

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

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для семінарських занять фармацевтів / провізорів-інтернів
спеціальності «Фармація»

Частина II

Запоріжжя

2023

УДК 615.4(075.8)

C51

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

Автори:

Смойловська Г. П., Малюгіна О. О.

Рецензенти:

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

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

C51 Смойловська Г. П.

Фармацевтична технологія : навчальний посібник для семінарських занять фармацевтів / провізорів-інтернів спеціальності «Фармація». Ч 2 / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. – 112 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**»: II частина для семінарських занять фармацевтів / провізорів-інтернів спеціальності «Фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки фармацевтів (провізорів)-інтернів спеціальності «Фармація» галузі знань 226.01 «Фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». У навчальному посібнику розглянуті питання промислового виробництва парентеральних лікарських засобів, особливості технології, зберігання та застосування препаратів, що знаходяться під тиском, а також особливості нормування виробництва та безпечності застосування косметичної продукції та гомеопатичних засобів.

УДК 615.4(075.8)

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

© Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2023

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	4
Перелік скорочень	9
Тема 5. Парентеральні лікарські засоби промислового виробництва	11
Заняття 6. Особливості технології, зберігання та застосування лікарських засобів, що знаходиться під тиском.....	48
Тема 7. Косметичні засоби. Нормування виробництва та безпечність застосування косметичної продукції.....	69
Заняття 8. Гомеопатична фармакопея. Нормування вимог до якості гомеопатичних засобів.....	95

ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять фармацевтів (провізорів)-інтернів спеціальності «Фармація» II частина» розроблено відповідно до програми підготовки в інтернатурі (первинна післядипломна спеціалізація) за спеціальністю «Фармація» (Наказ МОЗ України 1 від 31.03.2022 року №556), інтегрованої робочої навчальної програми підготовки фармацевта/провізора-інтерна галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» спеціалізація «Фармація» (від 19.05.2022 р.), робочого навчального плану фармацевтів/провізорів-інтернів спеціальності «Фармація» та робочої навчальної програми «Фармацевтична технологія» (від 19.05.2022 р.). 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» є формування знань щодо базових категорій фармацевтичної технології для забезпечення якісного виконання функціональних обов'язків фармацевта/провізора-спеціаліста, інноваційної діяльності у фармації, а також здійснення організації та управління процесом розробки, виробництва та зберігання лікарських засобів на фармацевтичних підприємствах різних форм господарювання.

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

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

Згідно з вимогами програми, фармацевти / провізори-інтерни повинні знати:

1. Методи реалізації знань у вирішенні практичних питань;
2. Чинне законодавство про охорону здоров'я та нормативні документи, що регламентують фармацевтичну діяльність;
3. Правила належних фармацевтичних практики, рекомендації європейських та міжнародних організацій (ВООЗ, FIP, ICH, PIC/S, EMA);
4. Правила відпуску лікарських засобів та медичних виробів різним категоріям відвідувачів аптек;
5. Протоколи фармацевта як галузевий стандарт фармацевтичної опіки;
6. Види, способи отримання та правила надання фармацевтичної інформації, консультації;
7. Сучасні принципи світової практики з наданням фармацевтичної допомоги соціально вразливим групам населення: дітям, жінкам, особам похилого віку, хворим на важкі та орфанні захворювання;
8. Основні поняття про біоеквівалентність лікарських засобів;
9. Теоретичні основи виробництва лікарських засобів, в т.ч. дитячих лікарських засобів;
10. Технологію лікарських засобів промислового виробництва, аптечного виробництва (виготовлення) та в умовах надзвичайних ситуацій;
11. Використання активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин у виготовленні лікарських форм.
12. Фармацевтичні несумісності (фізичні, хімічні, фармакологічні), методи їх усунення;
13. Нові лікарські форми та терапевтичні системи доставки лікарських засобів;
14. Оригінальні (іноваційні) препарати та генерики. Вимоги, що висуваються до генеричних лікарських засобів.
15. Біофармацевтичні аспекти при фармацевтичній розробці лікарських засобів. Принципи космецевтики та безпечності застосування косметичної продукції;

16. Характеристики класичних і комплексних гомеопатичних засобів.
Технологічні аспекти виготовлення гомеопатичних ліків.
17. Технологічні аспекти виготовлення косметичних засобів.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 105 години, з них аудиторних – 54 год., самостійна робота – 51 год.

Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин					
	денна форма					
	усього	у тому числі				
л		п	сем.	інд.	СР	
Тема 1. Біофармацевтичні, медико-біологічні та фармацевтичні аспекти лікарських засобів	10	2	2			6
Тема 2. Нові технології у фармації та медицині: біотехнології, нанотехнології, лікарські засоби нового покоління	12	2				10
Тема 3. Фармацевтична технологія екстемпоральних лікарських засобів. Реалізація принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання	16		8	4		4
Тема 4. Сучасний стан промислового виробництва лікарських засобів	27			20		7
Тема 5. Косметичні засоби в асортименті аптечного закладу	12		2	4		6
Тема 6. Гомеопатичні лікарські засоби на фармацевтичному ринку	12		2	4		6
Тема 7. Технологічні аспекти лікарських засобів у педіатрії та геріатрії	8	2	2			4
Тема 8. Сучасні підходи до інформаційної та просвітницької діяльності фахівця фармації в аптечному закладі	8					8
Усього за дисципліну	105	6	16	32		51

Тематичний план семінарських занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»

1. Реалізація принципів належної аптечної практики та належної практики зберігання

2. Сучасна медико-біологічна та фармацевтична характеристика таблеток, капсул, гранул.

3. Рідкі лікарські засоби для нашкірного та орального застосування.

4. Актуальні питання створення та застосування м'яких лікарських засобів та пластирів трансдермальних.

5. Парентеральні лікарські засоби промислового виробництва.

6. Особливості технології, зберігання та застосування лікарських засобів, що знаходяться під тиском.

7. Косметичні засоби. Нормування виробництва та безпечність застосування косметичної продукції.

8. Гомеопатична фармакопея. Нормування вимог до якості гомеопатичних засобів. Підсумковий контроль.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять фармацевтів/провізорів-інтернів спеціалізації «Фармація» II частина» містить матеріал до 4 семінарських занять. У структурі кожного заняття виділені тема, дидактичні цілі та мотивація заняття, наведені питання для контролю знань та інформаційний матеріал, який висвітлює основні аспекти теми, що розглядається. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

Однорічна інтернатура зі спеціальності «Фармація» передбачає: 8 місяців роботи в базових аптечних закладах (заочний період) та 3 місяці навчання на кафедрах університету згідно з типовою програмою (очно-дистанційний період). З курсу фармацевтичної технології проводиться перевірка базисного рівня знань (вхідний контроль), поточний, підсумковий контроль. Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» здійснюється на кожному занятті під час індивідуальної роботи викладача із фармацевтами (провізорами)-

інтернами. Надається перевага стандартизованим методам контролю та оцінювання результатів навчальної діяльності: тестуванню, співбесіді та вирішенню практичних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо фармацевт/провізор-інтерн набирає або перевищує затверджений відсоток вірних відповідей у 60%. Всі види робіт оцінюються викладачем за п'ятибальною шкалою.

Підсумковий контроль складається із контролю теоретичної та практичної підготовки. Практичні навички охоплюють аспекти технологічних процесів виробництва лікарських систем з урахуванням фізико-хімічних властивостей та медичного призначення; основних принципів організації охорони здоров'я, основних державних та відомчих документів, якими керується аптечна служба в своїй діяльності, принципів фармакологічної дії лікарських засобів та умов, які забезпечують ефективність та безпеку застосування, чинних норм відпуску отруйних, сильнодіючих, снодійних, наркотичних і прирівняних до них речовин, можливих адекватних замін лікарських засобів, біофармацевтичних аспектів лікарських засобів, основних напрямів наукових досліджень у фармації.

Контроль теоретичної підготовки складається з комп'ютерного контролю та співбесіди. Комп'ютерний контроль знань проводиться в установленому порядку за затвердженими тестовими комп'ютерними програмами, згідно з програмою за спеціалізацією «Фармація».

Оцінка підготовки фармацевта / провізора-інтерна за результатами комп'ютерного тестування здійснюється за бінарної системою «атестований», «не атестований». Атестованим вважається провізор-інтерн, що має не менше, ніж 75% вірних відповідей.

Перелік скорочень

BHP	– Британська гомеопатична фармакопея;
FDA	– Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США;
GHP	– Німецька гомеопатична фармакопея;
GLP-1	– глюкагоноподібний пептид-1;
GMP	– Належна виробнича практика;
HA	– гіалуронова кислота;
HES	– гідроксиетилкрохмаль;
HPRS	– Homeopathic Pharmacopoeia Revision Service, Гомеопатична фармакопея США (оновлена);
HPUS	– Homeopathic Pharmacopoeia US, Гомеопатична фармакопея США;
PMPC	– полі(2-метіакрилоїлоксиетилфосфорилхолін);
PSA	– полісіалова кислота;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
БАР	– біологічно активні речовини;
ВМС	– високомолекулярні сполуки;
ДНК	– дезоксирибонуклеїнова кислота;
ДСТУ	– Державний стандарт України;
ДФУ	– Державна Фармакопея України;
ЕДТА	– етилендіамінтетраоцтова кислота;
КМ (КМУ)	– Кабінет міністрів України;
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛП	– лікарський препарат;
ЛР	– лікарська речовина;
МОЗ (МОЗУ)	– Міністерство охорони здоров'я України;
НПАР	– неіонні поверхнево-активні речовини;
НТД	– нормативно-технічна документація;
ПАР	– поверхнево активні речовини;

- ПЕГ – поліетиленгліколь;
- СЕС – санітарно-епідеміологічна служба;
- УФ – ультрафіолетовий;
- ЦНС – центральна нервова система;
- ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

Тема 5. Парентеральні лікарські засоби промислового виробництва

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: класифікувати, характеризувати та обирати раціональну технологію виготовлення парентеральних препаратів, що виготовляються в умовах фармацевтичного підприємства з урахуванням особливостей їх хімічного складу та фармакотерапевтичного призначення відповідно до вимог чинних нормативних актів, Державної фармакопеї України та вимог належної виробничої практики.

Питання для контролю знань

1. Парентеральні лікарські форми: класифікація, характеристика, біофармацевтичні аспекти.
2. Діючі та допоміжні речовини у виробництві парентеральних препаратів.
3. Фармако-технологічні аспекти виготовлення парентеральних лікарських форм промислового виробництва.
4. Особливості виробництва окремих парентеральних лікарських форм. Сучасні парентеральні лікарські форми.
5. Особливості пакування та маркування парентеральних препаратів.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Парентеральні лікарські форми: класифікація, характеристика, біофармацевтичні аспекти

Теоретично термін «парентеральний» об'єднує усі непероральні шляхи введення, але звичайно він інтерпретується як введення минаючи шкіру та слизові оболонки – внутрішньом'язово, внутрішньошкірно, підшкірно, внутрішньовенно тощо за допомогою ін'єкцій, інфузій або імплантацій (рис. 5.1).

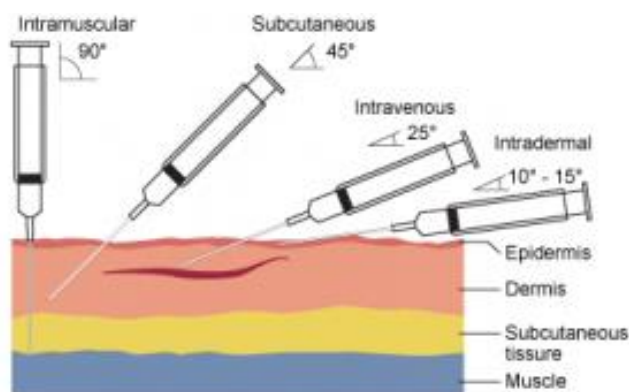


Рис. 5.1. Парентеральний шлях введення [джерело: 6]

Державна Фармакопея України визначає *парентеральні препарати* як стерильні препарати, призначені для введення шляхом ін'єкції, інфузії або імплантації в організм людини або тварини.

При парентеральному введенні особливу увагу слід звертати на відповідність та сумісність застосовуваних розчинників та дозування препаратів.

Тип лікарської форми (розчин, суспензія тощо) визначає можливий застосовуваний шлях введення і, навпаки, бажаний шлях введення зумовлює доступні для використання лікарські форми (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Деякі аспекти лікарських засобів, що вводяться парентерально

Шлях місце введення)	Об'єм, мл	Значущі аспекти	Ізотонічність	Застосування
Внутрішньошкірний (в шкіру між епідермісом та дермою)	0,05-2 мл	Склад	Бажано	Діагностичні процедури
Підшкірний (під шкіру, в підшкірну клітковину)	До 2 мл	Бажано розчин, дисперсія	Так	Введення пептидів, мікросфер, створення депо препарату
Внутрішньом'язово	До 4 мл	Розчин водно-масляний, суспензія водно-масляна	Бажано	Швидкий початок дії; Тривале вивільнення пептидів, стероїдів, білків

Внутрішньовенно	від менш ніж 1 мл до більш ніж 500 мл	Розчини, емульсії о/в, ліпосомальні дисперсії	Бажано	Швидкий початок дії
Інtrateкальний/інтраспінальний (навколо спинного мозку, у спинномозкову рідину)	1-4 мл, до 20 мл	Водні розчини	Важливо!	Лікування окремих захворювань
Внутрішньоочні (у внутрішні тканини ока)	До 1 мл	Водні розчини	Важливо!	Лікування очних захворювань
Внутрішньосуглобовий / інтрабурсальний (у суглоб)	2-20 мл	Водні розчини, суспензії	Важлива!	Лікування захворювань суглобів, остеоартриту

Парентеральні лікарські засоби класифікують залежно від їх лікарської форми, об'єму, призначення тощо. Базовою класифікацією парентеральних лікарських засобів є класифікація за ДФУ (рис. 5.2).



