

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

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для семінарських занять фармацевтів (провізорів)  
на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації  
за спеціальністю «Фармація» («Загальна фармація»)

II частина

Запоріжжя  
2023

**УДК 615.014(075.8)**  
**C51**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол № від « » 2023 р.)*

**Автори:**

*Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька*

**Рецензенти:**

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

***Червоненко Наталія Михайлівна*** - кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медичного університету.

**Смойловська Г. П.**

C 51 Фармацевтична технологія: навчальний посібник для семінарських занять фармацевтів (провізорів) на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації за спеціальністю «Фармація» («Загальна фармація»). Ч. II / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2023. – 94 с.

**Навчальний посібник «Фармацевтична технологія для семінарських занять фармацевтів (провізорів) зі спеціальності «Фармація» (Ч. II)** складений відповідно до плану та програми підготовки фармацевтів (провізорів) на передатестаційних циклах зі спеціальності «Фармація» («Загальна фармація») галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». Посібник містить інформацію щодо біофармацевтичних та технологічних аспектів виготовлення лікарських засобів с твердим дисперсним середовищем – порошків, таблеток, гранул, капсул, особливостей фармацевтичної технології гомеопатичних препаратів та педіатричних лікарських форм.

**УДК 615.014(075.8)**

©Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., Хортецька Т.В., 2023.  
©Запорізький державний медичний університет, 2023.

## ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА .....	4
Перелік скорочень .....	8
Тема 5. Біофармацевтичні аспекти виготовленні лікарських засобів із твердим дисперсним середовищем: порошки, гранули, таблетки .....	9
Тема 6. Біофармацевтичні аспекти виготовленні лікарських засобів із твердим дисперсним середовищем: капсули.....	37
Тема 7. Педіатричні ліки, характеристика, особливості виготовлення та дозування .....	54
Тема 8. Гомеопатичні лікарські засоби. Загальні поняття та основні принципи гомеопатії. Правила виписування рецептів на гомеопатичні препарати .....	73

## ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» для семінарських занять на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації фармацевтів (провізорів) за спеціальністю «Фармація» («Загальна фармація») (частина 2) розроблений згідно з робочою інтегрованою програмою підготовки спеціалістів (підвищення кваліфікації) галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» та робочим навчальним планом передатестаційних циклів зі спеціальності «Фармація» («Загальна фармація») та робочою програмою «Фармацевтична технологія». Навчальний посібник розроблений на підставі вимог посібника «Підготовка і видання навчальної та навчально-методичної літератури» (під заг. редакцією Колесника Ю. М., ЗДМУ, 2020).

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» на післядипломному етапі є систематизація знань про аспекти фармацевтичної діяльності у сучасних умовах, що сприяє удосконаленню професійних знань, умінь та навичок; пошук науково та технологічно обґрунтованих, технологічно досконалих методів перетворення лікарських речовин у лікарські препарати; забезпечення теоретичної бази для подальшого вивчення інших фармацевтичних дисциплін навчального плану.

Основними завданнями засвоєння дисципліни «Фармацевтична технологія» є вдосконалення сучасного комплексу вмінь і професійних знань, які необхідні для діяльності фармацевта (провізора) у галузі організації системи забезпечення лікарськими засобами відповідно до новітніх досягнень світової фармації.

Згідно з вимогами програми, фармацевти (провізори) на передатестаційних циклах повинні вивчати:

- Сучасний стан і перспективи розвитку вітчизняного фармацевтичного виробництва.
- Організаційну структуру сучасної фармацевтичної галузі та її державне регулювання в Україні.
- Основні розділи нормативних документів, які регламентують вимоги до виготовлення й якості лікарських засобів: ДФУ, накази МОЗ України та ін.

- Актуальні питання впровадження вимог належної аптечної практики (GPP).
- Правила виписування рецептів та вимог ЛПУ на лікарські засоби.
- Правила оформлення рецептів на наркотичні (психотропні) лікарські засоби, термін дії та зберігання рецептів у аптеці.
- Відпуск готових та екстемпорально виготовлених ліків, виробів медичного призначення.
- Види внутрішньоаптечного контролю якості ліків, їх стисла характеристика.
- Забезпечення зберігання лікарських препаратів, ЛРС.
- Основні положення біофармації як теоретичної основи оптимального виробництва лікарських засобів.
- Характеристика допоміжних речовин, мазевих основ, їх вибір при приготуванні ліків.
- Теоретичні основи видів фармацевтичних несумісностей і шляхи їх подолання.
- Забезпечення питань раціональної взаємозамінності лікарських препаратів.
- Фармацевтичні аспекти ліків різного типу дисперсної системи.
- Правила дозування за об'ємом і масою, розчинення лікарських речовин.
- Поняття про вікові ліки.
- Гомеопатичні та антигомотоксичні лікарські засоби у сучасній фармакотерапії.
- Характеристика та класифікація дієтичних добавок та спеціальних харчових продуктів.
- Лікувальні косметичні та гігієнічні засоби та вироби медичного призначення.
- Основні джерела фармацевтичної інформації.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 64 години, з них аудиторних – 24 год., самостійна робота – 40 год.

### Структура навчальної дисципліни

Назва розділів, тем	Кількість годин				
	усього	Лекцій	Сем. зан.	Практ зан.	Самост робота
Сучасний стан та розвиток вітчизняного фармацевтичного виробництва	12	2			10
Біофармація – теоретична основа розробки та виробництва сучасних лікарських засобів	4		2		2
Основні питання впровадження вимог належної аптечної практики (GPP)	2		2		
Належна практика зберігання лікарських засобів від виробництва до застосування	2				2
Біофармацевтичні аспекти вікових ліків	4		2		2
Фармацевтичні та технологічні аспекти лікарських засобів різного типу дисперсної системи.	24		8	4	12
Гомеопатичні та антигомотоксичні лікарські засоби	6		2		4
Дієтичні добавки та спеціальні харчові продукти.	2				2
Лікувальні косметичні та гігієнічні засоби, вироби медичного призначення. Лікарські засоби у ветеринарній фармації	6	2			4
Фармацевтична інформація	2				2
Разом годин	64	4	16	4	40

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

- Взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві), зберіганні та застосуванні. Можливі несумісності.
- Основні питання впровадження вимог належної аптечної практики (GPP).
- Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек.
- Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек.
- Біофармацевтичні аспекти виготовленні лікарських засобів із твердим дисперсним середовищем: порошки, гранули, таблетки.
- Біофармацевтичні аспекти виготовленні лікарських засобів із твердим дисперсним середовищем: капсули.
- Педіатричні ліки, характеристика, особливості виготовлення та дозування.
- Гомеопатичні лікарські засоби. Загальні поняття та основні принципи гомеопатії. Правила виписування рецептів на гомеопатичні препарати.

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

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

## Перелік скорочень

NaKMЦ	– натрій-карбоксиметилцелюлоза;
АГТ-препарат (АГТП)	– антигомотоксичний препарат;
АГТ-терапія	– антигомотоксична терапія;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
АФЦ	– ацетилфталілцелюлоза;
БАР	– біологічно активні речовини;
ГРВІ	– гостра респіраторна вірусна інфекція;
ДФУ	– Державна Фармакопея України;
ІЧ	– інфрачервоний;
KMЦ	– карбоксиметилцелюлоза
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛП	– лікарський препарат;
ЛПУ	– лікувально-профілактична установа;
ЛР	– лікарська речовина;
ЛРС	– лікарська рослинна сировина;
ЛФ	– лікарська форма;
МОЗ (МОЗУ)	– Міністерство охорони здоров'я України;
МФЦ	– метилфталілцелюлоза;
НПЗЗ	– нестероїдний протизапальний засіб;
НРМС	– гіпромелоза;
ПАР	– поверхнево активні речовини;
ПВП	– полівінілпіролідон;
ПЕГ	– поліетиленгліколь;
ПЕО	– поліетиленоксид;
ТЛФ	– тверда лікарська форма;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт.

## **Тема 5. Біофармацевтичні аспекти виготовлення лікарських засобів із твердим дисперсним середовищем: порошки, гранули, таблетки**

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

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** фармацевт (провізор) повинен знати загальні дані про існуючі лікарські засоби з твердим дисперсним середовищем, їх класифікацію, особливості технології та вимоги до порошків, таблеток, гранул.

### **Контрольні питання**

1. Лікарські засоби з твердим дисперсним середовищем. Визначення, класифікація.
2. Біофармацевтичні аспекти лікарських засобів з твердим дисперсним середовищем: порошки, гранули, таблетки.
3. Технологічні аспекти виготовлення лікарських засобів з твердим дисперсним середовищем (порошки, гранули, таблетки).
4. Вихідні речовини у виробництві твердих лікарських форм.
5. Новітні технології у виробництві твердих лікарських форм

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

***Лікарські засоби з твердим дисперсним середовищем. Визначення, класифікація***

Лікарські засоби з твердим дисперсним середовищем, зокрема пероральні тверді лікарські засоби, вважаються одними з найзручніших лікарських форм.

Лікарські засоби з твердим дисперсним середовищем об'єднують вільні, частково зв'язані та зв'язані дисперсні системи, компонентами яких є кристалічні та аморфні речовини, а також їх суміші з рідкими компонентами у кількостях, що не перевищують максимальну величину сорбції твердими компонентами.

Найчастіше до них відносять усі тверді лікарські форми: таблетки, капсули, гранули, драже та деякі інші (рис. 5.1).

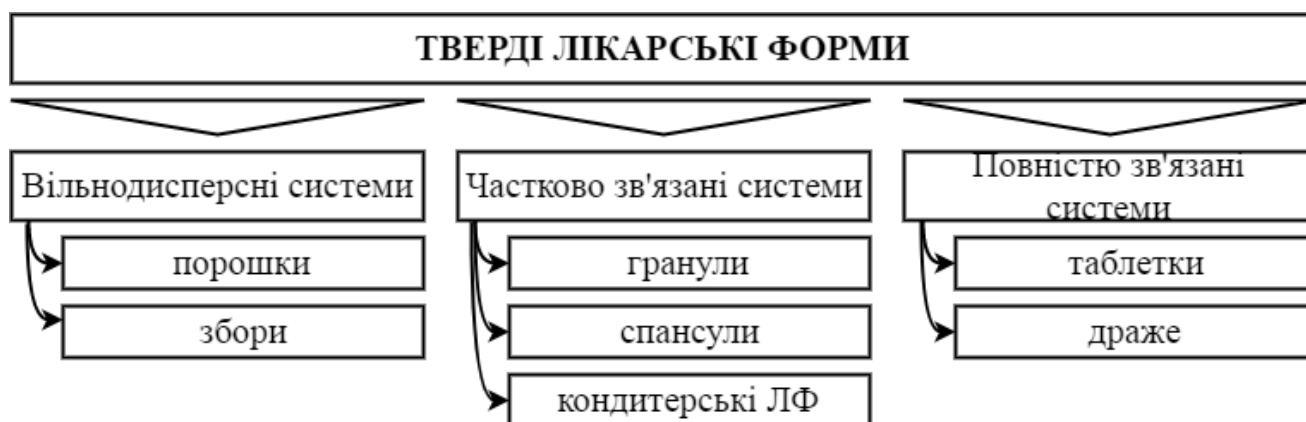


Рис. 5.1. Тверді лікарські форми [джерело: власна розробка]

Найпростішим лікарським засобом з твердим дисперсним середовищем є порошок.

**Порошки** – тверда лікарська форма для внутрішнього і зовнішнього застосування, що складається з твердих окремих сухих частинок різного ступеня здрібненості однієї або більше діючих речовин з допоміжними речовинами або без них.

Порошки можуть класифікуватися за складом, характером дозування та способом застосування (рис. 5.2). До готових лікарських засобів у формі порошку доцільно застосовувати АТХ- та інші класифікації.

Порошки для наскірного застосування випускають в одно- та багатодозових контейнерах з кришками, що просіюють, або у контейнерах під тиском. Вушні порошки випускають у контейнерах, споряджених аплікатором для нанесення або вдування. Порошки для орального застосування випускають частіше за все у саше, рідше у контейнерах, споряджених дозуючим пристроєм.

Окремим типом порошків для орального застосування є порошки шипучі – одно- або багатодозові порошки, що містять, головним чином, кислоти і карбонати або гідрокарбонати, швидко реагуючі у присутності води з виділенням

вуглецю діоксиду. Такі порошки призначені для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

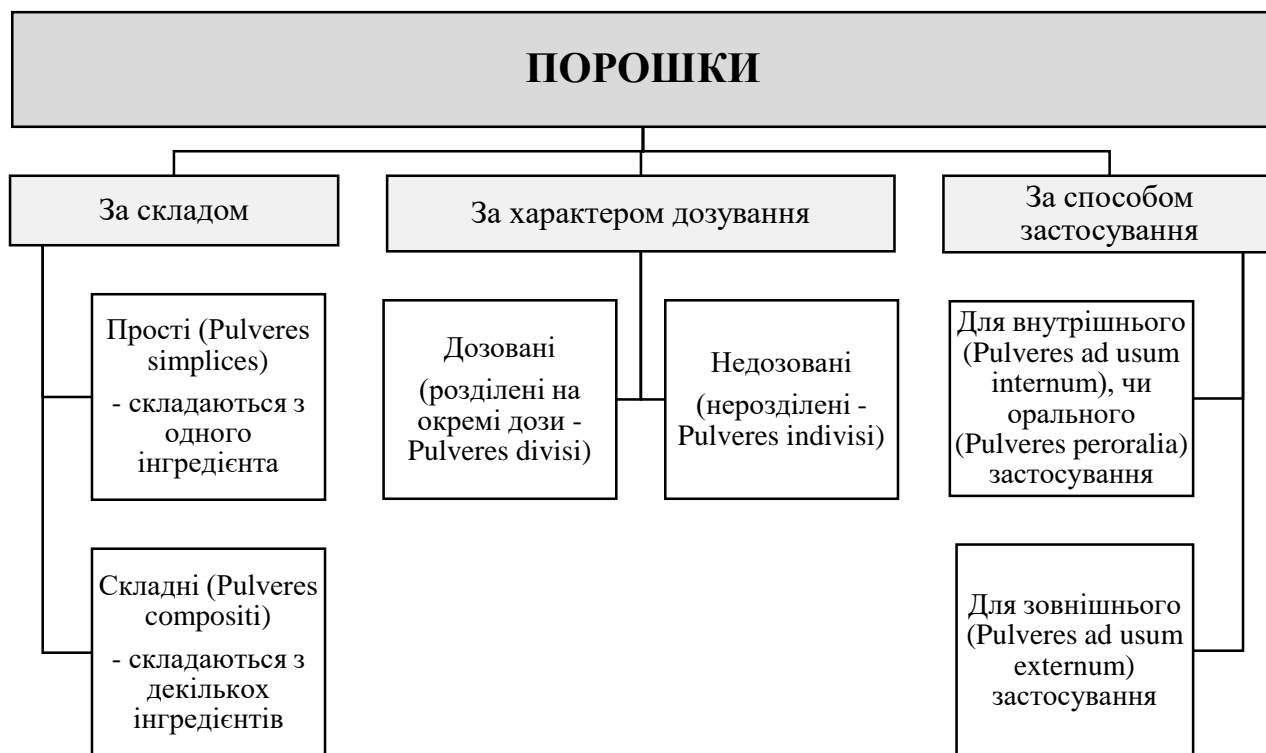


Рис. 5.2. Класифікація порошків [джерело: власна розробка]

На сьогодні доволі незначна кількість лікарських засобів випускається у формі порошку. На фармацевтичному ринку України за відомостями Державного реєстру лікарських засобів зареєстровано більш ніж 200 найменувань порошків, призначених переважно для приготування розчинів та суспензій для наскірного або орального застосування.

Порошки як лікарська форма мають свої переваги. Через відносно малий розмір частинок, порошок швидше та у повній мірі розчиняється у біологічних рідинах, зокрема у шлунковому соці, що покращує всмоктування та підвищує біологічну доступність. Також порошок менше подразнює шлунок у порівнянні з таблеткою (відсутнє безпосередньо «місце розчинення», у якому створюється концентрований розчин). Порошок є доречною формою для відпуску речовин

для перорального прийому, які нестабільні у вигляді розчину. Пацієнти, які не можуть ковтати таблетки або капсули, зазвичай мають значно мені труднощі з прийманням порошків, особливо за можливості диспергувати їх у воді.

У той же час, порошок потребує належного пакування, яке забезпечить вірне дозування та збереження його фізико-хімічних та фармакологічних властивостей (захист від вологи, мікробної контамінації). Необхідною є коректна вказівка на метод застосування (можливість або необхідність диспергування у воді, запивати чи ні тощо), засоби для точного дозування недозованих порошків. Ряд речовин може мати неприємний смак або запах, що знижує прихильність пацієнта до застосування таких препаратів.

**Гранули** ДФУ визначає як лікарську форму, що складається з твердих, сухих, досить міцних агрегатів частинок порошку. Вони мають вигляд невеликих (0,2-3,0 мм $\pm$ 5%) крупинок (зерняток) різної форми та зазвичай призначені для перорального застосування: ковтання, розжовування, розчинення або диспергування у воді чи іншій підхожій рідині (приготування розчинів та суспензій для перорального застосування). Гранули складаються з одного або більше діючих речовин з допоміжними речовинами чи без них.

ДФУ 2.0 виділяє такі типи гранул, як:

**Гранули шипучі** – гранули без оболонки, що головним чином містять кислоти і карбонати або гідрокарбонати, які швидко реагують у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду. Вони призначаються для розчинення або диспергування у воді перед застосуванням.

**Гранули, вкриті оболонкою**, – ЛЗ в багатодозових контейнерах, які звичайно складаються з гранул, вкритих одним або кількома шарами із суміші різних допоміжних речовин.

**Гранули з модифікованим вивільненням** – гранули, вкриті оболонкою або без оболонки, які містять спеціальні допоміжні речовини або виготовлені спеціальними способами, які окремо або разом призначені для регулювання швидкості або часу вивільнення діючої речовини (речовин). Гранули з

модифікованим вивільненням можна розділити на *гранули з пролонгованим вивільненням* і *гранули з відстроченим вивільненням*.

**Гранули кишковорозчинні (гранули гастрорезистентні)** – гранули з відстроченим вивільненням, стійкі до шлункового соку і здатні вивільняти діючі речовини або речовину в кишковому соку. Зазвичай вкриті оболонкою, стійкою до шлункового соку.

Гранули можуть бути використані не тільки як самостійна лікарська форма, але й для приготування інших лікарських форм. На фармацевтичному ринку представлені гранули, призначені для виготовлення оральних розчинів, суспензій, сиропів тощо, а також тверді желатинові капсули, у які вміщено дозу гранул, у тому числі з різним часом вивільнення.

Перевагою лікарської форми у вигляді гранул є можливість поєднання речовин, що реагують між собою. Гранулювання підвищує стійкість речовин, що відволожуються, а також сприяє швидшому розчиненню і поліпшенню смаку деяких складних порошків. Відомо, що застосування вологого гранулювання може негативно впливати на довготривалу стабільність лікарських препаратів, що зазвичай пов'язано з втратою кристалічності, хімічними реакціями між лікарськими та допоміжними речовинами, гідролітичним розкладанням тощо. Але посилений контакт лікарської речовини та інших компонентів гранул може бути використаний для підвищення ефективності стабілізуючих наповнювачів та регуляторів рН. Добір коректного регулятора рН підвищує стабільність лікарських речовин у лікарській формі.

Важливим споживчим аспектом лікарського засобу є зручність дозування. Особливо це важливо при доборі дози для осіб похилого та старечого віку, дітей, осіб з захворюваннями печінки та нирок тощо. Гранули суттєво більш зручні у дозуванні та титруванні дози, особливо це стосується лікарських засобів з модифікованим вивільненням.

Таблетки є однією з найпопулярніших лікарських форм на фармацевтичному ринку.

**Таблетки** – тверда лікарська форма, яка містить одну дозу однієї або більше діючих речовин і одержана звичайно пресуванням певного об'єму частинок або іншою підхожою технологією (екструзія, формування, ліофілізація).

Таблетки класифікують за широким спектром ознак – формою, призначенням, складом, способом застосування, структурою будови та способом отримання.

Державна Фармакопея України класифікує таблетки за їх технологічними особливостями та шляхами застосування (рис. 5.3).

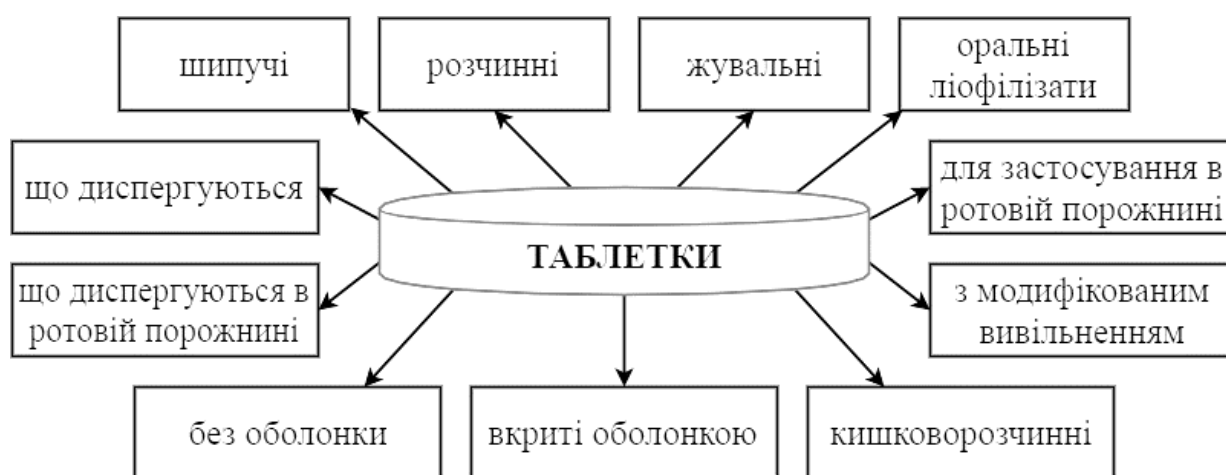


Рис. 5.3. Класифікація таблеток (ДФУ 2.0) [джерело: власна розробка]

**Таблетки без оболонки** – одношарові таблетки, одержані одноразовим пресуванням частинок, або багатшарові таблетки, які складаються з концентричних або паралельних шарів, одержані послідовним пресуванням частинок різного складу.

