредієнтів, доз і норми відпуску лікарських засобів, провести розрахунок кількості лікарських і допоміжних речовин, визначити оптимальну технологію виготовлення лікарських засобів, підібрати відповідний посуд.

7. Субстанції та проміжні продукти (концентрати, напівфабрикати) необхідно зберігати в належних умовах з недвозначним маркуванням.

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

9. Усі технологічні операції необхідно здійснювати при точному виконанні технологічних прийомів і дотриманні правил особистої гігієни. Після виготовлення кожного ЛЗ слід впорядкувати робоче місце і використовувані прилади.

10. 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.

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

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

13. 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 відповідними етикетками.

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

16. 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 Наказу 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 (стерильні, нестерильні, радіофармацевтичні та ін.) в умовах аптеки (рис. 17):



Рис. 17. Правила виробництва та контролю якості ЛЗ в умовах аптеки

1. Суб'єкт господарювання, який здійснює діяльність з виробництва (виготовлення) лікарських засобів в аптеці, повинен забезпечити:

- відповідність матеріально-технічної бази, наявність виробничих та допоміжних приміщень для виробництва (виготовлення) ЛЗ та зберігання сировини, внутрішньоаптечної заготовки, концентратів, напівфабрикатів, лікарських засобів, вироблених (виготовлених) про запас, усіх вироблених (виготовлених) лікарських засобів відповідно до їх фізико-хімічних властивостей та вимог ДФУ, інших нормативних документів;
- систему якості лікарських засобів, яка включає запобіжні заходи, контроль якості, вимоги до працівників, приміщень і обладнання, документації, діючих речовин (субстанцій) та допоміжних речовин, упаковки, технологічного процесу;
- дотримання санітарних норм і правил, санітарно-гігієнічного та протиепідемічного режиму та правил GPP;
- впровадження всіх видів контролю якості вироблених (виготовлених) лікарських засобів;
- справність та точність усіх засобів вимірювальної техніки шляхом регулярної метрологічної повірки відповідно до законодавства;
- проведення вхідного контролю якості діючих речовин (субстанцій) та допоміжних речовин, пакувальних матеріалів відповідно до законодавства;
- наявність уповноваженої особи;
- наявність плану термінових дій для вилучення в разі необхідності з обігу вироблених (виготовлених) лікарських засобів з їх подальшою утилізацією чи знищенням, зокрема тих, строк придатності яких закінчився;

- 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;
- регулярне проведення самоінспекцій;
- розгляд рекламацій на вироблені (виготовлені) та реалізовані лікарські засоби відповідно до письмової процедури;
- систематизацію повідомлень про побічні реакції та побічні дії лікарських засобів для виявлення неякісних лікарських засобів та запобігання подібним випадкам.

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

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

4. Лікарські засоби для немовлят і дітей до року:

4.1. Технологія виробництва (виготовлення) лікарських засобів для немовлят і дітей до року повинна забезпечувати їх якість відповідно до вимог нормативних документів.

4.2. Виробництво (виготовлення) лікарських засобів здійснюється в асептичних умовах (або з використанням ламінарного боксу) відповідно до ДФУ та інших нормативно-правових актів МОЗ України за правилами технології відповідних лікарських форм.

4.3. Розчини для внутрішнього застосування для немовлят і дітей до року готують масооб'ємним способом на стерильній воді

очищеній або воді для ін'єкцій в асептичних умовах без додавання стабілізаторів чи консервантів.

5. Для виробництва (виготовлення) внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів, ін'єкційних лікарських засобів, що не підлягають термічній стерилізації, необхідно використовувати «воду для ін'єкцій стерильну».

5.1. Для виробництва (виготовлення) очних крапель, що підлягають подальшій термічній стерилізації, необхідно використовувати «воду очищену в контейнерах».

5.2. Для виробництва (виготовлення) крапель і примочок, які не підлягають стерилізації, використовують «воду очищену» стерильну або «воду для ін'єкцій».