Рис. 5.2. Класифікація парентеральних препаратів згідно ДФУ [джерело: власна розробка]

За об'ємом парентеральні ліки класифікують на лікарські засоби ін'єкції (парентеральні засоби малих об'ємів) та інфузії (парентеральні засоби великих об'ємів).

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

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

Ін'єкції (ін'єкційні лікарські засоби) – стерильні розчини, емульсії або суспензії, які готують шляхом розчинення, емульгування або суспендування діючих і допоміжних речовин у воді або підхожій неводній рідині, яка, якщо обґрунтовано, може бути нестерильною, або в суміші цих носіїв.

Ін'єкційні лікарські засоби часто розділяють за технологічними ознаками на розчини для ін'єкцій (водні і неводні), суспензії та емульсії для ін'єкцій, ДФУ виділяє також гелі для ін'єкцій, концентрати та порошки для виготовлення ін'єкційних розчинів (рис. 5.3).

Концентрати для ін'єкцій або інфузій – стерильні розчини, призначені для ін'єкцій або інфузій після розведення. Концентрати розводять до призначеного об'єму підхожою рідиною перед застосуванням. Після розведення одержаний розчин має відповідати вимогам, які висувають до ін'єкцій або інфузій.

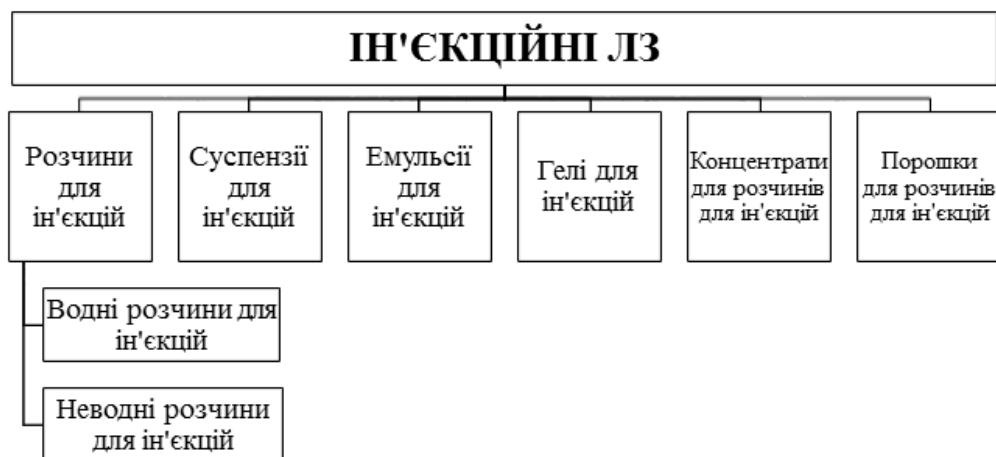


Рис. 5.3. Класифікація ін'єкційних препаратів [джерело: власна розробка]

Порошки для ін'єкцій або інфузій – тверді стерильні речовини, поміщені у контейнер, які під час струшування із призначеним об'ємом відповідної рідини швидко утворюють або прозорий, вільний від частинок розчин, або однорідну суспензію. Після розчинення або диспергування вони мають відповідати

вимогам, що висуваються до інфузій або ін'єкцій, відповідно. До порошків для ін'єкцій (інфузій) відносять і ліофілізовані лікарські засоби.

Гелі для ін'єкцій – стерильні гелі з в'язкістю, яка забезпечує модифіковане вивільнення діючої речовини (речовин) у місці ін'єкції.

Інфузії – стерильні водні розчини або емульсії, де дисперсійним середовищем є вода. Вони зазвичай ізотонічні по відношенню до крові. Вони призначені переважно для застосування у великих об'ємах. Інфузії не містять антимікробних консервантів.

Інфузії (лікарські засоби для інфузій) класифікують як за технологічною ознакою, так і за виконуваною функцією (рис. 5.4).

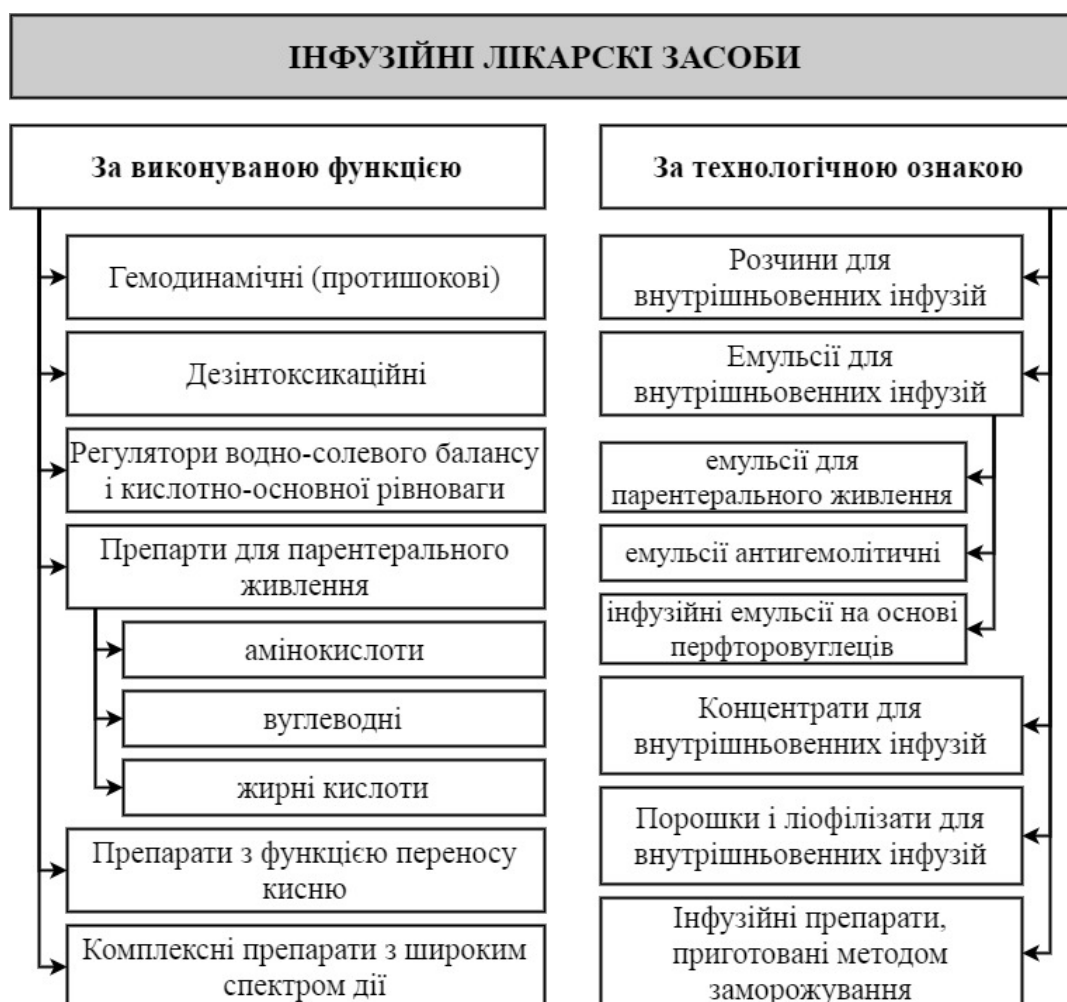


Рис. 5.4. Класифікація інфузійних препаратів [джерело: власна розробка]

Жирові емульсії у сучасній фармації розглядаються не тільки як різновид або компонент парентерального харчування, але й як засіб внутрішньовенної доставки розчинних у жирах лікарських речовин до різних тканин. Застосування емульсій як носіїв для лікарських засобів дозволяє зменшити болісні відчуття та подразнення судин, знизити токсичний вплив препарату, підвищити його стабільність та розчинність, а також використовувати спрямовану доставку ліків до конкретних органів. Емульсії, що містять лікарські препарати, менш стабільні у порівнянні з такими, що їх не містять. Тож існує проблема добору відповідного емульгатора.

На сьогодні виділяють три типи емульсійних систем: традиційні емульсії (макроемульсії або грубі емульсії) з розміром крапель 0,1-100 мкм, мікроемульсії та наноемульсії (розмір краплини 10-100 нм). Наноемульсії також відомі під назвою *ультраемульсій, ультрадисперсних емульсій*. Іноді до наноемульсій відносять емульсії з розміром краплин до 500-600 нм.

Мікро- та наноемульсії є перспективними носіями для цілеспрямованої та регульованої доставки лікарських речовин до різних органів та тканин. Ультраемульсії можуть проходити через гематоенцефалічний бар'єр, вибірково накопичуватися в гліобластомі і саркомі, з їх допомогою можна доставляти в тканини транквілізатори, вітаміни та інші АФІ.

Імпланти – стерильні тверді лікарські засоби, що мають підходи для парентеральної імплантації розміри й форму і вивільнюють діючі речовини протягом тривалого періоду часу. Упаковані в індивідуальні стерильні контейнери.

Застосування імплантів обмежується випадками, коли існує широке терапевтичне вікно та вимагаються стійкі рівні лікарських засобів. У той же час, імпланти практично не розглядаються, коли доза залежить від маси тіла, тому що доза та вивільнення у цих системах незмінні.

Системи, що імплантуються, можуть бути представлені резервуарними або матричними системами на основі полімерів, осмотичними системами та системами на основі інших пристроїв. Ризиком застосування резервуарних

систем є вивільнення великої дози лікарського засобу при пошкодженні мембрани.

Біодоступність парентеральних препаратів залежить від шляху введення. При внутрішньовенному шляху введення роль фізіологічних факторів у абсорбції ліків незначна (надходять безпосередньо у кровотік). Для позасудинних способів парентерального введення (підшкірно, внутрішньошкірно тощо) швидкість абсорбції може сильно варіювати у залежності від місця введення. Лікарська речовина, введена підшкірно або внутрішньом'язово, всмоктується безпосередньо у кровотік через мережу капілярів та лімфатичні судини. На лімфатичний транспорт впливають такі фактори, як фізичне та ортостатичне навантаження, температура навколишнього середовища, місце ін'єкції (через різницю у локальному тоці лімфи та кровотоці). Також лімфатичний транспорт знижується з віком.

Для білкових сполук, що вводяться підшкірно, характерним є менша швидкість всмоктування та виведення (у порівнянні з внутрішньовенними формами), а також низька абсолютна біологічна доступність.

Швидкість та ступінь системної абсорбції препаратів, введених у місце дії, може широко варіюватись в залежності від фізіології місця дії – стану капілярів, лімфатичної системи, впливу патологічних станів.

Після всмоктування лікарський засіб розподіляється у організмі пацієнта. Значно впливають на фармакокінетику та фармакодинаміку парентеральних ліків такі фізіологічні фактори, як рН крові, позаклітинної та внутрішньоклітинної рідини, іонний склад фізіологічних рідин, кровотік та кількість капілярів у позасудинних ділянках введення, наявність лімфатичних судин, рух м'язів, температура тіла, вік пацієнта та природа захворювання, кількість та характер жирової тканини та м'язів.

Що стосується метаболізму препаратів, які вводяться ін'єкційно, то важливим є врахування стану печінки, жовчовидільних шляхів, нирок. Метаболізм ліків знижується з віком, може залежати від статі. Ряд захворювань впливає на кліренс препаратів.

На біологічну доступність парентеральних ліків впливають фізико-хімічні властивості діючих та допоміжних речовин, фармацевтичні фактори під час виготовлення препарату, фізіологічні фактори (анатомічні та фізіологічні характеристики судинних та позасудинних місць ін'єкцій) та особливості введення ліків.

Більшість сполук виявляє фармакологічний ефект завдяки зворотній взаємодії зі своїми мішенями (рецепторами, ферментами, іонними каналами). Загалом для потрапляння до тканин організму та надання фармакологічного впливу, ліки повинні розчинятися у інтерстиціальній рідині та крові, а також мати здатність проникати крізь мембрани клітин органу-мішені. Коли знижується системна концентрація ліків, їх вплив на мішені також знижується. Терапевтичний ефект для більшості сполук досягається за рахунок підтримання концентрації ліків вище за порогову. Це забезпечується широким спектром хімічних, фізичних, фізико-хімічних властивостей: молекулярною структурою, функціональними групами, константою іонізації, поліморфізмом, розміром частинок, розчинністю лікарської речовини у різних середовищах.