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

**Таблетки для застосування у ротовій порожнині** – звичайно таблетки без оболонки, склад яких забезпечує повільне вивільнення і місцеву дію діючої

речовини або речовин або вивільнення і всмоктування діючої речовини або речовин у певних ділянках рота.

**Таблетки жувальні** – такі таблетки, які слід розжовувати перед проковтуванням.

**Таблетки з модифікованим вивільненням** – таблетки, вкриті оболонкою, або без оболонки, які містять спеціальні допоміжні речовини або виготовлені спеціальними способами, які окремо або разом призначені для регулювання швидкості, місця або часу вивільнення АФІ.

**Таблетки кишковорозчинні** (гастрорезистентні) – таблетки з відстроченим вивільненням, що мають бути стійкими у шлунковому соку і вивільнювати діючу речовину або речовини у кишковому соку.

**Таблетки розчинні** – таблетки без оболонки або таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Перед застосуванням розчиняють в воді.

**Таблетки сублінгвальні та букальні (защічні)**– тверді однодозові лікарські засоби для застосування під язиком або в порожнині за щокою, відповідно, для одержання системної дії.

**Таблетки шипучі** – таблетки без оболонки, основну масу яких складають кислоти і карбонати або гідрокарбонати, що швидко реагують у присутності води з виділенням вуглецю діоксиду.

**Таблетки, вкриті оболонкою** – таблетки, вкриті одним або кількома шарами суміші різних речовин, таких як натуральні або синтетичні смоли, камеді, желатин, неактивні і нерозчинні наповнювачі, цукри, пластифікатори, поліспирти, воски, барвники, дозволені для медичного застосування, іноді ароматизатори та діючі речовини.

**Таблетки, що диспергуються** – таблетки без оболонки або таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Перед застосуванням їх диспергують у воді до утворення гомогенної суспензії.

**Таблетки, що диспергуються у ротовій порожнині** – таблетки без оболонки, як поміщають у ротову порожнину, де вони швидко диспергуються до їх проковтування.

***Біофармацевтичні аспекти лікарських засобів з твердим дисперсним середовищем: порошки, гранули, таблетки.***

Лікарські засоби з твердим дисперсним середовищем призначені для зовнішнього (порошки), місцевого та внутрішнього застосування, а також виготовлення розчинів та суспензій як для зовнішнього та місцевого, так і для внутрішнього застосування.

Лікарська речовина з твердих пероральних лікарських форм може абсорбуватися у різних відділах ШКТ. Основним органом, у якому відбувається адсорбція лікарських речовин з традиційних лікарських форм, є тонкий кишківник (верхні відділи) та, при певних умовах, шлунок.

При потраплянні у ШКТ, тверда лікарська форма стикається з травними соками. Біологічну доступність речовин з твердої лікарської форми забезпечує саме її здатність розпадатися на первинні частинки діючих та допоміжних речовин, які розчиняються у травних соках та абсорбуються.

***Розпадання (здатність до розпадання)*** – такий стан твердої лікарської форми, коли вона набуває дрібнодисперсного стану при зіткненні з рідиною.

На розпадання ТЛФ, а значить, і на процес абсорбції, впливають такі фармацевтичні фактори, як розмір частинок, кількість та тип розпушувачів, наявність ПАР, тип грануляції, змочуваність, тиск пресування, матеріал покриття тощо.

***Розчинення*** - характеризує процес вивільнення лікарської речовини з лікарської форми.

На розчинення впливають розміри частинок, допоміжні речовини та їх кількість, технологічні параметри процесу тощо.

***Розмір частинок*** порошкоподібних лікарських речовин варіює у широкому діапазоні. У процесі приготування ТЛФ, частинки спочатку зменшуються у ході процесу подрібнення. Під час виготовлення таблеток і гранул, особливо під час вологої грануляції, відбувається збільшення розміру часток. Безпосередньо при формуванні таблеток також може змінюватись форма гранул та їх роздавлювання. Зазвичай зменшення розміру частинок збільшує

розчинність речовини, але для деяких гідрофільних сполук можливе також збільшення розчинності при укрупненні частинок.

**Розпушувачі** сприяють швидкому механічному руйнуванню твердих лікарських форм, переважно таблеток, у шлунку. При руйнуванні відбувається різке збільшення сумарної поверхні частинок та, пропорційно, збільшення швидкості всмоктування діючої речовини.

**Наповнювачі** можуть суттєво впливати на біологічну доступність діючих речовин. Наприклад, для виготовлення таблеток етмозину та фторазину рекомендується використовувати кальцію фосфат двозаміщений, тому що лактоза, сахароза, аеросил значно зменшують біологічну доступність цих речовин. Модифіковані крохмалі сприяють збільшенню часу розпадання таблеток.

Також відомо, що таблетки, які містять нерозчинні або малорозчинні речовини, розпадаються швидше, ніж такі, що містять добре розчинні сполуки. При цьому речовина, що розчиняється, зазвичай оточена концентрованим розчином, який перешкоджає дифузії води у таблетці, а також може, у певних випадках, впливати на слизову у місці контакту з нею.

**Тиск пресування** значно впливає на розпадання та механічну міцність таблетки. Під впливом тиску відбувається руйнування і агломерація частинок, зменшується об'єм пор. Це може призводити до збільшення часу розпадання і зменшенню біологічної доступності

**Матеріал покриття** може впливати як на швидкість, так і на місце вивільнення діючої речовини.

**Геометрична форма таблеток** має певний вплив на показники вивільнення лікарських речовин з таблеток. Дослідження довели, що завдяки зміні геометричної форми таблетки можна збільшити її поверхню та покращити розпадання. Наприклад, таблетки у формі торів або конусів мають більшу поверхню зіткнення зі шлунковими соками, ніж таблетки традиційної форми, а значить розпадаються швидше.

Слід також звернути увагу на таку лікарську форму, як «плаваюча» (флотуюча) тверда лікарська форма (таблетка, мікросфера, гранула тощо), заснована на принципі гідродинамічного балансу. Це ТЛФ, допоміжні речовини якої при контакті зі шлунковим соком утворюють гель, завдяки чому її щільність стає меншою, ніж щільність шлункового вмісту. Це дозволяє таблетці «плавати» у шлунку і сприяє досягненню більшої безпечності терапії (відсутнє подразнення слизової від контакту з концентрованим розчином ЛР), збільшенню всмоктування, прологації (збільшення часу знаходження у шлунку) і, як наслідок, кращому контролю коливань рівня препарату у плазмі крові.

### ***Технологічні аспекти виготовлення лікарських засобів з твердим дисперсним середовищем (порошки, гранули, таблетки)***

Виготовлення ЛЗ з твердим дисперсним середовищем, повинно відповідати вимогам належних практик. У ДФУ 2.0 лікарські засоби з твердим дисперсним середовищем та тверді лікарські засоби входять до декількох загальних монографій. ДФУ 2.0 містить такі загальні монографії на тверді лікарські форми «Гранули», «Капсули», «Таблетки», «Палички» та «Тампони лікувальні».

Однією з найпростіших, з технологічної точки зору, лікарських форм є порошки. Порошкові субстанції та порошкові суміші є вихідними матеріалами для багатьох препаратів та у великій мірі визначають їх раціональну технологію, стабільність та кінцеві властивості.

Технологія порошоків складається з наступних стадій (рис. 5.4):

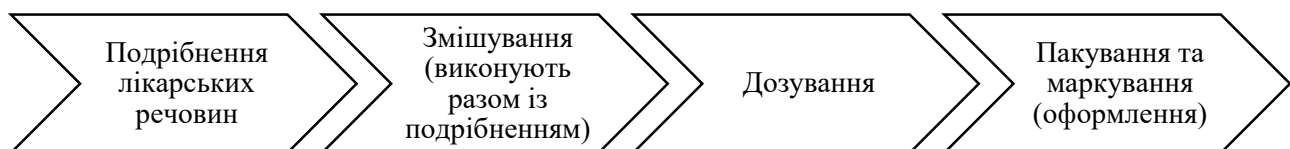


Рис. 5.4. Технологічні стадії виготовлення порошоків [джерело: власна розробка]

Виготовлення порошків в умовах аптек здійснюється відповідно до Настанови «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» (СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015)», Державної Фармакопеї та чинного законодавства України. Виготовлення порошків в умовах фармацевтичного підприємства регламентується вимогами належної виробничої практики та Державної Фармакопеї України. ДФУ 2-го видання містить загальні статті на лікарські форми «Порошки для нашкірного застосування», «Порошки для орального застосування» та «Порошки, виготовлені в аптеках». Також у відповідних загальних статтях на лікарські форми окремо виділені такі лікарські форми, як вушні порошки, порошки для інгаляції, порошки для ін'єкцій та інфузій, порошки для ректальних розчинів або суспензій, назальні порошки, порошки для очних крапель і лосьонів, порошки для оральних розчинів, крапель, суспензій, сиропів. Монографії містять вимоги та показники якості, що застосовуються до порошків промислового та екстемпорального виготовлення.

Основним етапом виготовлення порошків є подрібнення – зменшення розмірів часток лікарських засобів. Розмір частинок порошків визначається їх призначенням. Для порошків, призначених для приготування розчинів, розмір частинок не нормується, але добирається з огляду на стабільність речовин та інші показники. Для ряду таких порошків речовини можуть не подрібнюватись. Деякі речовини потребують особливих прийомів подрібнення, наприклад, додавання допоміжної рідини (йод, камфора, ментол, кислота саліцилова тощо). Наприклад, кислота саліцилова при подрібненні розпилюється і призводить до подразнення слизових оболонок, зокрема очей. Додавання рідини зменшує кількість пилу лікарської речовини у повітрі робочої зони. При додаванні до порошків рідких речовин, слід враховувати кількість рідини, яку може поглинути порошкова суміш без втрати своєї основної властивості – сипучості. Зазвичай це 2-3 краплі рідини на 1,0 г порошку. При додаванні великих кількостей рідини її слід упарити або ввести допоміжну речовину, що поглине вологу.

Порошки також є вихідною речовиною для отримання інших твердих лікарських форм – гранул, таблеток, капсул.

Виробництво *гранул* і грануляту для одержання таблеток здійснюється сухим або вологим способами, грануляцією у високошвидкісному змішувачі-грануляторі, структурною грануляцією тощо (рис. 5.5).

**Грануляція** – процес цілеспрямованого укрупнення частинок порошкоподібного матеріалу для покращення його технологічних властивостей.

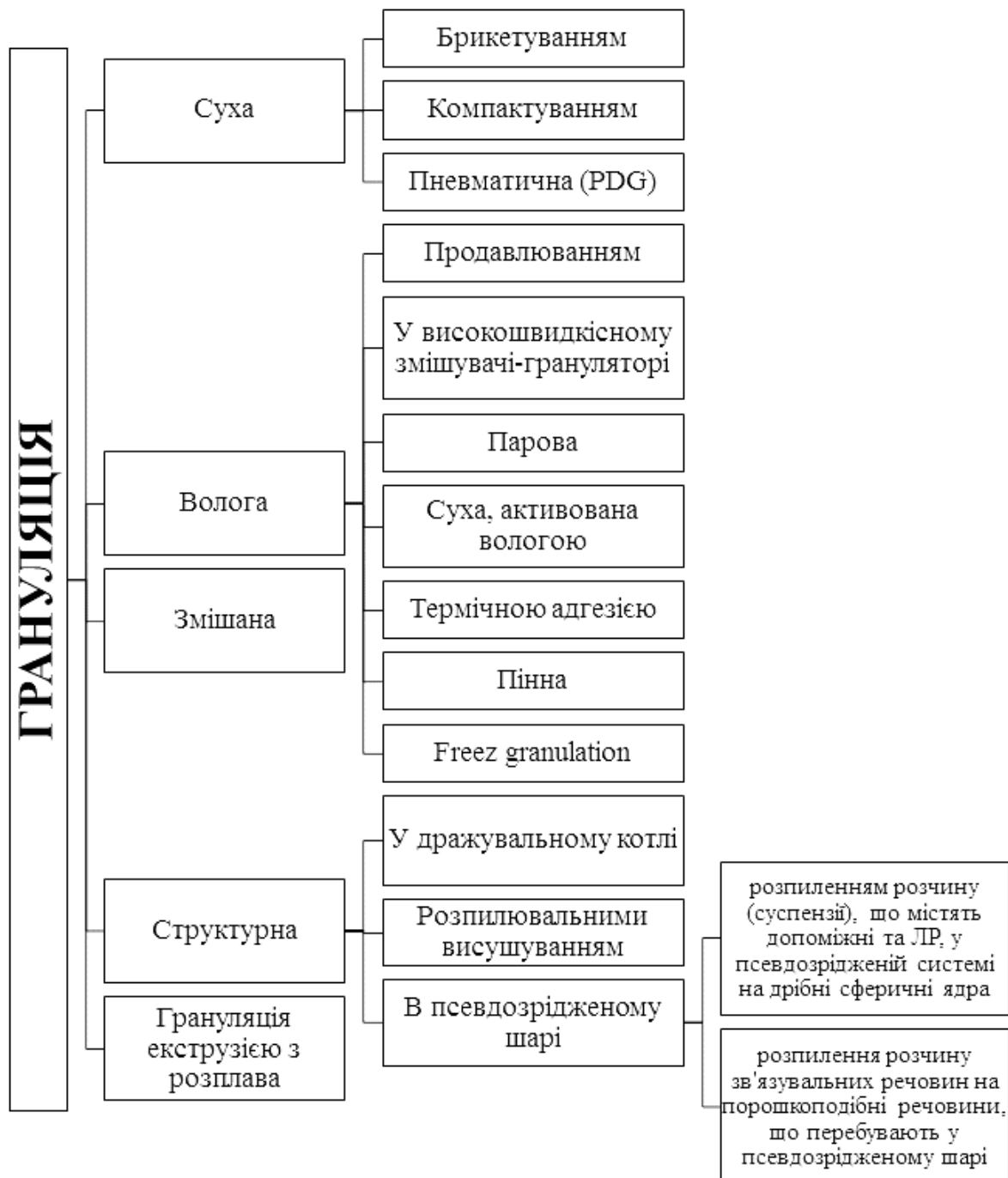


Рис. 5.5. Способи грануляції [джерело: власна розробка]

*Суха грануляція* застосовується переважно коли лікарська речовина у присутності води або в процесі сушіння розкладається, вступає у хімічні реакції або піддається фізичним змінам. Цей метод дозволяє застосовувати сухі зв'язувальні речовини (КМЦ, макрогол тощо). Він застосовується переважно для речовин з доброю спресованістю, але недостатньою плинністю.

*Волога грануляція* застосовується до порошків, що мають погану плинність і недостатню здатність до зчеплення між частинками. Здійснюється з додаванням зв'язувальних речовин.

*Грануляцію екструзією з розплаву* ряд авторів відносить до модифікації вологої грануляції.

Таблетки зазвичай одержують пресуванням певного об'єму частинок або агрегатів частинок, одержаних методом грануляції (рис. 5.6). Принципова схема технологічного процесу наведена на рис. 5.7.

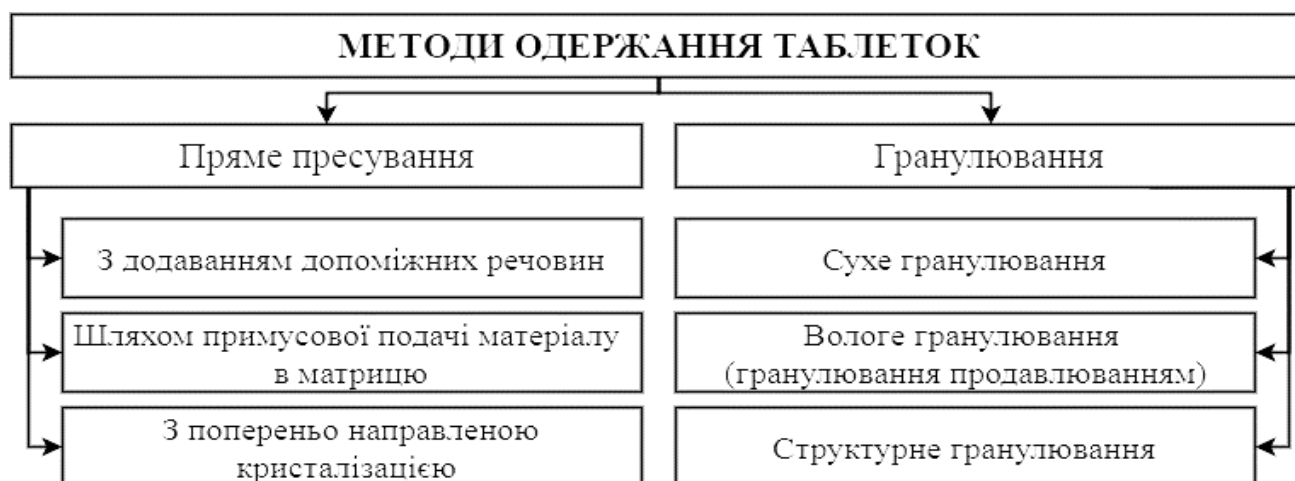


Рис. 5.6. Методи одержання таблеток [джерело: власна розробка]

Також існує метод виготовлення таблеток, – *формованих (тритураційних)*, – шляхом втирання пластичної маси, зволоженої етанолом (40-95%) в перфоровані пластини з подальшим виштовхуванням втертої маси та сушінням. Такі таблетки містять невеликі дози лікарських речовин та розріджувачів, а їх маса може сягати 0,05 г. Сьогодні таблетки цим методом не виробляються.

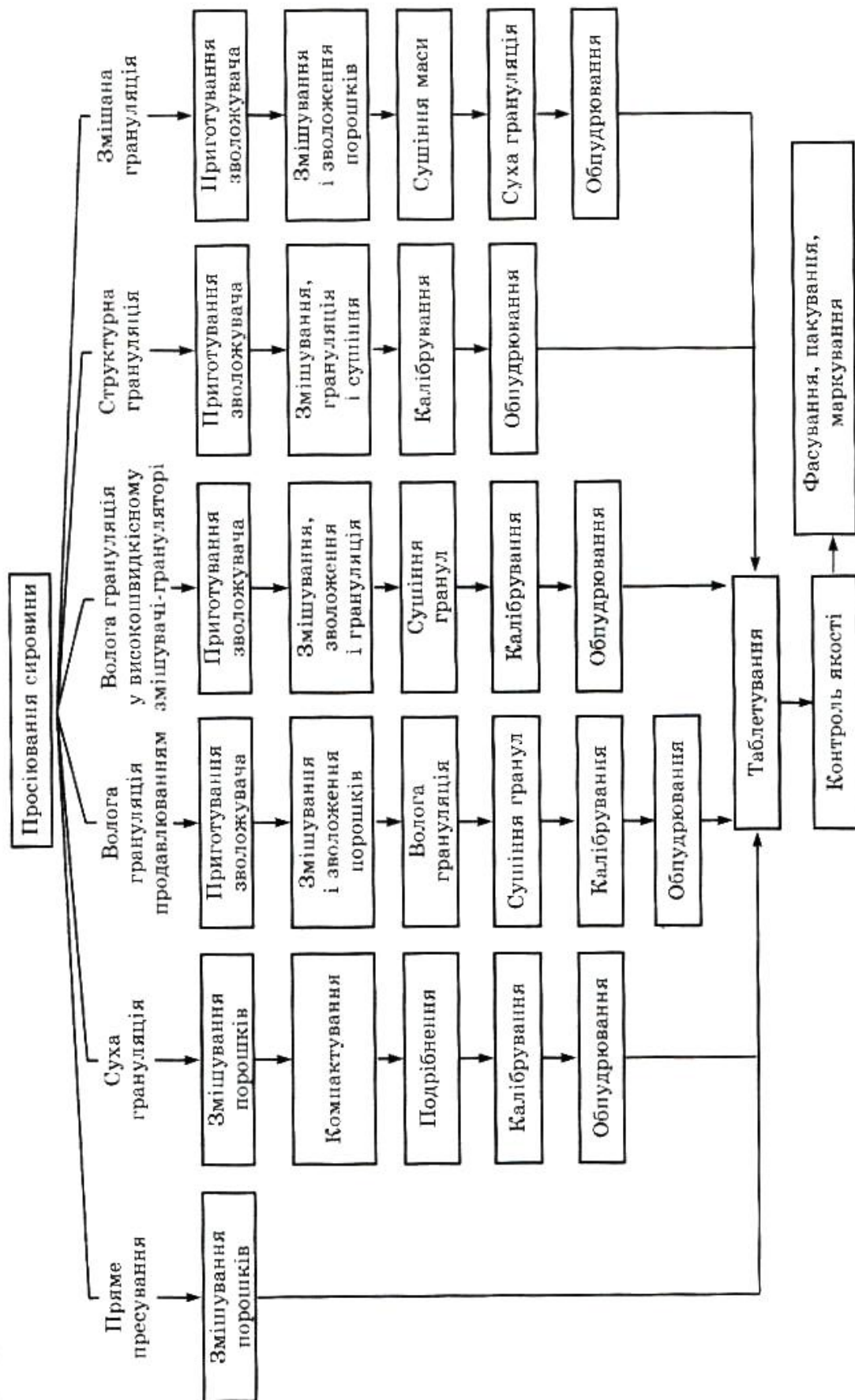


Рис. 5.7. Схема технологічного процесу виробництва таблеток [джерело: 5]

### ***Вихідні речовини у виробництві твердих лікарських форм.***

Властивості вихідних лікарських речовин у великій мірі визначають раціональний спосіб одержання лікарської форми. Для одержання таблеток та гранул застосовують порошкоподібні частинки розміром приблизно 0,2 мм. Гранули також можуть слугувати вихідною сировиною для таблеток (розмір таких гранул від 0,2 до 3 мм).

Зазвичай для виробництва таблеток використовують порошкоподібні (частинки до 0,2 мм) або гранульовані (0,2-0,3 мм) субстанції, які характеризуються певними фізичними, хімічними, технологічними та структурно-механічними властивостями (рис. 5.8).