5.3. 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.

5.4. 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.

5.5. На всіх штангласах з діючими речовинами (субстанціями) та допоміжними речовинами в асистентській повинна бути дата заповнення, підписи осіб, які заповнили та перевірили ідентичність речовини.

У журналі реєстрації ідентифікації лікарських засобів робиться відповідний запис

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

5.7. 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.

6. 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 Міністерства охорони здоров'я України від 15 травня 2006 року № 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. Для пакування ін'єкційних, внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів слід використовувати контейнери і корки, які відповідають вимогам ДФУ та технічній документації на них. Строк зберігання стерильного посуду (у тому числі балонів), що використовується для виробництва (виготовлення) і фасування лікарських засобів в асептичних умовах, - не більше 24 годин. Результати стерилізації фіксуються в журналі реєстрації стерилізації лікарських засобів, допоміжних матеріалів, посуду тощо.

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

8. 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.

9. При виробництві (виготовленні) лікарських засобів в аптеках суб'єкт господарювання забезпечує:

9.1. Проведення вхідного контролю якості діючих речовин (субстанцій), лікарської рослинної сировини та допоміжних матеріалів, а саме: перевірку супровідних документів, накладних, сертифікатів якості виробника, даних про реєстраційний статус або наявності окремого рішення МОЗ у випадках, передбачених статтею 17 Закону України «Про лікарські засоби», відсутності заборони органів державного контролю якості лікарських засобів на одержані серії лікарських засобів, відповідності вимогам вищезазначених документів за візуальними та органолептичними характеристиками; наявність «Висновку щодо якості» акредитованої або атестованої лабораторії для діючих речовин (субстанцій), які використовуються в аптеках для виробництва (виготовлення) парентеральних лікарських форм і лікарських засобів, що застосовуються в очній практиці, а також на наркотичні лікарські засоби, психотропні речовини та прекурсори. На імпорتنі лікарські засоби обов'язковим є висновок щодо якості ввезеного в Україну лікарського засобу.

9.2. Здійснення постійного контролю за змістом усіх рецептів і замовлень лікувально-профілактичних закладів, що надходять в аптеки, правильністю оформлення, сумісністю інгредієнтів, що входять до складу лікарських засобів, відповідністю прописаних доз з урахуванням віку хворого.

9.3. Здійснення серійного виробництва (виготовлення) лікарських засобів, які виробляються (виготовляються) про запас, за попередньо розробленими та затвердженими в установленому порядку технологічними інструкціями.

9.4. Здійснення контролю якості лікарських засобів відповідно до нормативно-правових актів МОЗ України.

9.5. Мікробіологічний контроль з відбором проб повітря, очищеної води та води для ін'єкцій, змивів з устаткування та обладнання, рук та одягу персоналу, аптечного посуду та вироблених (виготовлених) лікарських засобів, повинен проводитися в порядку планового нагляду один раз на квартал. При цьому бактеріологічний контроль вищезазначених об'єктів проводиться підрозділами Державної санітарно-епідеміологічної служби України безоплатно.

Таким чином, виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки, здійснюється відповідно чинним вимогам НАП та Законодавства України, у тому числі ДФУ.

*Вимоги до лікарських засобів, виготовлених в аптеках.
Виготовлення нестерильних лікарських засобів в аптеках*

Лікарські засоби, виготовлені в умовах аптек, повинні відповідати вимогам Державної Фармакопеї України чи іншим нормативним документам і бути придатними до використання згідно з призначенням лікаря.

Лікарські засоби, виготовлені в аптеках (екстемпоральні лікарські засоби) – це лікарські засоби, що виготовляються за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням (вимогою) лікувально-профілактичного закладу, та внутрішньоаптечні заготовки. До ЕЛЗ (рис. 18) також належать лікарські засоби, що виготовляються про запас за часто повторюваними прописами.

Внутрішньоаптечні заготовки – концентровані розчини та напівфабрикати, що використовують для виготовлення ЕЛЗ, та лікарські засоби, виготовлені про запас за часто повторюваними прописами.