Так, на розподіл лікарської речовини суттєво впливають рН та константа іонізації речовини (pK_a). Відомо, що у іонізованій формі розчинність ряду біологічно активних речовин значно вища. Але якщо підвищення розчинності досягнуто шляхом регулювання рН, активний інгредієнт може осаджуватися у місці ін'єкції при досягненні фізіологічного рН та переході лікарських препаратів у неіонізовану (менш розчинну) форму. На основі відомостей про коефіцієнт розподілу, рН та pK_a можна прогнозувати токсичність молекул та можливість їх накопичення у певних тканинах. На проникність біологічних мембран для органічних молекул впливають молекулярна маса, заряд, ліпофільність, площа полярної поверхні та характер зв'язків, ін.

Діючі та допоміжні речовини у виробництві парентеральних препаратів

Усі вихідні і допоміжні речовини, що використовуються у виробництві парентеральних лікарських засобів, повинні бути дозволені до медичного застосування, відповідати вимогам відповідної монографії ДФУ, монографії ДФУ «Субстанції для фармацевтичного застосування» або чинних нормативних документів. До ряду субстанцій можуть висуватися додаткові вимоги. Наприклад, до магнію сульфату, кальцію хлориду, натрію кофеїн-бензоату, еуфіліну, натрію цитрату і гідроксиду натрію, натрію гідрокарбонату та деяких інших речовин висуваються підвищені вимоги до чистоти – не нижче, ніж «для ін'єкцій». Субстанції глюкози та желатину повинні мати належну мікробіологічну чистоту, тому що вони є добрим поживним середовищем для мікроорганізмів. Від деяких субстанцій вимагається підтверджена відсутність пірогенних речовин. Субстанції, що не відповідають вимогам гатунку «для ін'єкцій» мають бути піддані спеціальному очищенню.

Допоміжні речовини парентеральних препаратів забезпечують ізотонічність препарату по відношенню до крові, регулюють рН, підвищують розчинність, запобігають розкладанню діючих речовин, забезпечують відповідні антимікробні властивості тощо (рис. 5.5). Такі речовини повинні витримувати вимоги до чистоти, не мають негативно впливати на передбачувану терапевтичну дію препарату або у використуваних концентраціях не мають чинити токсичної дії або надмірного місцевого подразнення.

Як розчинники ЛР при одержанні парентеральних розчинів застосовують воду, ізотонічні розчини деяких ЛР і неводні розчинники природного, синтетичного і напівсинтетичного походження. До розчинників висуваються наступні вимоги: висока розчинювальна здатність, необхідна хімічна чистота, фармакологічна індиферентність, хімічна сумісність з АФІ, стійкість при зберіганні та економічність. Неводні розчинники поряд з іншими вимогами мають бути малотоксичними, прозорими, мати незначну в'язкість, температура кипіння їх не повинна перевищувати 100°C, замерзання +5°C. Рослинні олії-

розчинники парентеральних ЛЗ повинні бути отримані методом холодного пресування та бути простерилізовані при 120°C 2 год.

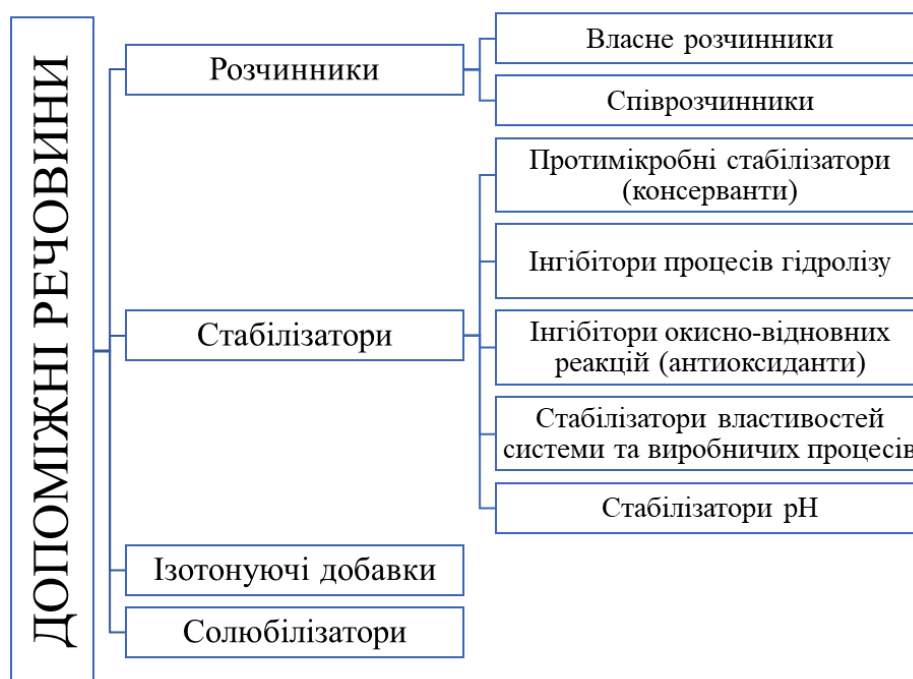


Рис. 5.5. Допоміжні речовини парентеральних препаратів [джерело: власна розробка]

Вода, використовувана у виробництві парентеральних препаратів, згідно з вимогами ДФУ, має відповідати вимогам до води для ін'єкцій «in bulk», зазначеним у монографії «Вода для ін'єкцій», у тому числі бути вільною від механічних включень, стерильною, апірогенною. Воду для ін'єкцій у промислових умовах одержують шляхом дистиляції та застосовують протягом 24 годин з моменту отримання за умови зберігання в асептичних умовах.

Для виробництва імунобіологічних, бактерійних та окремих ін'єкційних препаратів застосовують воду для ін'єкцій високоочищену.

До неводних розчинників відносять спирти, ефіри (естери), олії тощо. Їх застосовують для парентеральних лікарських форм, що містять речовини, погано розчинні у воді (гормони, жиророзчинні вітаміни, антибіотики, камфору, барбітурати тощо). Неводні розчинники класифікують за хімічною природою (рис. 5.6).

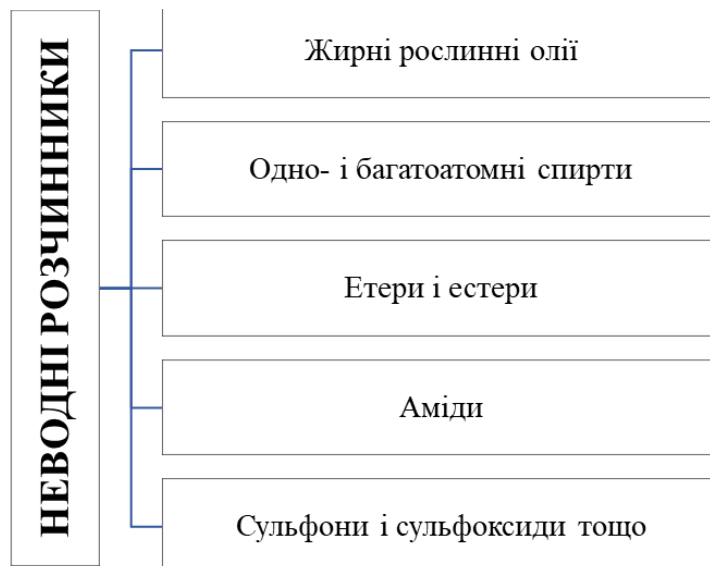


Рис. 5.6. Класифікація неводних розчинників [джерело: власна розробка]

Для приготування парентеральних препаратів використовують наступні рослинні олії: персикову, маслинову, мигдалеву, рідше соняшникову, соєву тощо. Так, для виготовлення розчинів камфори, ретинолу ацетату, тестостерону пропіонату часто використовується персикова олія. Олії є основним компонентом емульсій для парентерального живлення. Рослинні олії попередньо піддаються стерилізації. Недоліками олійних розчинів є їх висока в'язкість, болісність ін'єкцій, можливість утворення гранулем на місці введення.

Для приготування парентеральних розчинів у якості розчинників можуть використовуватися змішані розчинники: водно-гліцеринові, спирто-водно-гліцеринові, суміші жирних олій з бензилбензоатом, етилолеатом. Такі розчинники мають більшу розчинювальну здатність, ніж кожний розчинник окремо. Явище називається співрозчиненням, а розчинники – *співрозчинниками*.

Як співрозчинники широко використовують одно- і багатоатомні спирти: етанол, пропіленгліколь, гліцерин, поліетиленгліколі, сорбіт і маніт. Етанол у концентрації 2-30% широко - співрозчинник і консервант. При виготовленні розчину дигітоксину для ін'єкцій застосовують спирт етиловий 50%. Гліцерин використовують у сумішах з водою і етанолом як співрозчинник у концентрації до 30%. До 10% гліцерину містять розчини целаніду, віпраксіну, мезатону,

фетанолу, дибазолу. Пропіленгліколь є розчинником та пролонгатором для сульфаніламідів, барбітуратів, вітамінів А і D та ін. Розчини, що містять до 50% пропіленгліколю, використовують для внутрішньовенних, понад 50% - для внутрішньом'язових ін'єкцій. Поліетиленоксиди застосовуються для виготовлення розчинів для внутрішньом'язових та внутрішньовенних ін'єкцій у концентрації до 70%. Серед етерів і естерів широко використовуються бензилбензоат (20-30% у розчинах прогестерону, оксипрогесерону, тестостерону пропіонату), глікофузол, ізопропілміристан, етилолеат. Нещодавно до переліку співрозчинників були включені диметилацетамід, N-метилпіролідон та бензиловий спирт. Використання співрозчинників обмежене, їх вводять у невеликих кількостях через проблеми з токсичністю, можливість гемолізу та осадження ліків у місці ін'єкції.

Для покращення розчинності лікарських речовин можуть бути використані *солюбілізатори* – неіонні поверхнево-активні речовини (НПАР), молекули яких у певних концентраціях здатні утворювати додаткову міцелярну фазу, яка виступає як фаза розчинення. Зазвичай застосовують метод зшивання молекул АФІ з міцелами. На сьогодні солубілізатори використовують для отримання ін'єкційних препаратів жиророзчинних вітамінів, барбітуратів, антибіотиків, цитостатиків, гормонів. З огляду на терапевтичну ефективність, такі препарати мають значно більшу абсорбцію, що зумовлено не лише високою дисперсністю АФІ, але й впливом ПАР на проникність клітинних мембран. Найбільш часто використовуваними ПАР на сьогодні є Твін-80 та Твін-20. Також для покращення розчинності застосовуються комплексоутворювачі, серед яких поширеним є циклодекстрин.

Ізотонічність – властивість розчинів містити певні іони в співвідношенні та кількостях, типових для сироватки крові.

Ізотонічність є важливою характеристикою ряду парентеральних розчинів. При введенні в кров великої кількості гіпо- або гіпертонічного розчину можуть виникати небажані явища плазмолізу або гемолізу. Внутрішньом'язове або підшкірне введення неізотонічних розчинів може викликати сильний біль та

пошкодження тканин. Тому для деяких парентеральних препаратів необхідним є ізотонування. Зазвичай ізотонічність забезпечується або відповідною концентрацією діючої та допоміжних речовин, або введенням ізотонуючих добавок. Найпоширенішою речовиною, яку застосовують для ізотонування, є натрію хлорид, рідше натрію сульфат, глюкоза. Для забезпечення ізотонічності парентеральних емульсій використовуються вуглеводні добавки (гліцерин, ксиліт, сорбіт).

При виготовленні і зберіганні ряду лікарських препаратів нерідко спостерігається зміна їх властивостей через протікання фізичних, хімічних та біологічних процесів, тому завданню підвищення стабільності ЛР приділяється особлива увага. Стабільність лікарського засобу залежить від багатьох чинників: якості розчинників, АФІ та допоміжних речовин, способу приготування (технології), виду лікарської форми та агрегатного стану, наявності кисню та іонів важких металів, рН розчину, виду, температури і часу стерилізації, первинного пакування, умов зберігання тощо.

Стабілізація – технологічний процес, спрямований на створення фармацевтичної дисперсної системи, здатної зберегти сталий стан, незважаючи на фізичні, хімічні та біологічні процеси, спрямовані на зміну фазового стану, хімічні та біологічні зміни. Основний принцип стабілізації - максимальне усунення чинників, які сприяють зміні лікарських речовин.

На сьогодні застосовують фізичні та хімічні методи стабілізації. Фізичні методи базуються на захисті ЛР від несприятливих впливів зовнішнього середовища, хімічні – на додаванні хімічних речовин (стабілізаторів).

Стабілізатори розділяють на протимікробні стабілізатори (консерванти), інгібітори процесів гідролізу, інгібітори окисно-відновних реакцій (антиоксиданти), стабілізатори властивостей системи та виробничих процесів та стабілізатори рН. Найменування стабілізатора та його кількість визначають чинні нормативні документи та офіційальні прописи.

Стабілізатори-інгібітори процесів гідролізу застосовують при приготуванні розчинів солей, утворених слабкими основами і сильними

кислотами, та для розчинів солей, утворених сильними основами і слабкими кислотами. У таких розчинах гідроліз солей супроводжується утворенням слабодисоційованої основи (кислоти) та сильнодисоційованої кислоти (основи), що підсилюється при тепловій стерилізації. У розчинах солей дуже слабких основ, малорозчинних у воді, навіть незначне підвищення рН призводить до утворення осаду. Це спостерігається в розчинах стрихніну нітрату, папаверину гідрохлориду, дибазолу тощо. Для інших речовин спостерігається протікання хімічних реакцій, окиснення, омилення тощо.