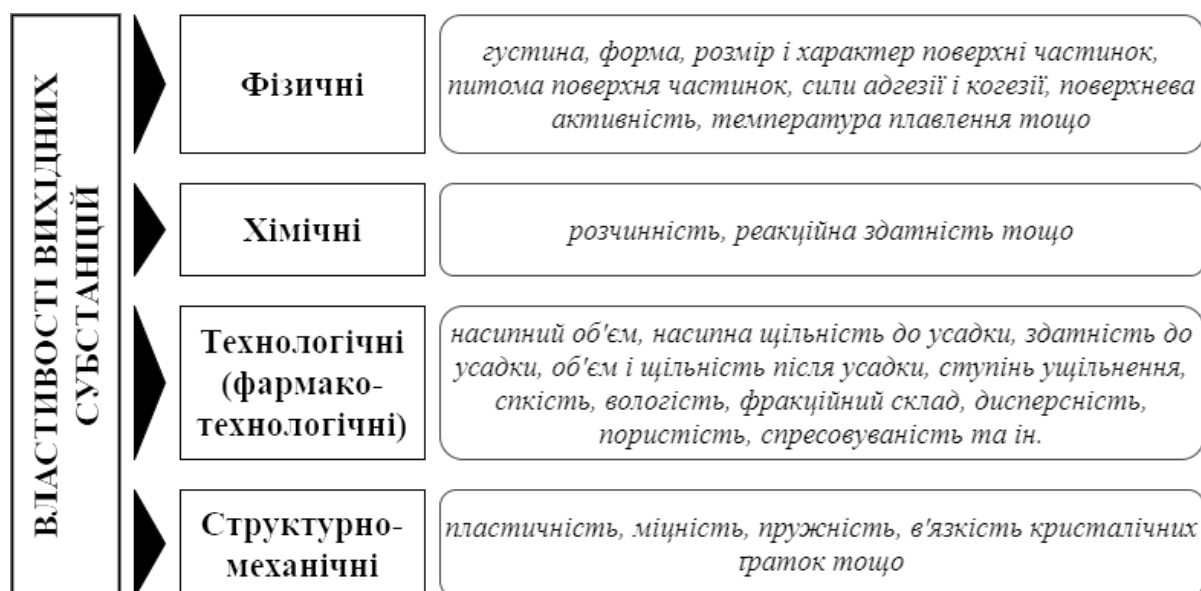


Рис. 5.8. Властивості вихідних субстанцій для виробництва таблеток [джерело: власна розробка]

Гідролітичне руйнування діючих речовин та окисно-відновні процеси у таблетках можуть бути попереджені завдяки застосуванню спеціальних технологічних прийомів або допоміжних речовин, а саме:

1. Нанесення захисного покриття;
2. Роздільне гранулювання;
3. Покриття гранул оболонками;
4. Розробка багатошарових таблеток;
5. Застосування клатратоутворювачів;
6. Введення допоміжних речовин-стабілізаторів тощо.

Порошкоподібні субстанції представлені кристалічними і (рідше) аморфними структурами. Більшість має несиметричні (анізодіаметричні) частинки: гольчасті, пластинчасті тощо. Деякі сполуки мають симетричні (ізодіаметричні) частинки: кулясті чи багатогранні. Форма і розмір частинок залежать від структури кристалів та умов їх росту. Звичайно порошки, що мають кубічні кристали (натрію хлорид, калію бромід), добре пресуються в таблетки без грануляції та допоміжних речовин (прямим пресуванням). Порошки, що мають частинки у вигляді паличок, є дрібнодисперсними, добре ущільнюються і мають достатню пористість. У той час, як порошки з рівноосьовими (близькими до ізодіаметричних) частинками, грубодисперсні та мають незначний ступінь ущільнення та малу пористість. Від поверхні частинок залежать такі показники як зчеплення та плинність.

Фізичні властивості порошкових субстанцій визначаються їх питомою поверхнею та дійсною щільністю. Важливими є показники змочуваності (здатність взаємодіяти з рідинами), гігроскопічності (здатність вбирати водяну пару з повітря), вміст кристалізаційної води та електричні властивості.

У свою чергу, технологічні властивості залежать від фізико-хімічних. *Фракційний склад* (відсотковий розподіл частинок за розмірами) впливає на ступінь сипкості порошку, від якої залежить стабільність та точність дозування, зовнішній вигляд, розпадання, міцність таблеток.

*Сипкість (плинність, текучість)* – здатність порошку висипатися з лійки або «стікати» під дією сили власної ваги. Матеріал, що має погану сипкість, може під час технологічного процесу прилипати до стінок обладнання. Це впливає на масу готової лікарської форми та також на щільність у випадку таблеток. Сипкість зумовлюється дисперсністю речовини, формою частинок, вологістю, гранулометричним складом тощо. Маса з малим розміром частинок (менше за 0,2 мм) погано дозуються і потребують попереднього гранулювання (грануляції).

Важливим фармако-технологічним фактором у виробництві твердих ЛФ є *допоміжні речовини*. Вони переважно призначені для надання необхідних

технологічних властивостей і повинні бути індиферентними, не мати негативного впливу на організм пацієнта та якість ЛЗ.

Оптимальний склад і технологія виробництва лікарських засобів визначаються технологічними та фізико-хімічними властивостями їх складових (рис. 5.9). У твердих лікарських формах використовують такі групи допоміжних речовин, як наповнювачі (розріджувачі), розпушувачі, зв'язувальні речовини та розчинники, антифрикційні речовини, плівкоутворювачі, пластифікатори, пролонгатори, коригенти смаку, запаху, кольору.



Рис. 5.9. Допоміжні речовини у виробництві ТЛФ [джерело: власна розробка]

Додавання допоміжних речовин сприяє точності дозування, регулює механічну міцність, розпадання та стабільність у процесі зберігання.

Вміст деяких речовин у складі таблеток нормується:

1. Твін-80 – не більше 1 %;
2. Натрій лаурилсульфат – рекомендується 1-3 %;
3. Тальк – не більше 3 %;

4. Аеросил (кремнію діоксид колоїдний) – не більше 10 %;
5. Кислота стеаринова – не більше 1%
6. Кальцій стеарат – не більше 1 %;
7. Магній стеарат – не більше 1 %;
8. Ацетон – не більше 5000 ppm;
9. Етанол – не більше 5000 ppm
10. Хлороформ – не більше 60 ppm.

*Наповнювачі* використовують для одержання певної маси ТЛФ, а також для регулювання таких технологічних показників, як міцність та здатність розпадатися. У якості наповнювачів використовують лактозу, глюкозу, цукор, природній та модифікований крохмаль, похідні целюлози тощо. Не рекомендується використовувати у якості наповнювача для таблеток лактозу без крохмалю, яка суттєво знижує здатність таблеток розпадатися.

*Зв'язувальні речовини (склеювачі)* забезпечують взаємне зчеплення окремих частинок таблеткової маси й міцність гранул або таблеток, визначають їх технологічні властивості (поведінку при пресуванні) та властивості готової таблетки. Зв'язувачі заповнюють простір між частинками, збільшують їх контактну поверхню й когезійну здатність, запобігають розшаруванню. Як зв'язувачі при вологій, структурній та змішаній грануляції використовують воду очищену, клейстер крохмальний та цукровий сироп, розчини КМЦ, желатин тощо. Для гранулювання гігроскопічних речовин, особливо екстрактів з ЛРС, у якості зволожувача використовують спирт етиловий. При виготовленні таблеток методом прямого пресування, а також у процесі сухої грануляції використовуються сухі зв'язувальні речовини: крохмаль преджелатинізований, макрогол 600, лактоза безводна (для прямого пресування) та ін. Рекомендується вводити не більше 5% зв'язувальних речовин при вологій, структурній, змішаній грануляції та від 5 до 15% при прямому пресуванні і сухій грануляції.

*Розпушувачі* забезпечують механічне руйнування (розпадання) таблетки або гранули у шлунку або кишечнику при контакті з травними соками. Зазвичай

їх вводять для пришвидшення (покращення) вивільнення активних речовин. Розпушувачі розділяють на набухаючі, газоутворюючі та речовини, що поліпшують змочуваність і водопроникність.

*Набухаючі розпушувачі* (крохмаль, пектин, желатин, агар-агар, метилцелюлоза, NaКМЦ тощо) абсорбують воду та «розривають» таблетку за рахунок набрякання.

*Газоутворюючі* руйнують таблетку за рахунок газоутворення (суміш натрію гідрокарбонату з лимонною або винною кислотою та подібні). В основному використовуються при одержанні «шипучих» таблеток або гранул. Газоутворення забезпечується взаємодією допоміжних речовин під дією води або травних соків.

*Речовини, що поліпшують змочуваність і водопроникність*, зазвичай застосовують у долях відсотку у комбінації з крохмалем (спени, натрію лаурилсульфат, твін-80).

*Антифрикційні речовини*, до яких відносять ковзні (гліданти), змащувальні, речовини змішаного типу, запобігають налипанню таблеткової маси на стінки пуансонів та матриць, злипанню частинок одна з одною, полегшують виштовхування таблеток із матриці.

Великою групою допоміжних речовин у виробництві твердих ЛФ є *коригувальні речовини*. У ряді випадків лікарські речовини мають неприємний смак або запах, що знижує прихильність пацієнта до лікування та може навіть унеможливити приймання ліків. Коригенти смаку, кольору, запаху призначені для приглушення або маскування неприємних органолептичних властивостей. Вони можуть бути як природними, так і синтетичними.

**Оболонки таблеток та гранул** виконують ряд функцій та забезпечують якість і споживчі характеристики лікарської форми (рис. 5.10).

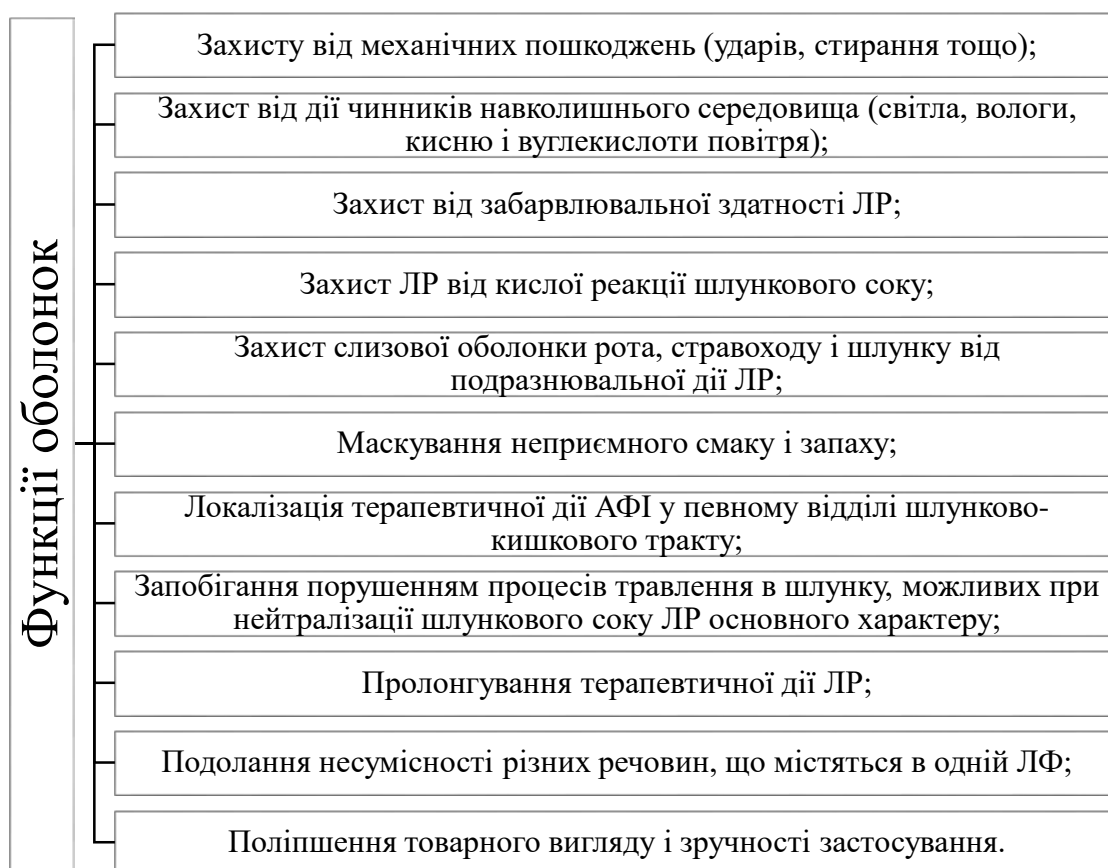


Рис. 5.10. Функції оболонки [джерело: власна розробка]

На гранули оболонки зазвичай наносять у вигляді розчину або суспензії в умовах, в яких відбувається випаровування середовища.

На таблетки покриття наносять декількома способами. У залежності від складу та способу нанесення (рис. 5.11) розрізняють дражовані, плівкові та пресовані (сухі) покриття таблеток.

**Дражоване покриття** відоме з початку ХХ ст. та призначене для захисту таблеток від дії зовнішніх чинників, маскування неприємного смаку і запаху ЛР, поліпшення зовнішнього вигляду таблеток. Іноді дражовані покриття містять речовини, що захищають таблетки від дії шлункового соку. Оболонки наносять у дражувальних котлах (або обдукторах) суспензійним методом дражування, який забезпечує стабільність при зберіганні і приємний товарний вигляд таблеткам, дозволяє автоматизувати і механізувати процес.

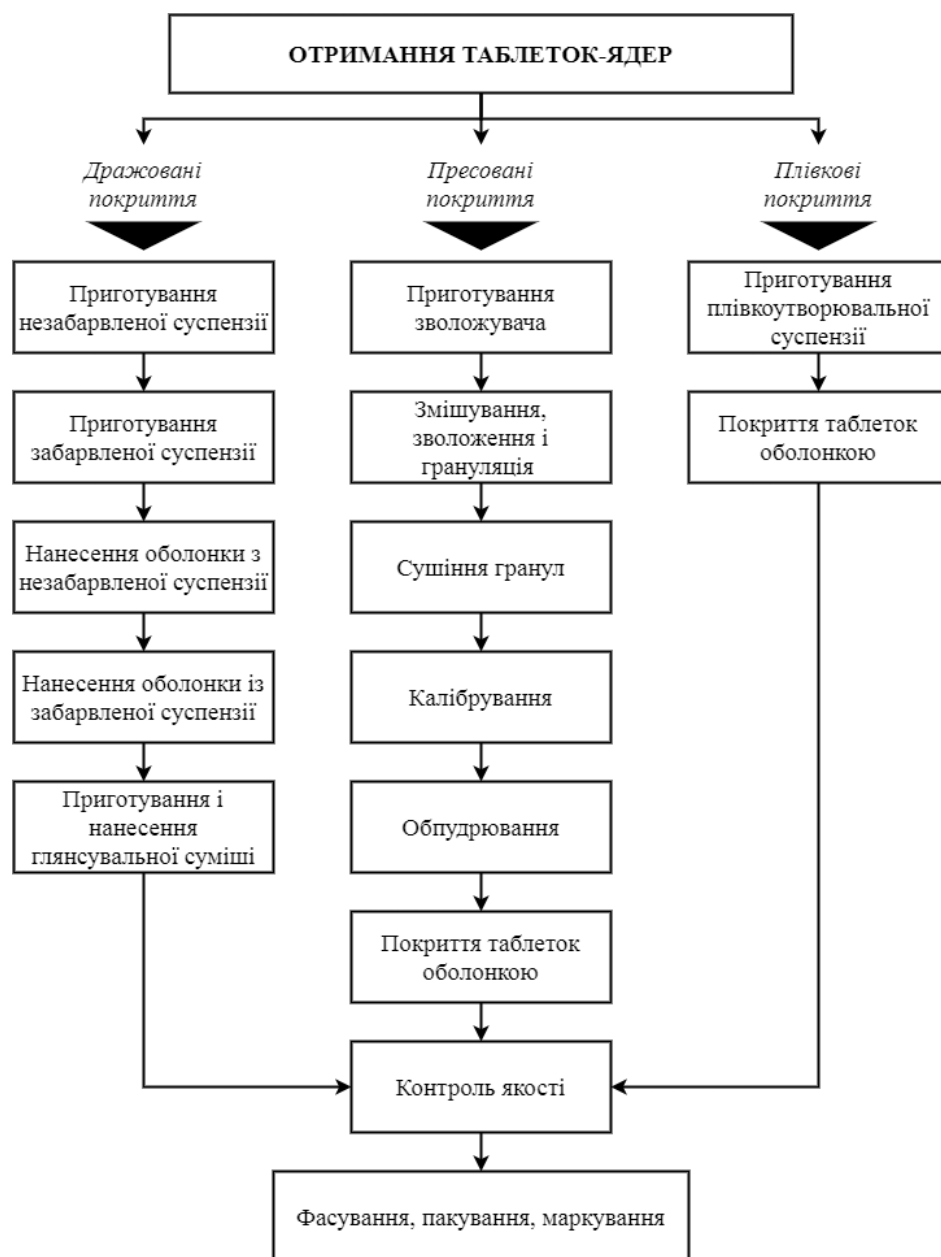


Рис. 5.11. Схема технологічного процесу нанесення різних видів покриття на таблетки [джерело: 5]

**Пресовані (напресовані) оболонки** – це «сухі» покриття, які наносять на таблетки пресуванням на спеціальних таблеткових машинах типу «Драйкота» або РТМ-24 Д (МЗТО). Перевагою цього методу є відмова від розчинників, що дозволяє використовувати метод для гігроскопічних і чутливих до вологи таблеток, у тому числі антибіотиків. Також діючі речовини можуть бути введені як у ядро, так і у оболонку, що дозволяє поєднувати в одній таблетці несумісні

речовини та досягати пролонгації дії. У той же час, напресування оболонки має істотні вади: значні витрати матеріалів для покриття; збільшення маси і розміру таблеток; нерівномірність оболонки за товщиною; порушення центрування ядра; значна пористість покриття. Метод поширення не набув.

**Плівкове покриття** – тонка (0,05-0,2 мм) оболонка, що утворюється на таблетці після висихання нанесеного на її поверхню розчину плівкоутворювальної речовини. Таке покриття є найбільш популярним і широко розповсюдженим методом покриття твердих пероральних лікарських форм.

На сьогодні плівкові покриття класифікують за призначенням та розчинністю.

У залежності від розчинності, плівкові покриття розділяють на чотири групи (рис. 5.12).

ПЛІВКОВІ ПОКРИТТЯ			
Розчинні у воді та шлунковому соці	Розчинні у шлунковому соці	Ентеросолюбильні (розчинні у кишкових рідинах)	Нерозчинні
Захист від факторів зовнішнього середовища, коригування смаку, запаху, кольору та ін.	Захист слизової шлунка від подразнюючої дії АФІ	Захист слизової шлунка від подразнюючої дії АФІ, захист АФІ від дії шлункового соку, коригування місця вивільнення	Захист ЛФ від механічного пошкодження та впливу середовища; коригування смаку, запаху; пролонгування терапевтичної дії.
20-30% розчини ПЕГ і ПВП в 50-90% етанолі або ізопропіловому спирті; метилцелюлоза, На-КМЦ, оптимізовані системи "Опадрай", "Адвантіа Прайм", "Сеніфільм 752"	бензиламіно- і діетиламінобензилцелюлоза; n-амінобензоати; сахароза, глюкоза, фруктоза; манітол; вінілпіридин; зеїн, желатин, кополімери аліфатичних естерів акрилової й метаакрилової кислоти ("Ойдрагіт Е")	природні речовини (шелак, віск карнаубський, казеїн, кератин, парафін, спермацет, спирт цетиловий); синтетичні сполуки (кислота стеаринова, бутилстеарат, фталат декстрину, ГПМК, АФЦ, МФЦ, моносукцинати ацетилцелюлози), "Ойдрагіт L", "Ойдрагіт S" та ін.	етилцелюлоза; монолаурат поліктилсорбіту; ПАР; кополімери естерів кислот акрилової та метакрилової ("Ойдрагіт RL", "Ойдрагіт RS"); "Ойдрагіт NE"

Рис.5.12. Типи плівкових покриттів [джерело: власна розробка]

За призначенням плівкові покриття сьогодні розділяють на функціональні та так звані «нефункціональні» покриття. «Нефункціональні» плівкові покриття грають ключову роль у підвищенні схильності пацієнтів до лікування і забезпечують зовнішній вигляд та органолептичні властивості таблеток (смак, колір, запах). Також за допомогою нанесення плівкових покриттів полегшується приймання таблеток пацієнтами, що страждають на порушення ковтання або

дисфагію. Такі покриття зазвичай містять спеціальні ковзні речовини. Для жувальних таблеток застосування таких покриттів, нажаль, пов'язане з певними технологічними труднощами, але можливе, наприклад, шляхом нанесення такого покриття на окремі гранули (кристали) АФІ.

У нефункціональних покриттях часто використовують такі речовини, як гідроксипропілметилцеллюлоза, гідроксипропілцеллюлоза, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, поліетиленгліколь (високомолекулярний).

Функціональні плівкові покриття переважно використовуються для зміни властивостей: покращення стабільності, модифікація схеми вивільнення тощо. Важливим є захист від вологи лікарського засобу, особливо після розкриття упаковки. Якщо покриття лікарської форми містить вологозахищуючий полімер, збільшується стабільність препарату, у тому числі знижується можливість небажаної взаємодії між компонентами комбінованого лікарського засобу. Також у складі покриттів може використовуватись світлозахисний компонент, що підходить для захисту чутливих до впливу світла сполук.

Найбільш відомим аспектом використання плівкових покриттів є модифікація вивільнення лікарської речовини. Препарати з відстроченим вивільненням, наприклад, енттеросолюбільні, вкривають плівковими покриттями, не розчинними у шлунковому соці, але розчинними у кишкових рідинах. Часто це рН-чутливі покриття, які створюють фізичний бар'єр. Також ці покриття можуть попереджати подразнюючу дію препарату на слизову шлунку. Сьогодні такі покриття можуть складатись з декількох шарів, що виявляють чутливість до різних діапазонів рН, - це сприяє цілеспрямованому вивільненню певної речовини (частини речовини) у визначеному відділі ШКТ.