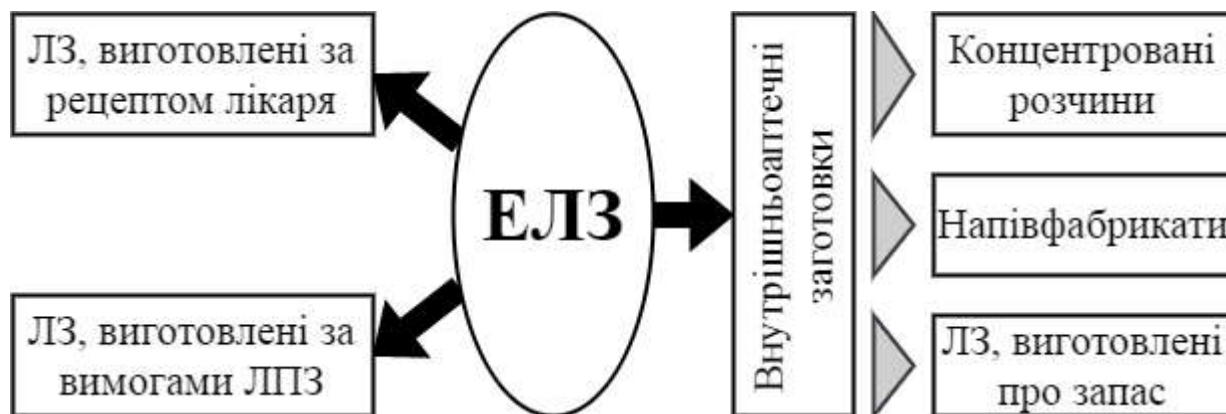


Рис. 18. Екстемпоральні лікарські засоби

Для приготування ЕЛЗ використовують діючі та допоміжні речовини, що мають відповідати вимогам монографій ДФУ, а у разі їх відсутності вимогам загальної монографії «*Субстанції для фармацевтичного застосування*» або чинних документів. Можуть бути застосовані готові ЛЗ, якщо це зазначено у прописі. Усі АФІ, що використовуються при приготуванні ЛЗ, мають бути попередньо проконтрольовані.

Технологія виготовлення ЕЛЗ має забезпечувати відповідність лікарського засобу вимогам відповідних загальних статей на лікарські форми та чинним НД. При виготовленні, пакуванні, зберіганні та відпуску нестерильних ЕЛЗ мають бути вжиті заходи, що забезпечують належну мікробіологічну чистоту.

Згідно ДФУ 2.0, перед початком власне виготовлення ЕЛЗ, необхідно здійснити наступні дії (рис. 19):

- перевірити правильність оформлення рецептурного бланку, прописування та сумісність інгредієнтів;
- перевірити дози та норми відпуску;

- розрахувати кількість діючих і допоміжних речовин;
- визначити технологію виготовлення ЕЛЗ;
- підібрати відповідні пакувальні засоби.



Рис. 19. Принципова схема виготовлення ЕЛЗ

Усі ЕЛЗ повинні проходити наступні види внутрішньоаптечного контролю:

1. органолептичний (візуальний);
2. письмовий;
3. опитувальний;
4. контроль при відпуску.

ЕЛЗ зберігаються та відпускаються у контейнерах, які відповідають вимогам статей «*Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів*» і «*Контейнери*». Вибір упаковки й закупорювальних засобів здійснюється у залежності від властивостей, призначення й кількості ЕЛЗ відповідно до вимог Фармакопеї та інших чинних НД.

Аптечні етикетки мають на білому фоні сигнальні кольори: внутрішні – зелений, зовнішні – оранжевий. Розміри етикеток визначають відповідно до розмірів посуду, в якому відпускають лікарські засоби. Вони повинні бути такими, щоб було можливо помістити склад лікарських засобів і докладний спосіб застосування.