Розчини солей слабких основ і сильних кислот стабілізують додаванням розчину 0,1 моль/л кислоти хлористоводневої, що нейтралізує луг, який виділяється склом, і зрушує рН розчину в кислоту сторону. Кількість кислоти залежить від природи та властивостей ЛР, найчастіше це 10 мл 0,1 М кислоти на 1 л розчину (концентрація кислоти в кінцевому продукті 0,001 моль/л, рН=3-4). Ця кількість кислоти рекомендована для стабілізації атропіну сульфату, стрихніну нітрату, апоморфіну гідрохлориду, дибазолу, дикаїну та ін. речовин.

Стабільні *розчини солей слабких кислот і сильних основ* одержують додаванням 0,1 М натрію гідроксиду або натрію гідрокарбонату. Так, розчин натрію нітриту виготовляють із додаванням 2 мл 0,1 М натрію гідроксиду на 1 л (рН 7,5-8,2), а стабільні розчини натрію тіосульфату – додаванням 20,0 г натрію гідрокарбонату на 1 л (рН 7,8-8,4).

За необхідності рН розчинів підтримують додаванням *буферних розчинів*, але їх застосування обмежене через їх реакційну здатність.

Інгібітори окисно-відновних процесів (антиоксиданти) – це речовини, що скорочують процеси окиснення, взаємодіючи з киснем: усувають каталітичну дію гідроксил-іонів (кислота хлоридна), переривають реакцію окиснення (анальгін), руйнують уже створену сполуку у вигляді перекису (цистеїн). Але антиоксиданти можуть мати цитотоксичний вплив, тому їх використовують у концентраціях не вищих за 0,02%. При необхідності використовують суміші антиоксидантів або суміші антиоксидантів із синергістами – речовинами, що не мають власної антиоксидантної дії, але посилюють ефект антиокисників.

Антиоксиданти класифікують за хімічною структурою та механізмом дії (рис. 5.7). У хімічному відношенні антиоксиданти – надзвичайно реакційноздатні сполуки. Ефективність антиоксидантів залежить від хімічної структури, розчинності, своєчасного додавання та розподілу у системі.

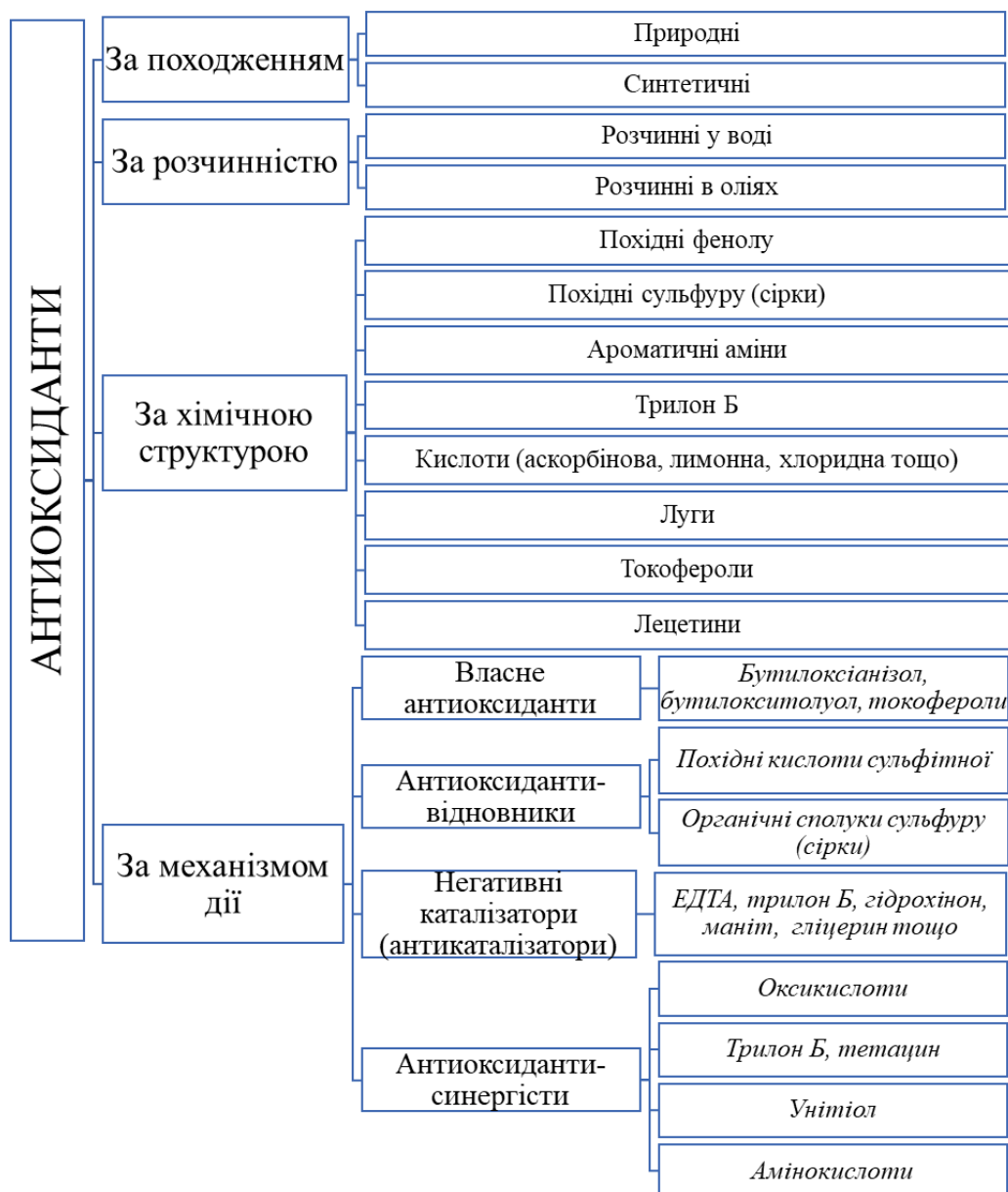


Рис. 5.7. Класифікація антиоксидантів [джерело: власна розробка]

Власне антиоксиданти інгібують окиснення, реагуючи з вільними радикалами, перериваючи ланцюгову реакцію. В основному такі речовини застосовують для стабілізації олійних розчинів. До них відносяться бутилокситолуен, бутилоксіанізол, α -токоферол, пропілгалат, аскорбілпальмітат тощо.

Антиоксиданти-відновники мають вищу здатність до окиснення і, зв'язуючи кисень, запобігають небажаним процесам у розчинах. До них належать солі кислоти сірчистої, органічні сполуки сірки, алкоголі та феноли тощо, які мають низький редокс-потенціал.

Негативні каталізатори (антикаталізатори) – речовини, які утворюють комплексні сполуки з іонами важких металів, що провокують окиснення. Це ЕДТА, трилон Б, тетацин-кальцій, гідрохінон, маніт, гліцерин тощо. Вони є непрямыми антиоксидантами.

Прикладом стабілізації унітіолом (0,2%) служать розчини тіаміну броміду 3% і 6%, тіаміну хлориду 2,5% і 5%. Трилоном Б стабілізують розчини салюзиду розчинного 5% і кислоти ліпоєвої 0,5%.

Стабілізація розчинів для ін'єкцій нерідко здійснюється введенням кількох стабілізаторів (комплексний метод) – декількох антиоксидантів, речовини, що забезпечує рН та антиоксиданту, антиоксиданту і консерванту тощо. Кількома антиоксидантами стабілізують розчин дипразину; антиоксидантом і регулятором рН стабілізують розчин індигокарміну та сульфацил-натрію для ін'єкцій. Розчин вікасолу для ін'єкцій стабілізують додаванням антиоксиданту натрію бісульфіту або натрію метабісульфіту та кислоти хлористоводневої 0,1 М.

Іншими способами захисту ЛР від окиснення є звільнення розчинників від кисню (кип'ятіння, насичення карбону діоксидом або азотом), додавання високомолекулярних речовин, усунення дії світла та температури (приготування в червоному світлі, використання ампул зі світлозахисного скла тощо).

Консерванти – речовини, які активно інгібують ріст мікроорганізмів, що потрапляють до фармацевтичної системи у процесі виробництва та багаторазового використання.

Введення *антимікробних стабілізаторів (консервантів)* є доцільним у тому випадку, коли не можна гарантувати збереження стерильності. Механізм впливу консервантів на мікроорганізми визначаються їх хімічною будовою.

Консерванти повинні мати широкий спектр антимікробної дії при низьких концентраціях, високу розчинність; сумісність із більшістю АФІ та допоміжних

речовин, пакувальними матеріалами, стабільність у широкому інтервалі рН і температури середовища протягом терміну придатності лікарського препарату.

Консерванти не повинні знижувати фармакологічну ефективність діючих речовин або виявляти токсичну, алергічну й подразливу дію на організм людини. Фармакопея США рекомендує суворо обмежити концентрацію консервантів у парентеральних засобах: бензетонію хлориду (0,01%), бензалконію хлориду (0,01%), хлорбутанолу (0,5%), фенілртуті нітрату (0,01%), тімеросалу (0,01%) та фенолу (0,5%) і крезолу (0,5%). Відповідно до ДФУ, багатодозові водні ін'єкції містять підходящий антимікробний консервант у необхідній концентрації, за винятком препаратів, які виявляють достатні антимікробні властивості. Також антимікробні консерванти мають містити водні препарати, які виробляються в асептичних умовах і не можуть бути піддані термічній стерилізації.

Антимікробні консерванти не застосовують, якщо дози об'єм препарату перевищує 15 мл або препарат призначений для введення шляхами, де антимікробний консервант не є прийнятним: інтрацистернально, епідурально, інтратекально, з доступом до спинномозкової рідини, інтра- або ретроокулярно. Такі препарати відпускають у однодозових контейнерах.

Для *стабілізації гетерогенних дисперсних систем* (емульсій та суспензій) застосовують стабілізатори, здатні абсорбуватися на поверхні гідрофобних частинок або збільшувати в'язкість дисперсного середовища. За принципом дії розрізняють *стабілізатори-емульгатори* та *стабілізатори-загусники*.

До емульсій для парентерального застосування входять емульгатори, які добираються залежно від складу емульсії і концентрації нейтральних ліпідів. Звичайно застосовують фракціоновані фосфоліпіди рослинного і тваринного походження: з яєчного жовтка, мозку великої рогатої худоби, соняшнику, сої. Фосфоліпіди у складі парентеральних емульсій можуть також виконувати функцію енергетичних фосфоровмісних сполук.

Крім фосфоліпідів у складі емульсійних парентеральних препаратів використовують також неіоногенні ПАР (блок-кополімери пропілен- і етиленоксиду, естери поліоксіетилену і сорбітану), похідні кислоти холевої,

вищих жирних кислот (олеїнової, стеаринової, пальмітинової тощо), амінокислоти, ВМС (альбумін, декстран тощо). Іноді емульсії для парентерального застосування стабілізують введенням ПАР, що утворюють ліпосомальні структури.

Фармако-технологічні аспекти виготовлення парентеральних лікарських форм промислового виробництва

Виробництво парентеральних лікарських засобів має здійснюватися за чітко викладеними у технологічних регламентах і виробничих інструкціях методиками з суворим дотриманням правил належної виробничої практики (Додаток 1 «Виробництво стерильних лікарських засобів»). Ці документи регламентують загальні питання організації виготовлення стерильних (асептичних) ЛП, а саме: вимоги до персоналу, приміщення та обладнання, принципові елементи технологічного процесу та контроль якості.

Стерильну продукцію виробляють в чистих зонах, доступ у які персоналу і надходження обладнання і матеріалів здійснюється через повітряні шлюзи. Клас чистоти для виконання виробничої операції суворо регламентований. Виділяють чотири класи стерильних приміщень (рис. 5.8).

На фармпідприємствах іноді передбачається додаткова контрольована **зона чистоти К** – виробничі приміщення, навколишня зона візуального контролю і пакування продукції, матеріальний шлюз у зону D, карантинні і складські приміщення зберігання сировини, матеріалів, первинного пакування і напівпродуктів з контролюванням і фіксацією

Розчини для парентерального застосування виробляють у виробничих приміщеннях класу чистоти С або А/В з дотриманням правил асептики. Переважна більшість продукції, що підлягає кінцевій стерилізації виробляється та дозуються у приміщеннях з класом чистоти С. Якщо є ризик контамінації продукції з навколишнього середовища (повільне дозування, широкогорлі контейнери тощо), наповнення здійснюється у зоні класу А.