Комбінація двох типів покриттів використовується як для покриття усієї таблетки, так і шляхом поєднання у одній лікарській формі гранул та інших наповнювачів (міні-таблеток тощо), вкритих різними типами покриттів.

### *Новітні технології у виробництві твердих лікарських форм*

На сьогодні активно досліджується можливість виготовляти таблетовані лікарські форми за допомогою методу 3D-друку. У перспективі цей метод дозволить персоналізувати лікарську форми та розробити лікарські форми з контрольованим вивільненням, націленим на різні ділянки ШКТ. На сьогодні відомі такі методи виготовлення таблеток методом 3D – друку, як моделювання методом наплавлення, селективне лазерне спікання, напівтверда екструзія, використання зв'язуючої речовини та стереолітографія. Вони дозволяють отримувати ЛЗ різної структури з різним профілем вивільнення (рис. 5.13)

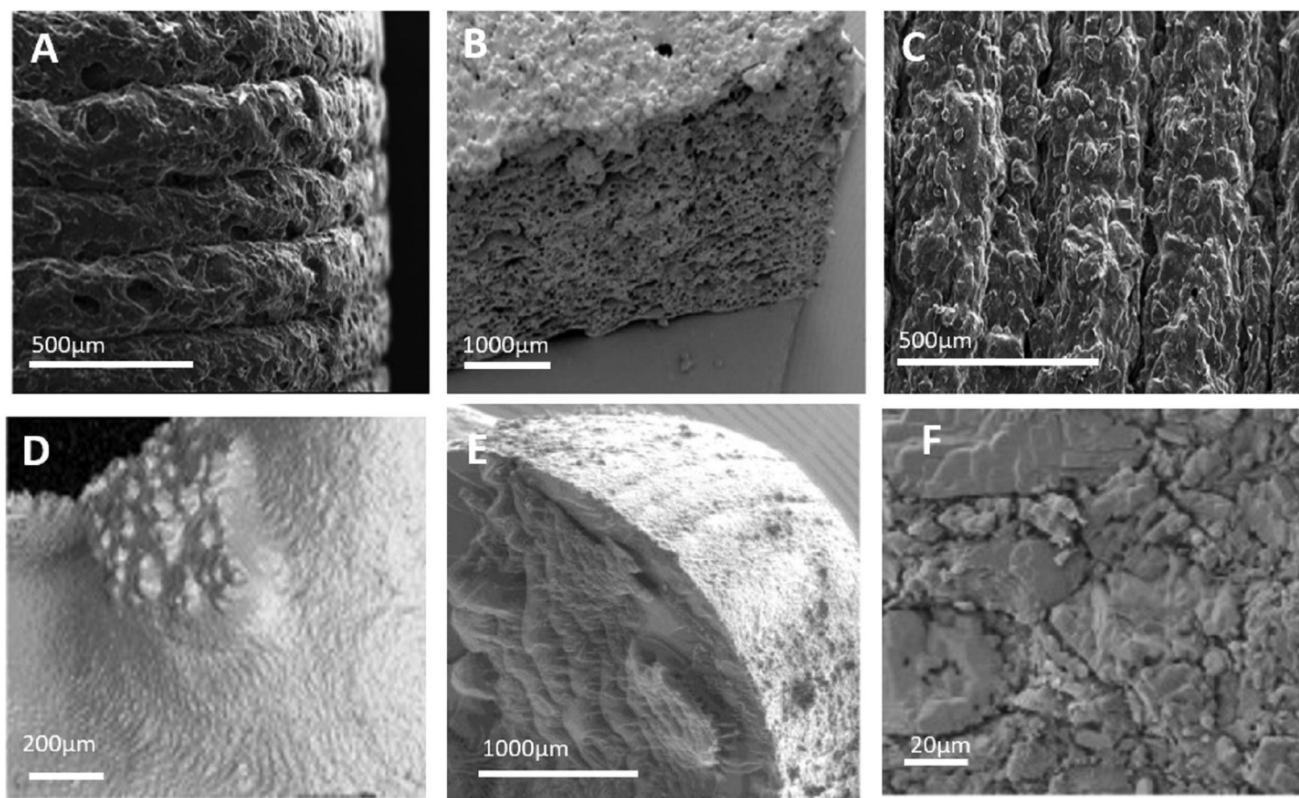


Рис. 5.13. Поперечні зрізи твердих лікарських форм, що виготовлені за допомогою різних методів 3D-друку: А – моделювання методом наплавлення; В – селективне лазерне спікання; С – напівтверда екструзія; D – віскоструйне очищення (Wax Jetting); E – стереолітографія; F – таблетка, виготовлена за традиційними технологіями [джерело: 11]]

Використання 3D-друку (адитивного друку) дає можливість виготовляти тверді лікарські форми різних геометричних форм, у тому числі таких, виготовлення яких не є можливим за допомогою традиційних технологій. Варіювання не тільки структури, але й форми таблетки може змінювати вивільнення діючих речовин з таблетки.

Також активно розробляються допоміжні матеріали, що використовуються у виробництві твердих лікарських форм, зокрема, у 3D-друку. Використовуються полімери на основі целюлози, полівініловий спирт, Eudragit, полівінілпіролідон, карбопол, поліетиленгліколь та інші.

Значного розвитку набули розробки з покриття твердих лікарських форм плівковими оболонками. Був розроблений метод нанесення порошкових покриттів з використанням електростатичних зарядів. Результати досліджень свідчать, що він може бути альтернативою нанесення плівкових покриттів на водній основі та на основі органічних розчинників. Проводяться також дослідження з нанесення покриття за допомогою 3D-друку. У перспективі, це допоможе створювати персоналізовані лікарські форми з бажаним профілем вивільнення за допомогою нанесення різних за складом та товщиною покриттів. Ще одним сучасним методом нанесення покриттів є вакуумне покриття. Використання цього методу дозволяє збільшити ефективність процесу та зменшити енерговитрати.

Активно досліджуються лінії безперервного виробництва та неруйнуючі шлях контролю якості у процесі нанесення покриття, зокрема, з використанням ближнього ІЧ-випромінювання. Зростає цікавість до технології аналізу процесів.

Ще одним напрямком виробництва твердих лікарських форм, що стрімко розвивається і викликає значну зацікавленість фахівців, є виробництво міні-таблеток. *Міні-таблетки* представляють собою таблетки з діаметром не більше 3 мм. Їх використовують як наповнювач для капсул, для пресування таблеток, а також у геріатричній та педіатричній практиці, у тому числі для дітей до року.

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи:*

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>
2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
4. Про затвердження Правил 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>

### *Основна:*

5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. фтів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.
6. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Отапенко, О. С. Шпичак [та ін.]. – Вид. 2-ге, доопр. і доп. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.
7. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних.; за ред. О. І. Тихонова. – 5-те вид. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

### *Додаткова:*

8. Additive Manufacturing of Oral Tablets: Technologies, Materials and Printed Tablets [Електронний ресурс] / A. Abaci, C. Gedeon, A. Kuna, M. Guvendiren //

Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 13 (2). – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13020156>

9. Benefits and Prerequisites Associated with the Adoption of Oral 3D-Printed Medicines for Pediatric Patients: A Focus Group Study among Healthcare Professionals [Электронный ресурс] / M. Rautamo, K. Kvarnström, M. Sivén et al. // Pharmaceutics. – 2020. – № 12(3), 229. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/3/229/htm>

10. Chow S. C. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development / S. C. Chow // Wiley Interdiscip Rev Comput Stat. – 2014. - № 6(4). – P. 304-312. doi: 10.1002/wics.1310.

11. Controlling drug release with additive manufacturing-based solutions / S. K. Patel, M. Khoder, M. Peak, M. A. Alhnana // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2021. – Vol. 174. – P. 369-386. DOI 10.1016/j.addr.2021.04.020

12. Dublin C. H. 3D Printed Drugs Hold Great Potential for Personalized Medicine / C. H. Dubin // Drug development & Delivery March. – 2018. – Vol 18 № 2. – P. 50-55.

13. Evaluation of dissolution techniques for orally disintegrating mini-tablets [Электронный ресурс] / E.Hellberg, A. Westberg, P. Appelblad, S. Mattsson // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2021. – Vol. 61. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102191>

14. Gastric floating tablet improves the bioavailability and reduces the hypokalemia effect of gossypol in vivo / H. Liu, S. Wang, H. Shi et al. // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2021. – Vol. 29, Is. 4. – P. 305-314 DOI 10.1016/j.jsps.2021.03.001

15. Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation. Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm [Электронный ресурс]/ Ed. A.S. Narang, S.I.F. Badawy. – Academic Press, 2019. – 890 p. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128104606/handbook-of-pharmaceutical-wet-granulation?via=ihub=>

16. Mini-Tablet Drug Delivery System for Pediatric Dosage Form (PDF): A Review of Manufacturing Perspectives / B. A. Shah, A. S. Patel, B. J. Patelet al. // Int J Drug Dev & Res. – 2018. – № 10. – P. 47-52.
17. Shanmugam S. Granulation techniques and technologies: recent progresses / S. Shanmugam // Bioimpact. – 2015. – № 5 (1). – P. 55-63
18. Zaid A. N. A Comprehensive Review on Pharmaceutical Film Coating: Past, Present, and Future [Електронний ресурс] / A. N. Zaid // Drug Design, Development and Therapy. – 2020. – Vol. 14. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605601/>
19. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Кученко, Ю. С. Маслій ; за ред.. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

## **Тема 6. Біофармацевтичні аспекти виготовлення лікарських засобів із твердим дисперсним середовищем: капсули**

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

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** сформувати у фахівців фармацевтичної галузі системне уявлення про технологічні та біофармацевтичні аспекти виготовлення капсульованих препаратів, їх класифікацію, діючі та допоміжні речовини, що використовуються у виробництві капсул.

### **Контрольні питання**

1. Поняття про капсульовані лікарські засоби. Класифікація та особливості різних типів капсульованих препаратів.
2. Діючі та допоміжні речовини, що використовуються під час виробництва капсульованих препаратів.
3. Технологічний процес виробництва капсульних препаратів. Методи виробництва желатинових капсул.
4. Наповнення капсул. Методи інкапсулювання.

### **Інформаційний матеріал**

***Поняття про капсульовані лікарські засоби. Класифікація та особливості різних типів капсульованих препаратів***

Згідно з ДФУ 2.0, **капсули** – тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості, що зазвичай містять одну дозу діючої речовини та призначені для орального застосування.

Капсули класифікують (рис. 6.1) у залежності від типу оболонки (тверді та м'які), за локалізацією дії та за типом вивільнення.

ДФУ 2.0 розділяє капсули на капсули тверді, капсули м'які, капсули з модифікованим вивільненням, капсули кишковорозчинні та облатки.

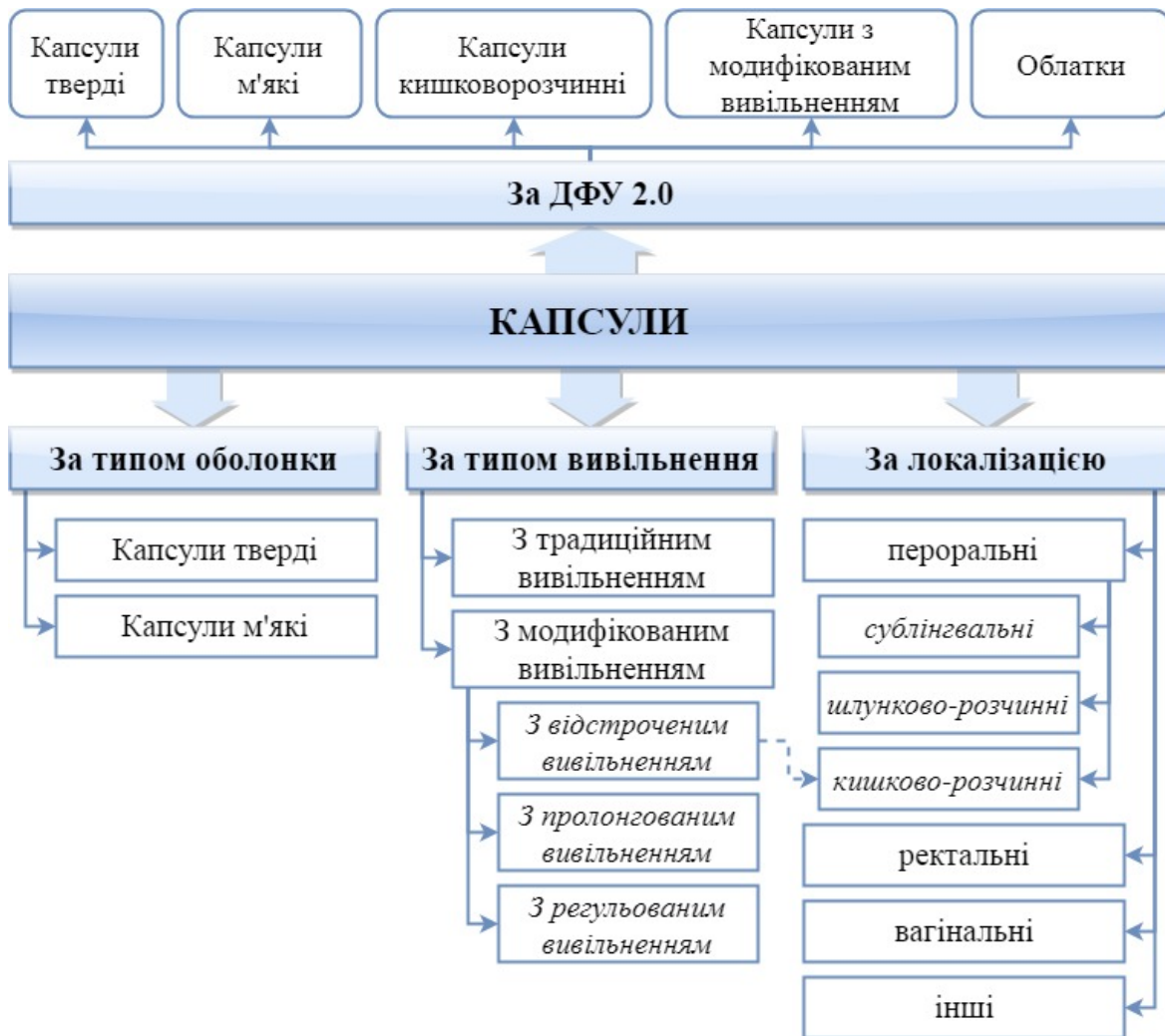


Рис. 6.1. Класифікація капсульованих лікарських форм [джерело: власна розробка]






Капсули складаються з діючих та допоміжних речовин, що вміщені у оболонку, яка виготовляється з желатину, але в останні роки на ринку з'явилося безліч альтернатив желатину. Переважна більшість капсул призначені для пероральної доставки АФІ; однак існують капсули для спеціальні застосування (такі як можна завантажувати в інгалятори для сухого порошку, додавати реагенти як частину діагностичного набору, основа для супозиторіїв з гліцерином).

Більшість капсул наповнені сухим порошком, однак, зараз виготовляють капсули, що містять неводні рідини та інші лікарські форми, такі як кульки, міні-таблетки і міні-капсули.







**Капсули м'які** – це такі капсули, що мають оболонку, яка складається з однієї частини і має різні форми. Капсули м'які звичайно мають більш товсту оболонку, ніж тверді капсули. Вони можуть бути розділені за формою (рис. 6.2). Найбільш частими у виробництві є такі форми, як сферичні (*round*), циліндричні (*oblong*), овальні (*oval*), подовжені (*tube*), тубатини (*tubs, twist-off*), а також капсули спеціальних форм, які широко використовуються у дитячій практиці.

### SOFT GEL ENCAPSULATION-STANDARD AND CUSTOM SHAPES






#### ROUNDS

				
Number: 28	40	50	90	110
Minimal: 22.0 - 30.0	32.0 - 41.0	30.0 - 50.0	70.0 - 80.0	75.0 - 100.0
CC's: 1.355 - 1.848	1.971 - 2.526	1.860 - 3.080	4.312 - 4.928	4.650 - 6.160







#### OVALS

					
Number: 10	12	16	20	40	60
Minimal: 7.5 - 10.0	8.3 - 12.0	12.4 - 16.0	17.0 - 20.0	30.0 - 40.0	41.0 - 60.0
CC's: 0.462 - 0.616	0.511 - 0.739	0.764 - 0.986	1.047 - 1.232	1.848 - 2.464	2.526 - 3.696






#### TUBES

				
Number: 5	6	8	17 1/2	30
Minimal: 2.5 - 5.0	5.0 - 6.0	6.0 - 8.0	15.0 - 17.0	27.0 - 32.0
CC's: 0.154 - 0.308	0.308 - 0.370	0.370 - 0.493	0.924 - 1.047	1.668 - 1.971

#### OBLONGS

					
Number: 3	4	5	6	8	11
Minimal: 2.3 - 3.0	3.0 - 4.0	4.0 - 5.0	5.0 - 6.0	6.5 - 8.0	8.5 - 11.0
CC's: 0.142 - 0.185	0.185 - 0.246	0.246 - 0.308	0.308 - 0.370	0.400 - 0.493	0.524 - 0.678

#### TWIST OFFS

				
Number: 6	14	16	20	22
Minimal: 5.0 - 6.0	12.5 - 14.0	14.0 - 16.0	16.0 - 20.0	18.0 - 22.0
CC's: 0.308 - 0.370	0.770 - 0.862	0.862 - 0.986	0.986 - 1.232	1.109 - 1.355

These And Other  
Custom Shapes  
Available  
Upon Request



Evergreen



Fish



Star



Heart



Bear

Рис. 6.2. Типи м'яких капсул [джерело: 12]

У залежності від технології виробництва, м'які капсули можуть бути зі швом або без нього. Безшовні м'які капсули вміщують від 0,1 до 1,5 мл, зшивні – до 7,5 мл суміші.

**Тубатини** – це спеціальна лікарська форма у вигляді м'яких желатинових капсул з «подовженою шийкою». Форма широко використовується у педіатрії, ветеринарії, косметології, гінекології та ін. Для застосування лікарського засобу слід надкусити (якщо засіб призначений для внутрішнього вживання), надірвати або надрізати «шийку» капсули та висмоктати або вичавити вміст (рис. 6.3).



Рис. 6.3. Застосування тубатин [джерело: 3]

**Капсули тверді** (рис. 6.4) – це такі капсули, які мають оболонку, що складається з двох попередньо виготовлених частин циліндричної форми; один кінець кожної частини заокруглений і закритий, а інший кінець відкритий.

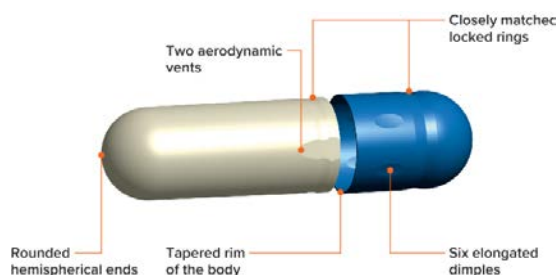


Рис. 6.4. Схема будови капсул твердих [джерело: 8]

**Капсули з модифікованим вивільненням** – це тверді або м'які капсули, які мають у складі вмісту або оболонки або в тому і другому одночасно спеціальні

допоміжні речовини, або виготовлені спеціальними методами, що призначені для зміни швидкості або місця вивільнення діючої речовини або речовин.

До капсул з модифікованим вивільненням належать капсули з пролонгованим і відстроченим вивільненням.

**Капсули кишковорозчинні (капсули гастрорезистентні)** – капсули з відстроченим вивільненням, які мають бути стійкими у шлунковому соку і вивільнювати діючу речовину або речовини у кишковому соку.

Вони можуть бути виготовлені шляхом заповнення капсул гранулами або частинками, вкритими кишковорозчинною оболонкою, або в певних випадках шляхом покриття твердих або м'яких капсул кишковорозчинною оболонкою (капсули кишковорозчинні).

Також до капсул з модифікованим вивільненням належать *спансула* і *медула*.

**Спансула** (рис. 6.5) – це тверда желатинова капсула для внутрішнього застосування, що містить суміш мікрокапсул (мікродраже) із жирною оболонкою, які мають неоднаковий час вивільнення лікарських речовин.



Рис. 6.5. Лікарський засіб Декседрин у формі спансули [джерело: 7]

**Медула** – тверда желатинова капсула, яка містить мікрокапсули з плівковою оболонкою.

Спансула і медула можуть містити декілька видів мікрокапсул з різною оболонкою і часом вивільнення ядра.

**Облатка** – лікарська форма із твердою оболонкою, що містить дозу однієї або більше діючих речовин. Оболонка облатки, приготована із прісного тіста, звичайно з рисового борошна, складається із двох попередньо виготовлених

циліндричних плоских частин. Перед застосуванням їх змочують у воді протягом декількох секунд, поміщають на язик і запивають водою.

Стаття ДФУ 2.0 «Капсули» стосується переважно лікарських засобів, призначених для орального застосування. Вимоги статті не є обов'язковими для капсул, призначених для застосування іншим способом – вагінальних, ректальних, оромукозних, внутрішньоматкових та інших типів капсул.

***Діючі та допоміжні речовини, що використовуються під час виробництва капсульованих препаратів.***

Капсула складається з оболонки (власне капсули) та вмісту. Вміст капсул може бути твердим, рідким або пастоподібним та складатися з однієї або більше діючих і допоміжних речовин, або без допоміжних речовин. Вміст капсули не має руйнувати оболонку.

Оболонка капсули виготовляється з желатину або інших речовин з додаванням гліцерину, сорбіту, ПАР, а також непрозорих наповнювачів, консервантів, підсолоджувачів, барвників та ін. Для одержання капсул застосовують плівкоутворювальні високомолекулярні сполуки, здатні продукувати еластичні плівки, що характеризуються певною міцністю: зеїн, парафін, жири і воскоподібні речовини, метилцелюлоза, етилцелюлоза, поліетилен, натрій альгінат та ін.