Усі етикетки обов'язково повинні містити попереджувальний напис «Берегти від дітей».

Для звернення особливої уваги на призначення лікарського засобу або його специфічні властивості застосовують також додаткові попереджувальні написи «Дитячий» (на зеленому фоні білий шрифт), «Серцевий» (на оранжевому фоні білий шрифт), «Берегти від вогню» (на червоному фоні білий шрифт), «Поводитись обережно!» (на білому фоні червоний шрифт), «Зберігати в прохолодному місці» (на синьому фоні білий шрифт), «Зберігати в захищеному від світла місці» (на синьому фоні білий шрифт), «Перед застосуванням збовтувати» (на білому фоні зелений шрифт).

На етикетках зазвичай зазначають умови зберігання:

- для мікстур та суспензій – «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці», «Перед застосуванням збовтувати»;
- для мазей, супозиторіїв, очних мазей і очних крапель – «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці»;

- для крапель для внутрішнього застосування – «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці».

ДФУ надає такі відомості щодо термінів зберігання ЕЛЗ:

- емульсії та суспензії – 3 доби;
- настої, відвари, слизи – 2 доби;
- водні оральні ЛЗ – не більше 14 діб при температурі 8-15°C;
- водні розчини для зовнішнього застосування – не більше 30 діб;
- інші – 10 діб або, за наявності підтвердженої інформації щодо стабільності кожного інгредієнта – не більше 6 міс.

Також термін придатності не має перевищувати мінімальний термін придатності, що залишився, одного із інгредієнтів пропису.

Як вже вказувалось, до екстемпоральних лікарських засобів належать внутрішньоаптечні заготовки, а саме концентрати, напівфабрикати та лікарські засоби, що виготовляються про запас.

Концентровані розчини (концентрати) – це вихідні розчини лікарських речовин у значно більшій концентрації, ніж ці речовини прописують у рецептах, у розрахунку на відповідне розведення до зазначеної в рецепті концентрації.

Концентровані розчини готують масооб'ємним способом в асептичних умовах з використанням свіжопрокип'яченої води очищеної Р (рис. 20). Усі допоміжні матеріали та посуд стерилізують.

Концентровані розчини звичайно не готують у концентраціях, близьких до граничних, у зв'язку з можливістю утворення осаду при зниженні температури. Речовини, що містять кристалізаційну воду, відважують з урахуванням фактичного вмісту води.

Концентровані розчини підлягають обов'язковому органолептичному, фізичному та хімічному контролю (у т.ч. визначенню кількісного вмісту). Відхилення, допустимі у масі окремих інгредієнтів в концентрованих розчинах, звичайно становлять не більше 5 % від зазначеної концентрації.



Рис. 20. Принципова технологічна схема виготовлення та контролю якості концентрованих розчинів

На етикетці штангласа з концентрованим розчином зазначають:

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

Концентровані розчини зберігають у щільно закупореному штангласі із безбарвного або забарвленого скла, у захищеному від світла місці, при кімнатній температурі або у холодильнику.

Напівфабрикати – внутрішньоаптечні заготовки сумішей двох або більше речовин у тих співвідношеннях що і у прописах, які найчастіше виготовляються в аптеках. Виготовлення напівфабрикатів здійснюють згідно з правилами технології відповідних лікарських форм. У вигляді напівфабрикатів виготовляють тільки ті суміші, що найчастіше повторюються у рецептах і є раціональним сполученням речовин, що не змінюються при зберіганні протягом певного часу.

Напівфабрикати підлягають органолептичному, фізичному та хімічному контролю.

На етикетці зазначають:

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

Лікарські засоби виготовлені про запас - екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені заздалегідь, що зберігаються готовими про запас до заявки на відпуск. Виготовлення здійснюється згідно з правилами аптечної технології відповідних ЛФ та за попередньо розробленими та затвердженими технологічними інструкціями. Підлягають органолептичному, фізичному та хімічному контролю.

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1.