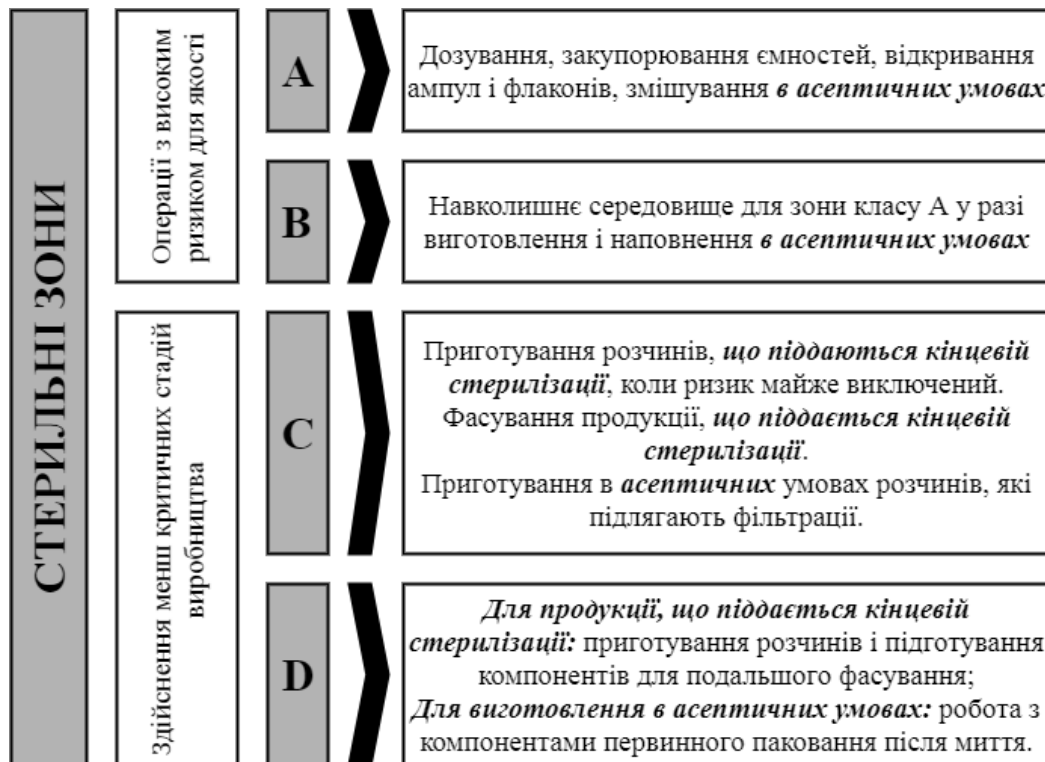


Рис. 5.8. Стерильні зони та приклади операцій, що у них проводяться [джерело: власна розробка]

Виготовлення продукції, яка підлягає стерилізуючій фільтрації, здійснюють у навколишньому середовищі класу С. Якщо така фільтрація не проводиться, підготовка матеріалів і виготовлення продукції здійснюються в робочій зоні класу А з навколишнім середовищем класу В.

Передачу (транспортування) не остаточно закупорених контейнерів із продукцією, наприклад, ліофілізованою, до завершення процесу закупорювання необхідно здійснювати у зоні класу А або в герметичних передатних боксах у навколишньому середовищі класу В.

Виробництво стерильної продукції зазвичай класифікують на *виробництво препаратів, які підлягають стерилізації у кінцевому пакуванні* (виробництво з фінішною стерилізацією) та *виробництво, яке здійснюється в асептичних умовах* на одному або декількох етапах. У залежності від цього процес має певні технологічні особливості (рис. 5.9).



Рис. 5.9. Схема технологічного процесу виробництва стерильних препаратів для парентерального застосування [джерело: 5]

Технологічний процес виготовлення суспензій та емульсій для парентерального застосування суттєво не відрізняється від загального, але має свої особливості:

- виробництво в асептичних умовах, емульсії – у приміщеннях із класом чистоти не нижче С;
- стерильна ЛР диспергується у стерильному профільтрованому розчиннику;

- використання ультразвукового впливу для додаткового здрібнення і диспергування лікарської речовини;
- оптимальний розмір частинок емульсій для парентерального живлення 0,8-1 мкм;
- використання співрозчинників, стабілізаторів, емульгаторів, консервантів.

Особливим випадком емульсій для парентерального застосування є інфузійні емульсії на основі перфторвуглеців, які відносяться до газотранспортних препаратів. Вони складаються з дисперсної фази (перфторвуглецевих наночастинок) і дисперсного середовища (структурованих водних кластерних систем).

Виробництво препаратів на основі рослинних олій має наступні особливості:

1. Рослинні олії попередньо стерилізують при 120°C 2 години.
2. ЛР розчиняють у напівохолодженій олії (40-60°C). У окремих випадках вводять співрозчинник.
3. Можливо застосування ампул із скла 2-го гідрокласу (олійні розчини не взаємодіють з інгредієнтами скла).
4. Раціонально обирати метод запаювання ампули відтяжкою капіляру.

Стерилізація парентеральних лікарських засобів здійснюється переважно термічними методами. Нагрівання підвищує седиментаційну та агрегативну нестійкість, тому для великої кількості гетерогенних дисперсних систем термічний метод стерилізації не є прийнятним. Суспензії для парентерального застосування рекомендовано виготовляти зі стерильних порошків визначеного ступеню дисперсності безпосередньо перед введенням.

Олійні розчини дозволяється стерилізувати при 110°C 30 хв., якщо немає інших вказівок. Розчини камфори, дезоксикортикостерону ацетату, тестостерону пропіонату стерилізують у автоклаві при 100°C 1 годину.

Розчини ряду термолабільних лікарських речовин (барбамілу, адреналіну гідрохлориду, еуфіліну, аміназину, антибіотики, ферменти, гормони тощо) не

можуть бути піддані термічній стерилізації. При виробництві таких ЛП важливим є дотримання всіх умов асептики. Сировина, розчинники, матеріали, первинна тара мають бути простерилізовані або їх мікробіологічна контамінація повинна бути мінімальною. Нестійкі сполуки, наприклад, еуфілін, вимагають особливих заходів підчас приготування (рис. 5.10).

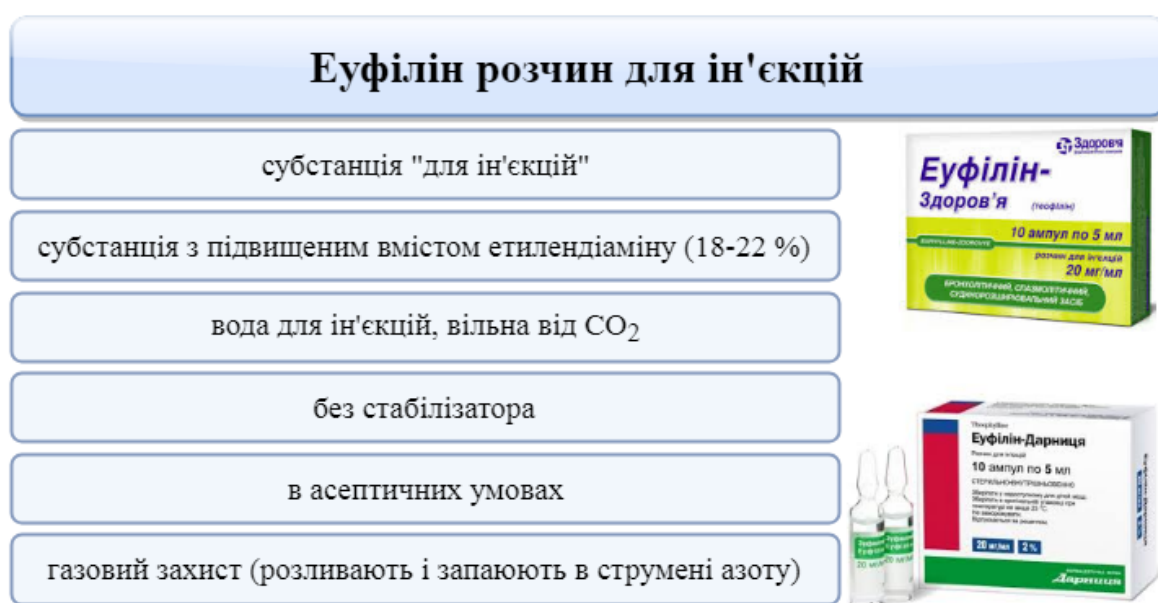


Рис. 5.10. Особливості приготування розчину еуфіліну [джерело: власна розробка, при створенні малюнка використано візуальний матеріал з <https://compendium.com.ua/>]

Настанова з GMP рекомендує ЛЗ, які не можна стерилізувати в первинному пакуванні, фільтрувати через стерильний фільтр із порами до 0,22 мкм або через фільтр з аналогічною спроможністю затримувати мікроорганізми. Перед фасуванням може бути доцільною друга фільтрація. Метод стерилізуючої фільтрації (рис. 5.11) – ультрафільтрація використовується для видалення пірогенів.

Перед стерилізацією контейнери маркують. Стерилізацію розчинів здійснюють не пізніше 3 год. від початку, а розчинів глюкози – одразу ж після їх виготовлення. Повторна стерилізація ін'єкційних ЛЗ не допускається.

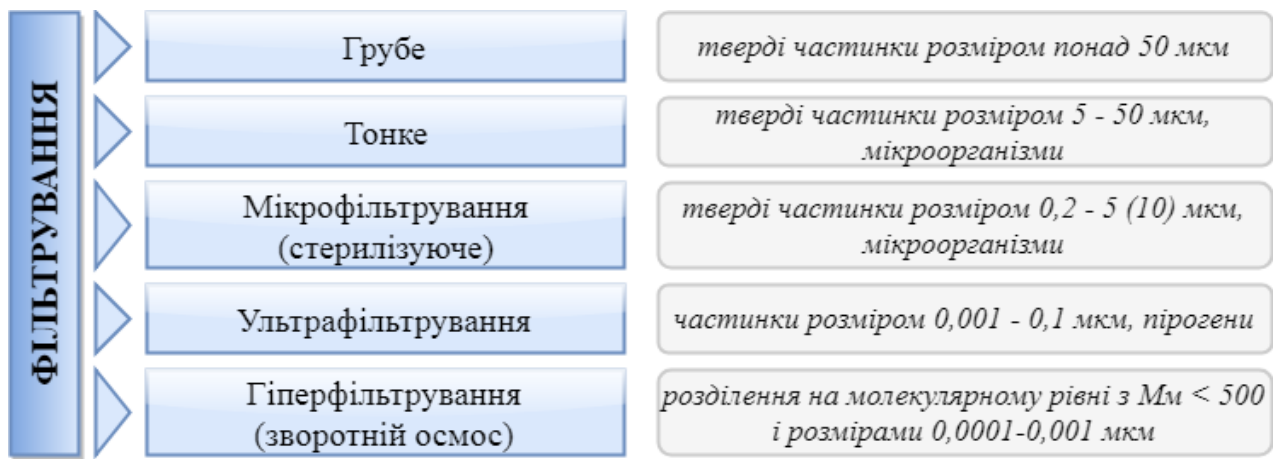


Рис. 5.11. Види фільтрування [джерело: власна розробка]

Окремою групою парентеральних лікарських засобів є **ліофілізовані лікарські форми**. ДФУ 2.0 відносить такі лікарські засоби до порошків для ін'єкцій або інфузій.

Ліофілізація – технологічний метод виробництва препаратів (порошків) термолабільних речовин, який полягає у висушуванні у вакуумі попередньо заморожених розчинів з видаленням розчинника шляхом сублімації.

Ліофілізація – ефективний шлях підвищення стабільності малостійких та термолабільних ЛР (антибіотики, ферменти, гормони тощо). Процес ліофілізації (рис. 5.12) проводять в асептичних умовах.



Рис. 5.12. Процес ліофілізації [джерело: власна розробка, при створенні малюнка використано візуальний матеріал з <https://compendium.com.ua/>]

Особливості виробництва окремих парентеральних лікарських форм. Сучасні парентеральні лікарські форми

Одною з найскладніших інфузійних лікарських форм є *препарати для парентерального живлення*, призначені для забезпечення енергетичних ресурсів організму, доставки поживних речовин до органів і тканин.

Препарати для парентерального живлення – інфузійні препарати, які застосовуються для забезпечення енергетичних та пластичних потреб організму та доставки поживних речовин до органів і тканин у випадку, якщо пацієнт не може споживати їжу самостійно.

Препарати для парентерального живлення розділяють за джерелами сполук на препарати амінокислот, вуглеводів та жирних кислот. Окремо виділяють *емульсії для парентерального живлення* – препарати, що містять збалансовану суміш амінокислот, вуглеводів, жирових емульсій, призначених для профілактики білкової недостатності і забезпечення енергетичних потреб організму.

Розмір часток диспергованої олії в емульсіях для парентерального живлення складає 0,5-1,0 мкм. Така дисперсність досягається методами механічного та ультразвукового диспергування. Завдяки мікродисперсності та ізоосмолярності, жирові емульсії не подразнюють стінки судин і навіть можуть зменшити подразнювальну дію деяких сполук.

Жирові емульсії для парентерального живлення зазвичай містять фракціоновану і спеціально очищену рослину олію (соняшникова, соєва тощо) – 10-20%, емульгатори (фосфоліпіди) – 1,2%, ізотонічність забезпечується вуглеводною добавкою (гліцерин, ксиліт, сорбіт), розчинник - вода для ін'єкцій, а також можуть вводити токоферолі і метіонін як антиоксиданти та для покращення утилізації жиру, а також ПАР для утворення ліпосом.