Желатин визнаний майже у всіх фармакопеях світу та є найпопулярнішим матеріалом, який використовується для виготовлення твердих оболонок капсул. Характерною властивістю желатину, на якій ґрунтується виробництво желатинових капсул, є здатність його розчинів застигати при охолодженні, створюючи твердий гель. Недолік желатину – це його неоднорідність. Він є системою різних фракцій, генетично зв'язаних одна з одною, які відрізняються ступенем складності. При підвищенні температури руйнуються водневі зв'язки у молекулі желатину та відбувається перехід з  $\alpha$ -золь-форми до  $\beta$ -гель-форми, який є взаємно зворотнім. Наявність спіральної  $\alpha$ -золь-форми (20-25°C)

зумовлює структурну в'язкість желатину та процес драглінення його розчинів, для  $\beta$ -гель-форми (35-40°C) характерні властивості ньютонівської рідини.

Для одержання стабільної оболонки до складу желатинової основи додають різні допоміжні речовини (рис. 6.6): пластифікатори, стабілізатори, консерванти, ароматизатори, барвники та пігменти.

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ				
Пластифікатори	Консерванти	Водопоглинальні агенти	Коригувальні речовини	Плівкоутворювачі
Поліпшення структурно-механічних властивостей, еластичності, міцності та зменшення крихкості оболонок	Забезпечення антимікробної стійкості	Запоїбгання поглинання вологи з оболонки капсули	Надання привабливого вигляду, запаху, смаку, збереження активних речовин	Модифікація міста та/або часу вивільнення активної речовини
гліцерин, сорбіт, ПЕО-400, поліетиленгліколь, поліпропілен, поліетиленсорбіт з оксіетиленом, гексантропол	суміш кислоти саліцилової з калій (натрій) метабісульфітом, кислота бензойна, натрію бензоат, ніпагін	поліпептиди, олігосахариди, похідні крохмалу та ін.	<b>ароматизатори:</b> ефірні олії, фруктові есенції, етилванілін; <b>підсолоджувачі:</b> цукровий сироп, глюкоза, сахароза та ін.; <b>барвники та пігменти:</b> еозин, еритрозин, індиго, хлорофіл та ін.;	ацетофталат целюлози, полівінілацетфталат, фталат декстрину, лактоза, маніт, сорбіт, полімери кислоти акрилової з вінілацетатом

Рис. 6.6. Допоміжні речовини, що застосовуються при виготовленні желатинових капсул [джерело: власна розробка]

*Пластифікатори* (0,3-1 % для твердих капсул, 20-40% для м'яких) вводять до складу желатинових капсул з метою поліпшення структурно-механічних властивостей і забезпечення відповідної еластичності, збільшення міцності і зменшення крихкості оболонок. У якості пластифікаторів найбільш популярними є гліцерин, сорбіт, ПЕО-400, поліетиленгліколь, поліпропілен, поліетиленсорбіт (3-15 %) з оксіетиленом (4-40%), гексантропол та ін. У деяких випадках желатинові капсули стають більш стійкими при частковій або повній заміні в складі оболонки гліцерину на сорбіт, ПЕО-400 або інші пластифікатори. Для подолання високої чутливості до вологи запропоновано заміну желатину у складі капсул на зеїн або інші плівкоутворювальні речовини, стійкі до вологи. Крім того, на капсули наноситься відповідне покриття.

У якості *консервантів*, що перешкоджають розмноження мікроорганізмів у сприятливому середовищі желатинової капсули, використовують суміш кислоти саліцилової (до 0,12%) з калій (натрій) метабісульфітом (до 0,2%), кислоту бензойну і натрій бензоат (0,05-0,1%), ніпагін (0,1-0,5%).

*Водопоглинальні агенти* запобігають можливості поглинання вологи з оболонки капсули гігроскопічними речовинами, які інкапсулюються до них. Для цього рекомендується використовувати поліпептиди, олігосахариди, похідні крохмалю та деякі інші речовини.

*Коригувальні* допоміжні речовини використовуються для надання капсулам привабливого товарного вигляду, збереження активних речовин від фотохімічних реакцій, надання приємного запаху та поліпшення смаку. У якості *ароматизаторів* частіше за все додають ефірні олії, фруктові есенції, етилванілін 0,1%. *Коригентами смаку* частіше за все є цукровий сироп, сахароза, глюкоза тощо, які надають капсулам солодкого смаку. Для забарвлення оболонок капсул використовують *барвники*, дозволені до медичного застосування: еозин, еритрозин, кислотний червоний 2С, тропеолін 00, індиго тин, індиго, забарвлені цукри та їх комбінації. Серед *пігментних барвників* використовують титан діоксид. Деякі виробники використовують природні барвники (кислоту кармінову, хлорофіл тощо) для створення прозорих і непрозорих натуральних відтінків.

Слід зауважити, що такі кольори капсул, як червоний, чорний, зелений, блакитний, оранжевий та коричневий найкраще підходять для захисту речовин від дії світла. При цьому колір є одним із надійних способів ідентифікації ліків та має деякий психологічний вплив на ефект лікарського засобу. Так, жовтий, оранжевий і лавандовий відтінки мають психостимулювальний ефект і тому підходять для антидепресантів.

Найпоширенішою альтернативою желатину є гіпромелоза в офіційній номенклатурі також відома як НРМС. НРМС – це ефір целюлози рослинного походження. Він має чудовий профіль безпеки, вважається загалом безпечним.

НРМС має менший вміст води, близько 4-7% порівняно з желатином, що знаходиться в діапазоні 13-16%. Це зменшує проблеми з крихкістю через втрату води, оскільки вода не пластифікує НРМС так сильно, як желатин. Іншим полімером, який використовується як гелеутворюючий агент для виготовлення капсул, є гелланова камедь, що представляє собою лінійний аніонний полісахарид. На основі рослинних матеріалів виробляються капсули *Plantcaps* на основі пуллулана, *Vcaps*, *Vcaps Plus* та *DRcaps* (модифіковане вивільнення) на основі гіпромеллози.

### ***Технологічний процес виробництва капсульних препаратів. Методи виробництва желатинових капсул.***

Виробництво капсульованих препаратів – складний технологічний процес, основою якого є процеси виробництва желатинових капсул, їх наповнення та контролю якості.

ДФУ 2.0 зазначає, що виробництво, пакування, зберігання та реалізація капсульованих препаратів мають здійснюватися таким чином, щоб забезпечити необхідну мікробіологічну чистоту.

У виробництві желатинової маси велика увага приділяється якості і технології приготування желатинової маси (рис. 6.7). У залежності від технології, виділяють два методи виготовлення капсул: із процесом набухання і без процесу набухання желатину.

Метод із процесом набухання желатину звичайно застосовується для одержання капсул методом пресування. Для одержання капсульної маси, желатин у реакторі заливають холодною водою з температурою 15-18°C для набухання протягом 1,5-2 годин. Після набухання желатин розплавляють у реакторі при температурі 45-75°C (залежно від концентрації) при працюючій мішалці. При перемішуванні додають консерванти, пластифікатори та інші допоміжні речовини. Після відключення мішалки й обігріву, масу залишають у реакторі на 1,5-2 години з підключенням вакууму для видалення за маси

бульбашок повітря, витримують при 45-60°C у термостаті вальній ємності для стабілізації протягом 2,5-3 годин, контролюють в'язкість.



Рис.6.7. Схема технологічного процесу отримання желатинових капсул [джерело: 2]

Для приготування желатинової маси без процесу набухання в закритий реактор, обладнаний водяною оболонкою, вносять розрахований об'єм води очищеної і нагрівають до 70-75°C. У нагрітій воді послідовно розчиняють консерванти, пластифікатори та інші допоміжні речовини, після чого завантажують желатин при включеній мішалці. Перемішують до повного розчинення. Далі процес ідентичний методу з процесом набухання. Процес капсулювання відбувається в умовах термостатування желатинової маси при сталій температурі 40-45°C.

*М'які желатинові капсули* можуть вироблятися крапельним методом та методами пресування.

*Крапельний метод* базується на явищі утворення желатинової краплі з одночасним введенням до неї лікарської речовини. Перевагами методу є повна автоматизація, висока продуктивність (28-100 тис. капс./год.), точність дозування лікарської речовини ( $\pm 3\%$ ), гігієнічність та економічність. Недоліками методу є розмір капсул та обмеженнями вмісту (густина і в'язкість вмісту мають бути наближеними до олії). Крапельний метод дуже зручний для капсулювання жиророзчинних вітамінів, розчинів нітрогліцерину, валідолу тощо. Капсули відрізняються відсутністю шва.

*Метод пресування* базується на одержанні желатинових стрічок, з яких штамнуються капсули. Для штампування капсул можуть використовуватися різні технології. Однією з найбільш перспективних є ротаційно-матрична технологія, основою якої є протилежно обертові барабани з матрицями. Машини такого типу відрізняються великою точністю дозування ( $\pm 1\%$ ) і продуктивністю. Форма капсули визначається конфігурацією матриці.

М'які желатинові капсули зазвичай наповнюються лікарською речовиною одночасно з формуванням оболонки капсул.

*Тверді желатинові капсули* призначені для дозування сипких порошкоподібних, гранульованих і мікрокапсульованих речовин. В останні роки з'явилися препарати у твердих желатинових капсулах з легкотекучими наповнювачами.

Тверді желатинові капсули, незалежно від їх розміру та особливостей будови, одержують *методом занурення*. Метод полягає в тому, що формування оболонок здійснюється за рахунок занурених охолоджених, змазаних олією рам зі штифтами у готову капсульну масу. Правильний розподіл желатинової плівки забезпечується точним регулюванням швидкості обертання рами, в'язкістю желатину і глибиною занурення. Порожні тверді капсули наповнюються лікарськими речовинами вручну або на спеціальних автоматах.

Промисловість випускає тверді капсули різних типів (рис. 6.8): Standart, Snap-Fit, Coni-Snap, Supro (Coni-SnapSupro), Licaps та ін., а також капсули для доклінічних та клінічних досліджень (DBcaps, PCaps та ін.).

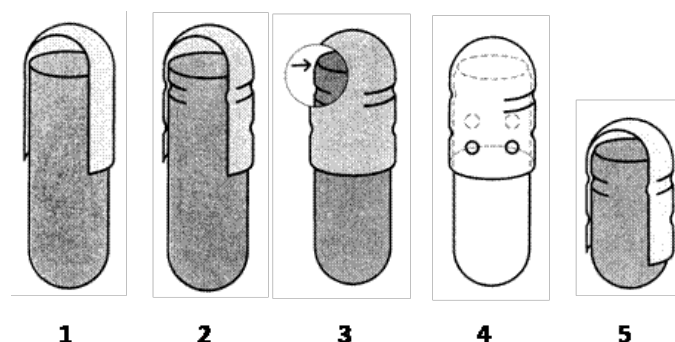


Рис. 6.8. Основні типи твердих желатинових капсул: 1 – Standard; 2 -Snap-Fit™; 3 – Coni-Snap™; 4 – Coni-Snap™ із додатковими ямочками; 5 – Coni-Snap Supro™ [джерело: 2]

Тверді капсули типів Standart, Snap-Fit та Coni-Snap випускають 8 розмірів від 000 до 5. Деякі підприємства випускають капсули 0el, тобто розмір 0 для капсул видовженої форми. Місткість таких капсул коливається від 0,13 мл (№ 5) до 1,37 мл (№ 000). Капсули типу Supro (Coni-Snap Supro) випускають п'яти типорозмірів, що позначаються літерами від А до Е.

Капсули *Coni-Snap Sprinkle* – це пацієнт-орієнтовані капсули на основі капсул типу *Coni-Snap* для потреб пацієнтів, які мають труднощі з проковтуванням. Вони відрізняються легкістю та безпекою відкриття капсули.



Рис. 6.9. Капсули Licaps [джерело: 11]

Капсули *Licaps*® (рис. 6.9) – це двосекційні тверді капсули, що призначені для рідких та напівтвердих речовин. Двосекційний корпус та

ковпачок, що герметично заварюється, утворює герметичну систему, непроникну для повітря, яку неможливо відкрити без суттєвих пошкоджень.

### ***Наповнення капсул. Методи інкапсулювання***

Найбільш відповідальною операцією у виробництві капсульованих препаратів є наповнення капсул. У загальному вигляді процес складається з підготовчої стадії (підготування робочого місця, виконання розрахунків та оформлення документації), підготовки наповнювача та капсул, власне наповнення капсул, пакування та оформлення та аналізу якості.

Методи наповнення (інкапсулювання) для м'яких та твердих капсул суттєво відрізняються. Наповнення (інкапсулювання) м'яких желатинових капсул відбувається за допомогою поршневих вакуумних автоматів, які відзначаються великою точністю дозування ( $\pm 2-3\%$ ) і високою продуктивністю. Наповнення м'яких желатинових капсул часто здійснюється одночасно з процесом виготовлення власне корпусу капсули. Наповнення твердих желатинових капсул здійснюється за допомогою автоматів різної будови.

Активні речовини для інкапсулювання у тверді желатинові капсули мають відповідати таким вимогам:

1. Вміст має вивільнятися з капсули, забезпечуючи високу біодоступність;
2. При використанні автоматичних наповнювальних машин, речовини повинні мати певні фізико-хімічні і технологічні властивості, такі як:

- a) Відповідний розмір і форму частинок;
- b) Однорідність розміру частинок;
- c) Гомогенність суміші багатокomпонентних складів;
- d) Відповідну сипкість (плинність);
- e) Вміст вологи;
- f) Здатність до компактного формування під тиском.

Для надання активним компонентам необхідних технологічних властивостей до них додають допоміжні речовини: ковзкі (аеросил, магнію стеарат, тальк), дезінтегранти, тиксотропи та ін.

Активні речовини зазвичай інкапсулюють у вигляді порошків або гранул розміром до 2 мм, мікрокапсул, пелет, таблеток, паст і рідин з високою в'язкістю (рис. 6.10). Загальна кількість порошку, яку вміщує капсула, дорівнює добутку насипної густини порошку на його кількість (дозування).



Рис. 6.10. Комбінації наповнювачів для твердих желатинових капсул [джерело: 9]

Незалежно від вмісту капсули та типу апаратури, що використовується, процес наповнення твердих желатинових капсул складається з декількох стадій (рис. 6.11).



Рис. 6.11. Стадії процесу наповнення твердих желатинових капсул [джерело: власна розробка]

Виділяють близько 8 методів наповнення твердих капсул (рис. 6.12).



Рис. 6.12. Методи наповнення твердих желатинових капсул [джерело: власна розробка]

### Список літератури

#### *Нормативно-законодавчі документи:*

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

#### *Основна*

2. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. фтів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.

#### *Додаткова:*

3. Bioamicus Dha Algal Oil Softgels [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bioamicus.com/bioamicus-dha-omega-3-essential-fatty-acid/>

4. Chow S. C. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development / S. C. Chow // Wiley Interdiscip Rev Comput Stat. – 2014. - № 6(4). – P. 304-312. doi: 10.1002/wics.1310.
5. Coni-Snap® Hard Gelatin Capsules [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.capsugel.com/consumer-health-nutrition-products/coni-snap-hard-gelatin-capsules>
6. DBcaps® Capsules - Double-Blind Clinical Trials [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.pharmaceuticalonline.com/doc/dbcaps-capsules-0002>
7. Dexedrine Spansule [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.drugs.com/mtm/dexedrine-spansule.html>
8. Empty Gelatin Capsules That Deliver Reliable and Outstanding Performance [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.capsugel.com/product-suites/empty-gelatin-capsules>
9. Hard Shell Capsule Filling Machines | Basicmedical Key [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://basicmedicalkey.com/hard-shell-capsule-filling-machines/>
10. Introducing Licaps® Fusion Technology. A new standard in drug delivery [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://roseoil-capsules.com/pdf/3733\\_LICAPS\\_FUSION\\_FOLDER\\_ppp.pdf](http://roseoil-capsules.com/pdf/3733_LICAPS_FUSION_FOLDER_ppp.pdf)
11. Licaps® Liquid-Filled Capsules [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.capsugel.com/consumer-health-nutrition-products/licaps-liquid-filled-capsules>
12. Paint & Liquid Encapsulation Research & Development [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://nelsonpaint.com/paint-and-liquid-encapsulation-research-development/>
13. Plantcaps® Capsules [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.capsugel.com/consumer-health-nutrition-products/plantcaps-capsules>
14. Vcaps® Capsules [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.capsugel.com/consumer-health-nutrition-products/vcaps-capsules>

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

## **Тема 7. Педіатричні ліки, характеристика, особливості виготовлення та дозування**

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** систематизувати та закріпити знання про біологічні особливості дитячого організму, специфічні вимоги до педіатричних лікарських форм, про допоміжні та діючі речовини у складі дитячих ліків, а також особливості дозування у дитячій практиці.

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

### **Питання для контролю знань**

1. Біологічні особливості дитячого організму та його реакції на введення ліків.
2. Специфічні вимоги до лікарських форм для новонароджених дітей.
3. Характер і властивості допоміжних речовин, які використовуються у складі ліків для дітей.
4. Особливості дозування ліків у дитячій практиці.

### **Інформаційний матеріал**

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

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

Взаємодія препарату з дитячим організмом відбувається на трьох рівнях:

1) фармакологічний (вивільнення речовини з лікарської форми);

2) фармакокінетичний (процеси всмоктування, розподілу та виведення ліків з організму);

3) фармакодинамічний (взаємодія препарату з рецепторами).

Фармакологічний ефект забезпечується взаємодією речовини ліків з різними структурами клітин. Характер первинної фармакологічної реакції визначається рядом чинників, обумовлених лікарською речовиною: фізико-хімічні властивості, хімічна структура, доза, спосіб застосування та ін.

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

Фармакокінетичні процеси включають у себе процеси, що відбуваються при всмоктуванні, розподілі, біотрансформації та виведенні речовин з організму. Наприклад, при прийнятті однакової дози на 1 кг маси тіла, у новонароджених дітей концентрація ампіциліну в крові у 2-3 рази вища, ніж у дітей шкільного віку, але у той самий час рибофлавін у новонароджених дітей всмоктується за 16 год., а в старших дітей – за 3-4 год.

На всмоктування (рис. 7.1) у шлунково-кишковому тракті впливають специфічні характеристики лікарського засобу, такі як фізико-хімічні властивості лікарського засобу, а також фізіологічні параметри (наприклад, рН шлунка, час проходження через кишечник, ферменти, що метаболізують лікарський засіб, та транспортери лікарського засобу) та фактори довкілля (наприклад, їжа, включаючи молоко, лікарська форма). Всі ці фактори можуть значно змінюватись в залежності від росту та розвитку та призводити до змін здатності всмоктування лікарських засобів у окремих пацієнтів дитячого віку.

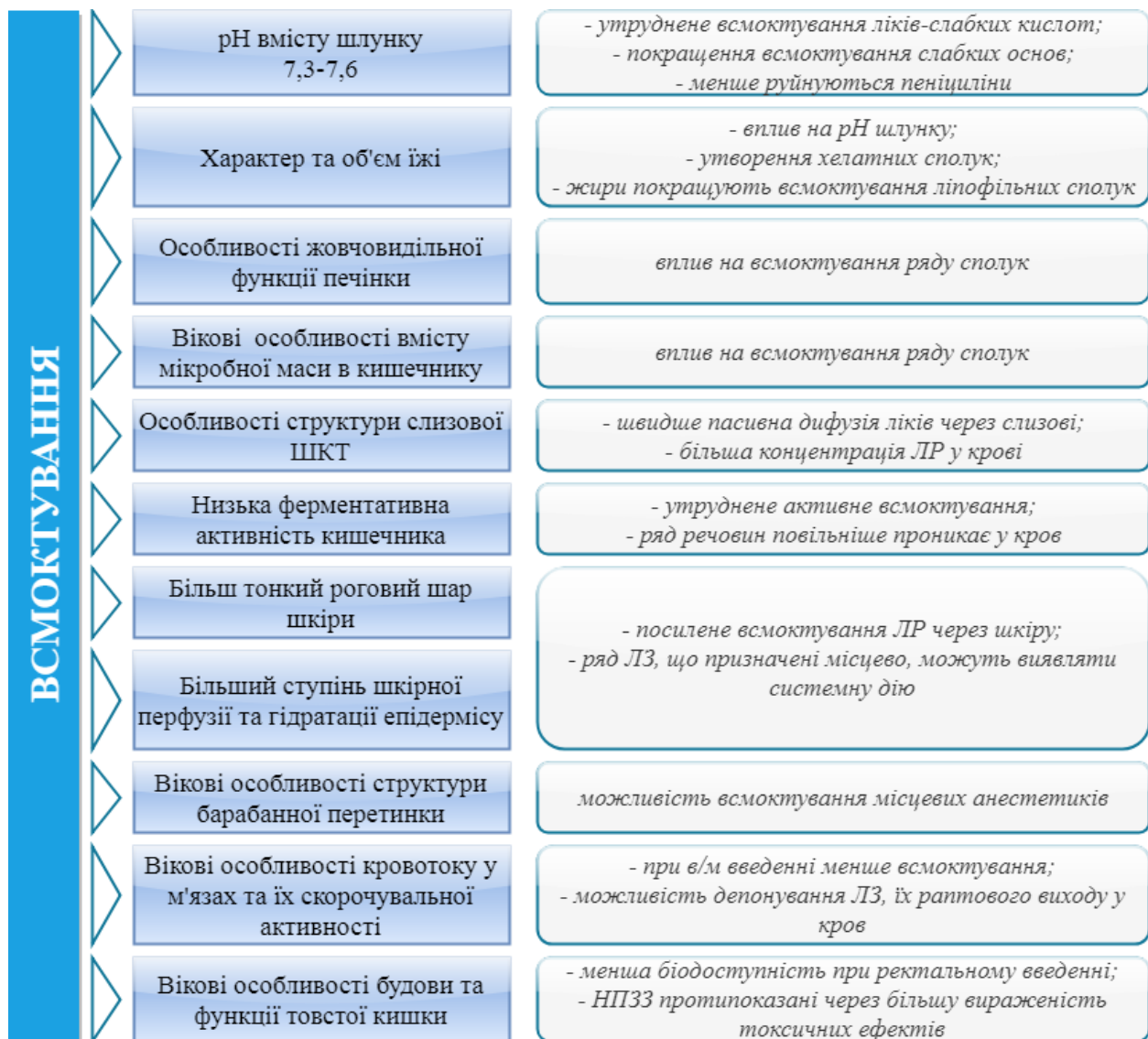


Рис. 7.1. Вікові особливості всмоктування ЛР [джерело: власна розробка]

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

Через особливості проникності шкіри, якщо на шкіру новонародженого та дорослого нанести лікарський препарат у однаковій дозі, розрахованій на поверхню тіла, то доза на 1 кг маси тіла новонародженого виявиться у 2-3 рази більша, ніж у дорослого (рис. 7.2). Наприклад, при нанесенні на шкіру недоношеного новонародженого (вік 1-20 днів) гелю з теофіліном, концентрація

теофіліну у сироватці крові у концентрації від 4 до 12 мг/л зберігалась більш ніж 72 години. Для ряду речовин можливі навіть системні токсичні ефекти (борна кислота).