До аптеки надійшов рецепт:

Rp.: Phenobarbitali 0,02

Dibazoli

Paraverini hydrochloride ana 0,022

Euphyllini 0,15

M. f. pulv.

D t d N 20.

S. По 1 порошку 3 рази на день після їжі.

Розробити технологічну схему прийому, виготовлення та оформлення лікарської форми.

Зразок вирішення завдання 1.

До аптеки надійшов рецепт:

Rp.: Phenobarbitali 0,02

Dibazoli

Paraverini hydrochloride ana 0,022

Euphyllini 0,15

M. f. pulv.

D t d N 20.

S. По 1 порошку 3 рази на день після їжі.

Розробити технологічну схему прийому, виготовлення та оформлення лікарської форми.

1. Рецепт виписаний на рецептурному бланку Ф 1 (фенобарбітал у суміші з неіндиферентними речовинами). Рецепт має кутовий штамп закладу охорони здоров'я, завірений підписом і особистою печаткою лікаря, додатково - круглою печаткою закладу охорони здоров'я.

2. Рецепт виписаний вірно. Інгредієнти сумісні.

3. Норма відпуску фенобарбіталу 1,0 г. У рецепті виписано $0,02 \times 20 = 0,4$ г. Перевірка доз: фенобарбітал, г: ВРД – 0,2, ВДД – 0,5; дибазол, г: ВРД – 0,3, ВДД – 0,6; папаверин гідрохлорид, г: ВРД – 0,2, ВДД – 0,6; еуфілін, г: ВРД – 0,5, ВДД – 1,5.

Дози не завишені.

4. Розрахунок кількості діючих і допоміжних речовин

Фенобарбіталу $0,02 \times 20 = 0,4$ г

Еуфіліну $0,15 \times 20 = 3,0$ г

Дибазолу $0,022 \times 20 = 0,44$ г

Папаверину гідрохлориду $0,022 \times 20 = 0,44$ г

Маса однієї дози: $0,02 + 0,15 + 0,022 + 0,022 = 0,214 \approx 0,21$ г

5. Технологія виготовлення

У ступку відважують 3,0 г еуфіліну, подрібнюють і відбирають на капсулу, залишивши в ступці приблизно 0,44 г. Послідовно при перемішуванні додають 0,44 г дибазолу, 0,44 г папаверину гідрохлориду і 0,4 г фенобарбіталу, отриманого на вимогу. В останню чергу додають частинами з капсули залишок еуфіліну і перемішують до однорідності. Розважують на 20 доз по 0,21 г, упаковують у пергаментні капсули і поміщають у пакет.

6. Оформлюють до відпуску. На пакеті наклеюють номер рецепта і заповнюють ППК, оформлюють сигнатуру.

Видав: Phenobarbitali 0,4

Дата Підпис

Одержав: Phenobarbitali 0,4

Дата Підпис

ППК

Дата № рецепта

Euphyllini 3,0

Dibazoli 0,44

Paraverini hydrochloridi 0,44

Phenobarbitali 0,4

0,21 № 20

Приготував Підпис

Перевірив Підпис

7. Оформлюють етикетками «Поводитися з обережністю», «Берегти від дітей», «Зберігати в сухому, прохолодному місці», опечатують.

Завдання 2.

До аптеки надійшов рецепт:

Rp.: Coffeini-natrii benzoatis 2,0

Sol. Natrii bromidi 1% 200 ml

Magnesii sulfatis 0,7

Glucosi 38,0

Sol. Citrali 0,01% 6 ml

M. D. S. По 1 столовій ложці 3 рази на день.

Розробити технологічну схему прийому, виготовлення та оформлення лікарської форми.

Завдання 3.

До аптеки надійшов рецепт:

Rp.: Dimedroli 2,5

Lanolini 5,0

Vaselini ad 50,0

M. f. ung.

D. S. Наносити на уражені ділянки шкіри

Розробити технологічну схему прийому, виготовлення та оформлення лікарської форми.