Стерильність жирових емульсій досягається ультрафільтрацією, а також у процесі виготовлення методом УЗ-диспергування.

Останнім часом все частіше застосовується поняття «складні (комплексні) парентеральні препарати». Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) визначає **складні (комплексні) парентеральні продукти** як такі препарати, які містять або комплексні (складні) інгредієнти або АФІ, складний носій, мають складний шлях введення, складну лікарську форму або складну комбінацію лікарських пристроїв. Складні (комплексні) парентеральні продукти включають системи доставки, що призначені для

парентерального введення, включаючи ін'єкції, офтальмологічні препарати, стенти та пристрої, що імплантуються. До них зазвичай відносять системи доставки ліків на основі ПАР (мікроемульсії), везикул (ліпосоми, наносоми тощо), а також системи доставок на основі частинок (суспензії, мікросфери, депо-препарати, наночастинки тощо). До складних (комплексних) препаратів відносять також ліофілізовані препарати. Основними перевагами комплексних лікарських форм можна назвати зменшення частоти дозування, зменшення побічних ефектів, підвищення розчинності та/або біодоступності. Для таких лікарських форм суворо контрольованими є більший діапазон критичних параметрів, ніж до традиційних парентеральних розчинів. Наприклад, суворо контролюється розподіл частинок за розміром, ефективність захоплення, навантаження ліків тощо.

Принципи отримання парентеральних препаратів пролонгованої дії засновані на збереженні активності ліків протягом тривалого часу та підвищення їх переносимості в організмі. На сьогодні існує декілька стратегій створення пролонгованих парентеральних лікарських форм, які умовно розділяють на стратегії маніпулювання кліренсом препаратів *in vivo* та стратегії маніпулювання вивільненням ліків із систем доставки (рис. 5.13).

Стратегії хімічної модифікації (пегілювання, PSA-ілювання, ліпідізація тощо) вважаються одними з найбільш ефективних стратегій створення пролонгованих парентеральних препаратів, тому що вони мають чітку структуру та зрілі методи, дозволяють отримати препарати з відсутністю домішок. Ключовий аспект стратегії – подовження періоду напіврозпаду ліків з невеликим впливом на їх біологічну активність.

Пегілювання полягає в приєднанні до частинок відносно малих терапевтичних препаратів амфифільного ланцюгу фрагментів поліетиленгліколю (ПЕГ). Це збільшує розмір частинок, дозволяє уникнути надмірного ниркового кліренсу та збільшити час перебування у кровообігу. У той же час ПЕГ створює гідрований шар навколо частинки, запобігаючи ферментативній деградації біомолекул. Пегілювання впливає на взаємодію між

носіями/ліками та клітинами та обмежує поглинання клітинами та може впливати на біодоступність (так звана «дилема ПЕГ»). Ці обмеження долають похідні ПЕГ, що розщеплюються, і зв'язані пептидні, дисульфідні та деякі інші типи зв'язків. Сьогодні існує стратегія пегілювання, яка поєднує концепцію проліків з моделлю тривалого вивільнення, що забезпечує збереження активності і потрібну частоту дозування.



Рис. 5.13. Стратегії пролонгації парентеральних препаратів [джерело: власна розробка]

Перший пегільований продукт Adagen® (бичача пегадемаза) схвалений FDA у 1990 році. Пегілювання використовують не тільки для прямої модифікації, але й для покращення систем спрямованого транспорту.

На сьогодні розглядається велика кількість альтернатив ПЕГ, тому що поліетиленгліколь є імуногенним і не розкладається. Отримані похідні на основі

полі(2-метіакрилоілоксиетилфосфорилхоліну) (PMPC), які мають більший період напіввиведення, ніж пегільовані похідні. До полімерів, що розкладаються та є перспективними як альтернатива ПЕГ, відносять також полісіалову кислоту (PSA), гідроксиетилкрохмаль (HES) і гіалуронову кислоту (HA). Наприклад, полісіалова кислота подовжує період напіврозпаду та покращує стабільність препаратів, а також захищає ліки від впливу імунної системи.

Під *ліпйдацією* мають на увазі кон'югацію ланцюга жирної кислоти з терапевтичним білком. Це дозволяє підвищити період напіввиведення. Ця стратегія була успішно застосована для модифікації інсуліну та глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) для подовження періоду напіввиведення. Levemir® (інсулін детемір), схвалений FDA у 2004 році, є аналогом інсуліну, у якому Lys29 є мірістоїльованим в аміногрупі бічного ланцюга, що дозволяє оборотно поєднувати його з альбуміном для більш тривалого часу дії та більш стабільної ефективності 48 . Після модифікації довга фаза розподілу інсуліну детемір приблизно 8 годин після підшкірного введення є достатньою для досягнення одноразового введення.

Мікрокапсуляція полягає у диспергуванні або розчиненні твердих або рідких ЛР у полімерних матеріалах з утворенням мікросфер або мікрокапсул. Перші ін'єкційні мікросфери з уповільненим вивільненням Lupron Depot® схвалені FDA у 1986 році для лікування раку передміхурової залози. Останній схвалений продукт на основі мікросфер (Zilretta®) використовується для лікування остеоартриту у колінних суглобах. Цей вид мікросфери може повільно вивільняти тріамцінолон ацетонід в ураженому суглобі протягом більше 3 місяців. Полімери, які використовуються для виробництва мікросфер, включають природні (наприклад, желатин, альгінат хітозан тощо), напівприродні (ацетатфталат целюлози, етилцелюлоза, метилцелюлоза тощо) та синтетичні матеріали (полімолочна кислота, полігліколева кислота тощо). Процес вивільнення ЛЗ регулюється шляхом контролю молекулярної маси фрагментів полігліколевої кислоти, співвідношення ЛЗ до полімеру, розміру мікросфер, властивостей допоміжних речовин тощо. Основний механізм

вивільнення ліків із біорозкладаних мікросфер включає дифузію, розчинення, а також ерозію та деградацію полімеру та відбувається такими шляхами як: початкове вивільнення з поверхні мікросфер; вивільнення через пори в мікросферах; дифузія через непошкоджений полімерний бар'єр; дифузія через насичений водою бар'єр; ерозія та деградація полімеру.

Для доставки лікарських засобів у парентеральних системах також широко застосовують ліпосоми, наночастки та нанокристали.

Ліпосоми – мікроскопічні сферичні ліпідні везикули (міцели) з рідким вмістом, оточені однією або кількома ліпідними бішаровими мембранами.

На сьогодні існує декілька типів ліпосом (рис. 5.14). Мультивезикулярні ліпосоми забезпечують довший час перебування та регульовану швидкість вивільнення препарату.

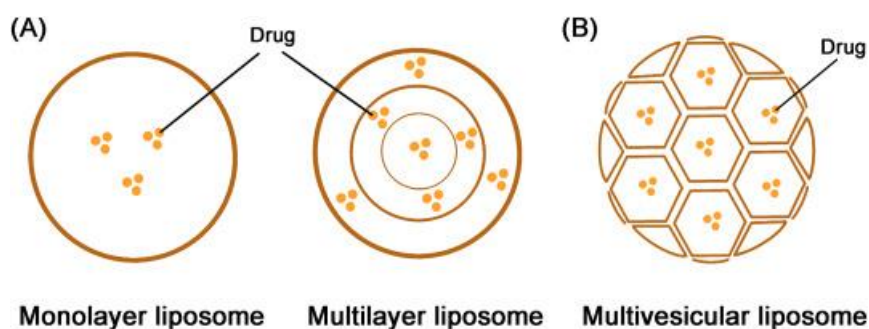


Рис. 5.14. Структури ліпосом: А – одношарова та багатошарова, В – мультивезикулярна. [джерело: 7]

Особливості пакування та маркування парентеральних препаратів.

Фармако-технологічні дослідження парентеральних препаратів

На фармацевтичних підприємствах якість ЛЗ забезпечується умовами виробництва відповідно до вимог Належної виробничої практики. Контроль якості парентеральних ліків промислового виробництва здійснюється згідно з вимогами монографій ДФУ 2.0, наказів МОЗ України та вимог Належної виробничої практики (рис. 5.15).

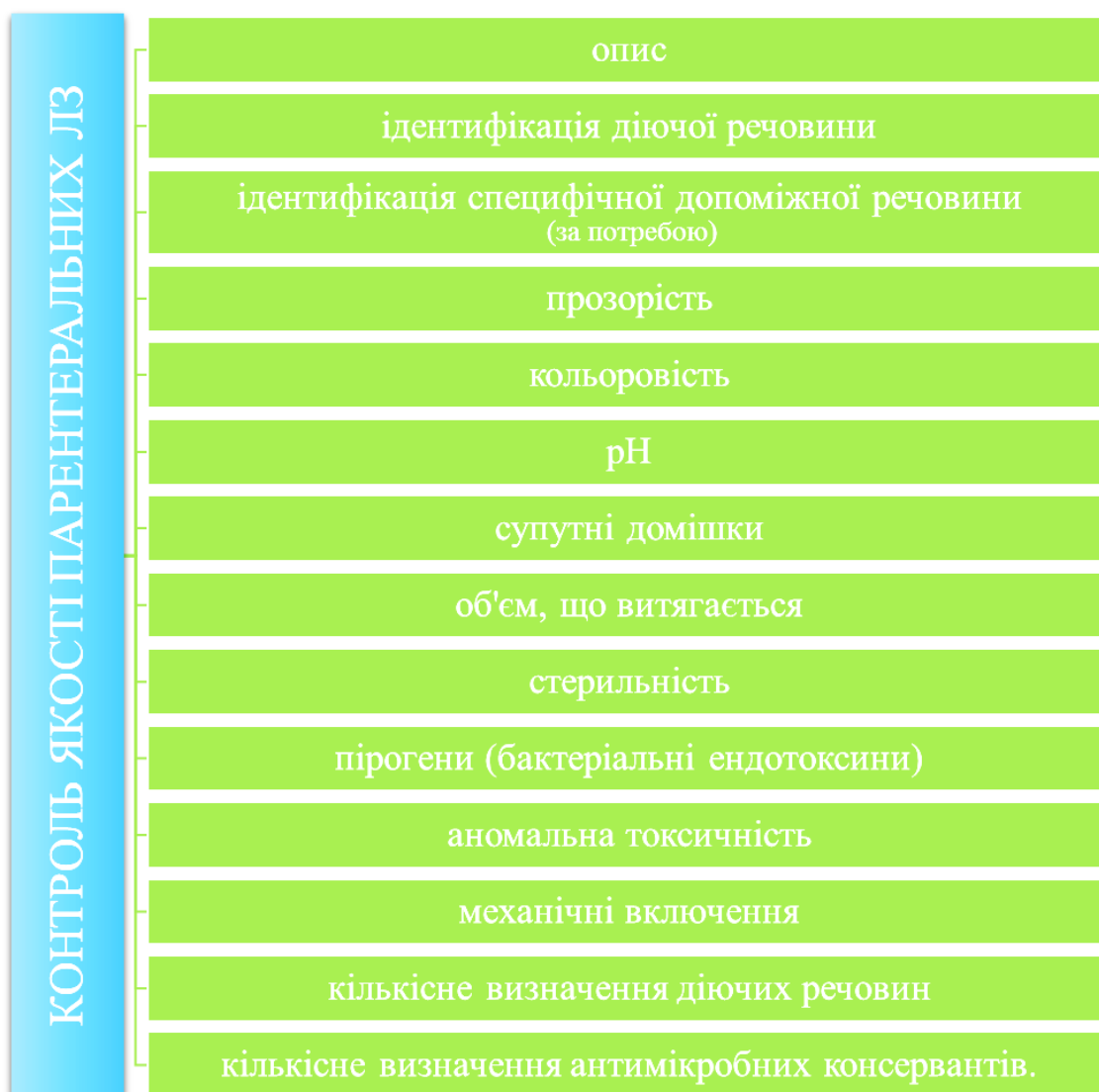


Рис. 5.15. Контроль якості рідких парентеральних ліків [джерело:власна розробка]

Для ряду парентеральних лікарських форм під час контролю якості вимагаються додаткові випробування (рис. 5.16). Для розчинів високомолекулярних сполук додатково контролюють радіогенність.