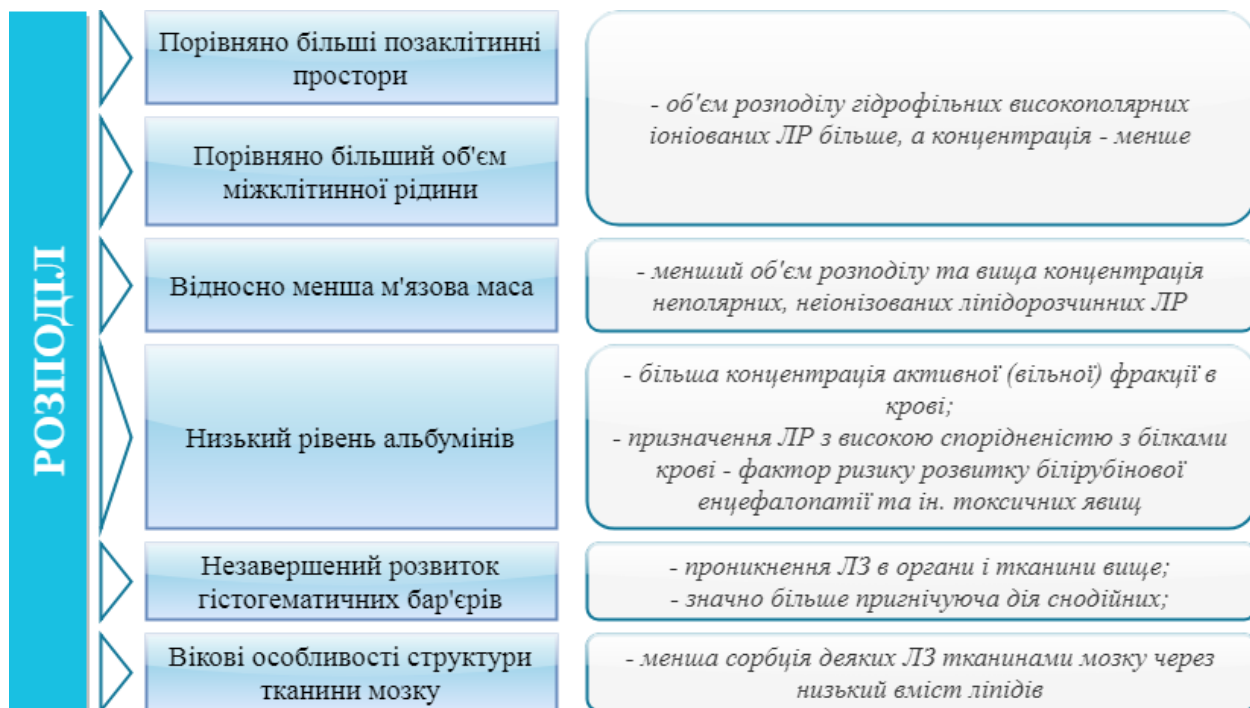


Рис. 7.2. Вікові особливості розподілу лікарських речовин у дитячому організмі [джерело: власна розробка]

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

**Біотрансформація** ліків у дітей (рис. 7.3) відбувається повільніше, ніж у дорослих, і змінюється в широких межах під впливом різних факторів: порушень гемодинаміки, мікроциркуляції, гіпоксії, харчування та ін. Вікові особливості біотрансформації змушують встановлювати особливі режими дозування ЛЗ, а для певних речовин унеможлиблюють використання у педіатричній практиці.



Рис. 7.3. Вікові особливості біотрансформації ЛР в дитячому організмі [джерело: власна розробка]

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

**Екскреція** (рис. 7.4) ліків нирками відіграє важливу роль в терапевтичному ефекті. Виведення ЛЗ нирками характеризується процесами фільтрації, секреції та реабсорбції. Чим менша дитина, тим гірше її організм порастається з навантаженням ЛР, хоча нирки дитини будь-якого віку пристосовані до підтримання гомеостазу в фізіологічних умовах.

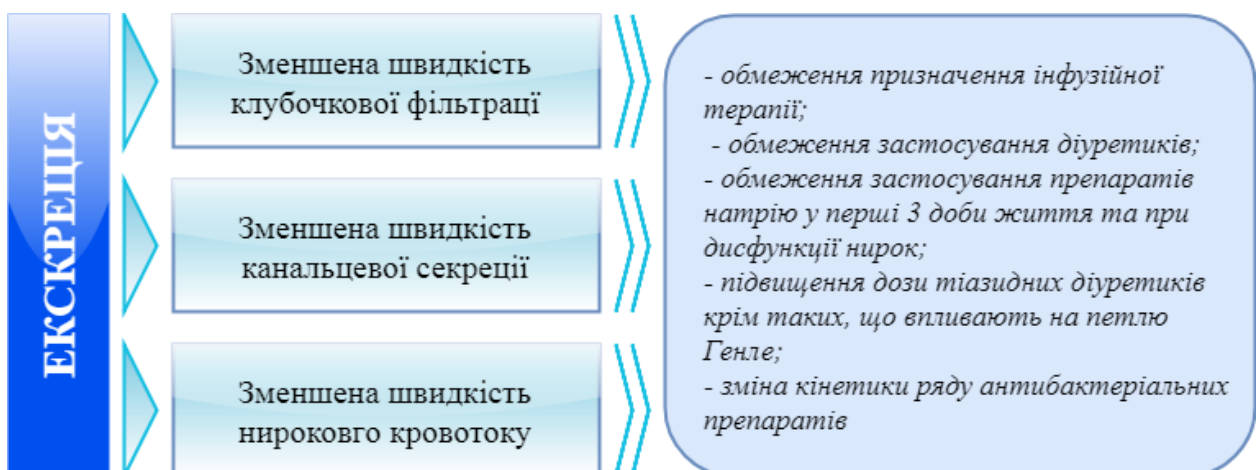


Рис. 7.4. Вікові особливості екскреції ліків у дитячому організмі [джерело: власна розробка]

### ***Специфічні вимоги до лікарських форм для новонароджених дітей***

Приготування, контроль якості, зберігання і використання ЛП для дітей в аптеках і ЛПУ здійснюється відповідно до вимог ДФУ, чинних наказів і інструкцій. Основними документами, що регламентують виготовлення ЛЗ для дітей є Настанова [«Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек» \(СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015\)](#) та Наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 [«Про затвердження Правил виробництва \(виготовлення\) лікарських засобів в умовах аптек»](#).

ЛП для новонароджених дітей виписуються з позначенням «Для немовлят» і вказуванням точного віку дитини та маси. При прийомі рецепта необхідно перевіряти дози отруйних, сильнодіючих речовин, а також сумісність прописаних інгредієнтів.

Усі ЛФ для дітей готують за загальними правилами приготування, але з дотриманням умов асептики. Обов'язкова умова для ЛФ для дітей до 1 року: стерильність (мікстури для зовнішнього та внутрішнього використання, олії) або асептичність виготовлення (мазі, супозиторії, порошки). Усі пероральні ліки до стерилізації пробують на смак. Принципова технологічна схема виготовлення дитячих лікарських форм наведена на рис. 7.5.

Підготовка персоналу, приміщень, устаткування, флаконів, допоміжних матеріалів і умови виготовлення лікарських форм для немовлят повинні відповідати всім вимогам, викладеним у наказах МОЗ України.

Ряд лікарських форм має певні особливості виготовлення. Розчини для внутрішнього застосування виготовляють масооб'ємним способом без додавання стабілізаторів чи консервантів. Для корекції смаку використовують фруктові сиропи та екстракти, лимонну кислоту. Розчини фільтрують, розливають у флакони з нейтрального скла, закупорюють гумовими пробками і металевими ковпачками під обкатку. Термолабільні речовини додають асептично, а розчини піддають бактеріальній фільтрації. Мікстури стерилізують при 120°C – 8 хвилин.



Рис. 7.5. Технологічна схема виготовлення дитячих лікарських форм [джерело: 1]

Не дозволяють фасування дитячих лікарських форм більше 100 мл за рецептами. Розчин 0,02% димедролу фасують не більше 10 мл. Розчини для зовнішнього застосування – аналогічно як і мікстури.

5 %, 10 % і 25 % розчини глюкози для внутрішнього застосування готують незалежно від концентрації без стабілізатора, без урахування вологості речовини, стерилізують при 120°C 8 хв.

Для рідких дитячих ЛФ для внутрішнього застосування в банках і флаконах із сиропами, суспензіями і розчинами передбачається укомплектування їх дозуючими ложечками, кришками з мірними стаканчиками чи крапельницями.

Розчини для ін'єкцій виготовляються для новонароджених дітей відповідно до вимог ДФУ, діючих наказів та інструкцій МОЗУ.

*Розчини для зовнішнього застосування*, що містять термолабільні речовини, готують на стерильній очищеній воді і розливають в асептичних умовах у стерильні флакони (розчини калію перманганату 5 %, коларголу 2 % і перекису водню 3 %). Терміни придатності розчинів калію перманганату і перекису водню – 15 діб, коларголу – 30 діб. Розчини термостабільних речовин (етакридину лактату 0,1 %, фурациліну 0,02 % на ізотонічному розчині натрію хлориду, натрію тетраборату 10 % на гліцерині) стерилізують в автоклаві при температурі 120°C 8 хв.

Розкриття і розлив розчинів у відділеннях ЛПУ повинні здійснюватися у стерильні флакони в асептичних умовах і використовуватися негайно. Зберігання розкритих флаконів із залишками питних розчинів і ЛФ для зовнішнього застосування категорично забороняється. Після розкриття розчини повинні бути використані протягом 2 діб за умови зберігання їх у холодильнику, про що фармацевт робить відмітку на етикетці.

*Порошки* готують за загальними правилами з наступною їх стерилізацією в повітряних стерилізаторах при  $t = 180^{\circ}\text{C}$  1 годину і зберігають 15 діб. Порошки для внутрішнього застосування готують в асептичних умовах відповідно до вимог ДФУ. Термолабільні речовини додають в асептичних умовах.

*Олійні розчини* готують на основі рослинних олій належної якості за загальними правилами, піддають стерилізації та відпускають у пакуванні не більше 30,0 г для одноразового використання. Стерилізують їх при температурі 180°C 30 хв. у флаконах для крові місткістю 50 мл, герметично закупорених гумовими пробками марки ИР-21 під обкатку. Використання пробок марки 25П (червоного кольору) не рекомендується. Зберігаються такі олії 30 діб (при кімнатній температурі).

При виготовленні *мазей* для дітей, якщо немає інших вказівок у рецепті, використовують стерильну очну основу. Наприклад, мазі з таніном 1 % і 5 % готують в асептичних умовах, розчиняючи танін у мінімальній кількості стерильної води і змішуючи зі стерильною основою.

Усі лікарські форми, що виготовляються для дітей, особливо для немовлят, піддаються повному хімічному контролю.

Готові ЛФ складають близько 30% від таких, що призначаються дітям до 1 року. Це, переважно, мазі, лініменти, ін'єкційні розчини. На сучасному фармацевтичному ринку лише невелика кількість лікарських засобів існує у спеціально розроблених для дітей лікарських формах. При розробці ЛФ для дітей враховують ряд аспектів, представлених на рис. 7.6.

### АСПЕКТИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ ДЛЯ ДІТЕЙ

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

Рис. 7.6. Основні аспекти розробки ЛФ для дітей [джерело: власна розробка]

### *Характер і властивості допоміжних речовин, які використовуються у складі ліків для дітей*

Лікарські препарати складаються з діючої речовини (АФІ, біологічно активні речовини) та комбінації допоміжних речовин. Вибір допоміжних речовин є одним з ключових елементів у розробці педіатричних ЛФ. Їх концентрації і характеристики можуть вплинути на функціональні властивості лікарського препарату або на можливість його виробництва, тому вибір необхідно здійснювати з урахуванням відповідної функції кожної допоміжної речовини.

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

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

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

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

У виробництві дитячих ЛФ доволі широко застосовуються коригенти смаку та запаху. Покращення смаку та запаху запобігає виникненню у дитини

негативного умовного рефлексу на прийом ліків, а також може сприяти лікувальному ефекту через вплив на емоційний стан пацієнта.

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

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

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

Найчастіше барвники додаються до фармацевтичних препаратів для внутрішнього застосування. Барвники повинні бути нешкідливими, біологічно неактивними, неканцерогеними, не взаємодіяти і не змінювати біологічної доступності діючих речовин, не мати неприємного смаку та запаху, розчинятися або рівномірно розпадатися у дисперсійному середовищі, витримувати стерилізацію, мати високу світловитривалість і фарбувальну здатність. Неприйнятними для педіатричної практики є азольні барвники. Найчастіше

використовувані барвники являють собою барвники, що збиваються, хінолони, трифенілметан і ксантини. Також використовуються каротиноїди, хлорофіл, індигокармін, руберозум (барвник на основі сахарози), куркумін, паприка, бетаїн, екстракт солоду (карамельний), рослинне вугілля.

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

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

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

Існують деякі особливості у підборі формотворчих речовин для окремих лікарських форм. Як розріджувачі у твердих ЛФ часто використовуються лактоза, крохмаль та мікрокристалічна целюлоза. У деяких випадках лактоза

викликає побічні дії, тому зараз як альтернативу використовують крохмаль, зневоднений гідрофосфат кальцію, еритрит та порошок целюлози. Вони мають подібні з лактозою властивості плинності і таблетки можуть розпадатися за менший час.

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

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

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

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

## **Особливості дозування ліків у дитячій практиці**

Дозування ліків у дитячій практиці здійснюється з урахуванням ряду факторів, представлених на рис. 7.7. Розуміння відмінностей у фізіології різних стадіях розвитку, допомагає у створенні режимів дозування.

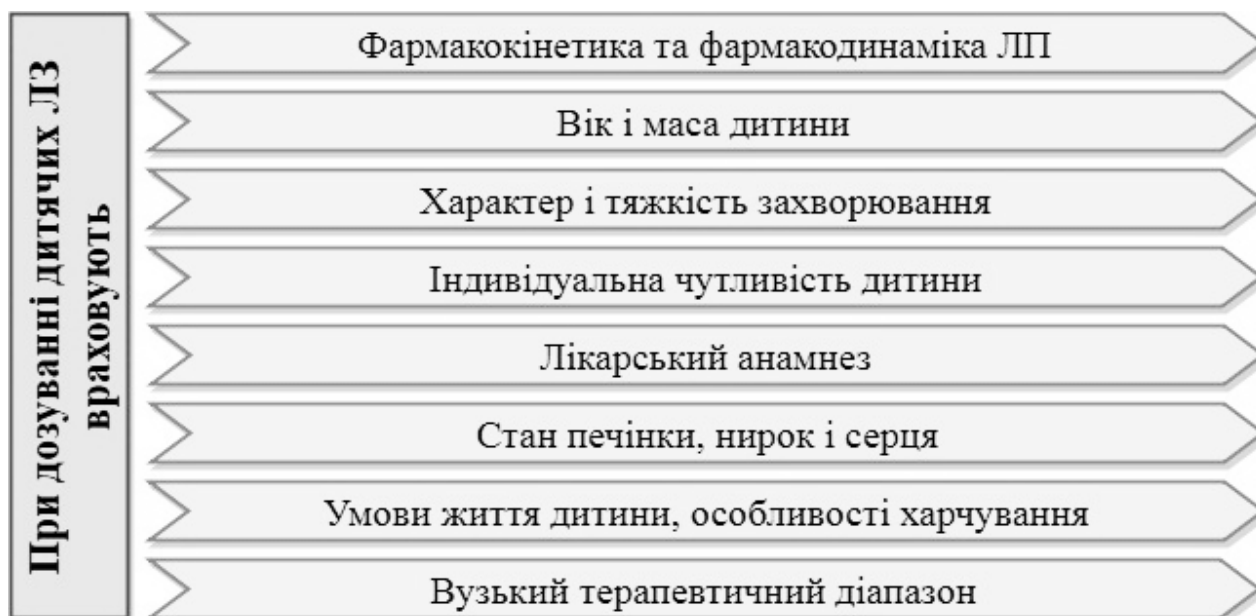


Рис. 7.7. Фактори, що враховуються при дозуванні дитячих ЛЗ [джерело: власна розробка]

Для визначення доз ЛП в педіатрії використовують методи:

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

Режими дозування, повністю засновані на віці, часто є неточними і можуть призвести до побічних ефектів, токсичності або відсутності клінічного ефекту.

2. Розрахункові:

А) Дозу препарату для дітей зменшують від дози дорослого відповідно до віку, приймаючи дорослу дозу за одиницю. ДФУ рекомендує варіацію цього методу (табл. 7.1). Але зростання та розвиток дитини не є лінійним процесом. Масштабування доз дорослих стосовно дітей, яке засноване лише на віці, призводить до неадекватного визначення доз за всім діапазоном процесів розвитку дитини. У наш час визначення дози лікарського засобу для дитини як

тієї чи іншої частки дози дорослого практично не використовують, тому що цей спосіб не є точним та не враховує індивідуальних особливостей.

Таблиця 7.1

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

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

Б) Для обрахунку дози ЛП можна застосувати формули:

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

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

В) Для обрахунку дози седативних і наркотичних засобів:

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

де B – доза для дорослого,

a – вік дитини в роках.

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

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

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

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

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

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

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

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

Д) З урахуванням дозис-фактору Харнака:

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

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

0-1 рік – 1,8

1-6 років – 1,6

6-10 років – 1,4

10-12 років – 1,2

від 12 років – 1,0

Е) З урахуванням площі тіла дитини (табл. 2):

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

де ND – нормальна доза

KO – поверхня тіла

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

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

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

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

### Список літератури

#### *Нормативно-законодавчі документи:*

1. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова 42-4.6:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/39O1GHv>
2. Лікарські засоби. Допоміжні речовини [Електронний ресурс]: Настанова 42-3.6:2004. – Режим доступу: <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42362004.pdf>

3. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування [Електронний ресурс] : Настанова 42-3.15: 2014. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod521\\_2014.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod521_2014.pdf)
4. Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>
5. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

***Основна:***

6. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / Видання друге доопрацьоване та доповнене. / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак, Г.П. Смойловська, О.О. Малюгіна. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.
7. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних.; за ред. О. І. Тихонова. – 5-те вид. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

***Додаткова:***

8. Characterizing Pharmacokinetics in Children With Obesity – Physiological, Drug, Patient, and Methodological Considerations [Електронний ресурс] / J. G. Gerhart, S. Balevic, J. Sinha et al. // *Frontiers in Pharmacology*. - 2022.- 13:818726. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.818726>
9. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics / J. van den Anker, M. D. Reed, K. Allegaert, G. L. Kearns // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – Vol. 58, No S10. – P. 10-25. DOI: 10.1002/jcph.1284

10. Excipients in the paediatric population: A review [Електронний ресурс] / К. Rouaz, В. Chiclana-Rodríguez, А. Nardi-Ricart et al. // *Pharmaceutics*. – 2021. - Vol. 13, Is. 3. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030387>
11. O'Hara K. Paediatric pharmacokinetics and drug doses / К. О'Нара // *Australian Prescriber*. – 2016. – Is. 39(6). – P. 208-210. doi:10.18773/austprescr.2016.071
12. Paediatric specific dosage forms: Patient and formulation considerations [Електронний ресурс] / D. Khan, D. Kirby, S. Bryson et al. // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2022. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121501>
13. Thabet, Y. Drug formulations: Standards and novel strategies for drug administration in pediatrics [Електронний ресурс] / Y. Thabet, V. Klingmann, J. Breitkreutz // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2018. – 58, Suppl. 10, S26-S35. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/jcph.1138>
14. 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.

**Тема 8. Гомеопатичні лікарські засоби. Загальні поняття та основні принципи гомеопатії. Правила виписування рецептів на гомеопатичні препарати.**

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** закріпити та поглибити системні знання про основні поняття та принципи гомеопатії, орієнтуватися у видах сировини для виготовлення гомеопатичних ліків, методах приготування та правилах виписування гомеопатичних препаратів, мати поняття про комплексні гомеопатичні та антигомтоксичні препарати, їх номенклатуру та особливості.

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

**Питання для контролю знань**

1. Загальні поняття та основні принципи гомеопатії в сучасній медицині.
2. Класифікація гомеопатичних препаратів
3. Сировина для виготовлення гомеопатичних ліків
4. Правила виписування гомеопатичних рецептів
5. Поняття про комплексні гомеопатичні та антигомтоксичні препарати, їх номенклатура

**Інформаційний матеріал**

***Загальні поняття та основні принципи гомеопатії в сучасній медицині.***

*Гомеопатія* (homois - подібний, pathos - хвороба, страждання) – це вид альтернативної медицини, що пропонує використання малої концентрації, потенційованих (розведених) препаратів, що, ймовірно, викликає у здорової людини симптоми, аналогічні симптомам захворювання. Тобто для лікування захворювання використовують надзвичайно малі дози речовини, які провокують симптоми, ідентичні до симптомів цієї ж хвороби.

На сьогоднішній день гомеопатія є визнаним методом лікування у більш ніж 70 країнах світу. Гомеопатія є надзвичайно популярною для лікування тонзиліту, депресії, ГРВІ, бронхіту, мігрені та інших захворювань.

Основоположником гомеопатії як системи лікування є німецький вчений Самуїл Ганеман (1755 р. – 1843 р.). Тривалі спостереження за дією ліків та перебігом різних захворювань привели Самуїла Ганемана до висновку, що всі випробувані речовини мають водночас і лікувальні, і токсичні властивості, між ними існує закономірний зв'язок: речовина, яка може викликати деякі порушення в здоровому організмі, здатна лікувати аналогічні порушення (симптоми) в хворому. У той же час, спостерігались деякі випадки, коли хронічне захворювання виліковувалось іншим важким захворюванням. На основі спостережень був зроблений висновок, що цілющими є такі засоби, які в здоровому організмі людини здатні викликати подібне захворювання. Самуїл Ганеман зробив висновок, що кожна діюча лікарська речовина збуджує в живому організмі відомий рід власного захворювання, яке тим своєрідніше, тим відмінне і сильніше, чим більш дієвий цей лікарський препарат.