Тестовий контроль

1. Для виробництва (виготовлення) крапель і примочок, які не підлягають стерилізації, використовують:

- A. воду очищену стерильну
- B. воду очищену в контейнерах
- C. воду демінералізовану
- D. воду для ін'єкцій
- E. воду для приготування екстрактів

2. Особливістю оформлення балону з розчином водню перекису є вказівка на етикетці:

- A. дати заповнення
- B. вмісту вологи
- C. числа крапель у визначеному об'ємі
- D. фактичного вмісту діючої речовини
- E. активності

3. Максимальний строк зберігання стерильного посуду, який використовується при виготовленні нестерильних лікарських засобів

- A. 1 день
- B. 2 дні
- C. 3 дні
- D. 4 дні
- E. 5 днів

4. У порядку планового нагляду в аптеці проводиться мікробіологічний контроль посуду, який застосовується у виробництві лікарських засобів. З якою періодичністю необхідно здійснювати цей контроль?

- A. 1 раз на тиждень

- В. 1 раз на місяць
- С. 1 раз на квартал
- Д. 1 раз на півроку
- Е. 1 раз на рік

5. В аптеці виготовляють (виробляють) лікарські засоби малими серіями, номер якої відповідає порядковому номеру реєстрації у:

- А. Журналі лабораторно-фасувальних робіт або реєстрації окремих стадій виробництва (виготовлення) ін'єкційних, внутрішньовенних, інфузійних та очних лікарських засобів.
- В. Журналі реєстрації результатів контролю води очищеної «in bulk», води очищеної в контейнерах та води для ін'єкцій «in bulk»
- С. Журналі реєстрації ідентифікації лікарських засобів
- Д. Журналі реєстрації стерилізації
- Е. Журналі реєстрації результатів контролю лікарських засобів, вироблених (виготовлених) в аптеці, внутрішньоаптечної заготовки, етилового спирту.

6. Аптека при виготовленні екстемпоральних лікарських засобів застосовує внутрішньоаптечні заготовки. У якості внутрішньоаптечної заготовки не виготовляють:

- А. концентровані розчини
- В. напівфабрикати
- С. часто повторювані прописи
- Д. основи для м'яких лікарських засобів
- Е. відвари та настої

7. Який галузевий стандарт регламентує виробництво нестерильних лікарських засобів в умовах аптек:

- А. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»
- В. СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек»

С. СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки»

Д. СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості»

Е. СТ-Н МОЗУ 42-7.5:2016 «Загальні принципи до клінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій»

8. Перед початком виготовлення м'яких екстемпоральних лікарських засобів необхідно:

А. відважити інгредієнти

В. подрібнити інгредієнти

С. виготовити основу

Д. провести розрахунок кількості лікарських речовин

Е. оформити ППК

9. Термін зберігання емульсії у аптеці згідно ДФУ складає:

А. 2 доби

В. 3 доби

С. 10 діб

Д. 14 діб

Е. 30 діб

10. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення дитячої мікстури від кашлю. Якими етикетками оформлюється лікарська форма при відпуску:

А. «Дитячий», «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати у захищеному від світла місці», «Перед застосування збовтувати», «Берегти від дітей»

В. «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати у захищеному від світла місці», «Перед застосування збовтувати», «Берегти від дітей»

С. «Дитячий», «Перед застосування збовтувати»

- D. «Дитячий», «Зберігати в прохолодному місці»
E. «Зберігати в прохолодному місці», «Берегти від дітей»

Рекомендована література

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: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod1_ns.pdf
2. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. - Режим доступу: http://airm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf
3. 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>
4. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. - Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

Базова

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних; за ред. О. І. Тихонова. - Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

ВІДПОВІДІ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

Тема 7.

1D, 2A, 3B, 4A, 5C, 6A, 7E, 8C, 9A, 10A.

Тема 8.

1A, 2D, 3C, 4C, 5A, 6E, 7C, 8D, 9B, 10A.