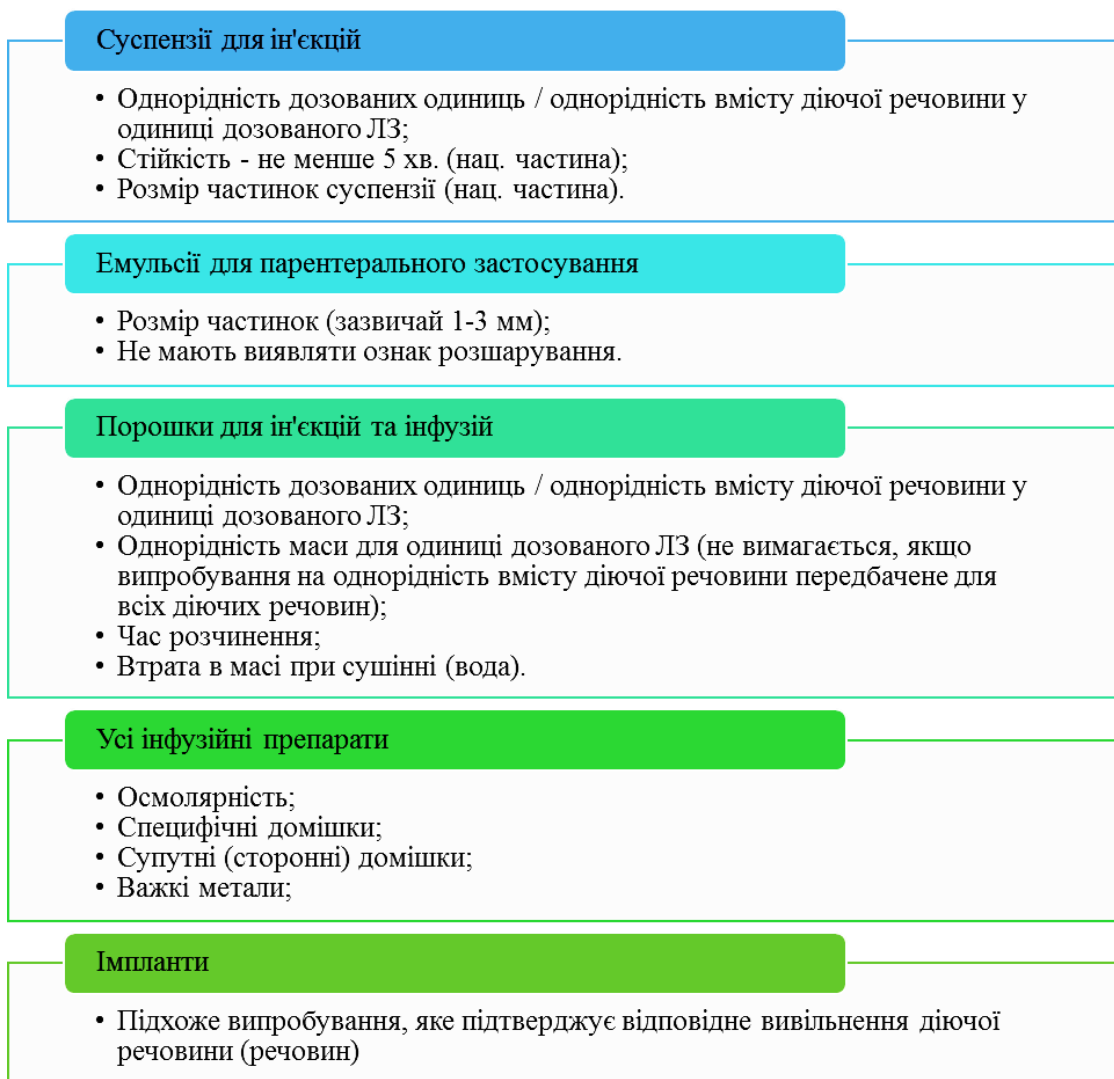


Рис. 5.16. Особливості контролю якості окремих парентеральних лікарських форм [джерело: власна розробка]

Для відпуску парентеральних лікарських засобів застосовують широкий спектр пакувань (рис. 5.17), виготовлених зі скла або полімерних матеріалів відповідної якості, які повинні бути досить прозорі і дозволяють візуально переглянути вміст контейнера, за винятком імплантатів, якщо немає інших обґрунтувань та дозволів. Контейнери мають відповідати вимогам статей ДФУ 2.0 «Матеріали, використовувані для виробництва контейнерів» і «Контейнери».

До усіх контейнерів для парентеральних лікарських засобів висуваються вимоги щодо герметичності, забезпечення надійної ізоляції, запобігання мікробній та іншій контамінації вмісту. Зазвичай контейнери та закупорювальні засоби, що застосовуються, повинні дозволяти діставати частину або увесь вміст

контейнера без видалення закупорювального засобу. Закупорювальні засоби для багатодозових контейнерів мають бути достатньо еластичними, щоб забезпечити герметизацію контейнера при видаленні голки.

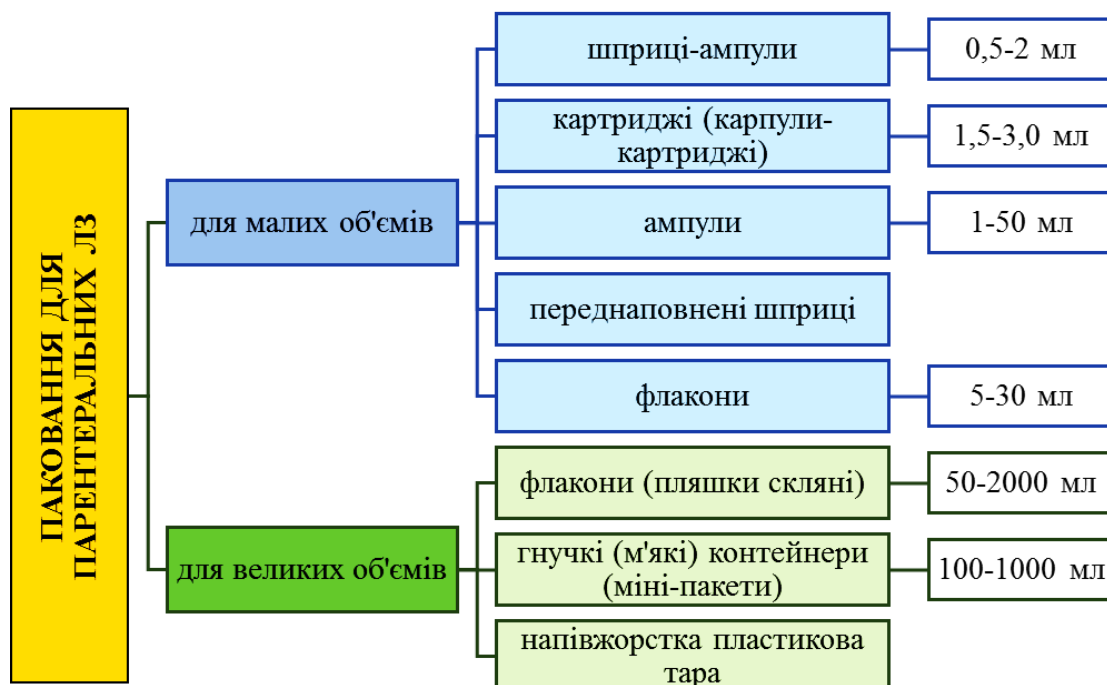


Рис. 5.17. Пакування для парентеральних лікарських засобів [джерело: власна розробка]

Важливим є вірне обрання матеріалу контейнера з врахуванням як захисту лікарського засобу від впливу зовнішнього середовища, так і власного впливу матеріалу контейнера.

Для пакування великої кількості парентеральних лікарських засобів використовують флакони, виготовлені зі скла марок НС-3 (бору оксиду 6%, для розчинів речовин, що піддаються гідролізу та окисненню), НС-1 або УСП-1 (для розчинів натрій хлориду, магній сульфату, кальцій хлориду тощо), НС-2 та НС-2А (для крові та інфузійних препаратів), безборне скло АБ-1 (стійкі в олійних розчинах речовини), СНС-1 (для світлочутливих субстанцій).

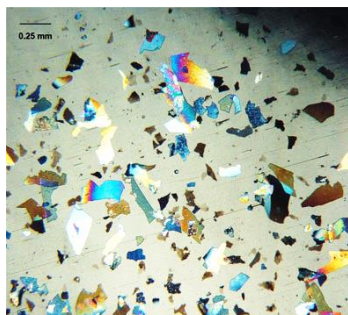
Перевагами скла є прозорість, інертність, волого- та газонепроникні властивості. У той же час, скляні пакування мають суттєві недоліки і можуть

підходити не для усіх лікарських засобів. Скляний контейнер може зруйнуватись під час обробки, транспортування, введення або зберігання, особливо в умовах низьких температур. Ряд пептидів може абсорбуватися на скляних поверхнях, що знижує ефективність препарату та може призвести до денатурації білків. Також для скла характерним є вилужування та розчинення, внаслідок чого змінюється рН розчину і стає можливим ряд негативних явищ:

- осадження основ алкалоїдів з їх солей;
- осадження речовин із колоїдних розчинів;
- осадження гідроксидів або оксидів металів з їх солей;
- гідроліз сполук, що мають складноєфірну будову;
- оптична ізомеризація активних речовин;
- окиснення речовин, чутливих до дії кисню в нейтральному або слабколужному середовищі;
- утворення нестійкого шару скла, який може відділятися у розчин (т.з. «glass delamination», рис. 5.18).



А



Б

Рис. 5.18. Приклад тривалого впливу водного розчину на скло флакону – Glass delamination. Отримано у лабораторних умовах. А – загальний вигляд; Б - частинки на мембрані полікарбонатного фільтру [джерело: 14]

Для виготовлення ряду пакувань для парентеральних ліків – ампул, флаконів різних об'ємів, контейнерів, шприців, - використовуються полімерні матеріали. Перспективним для пакування парентеральних препаратів, особливо біофармацевтичних, є контейнери з циклічних олефінів. Їх перевагою є висока

хімічна інертність та низький вміст металів, що є важливим для білкових сполук та препаратів нуклеїнових кислот, які легко окислюються. Широко застосовуються полімерні флакони також для пакування парентеральних лікарських засобів великих об'ємів.

На фармацевтичному виробництві пакування та маркування здійснюється одночасно якомога швидше після фасування й закупорювання.

Маркування первинних контейнерів парентеральних ЛЗ містить ряд обов'язкових відомостей (рис. 5.19). Осмолярність вказується лише для інфузій.



Рис. 5.19. Маркування парентерального ЛЗ [джерело: власна розробка, при створенні малюнка використано візуальний матеріал з <https://compendium.com.ua/>]

За ДФУ, на етикетці парентеральних лікарських засобів обов'язково зазначають: назву і концентрацію кожного антимікробного консерванту; де застосовно – розчин має бути використаний з фільтром; вільний від бактеріальних токсинів або апірогенний.

На етикетках порошків для ін'єкцій або інфузій, включаючи ліофілізовані ЛЗ, зазначається «для приготування ін'єкцій або інфузій».

Нанесення маркування відбувається краплеструминним методом, рельєфним тисненням на полімерні контейнери, наклеюванням етикеток. Інформація має бути виразною, стійкою до дії світла і стирання.

Після маркування, контейнери часто вміщуються у вторинне пакування – контурно-коміркову тару з поліхлорвінілової плівки і фольги, картонні пачки або коробки.

Зберігання парентеральних лікарських засобів здійснюється у залежності від їх природи та фізико-хімічних властивостей в умовах, які забезпечують їх стабільність протягом терміну зберігання. Для лікарських засобів промислового виробництва такі умови встановлюються виробником на основі випробувань стабільності.

Більшість парентеральних розчинів зберігають у захищеному від світла місці при температурі не більше, ніж 25°C. Інфузійні лікарські препарати, приготовані методом заморожування, зберігають при температурі не вище -20°C, а після розморожування – використовують протягом 24 годин або зберігають нетривалий час при температурі 2-8°C.

Практика «поділу» лікарських засобів у однодозових флаконах зі зберіганням невикористаної частини для наступного введення є поширеною, але хибною і небезпечною - після порушення цілісності (відкриття ампули або флакону) не забезпечується достатній захист вмісту від контамінації мікроорганізмами та пірогенами, а також відсутні відомості щодо стабільності таких препаратів.

Парентеральні засоби у багатодозових флаконах застосовуються (у тому числі зберігаються після відкриття) відповідно до інструкції виробника з дотриманням запобіжних заходів щодо їх введення і зберігання між відбором доз, які зазначені у інструкції та на етикетці ЛЗ.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 4. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. – 600 с
2. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 1092
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>
4. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. - Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>

Основна

5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. Вищ. Навч. фармац. Закладу (фармац. Ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.

Додаткова

6. 7.2 Parenteral Medications and Preparing Medications from Ampules and Vials [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://opentextbc.ca/clinicalskills/chapter/safe-injection-administration-and-preparing-medication-from-ampules-and-vials/>
7. A review of existing strategies for designing long-acting parenteral formulations: Focus on underlying mechanisms, and future perspectives [Електронний ресурс] / Y. Shi, A Lu, X. Wang et al. //Acta Pharmaceutica Sinica B. – 2021. – Vol. 11, Is. 8. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.05.002>
8. Delivery of Drugs. Volume 2. Expectations and Realities of Multifunctional Drug Delivery Systems [Електронний ресурс] / Edited by: Ranjita Shegokar. - Elsevier Inc., 2020– Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-02191-X>

9. Dosage Form Design Considerations. Volume i. A volume in Advances in Pharmaceutical Product Development and Research [Електронний ресурс] / Edited by: Rakesh K. Tekade. - Elsevier Inc., 2018. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2017-0-01072-8>
10. Drug Delivery Systemsю A volume in Advances in Pharmaceutical Product Development and Research [Електронний ресурс] / Ed. by: Rakesh K. Tekade. - Elsevier Inc., 2019. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2017-0-01074-1>
11. Hittalgaonkar K. Injectable Lipid Emulsions—Advancements, Opportunities and Challenges / K. Hittalgaonkar, S. Majumdar, V. Kansara. // AAPS PharmSciTech. – 2010. – С. 1526–1540.
12. Parenteral Medications / Edited by Sandeep Nema, John D. Ludwig. – Fourth Edition. – CRC Press. Taylor & Francis Group, LLC, 2019. – 1125 с.
13. Remington: The Science and Practice of Pharmacy [Електронний ресурс] / Ed. by: Adeboye Adejare. - Elsevier Inc., 2020. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-04991-9>
14. Shearer G. L. Taking a Closer Look at Parenteral Contaminants. Visual inspection of parenteral vials is the first step in a root cause investigation / G. L. Shearer // Pharmaceutical Technology. – 2016. – Vol. 40, Is. 10. – P. 34-38
15. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>
16. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

Тема 6. Особливості технології, зберігання та застосування лікарських засобів, що знаходяться під тиском

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: надавати визначення та характеристику, обирати раціональну технологію при виробництві препаратів, що знаходяться під тиском відповідно до їх складу, особливостей дисперсної системи, типу та призначення згідно з вимогами чинних нормативних актів, Державної фармакопеї України та належної виробничої практики.