У медичному журналі Крістофа Гуфелянда в 1796 році, Самуїл Ганеман опублікував статтю «Досвід нового принципу для знаходження цілющих властивостей лікарських речовин», в якій сформулював «принцип подібності» в медицині та надав вказівки до підбору лікарського засобу за цим принципом.

Лікування за принципом подібності мобілізує захисні сили організму. Саме мобілізуючий ефект гомеопатичних ліків є суттю лікування по принципу подібного.

Перший принцип гомеопатії – *принцип або закон подібності* (*similia similibus curantur*), що в перекладі з латинської мови означає - «*подібне лікується подібним*»: речовина, що викликає у великих дозах певну сукупність симптомів у здорової людини, у малій дозі буде мати цілющу дію на людину, в якій спостерігаються такі самі симптоми, незалежно від причини, що їх викликала.

Однією з принципів відмінностей методу є дози лікарських речовин, які використовуються в гомеопатії. У гомеопатії дози, що викликають в організмі схожі на саму хворобу, але не токсичні явища, називають великими, а дози, які лікують ці ж самі явища, - малими. Таким чином, дозу лікарського препарату

називають великою або малою в залежності від напрямку її дії, а не від кількості лікарської речовини.

*Другий принцип гомеопатії – лікування малими дозами.*

Для створення єдиного дозування С. Ганеман взяв логарифми чисел при основі 10 і склав шкалу розведень. Концентрація речовин у кожному наступному розведенні зменшується в 10 разів. Так, в гомеопатії вживаються речовини в таких кількостях, коли можна встановити вміст у долях грама (низьке розведення: D3 – 0,001), а також високі розведення, в яких при розрахунку не можна виявити молекули, оскільки вміст речовини менший маси однієї молекули. За рамками C12 або D24 розведення молекул бути не повинно, говорити про дозу в такому розчині можна лише умовно. В цьому умовному сенсі малою дозою називаються високі розведення. Досліди показали, що розчини високих розведень володіють біологічним ефектом. Отже, гомеопатія – це метод лікування за принципом подібності малими дозами ЛР.

*Третій принцип гомеопатії – виготовлення ліків методом потенціювання (динамізації).*

Це особливий спосіб виготовлення ліків шляхом послідовних розведень, кожний раз струшуючи розчин. По мірі збільшення числа розведень вміст речовини або її концентрація зменшувались з кожним наступним розведенням. По мірі послідовних розведень і струшувань з'являється і підсилюється лікувальна дія ліків. С. Ганеман назвав цей метод приготування ліків динамізацією (dinamis – сила). Перші розведення є низькими, а наступні – середніми і високими. Робочий процес приготування таких ліків одержав назву «потенціювання», а ступінь розведення або розтирання вихідної речовини, що відображає кількість рівнів потенціювання – назву «потенції».

*Випробування ліків на здорових людях (прувінг) також є принципом гомеопатії.* Під час розробки гомеопатичного лікарського засобу, його дію вивчають за допомогою випробувань лікарської речовини на здорових людях, а також на тваринах, які проводять з використанням великих доз лікарських

речовин – перших десятичних, низьких, середніх і високих сотенних. Сліпим методом проводять досліди на практично здорових особах різної статі і віку. Ліки приймають кожен день, 3 рази на добу протягом тривалого періоду (тиждень або місяць). Спостереження ведуть протягом прийому препарату і в подальшому – до повного зникнення симптомів. Одержані у різних осіб дані, зведені в одне і звірені між собою, являються головною складовою патогенезу.

При гомеопатичному лікуванні інколи виникають короточасні погіршення стану здоров'я. З'являються симптоми, що спостерігались у хворого в минулому або властиві його близьким родичам. Загострення, на відміну від побічних дій, при правильному виборі мають тенденцію зменшуватись і зникати, не дивлячись на продовження прийому препарату в тій самій дозі. На думку гомеопатів, поява загострення у хворих – часто показник адекватно призначеного лікування. Такий стан називається *«гомеопатичне лікарське загострення»* або *первинна реакція на приймання гомеопатичного препарату*.

Для отримання повної картини дії ліків (лікарського патогенезу) застосовуються такі відомості, як документовані описи інтоксикацій, відомості промислової токсикології, а іноді навіть певні результати медичних досліджень населення та експериментів на тваринах. Картина токсичної дії речовини на організм здорових людей дозволяє отримати відомості про лікувальні ефекти цих самих речовин у надмалих дозах, які використовуються у гомеопатії.

Основним завданням експериментальних дослідів на здорових людях є вивчення гомеопатичних лікарських засобів і виявлення психічних, індивідуальних і загальних симптомів.

С. Ганеманом було встановлено, що один і той самий засіб, правильно підібраний і добре динамізований, не однаково діє на різних пацієнтів. Хворі, на яких той чи інший препарат діє особливо добре, мають не тільки схожу будову тіла і фізичні ознаки, але й особливості поведінки, реакцію на захворювання і інші функціональні і психологічні ознаки. Так склались уявлення про конституційні типи в гомеопатії. Згодом сформувалось уявлення про дві

подібності в гомеопатичній практиці: перша – між лікарським засобом і захворюванням і друга – між ЛЗ і хворим.

У гомеопатичній практиці класифікація конституційних типів ширша і більш деталізована, ніж в загальноприйнятих алопатичних рубрикаціях. Найбільш суттєвими характеристиками конституційного типу слід вважати ментальні, психічні, психологічні особливості. Наприклад, найбільш характерні особливості типу *Arnica* – це добродушний характер у поєднанні з психічною загальмованістю та байдужістю до оточення, неспокійний, не освіжаючий сон, важка фізична робота або травма в анамнезі, схильність до легкого виникнення синців навіть при незначних забиттях. Самопочуття погіршується при фізичній роботі, впливі холоду. Покращення спостерігається у спокої, у положенні лежачі з низько опущеною головою. Для представників типу *Pulsatilla* властиві жіночість, м'який характер, незлобливість, потреба у заспокоєнні, представниці типу є «жінками прихованого горя», а для представників типу *Staphisagris*, навпроти, характерні дратівливість, невдоволення оточуючими, образливість. Важливими у формуванні конституційного типу є спадковість, системні стани та патології. Цей принцип формулюють як *підбір гомеопатичних ліків на основі конституції пацієнта*.

Наступним принципом є *комплексний (системний) підхід до пацієнта*.

Разом з гомеопатичними типами ліків і пацієнта обов'язково враховуються модальності. У якості модальностей можуть розглядатися схід та захід сонця, фаза місяця, пори року, стан спокою та руху, прийоми їжі, шум, світло, музика, думки про хворобу, страх, сум, радість.

### ***Класифікація гомеопатичних препаратів***

Гомеопатичні лікарські засоби класифікуються за агрегатним станом, за способом введення, за джерелами сировини та ін. (рис. 8.1).

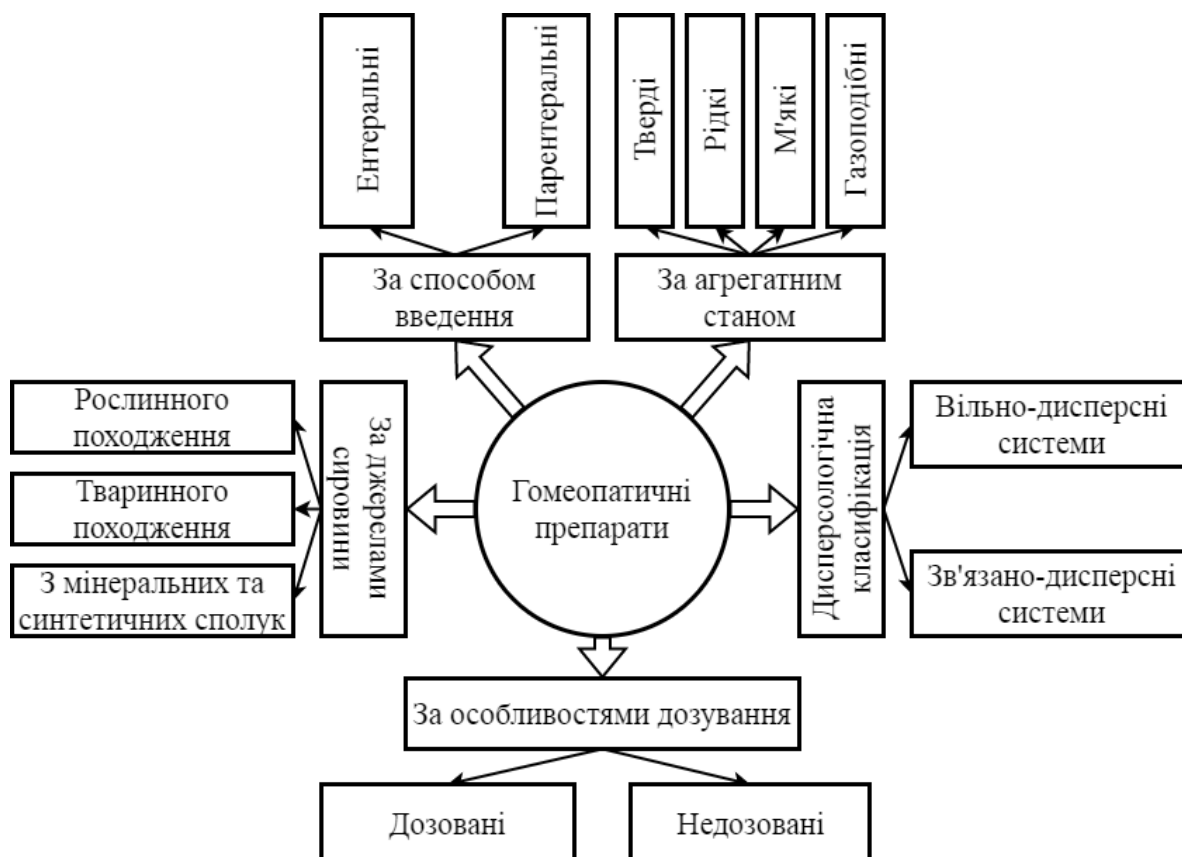


Рис. 8.1. Класифікації гомеопатичних засобів [джерело: власна розробка]

У відповідності до класифікації за агрегатним станом, до гомеопатичних препаратів *твердої консистенції* відносять порошки, гранули, таблетки, *рідкої консистенції* – розчини, ін'єкційні препарати, краплі, олії, лініменти (оподельдоки), *м'якої* – мазі та супозиторії, а *газоподібної* – спреї. Недоліком цієї класифікації є те, що вона не містить інформацію про технологічні процеси, які використовуються для виготовлення препаратів.

У аптечному виробництві гомеопатичних препаратів широко використовується класифікація за способом введення (рис. 8.2)

З особливостями дозування виділяють дозовані (таблетки, гранули, супозиторії та ін'єкційні препарати) та не дозовані (розтирання, мазі, оподельдоки, олії) гомеопатичні засоби.

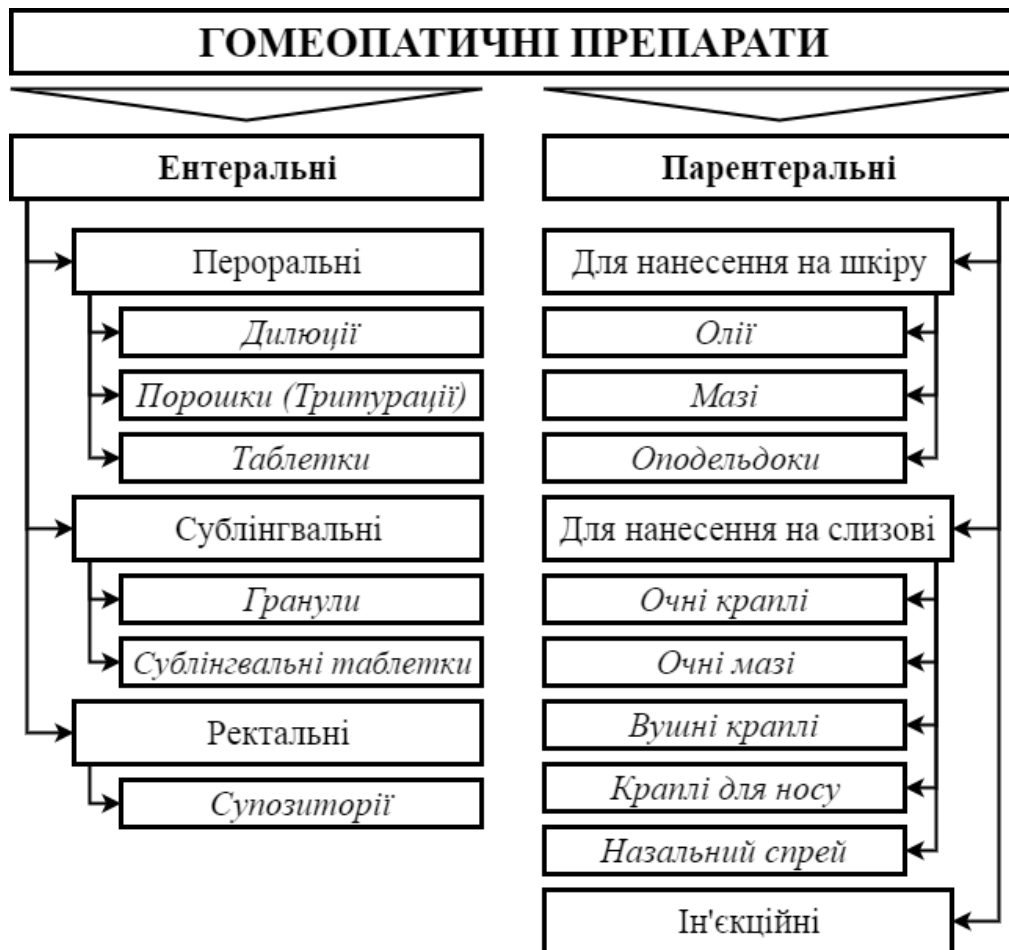


Рис. 8.2. Класифікація гомеопатичних препаратів за способом введення [джерело: власна розробка]

Ряд лікарських форм – розчини, краплі, порошки – можна віднести до обох груп з огляду на те, що за характером відпуску з аптек вони відносяться до недозованих (відпускаються у загальній масі), але у рецепті вказується точне дозування. Також застосовується дисперсологічна класифікація (рис. 8.3).

## ДИСПЕРСОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ ГОМЕОПАТИЧНИХ ЛЗ

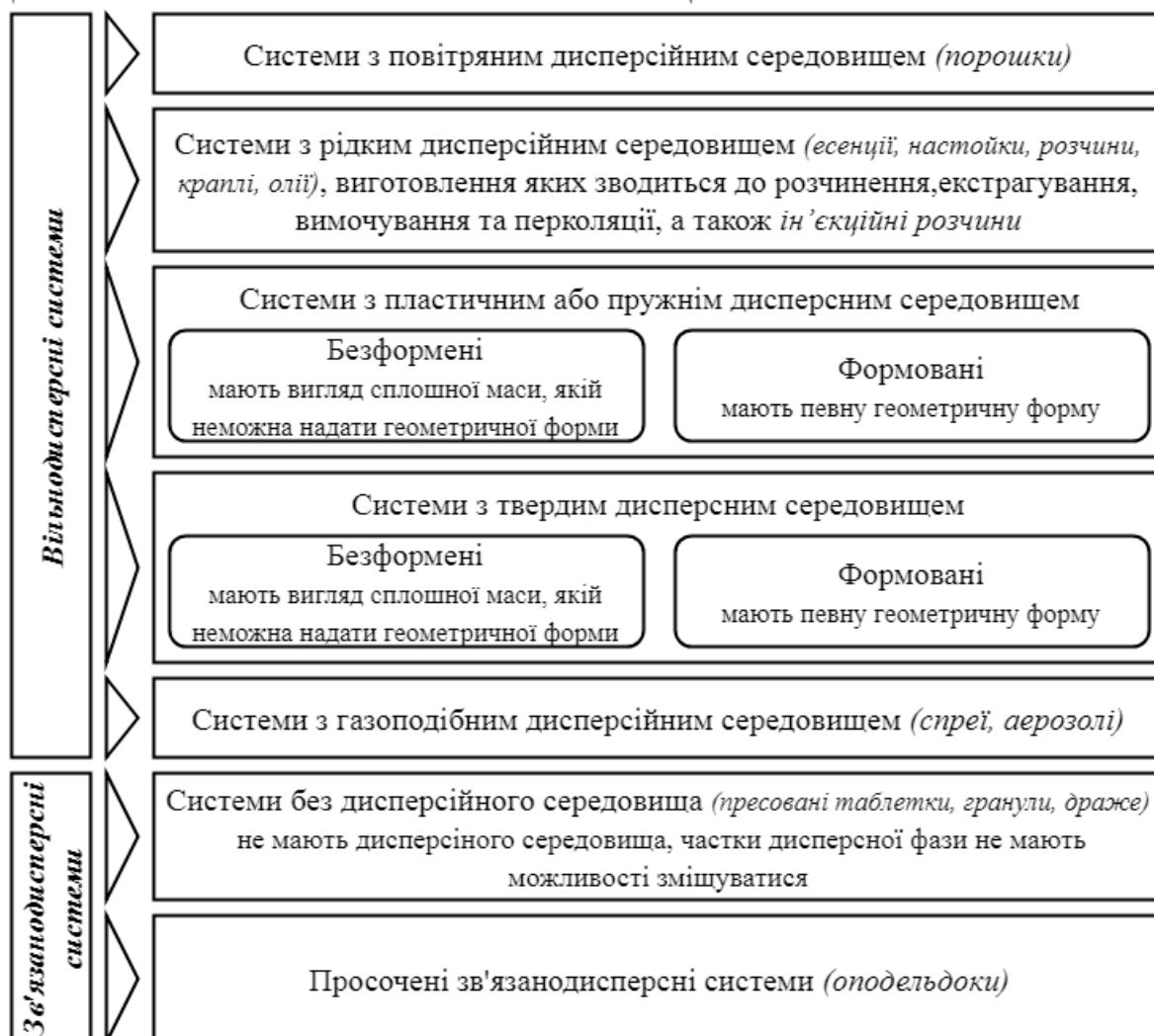


Рис. 8.3. Дисперсологічна класифікація гомеопатичних ЛЗ [джерело: власна розробка]

Сучасні гомеопатичні засоби класифікують на *класичні гомеопатичні засоби* та *власне сучасні гомеопатичні засоби* (рис. 8.4).

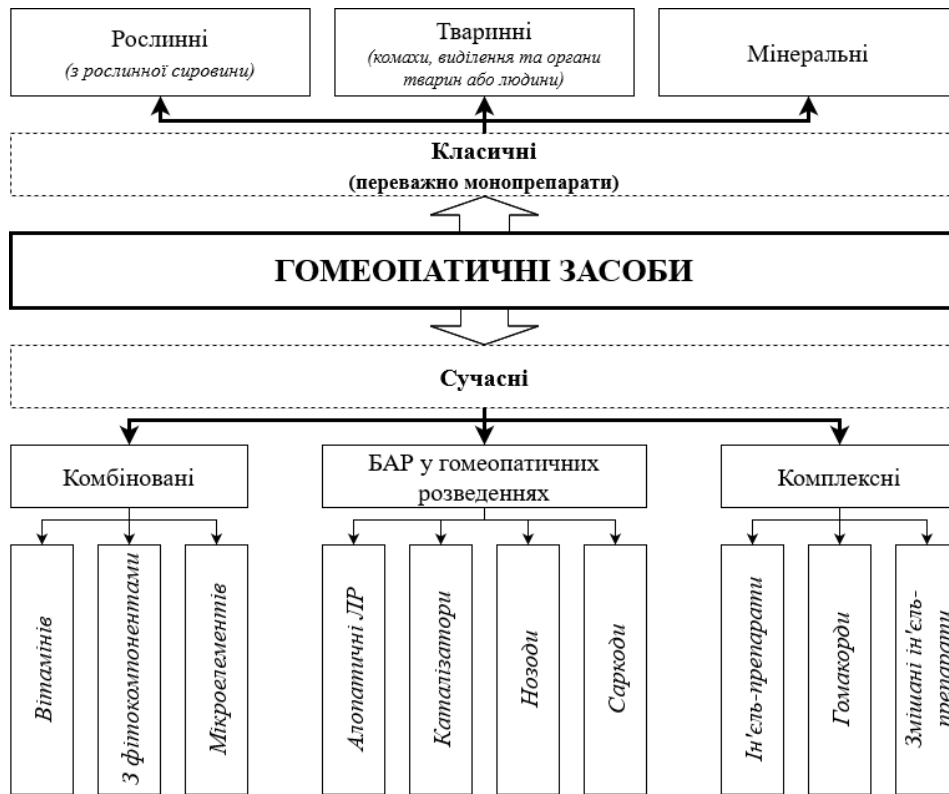


Рис. 8.4. Сучасні гомеопатичні лікарські засоби [джерело: власна розробка]

### ***Сировина для виготовлення гомеопатичних ліків***

Згідно з ДФУ, гомеопатичні лікарські засоби готують із речовин, продуктів або препаратів, що називають *базисними препаратами*, відповідно до гомеопатичної виробничої практики.

Базисні препарати звичайно являють собою: для сировини рослинного, тваринного або людського походження – матричну настойку або гліцериновий мацерат; для сировини хімічного або мінерального походження – безпосередньо саму речовину. Сировина для виробництва гомеопатичних лікарських засобів може бути природного або синтетичного походження (рис. 8.5).

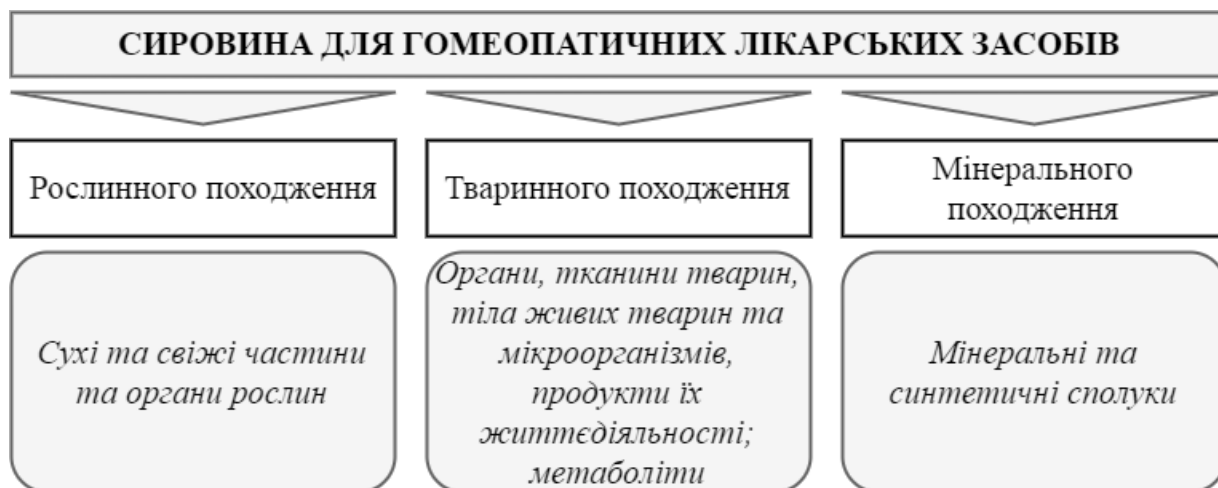


Рис. 8.5. Сировина для гомеопатичних лікарських засобів [джерело: власна розробка]

*Сировина тваринного походження* – це велика група сировини, вихідним матеріалом для якої слугують, переважно, виділення тварин у певний період їх розвитку, секрет деяких органів, витяжки з органів здорових молодих тварин, а також з патологічно змінених тканин тварин та людини. До даної групи можна віднести також саркоди.

Для сировини тваринного або людського походження мають бути вжиті відповідні заходи для зведення до мінімуму ризику інфікування гомеопатичних лікарських засобів.

Близько 1/3 сировини для виготовлення гомеопатичних ЛЗ – рослинного походження. *Сировина рослинного походження* має відповідати вимогам статті «Лікарська рослинна сировина для гомеопатичних лікарських засобів».

У якості ЛРС при виготовленні гомеопатичних ЛЗ використовуються цілі, здрібнені або нарізані рослини або частини рослин, водоростей, грибів або лишайників у необробленому, свіжому, іноді – висушеному вигляді, отримані з культивованих або дикорослих рослин. Деякі екsudати, що не були піддані спеціальній обробці, також є рослинною сировиною для гомеопатичних ЛЗ.

У гомеопатії та офіційній медицині не завжди співпадають вид рослин, сировина, а також час заготівлі.

Для приготування гомеопатичних ліків рослинного походження переважно використовують матеріал, зібраний у місцях природного поширення. Цільні рослини збирають під час цвітіння; листя – після їх повного розгортання, але до початку цвітіння; квіти – перед повним розкриттям; плоди та насіння – у період їх повного дозрівання (якщо не вказано, що використовуються незрілими). Для трав період збору вказується окремо, збирають усю наземну частину. Серцевину дерев добувають до розкриття бруньок; кору смолистих дерев та кущів – під час розвитку листків або брунькування, не смолистих дерев та кущів – восени, у період спокою. Смолу збирають у період сокоруху. Корені однорічних рослин збирають перед дозріванням насіння; дворічних – навесні, на другому році, у кінці періоду вегетативного спокою; багаторічних рослин – восени, на другому році життя, перед одеревенінням. Стебла рослин збирають перед цвітінням; пагони дерев та кущів – на першому році життя. Якщо немає інших зазначень, для транспортування або зберігання свіжий рослинний матеріал може зберігатися в етанолі 96% об/об або іншої підходящої концентрації за умови використання всього матеріалу разом із середовищем, в якому він зберігався для подальшої переробки. Сировина має витримувати вимоги відповідних монографій Фармакопеї.

Також у гомеопатії застосовується мінеральна сировина (більш ніж 40 елементів), що разом з їх сполуками складають близько 200 неорганічних препаратів. Зі 150 найменувань гомеопатичних речовин мінерального походження тільки 40% сировини є офіційними – натрію хлорид, срібла нітрат, натрію тетраборат, вісмуту нітрат основний та ін. Якість цих сполук регламентується відповідними статтями ДФУ. Якість неофіційних солей, кислот та інших мінеральних сполук, що випускається хімічною промисловістю, повинні відповідати ДСТУ та мати кваліфікацію «х.ч.», «ч.д.а» та «ч.».

Сировина рослинного, тваринного або людського походження може використовуватися у свіжому або висушеному вигляді. Іноді допускається зберігання свіжого матеріалу в замороженому вигляді.

Зазвичай матричні настойки виготовляють зі свіжої сировини, але можливе також використання висушеної сировини, обробленої сировини та рослинних соків. Для виготовлення матричних настоек використовують мацерацію, настоювання, перколяцію, ферментацію або інший підходящий спосіб, зазвичай – з використанням етанолу, з урахуванням зазначеного співвідношення сировини та розчинника, із урахуванням вологості сировини.

Розведення та тритурації одержують із базисного препарату за допомогою процесу потенціювання відповідно до гомеопатичної виробничої практики.

Звичайно використовують десяткові розведення (1 частина базисного препарату на 9 частин розріджувача; позначають як «D», «DH» або «X») та сотенне розведення (1 частина базисного препарату на 99 частин розріджувача; позначають як «C» або «CH»). Число ступенів потенціювання визначає міру розведення, наприклад, «D3», «3 DH» або «3X» означає три десяткових ступеня потенціювання, а «C3», «3CH» або «3C» - три сотенних ступені потенціювання. «LM-» (або «Q-») потенціювання виготовляють відповідно до специфічних процедур.

Приготування гомеопатичних ЛЗ проводиться на основі посібника по виготовленню ліків «Гомеопатичні лікарські засоби» В. Швабе, який був дозволений для використання в гомеопатичних аптеках наказами МОЗ СРСР № 88 від 03.03.1961 р. і № 606 від 1962 р. і Німецької гомеопатичної фармакопеї. Деякі вказівки щодо виготовлення гомеопатичних ЛЗ містить ДФУ 2.0.

### ***Правила виписування гомеопатичних рецептів***

*Екстемпоральні гомеопатичні лікарські засоби* – це препарати які призначені для індивідуального використання. Екстемпоральні гомеопатичні лікарські засоби готуються в аптеках за рецептами лікарів-гомеопатів. Гомеопатичні рецепти відрізняються від звичайних рецептів. У них відсутнє традиційне звертання «Ресіре» («Візьми»), тому назву лікарського засобу (ЛЗ)

пишуть в називному відмінку латинською мовою. В усьому іншому це той самий документ, як і рецепт на негомеопатичні ЛЗ.

Рецепт на гомеопатичний засіб має медичне, юридичне, технологічне і господарське значення.

*Медичне* значення рецепта полягає в тому, що він є документом – єдиною основою для відпуску із аптек гомеопатичних ЛЗ і застосування їх хворими згідно з вказівками лікаря і способом застосування з врахуванням індивідуального підходу до пацієнта (хворого).

*Юридичне* значення рецепта полягає в тому, що він дає право на придбання лікарських препаратів і відрізняється раціональним призначенням рецептурного пропису хворому, датою виписки, наявністю прізвища хворого, прізвища лікаря та ін. У виняткових випадках він може бути речовим доказом. Особи, що виписують рецепти і готують за ними лікарські препарати, несуть юридичну відповідальність.

*Технологічне* значення рецепта полягає в тому, що він служить основою для фармацевта при виготовленні лікарських препаратів: які лікарські засоби треба взяти, і в якій лікарській формі їх відпустити.

*Господарське* значення рецепта полягає в тому, що він є документом на витрати лікарських засобів і додаткових матеріалів.

[Наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360](#) не виділяє окремо рецепти на гомеопатичні лікарські засоби, тому слід виписувати їх на бланках, які відповідають чинному законодавству України.

Зверху рецепта на гомеопатичний засіб ставиться штамп лікувально-профілактичного закладу, потім пишеться прізвище та ініціали пацієнта (хворого), вік пацієнта (хворого), дата виписування рецепта, прізвище та ініціали лікаря, а потім виписуються лікарські засоби (латинською мовою) і спосіб їх застосування. Крім гомеопатичних засобів для внутрішнього застосування в гомеопатичних рецептах виписуються і зовнішні лікарські засоби – мазі, олії, оподельдоки, примочки, полоскання, свічки та ін.

## Структура рецепта на гомеопатичні засоби

1. Назва лікувально-профілактичного закладу.

2. Прізвище, ініціали хворого, вік.

3. Дата виписування рецепта.

4. Прізвище, ініціали лікаря.

5. Перелік лікарських засобів (латиною в називному відмінку), ступінь розведення, кількість, вид лікарської форми:

*Arnica C6 10.0 gran.* або *Arnica C6 / 10.0 gran.*

6. Особливості вживання лікарського засобу.

7. Підпис і печатка лікаря.

Умовні позначення в гомеопатичних рецептах:

- рідкі ліки – *dilutio*, скорочено – *dil.*;
- ліки в порошок - *trituratio*, скорочено – *trit.*;
- ліки в гранулах – *granulae*, скорочено – *gran.*(*globuli* – *glob.*);
- мазі – *unguentum*, скорочено - *ung.*;
- рідини для розтирань - *opodeldoc*, скорочено – *opod.*

При виписуванні в одному рецепті декількох ЛП, вони вказуються за порядком номерів, що означають послідовність прийомів, тобто перед їх назвою ставиться арабськими цифрами порядковий номер. Потім позначається форма або вид лікарського препарату (дилюції, тритурації, гранули, мазі і т.д.), в кінці рецепта вказується спосіб застосування та підпис лікаря.

Штамп

Пані: Самойлева А. П. (35 років)

Дата: 01.04.2022 р.

Лікар: Єресько Я. В.

1. *Brionia alba X3 10.0 gran.*

2. *Colocynthis X3 10.0 gran.*

По 7 крупинок 3 рази на день за 20-30 хв до їди почергово.

Лікар: \_\_\_\_\_ (підпис)

Якщо виписується один ЛЗ, до складу якого входить декілька препаратів, то в рецепті ЛП пишуться в стовпчик без нумерації.

Штамп

Пану: Петренко С. С. (24 роки)

Дата: 02.03.2022 р.

Лікар: Виступ В. С.

Apis 3

Arnica 3

Urtica urens 6

10.0 gran.

По 6-8 крупинок 3 рази в день за 30 хв. до їди.

Лікар\_\_\_\_\_ (підпис)

При виписуванні спиртового розчину на рецепті повинно бути дві печатки (особиста печатка лікаря і печатка ЛПЗ) і слово dil.

Штамп

Пану: Мокарів С. Д. (58 років)

Дата: 03.06.2022 р.

Лікар: Равченко. В. П.

Aconitum napel. 3 15.0 dil.

20 крапель на півсклянки води. Пити ковтками протягом дня.

Лікар\_\_\_\_\_ (підпис)

У випадках, коли виписані нерозведені есенції і настойки, вони позначаються в рецепті знаком Θ (фіта).

При виписуванні в рецепті мазей або оподельдоків гомеопатичне розведення не вказується, позначається тільки вид лікарської форми.

Штамп

Пані: Удовідченко А. О. (39 років)

Дата: 08.05.2022 р.

Лікар: Волошинова М. В.

Orod. Bryonia 100.0

Зовнішнє, розтирати колінний суглоб на ніч.

Лікар\_\_\_\_\_ (підпис)

У гомеопатичних рецептах часто не вказується кількість прописаного препарату – у таких випадках їх відпускають по 10,0 г.

У рецепті гомеопатичні лікарські засоби розподіляються, від низьких розведень до більш високих за деякими винятками.

Кількість ЛП має бути мінімальною. Призначення більше 3-4 препаратів в одному рецепті вважається невірним. Не рекомендується також призначати відразу декілька засобів в низьких розведеннях, а також ліки з рослин однієї ботанічної групи. Крім того, треба враховувати взаємодію і сумісність ліків при одночасному прийомі. Поєднання в одному рецепті двох несумісних препаратів дає негативний ефект. Якщо виписані в рецепті ліки несумісні, то їх пропонують приймати в різні дні. Так само по днях можна розподіляти ліки двох рецептів, наприклад, при необхідності лікувати два захворювання.

Гомеопатичні ЛЗ виписуються у вигляді порошків, рідин, гранул. На один прийом (доза) призначають 6-8 гранул препарату. Для прийому порошків потрібна спеціальна мірна ложечка.

### ***Поняття про комплексні гомеопатичні та антигомотоксичні препарати, їх номенклатура***

*Гомотоксикологія* представляє собою синтез сучасних досягнень гомеопатії та алопатії, продовжує та розвиває традиції холістичної медицини та передбачає комплексний підхід до лікування.

У гомотоксикології *здоров'я* розглядається як стан свободи організму від гомотоксинів та викликаних ними функціональних та органічних уражень, а *хвороба (захворювання)* – як вираження біологічно доцільних процесів захисту організму від екзогенних та ендогенних гомотоксинів або намагання компенсувати нанесену організму токсичну шкоду. При цьому *симптоми* захворювання є видимими проявами захисних реакцій організму, що спрямовані на нейтралізацію та виведення гомотоксинів, а *одужання* – процес звільнення організму від гомотоксинів та усунення пошкоджень.

Захисна система забезпечує захист організму від гомотоксинів та усунення токсичних пошкоджень. Поєднує такі системи, як:

- ретикулоендотеліальну (гуморальний механізм) – депонування гомотоксинів, утворення антитіл;
- захисні механізми передньої долі гіпофізу та коркової речовини наднирників (гуморальний механізм) – здійснюють регуляцію функцій сполучної тканини, активацію та зниження запальних процесів;
- невральну, яка здійснює нейрорефлекторну регуляцію;
- дезінтоксикаційну функцію печінки (гуморальний механізм);
- дезінтоксикаційну функцію сполучної тканини (гуморальний та клітинний механізми) – депонування токсинів, реакції «антиген-антитіло», лейкоцитарні та лімфоцитарно-макрофагальні реакції, запалення.

Г.-Г. Рекквег виділяв 6 фаз гомотоксикозу (рис. 8.6).



Рис. 8.6. Фази гомотоксикозу [джерело: власна розробка]

*Антигомтоксичну терапію (АГТ-терапію)* часто називають «зв'язуючою ланкою» між гомеопатією та алопатією. Вона проводиться з метою дезінтоксикація (ліквідація гомотоксику), відновлення саморегуляції та гомеостазу, регенерація тканин, підвищення функціональних можливостей органів та систем організму, а також лікування та профілактики захворювань.

АГТП містять активні складові рослинного, мінерального та тваринного походження, які відповідають усім стандартам безпечного застосування.

Виділяють такі компоненти АГТП, як:

1. *Реакційні речовини* (Apis, Belladonna та ін.)

2. *Органотропні речовини.*

3. *Суїс-органні компоненти (саркоди)* (рис. 8.7). Введення до організму людини призводить до підвищення імунологічної реактивності та компенсації функцій ураженого органу. Препарати, що містять суїс-органні компоненти частіше за все застосовують у фазі імпрегнації.

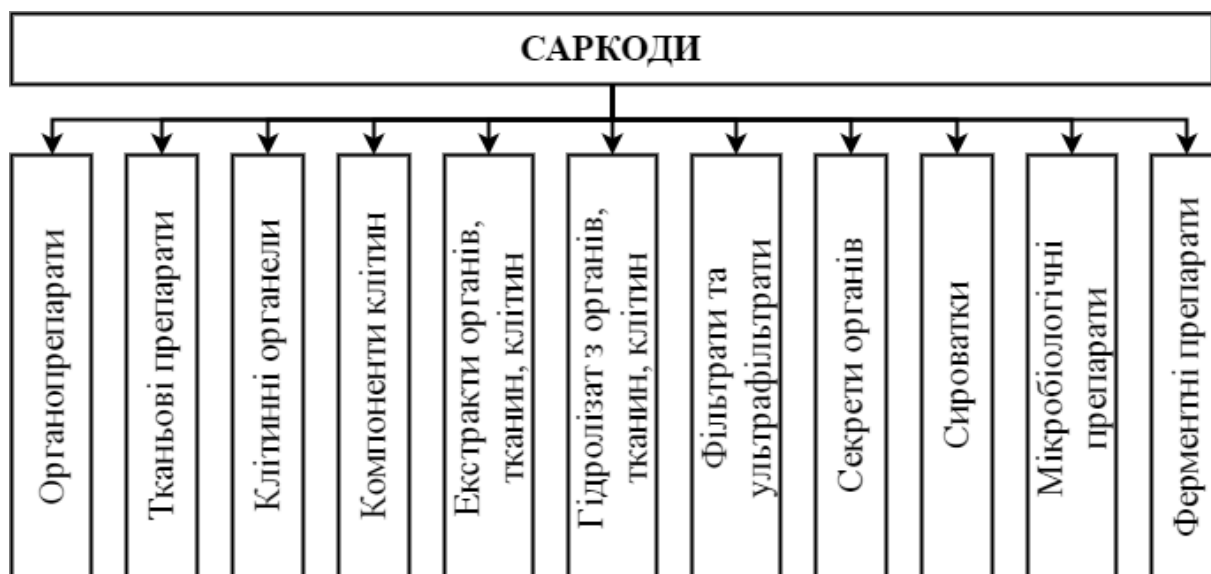


Рис. 8.7. Класифікація суїс-органних препаратів [джерело: власна розробка]

Також АГТ-препарати поділяють на комплексні, каталізатори та нозоди (рис. 8.8).



Рис. 8.8. Класифікація антигомотоксичних препаратів [джерело: власна розробка]

Показаннями до застосування *комплексних АГТП* частіше за все є хронічні захворювання із залученням до перебігу процесу декількох органів та систем організму. *Спеціальні АГТП* застосовують не тільки для натуропатичних видів терапії, але й для традиційних видів. Найбільш застосовуваними на даний час є «Кралонін», «Енгістол Н», «Траумель С», «Вібуркол» та ін.

*Гомаккорди* випускаються у формах для застосування парентерально та для внутрішнього застосування. До складу гомаккордів входять речовини як у низьких, так і у високих розведеннях.

*Композитні препарати* містять гомеопатичні речовини у одиничних потенціях, гомеопатизовані алопатичні засоби, каталізатори та суїс-органні компоненти, що дозволяє досягнути більш значного терапевтичного ефекту.

*Каталізатори (каталітичні препарати)* випускаються як у вигляді монопрепаратів, так і у вигляді комбінованих препаратів.

*Нозоди (аутонозоди (ізонатичні) та гетеронозоди).* Не є сироватками чи вакцинами. Готуються з обов'язковою попередньою стерилізацією.

*Вірусні нозоди:* Herpes simplex-Nosode, coxsackie-VirusA9-nosode, Grippe-Nosode;

*Бактеріальні нозоди:* Tuberculinum, Staphylococcinum (Staphylococcus), Streptococcinum (Streptococcus haemolyticus);

*Комплексні:* Psorinum (чесотковий кліщ+кліщовий хід), Medorrhinum (диплококк Найссера+нагноєння слизової оболонки сечового каналу), Bacillinum (мікобактерія туберкульозу+вміст туберкульозного бугорку легень хворого на туберкульоз (мокротиння)).

*Потенційовані алопатичні компоненти* знімають блокування з захисних систем організму:

*Acidum acetylsalicylicum* – зменшує шкоду, нанесену при лікуванні гострого чи хронічного поліартриту, при пошкодженні сполучної тканини;

*Cortisonacetat* – застосовують при ураженні кори наднирників, гіпофізу;

*Histamin* – біогенний амін, який у потенційованому вигляді показаний при алергічних захворюваннях, виразковій хворобі;

*Nitroglycerinum* – потенційований нітрогліцерин, регулює кровопостачання, не викликає звикання та синдрому відміни;

*Thyroxin* – потенційований левотироксин, підвищує енергетичний обмін при гіпофункції щитоподібної залози.

Серед АГТ-препаратів можна умовно виділити такі, які ефективні у ту чи іншу фазу гомотоксикозу.

*У фазу екскреції* – такі, які ефективно підтримують систему виділення у різних органах – Графітес Космоплекс, Бронхаліс-Хеель, Солідаго композитум, Хепель, Нукс Воміка-Гомаккорд);

*У фазу запалення* – Траумель С, Лімфоміозот, Ангін-Хеель С, Грипп-Хеель, Гінекохеель;

*У фазу депонування* – препарати для поглиблення процесів очищення тканин від гомотоксинів (Лімфоміозот, Галіум-Хеель);

*У фазу імпрегації* – препарати для активації механізмів імунного захисту та для виведення гомотоксинів (Галіум-Хеель+Енгістол, Коензим композитум);

*У фазу дегенерації* – препарати для відновлення дренажних властивостей матриксу (Тиреоідеа композитум, Убіхінон композитум, Цель Т, Дискус композитум, Остеохеель та ін);

*У фазі дегенерації* можливості АГТ-терапії обмежені, препарати підбирають відповідно до симптомів.

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи:*

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. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2014. – Т. 2. – 724 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.

5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.

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

*Додаткова:*

7. Bell I. R. The complexity of the homeopathic healing response part 2: The role of the homeopathic simillimum as a complex system in initiating recovery from disease / I. R. Bell // Homeopathy. – 2020. – Vol. 109, № 02. – P. 51-64.

8. Homeopathic medicine versus traditional chinese medicine: An analytical overview / S. F. Elahee, H. Mao, F. Zohra et al. // Chinese Medicine and Culture. – 2020. – Vol. 3, Is. 1. – P. 1-9

9. Kozat S. Homeopathic Treatment / E. Nur Okman, S. Kozat // Current Research in Health Sciences. – 2022. – P.23-35

10. Гуцол Л. П. Розвиток застосування методу гомеопатії як один із шляхів поліпшення задоволеності пацієнтів медичною допомогою / Л. П. Гуцол // Сімейна медицина. – 2015. – № 1. – С. 63-65.