Питання для контролю знань

1. Класифікація препаратів, що знаходяться під тиском.
2. Допоміжні речовини препаратів, що знаходяться під тиском.
3. Особливості аерозольного пакування.
4. Фармако-технологічні особливості препаратів, що знаходяться під тиском.
5. Технологічний процес лікарських засобів, що знаходяться під тиском.
6. Стандартизації препаратів, що знаходяться під тиском та особливості їх зберігання.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Класифікація препаратів, що знаходяться під тиском

Препарати, що знаходяться під тиском, - це лікарські засоби, які знаходяться в спеціальних контейнерах під тиском газу і містять одну або більше діючих речовин і являють собою розчини, емульсії або суспензії, призначені для місцевого нанесення на шкіру, слизові оболонки або інгаляції (рис. 6.1).



Рис. 6.1. Лікарські засоби, що знаходяться під тиском [джерело: власна розробка]

У фармації лікарські засоби, що знаходяться у контейнерах під тиском, називають *аерозолями*.

Аерозоль - дисперсна система, що складається із зважених в газовому середовищі (дисперсному середовищі), зазвичай у повітрі, дрібних частинок (дисперсної фази).

Аерозолі, дисперсна фаза яких складається з крапельок рідини, називаються туманами, а в разі твердих частинок, якщо вони не випадають осад, говорять про дим (вільнодисперсні аерозолі), або про пил (грубодисперсні аерозолі). Розміри частинок в аерозолях змінюються від декількох міліметрів до 10^{-9} мм.

Залежно від розміру часток дисперсної фази аерозолі діляться на:

1. Розпилюючі (діаметр часток до 10 мкм, концентрація пропеленту у вмісті 85-95%);
2. Плівкоутворюючі, розмір часток 10 до 50 мкм, концентрація пропеленту 70-40%
3. Пінні, діаметр часток - 100-200 мкм, концентрація пропеленту до 30-70%.

Лікарські аерозолі поділяються на фармацевтичні та медичні.

Медичний аерозоль - це аерозоль одного або декількох лікарських препаратів у вигляді рідких або твердих частинок, що отримуються за

допомогою спеціальних стаціонарних пристроїв, призначених для інгаляційного введення в умовах лікувального закладу.

Фармацевтичний аерозоль - це готова лікарська форма, що складається з балона, клапанно-розпилювальної системи і вмісту різної консистенції, який здатний за допомогою пропелента виводитися з балона. До складу аерозоля входять лікарські, допоміжні речовини і обов'язково один або декілька пропелентів (рис. 6.2).

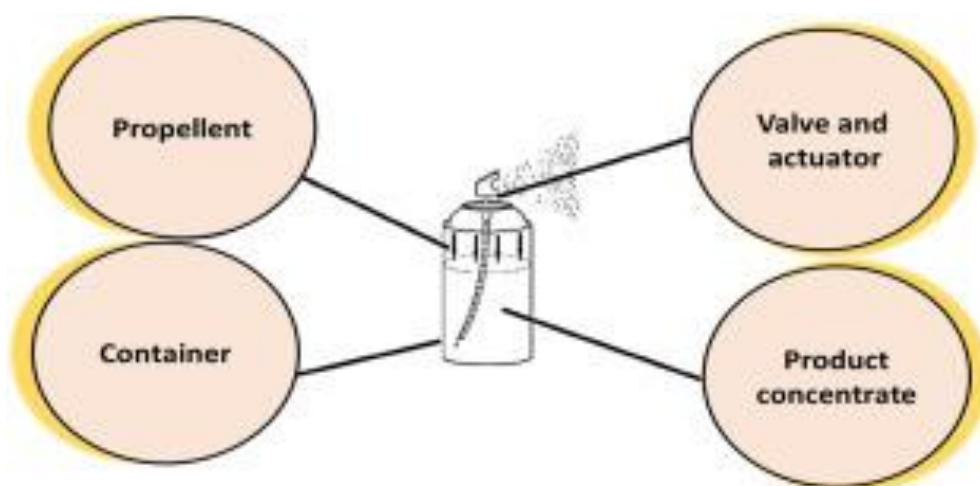


Рис. 6.2. Схематичне зображення фармацевтичного аерозоля [джерело: 7]

Ключовою перевагою фармацевтичних аерозолів є здатність надавати локалізований ефект шляхом доставки невеликої кількості аерозолізованих частинок препарату до місця дії, що призводить до швидкої клінічної відповіді.

Також до переваг аерозолів можна віднести наступні:

- витягання частини ліків з пакування, не забруднюючи залишки продукту та не відкриваючи флакон;
- аерозольна упаковка запобігає негативному впливу кисню, світла та вологи навколишнього середовища на продукт;
- ліки можна наносити рівномірним тонким шаром, при цьому не торкаючись ураженої ділянки;
- через клапан-дозатор можна контролювати фізичну форму, дозу та розмір частинок продукту, що видається;

- процес використання фармацевтичного аерозолю є «чистим», потребує мінімального очищення від споживача;
- точне дозування;
- забезпечення стабільності для препаратів, чутливих до вологи та окиснення (повітрям);
- при застосуванні аерозольних препаратів, лікарський засіб уникає впливу ферментів ШКТ та метаболізму першого проходження.

До недоліків аерозольних лікарських форм можна віднести високу вартість та складність їх виробництва, труднощі утилізації порожніх контейнерів, можливість небажаних та алергічних реакцій, вірогідність забруднення фармацевтичного препарату частинками металу у контейнері.

Необхідно враховувати, що при застосуванні аерозолів можуть спостерігатися небажані ефекти, зумовлених здатністю перетворених на аерозоль частинок надходити до кров'яного руслу та чинити системний ефект (препарати інгаляційних кортикостероїдів).

За призначенням фармацевтичні аерозолі класифікують на інгаляційні, отоларингологічні, дерматологічні, стоматологічні, проктологічні, гінекологічні, офтальмологічні, спеціального призначення (діагностичні, перев'язувальні, кровоспинні та ін.).

Різновидом інгаляційних аерозолів є порошки для вдихання – інхалери, які можуть випускатися в спеціальних пакувально-дозуючих пристроях типу ротодісков, вентодісков тощо.

Допоміжні речовини препаратів, що знаходяться під тиском

Аерозолі – складна система лікарських і допоміжних речовин, дозволених до медичного застосування. Виділяють наступні групи допоміжних речовин, які застосовуються при виробництві аерозолей: розчинники, ПАР, піноутворювачі, коригенти, консерванти, антиоксиданти та пропеленти.

В якості *розчинників* можуть виступати вода очищена, етанол, жирні олії рослинного і тваринного походження, мінеральні олії, гліцерин, етилацетат,

димексид, поліетиленоксиди, пропіленгліколь. Розчинники добирають в залежності від властивостей діючих речовин, що входять до складу аерозолів, та типу пропеленту. Наприклад, якщо у якості пропелента застосовують стиснуті гази, розчинником виступають вода, гліцерин, поліетиленоксид.

Якщо фармацевтичний аерозоль представляє собою систему, у якій концентрат-розчин, емульсія або суспензія не змішуються з рідким пропелентом, він може містити речовини, які забезпечують стабільність системи. Дуже часто випускають емульсійні системи у вигляді пін, які потребують вмісту ПАР та піноутворювачів. До найбільш застосованих ПАР відносяться Твін-80, Спен-80, пентол, препарат ОС-20, емульгатор Т-2, емульсійні воски, олеїнова кислота.

Плівкоутворюючі аерозолі окрім лікарської речовини містять розчин полімеру, пластифікатор та пропелент. До водорозчинних плівкоутворювальних речовин відносять кополімери вінілпіролідону з вінілацетатом, ацетобутират целюлози, полівінілпіролідон, до неводних – кополімер гідроксивінілхлориду ацетат і кислоти себацінової, модифікованої малеїновою смолою, вінілацетат, поліметакрилат, етилцелюлоза, поліакрилат та багато інших.

Коригенти (цукор, кислота лимонна, сорбіт, ефірні олії, тимол, ментол) використовують для поліпшення споживних характеристик ліків, що знаходяться під тиском.

В якості *консервантів* можуть застосовувати бензойну кислоту, натрію бензоат, ніпагін, ніпазол.

Пропеленти (евакууючі або евакуаційні гази) служать для створення підвищеного тиску у балоні, що створює умови для витіснення і диспергування його вмісту. Пропеленти класифікуються за величиною тиску насиченої пари, за агрегатним станом при нормальних умовах і за хімічною природою.

У залежності від тиску насичених парів пропеленти поділяють на дві групи: основні (здатні створювати самостійно тиск не менше 0,2 МПа) і допоміжні (створюють тиск менше 0,1 МПа). За агрегатним станом вони підрозділяються на три групи:

- зріджені гази: фторорганічні сполуки (хладони або фреони); вуглеводні

пропанового ряду (пропан, бутан, ізобутан); хлоровані вуглеводні (вініл- і метилхлорид та ін.);

- стиснуті (важкозріджувані) гази (азот, нітрогену (I) оксид, карбону діоксид);

- легколеткі органічні розчинники (метиленхлорид, етиленхлорид та ін.).

У лікарських засобах, які знаходяться під тиском, найчастіше застосовуються зріджені гази хладони-11, 12, 22, 114. Фреони - фторхлорпохідні метану, етану, пропану, які при невеликому надмірному тиску і невисокій температурі докільля з газоподібного стану переходять в рідке. Це газоподібні або рідкі речовини, добре розчинні в органічних розчинниках і багатьох оліях, практично нерозчинні у воді, негорючі, не утворюють вибухонебезпечних сумішей із повітрям і відносно хімічно інертні. Застосування зріджених газів зручне тим, що внутрішній тиск у балоні залишається постійним до тих пір, поки в нім знаходиться хоч би крапля зрідженого газу. У міру витрачання препарату з аерозольної упаковки вони переходять в газоподібну фазу і підтримують стабільний внутрішній тиск, а також беруть участь в диспергуванні препаратів.

Насичені вуглеводні парафінового ряду (пропан, бутан, ізобутан) значно дешевші за хладони, неполярні, розчиняються в спиртах, хлороформі, не гідролізуються у воді, легше її, малотоксичні, але горючі і вогненебезпечні. Їх застосовують для розпилювання препаратів на водній основі.

Хлоровані вуглеводні (вінілхлорид, метилхлорид, етилхлорид, метиленхлорид і ін.) малотоксичні та виступають як розчинники і співрозчинники діючих та допоміжних речовин. Але вони утворюють низький тиск, тому використовуються тільки в суміші пропелентів. Також вони є вогненебезпечними.

Стиснені гази зазвичай практично нерозчинні, кількість газу, необхідного для роботи системи, незначна, вони не горючі, не агресивні до матеріалів упакування.

Особливості аерозольного пакування

Для переведення лікарських речовин в аерозольний стан використовуються пристрої, які працюють під тиском і вмонтовані у контейнер. Такі пристрої складаються з балона, клапана і вмісту (концентрат у вигляді розчину, суспензії або емульсії лікарського препарату і пропеленту), що герметично закритий клапаном із розпилювальною головкою. Подача вмісту з контейнера відбувається по сифонній трубці до отвору штока клапана за допомогою пропелента.

Аерозольні контейнери виготовляють з металу з різним покриттям, скла (з покриттям і без) та пластика. Кожний вид має свої вади і переваги. При їх використанні враховують вартість, можливість упаковки в них тих або інших продуктів. Місткість контейнерів може бути різною: від 3 мл до 3 л, крім скляних, місткість яких обмежена 300 мл.

Металеві контейнери виготовляють найчастіше з алюмінію або сталі, внутрішню поверхню яких покривають захисними лаками, застосовуючи для цього різні полімерні матеріали, антикорозійні лаки або кополімери. Більшість лікарських речовин і багато парфумерно-косметичних продуктів не можуть бути введені в металеві контейнери. Для упаковки цих речовин використовують більш інертні матеріали.

Скляні контейнери зверху покривають захисною полімерною оболонкою, яка у разі руйнування втримує осколки. При їх виготовленні необхідно враховувати дві основні умови: контейнери повинні витримувати внутрішній тиск, створений пропелентом (не менше 2 МПа), і бути стійкими до удару. Крім того, скляні контейнери мають бути хімічно і термічно стійкими, не мати внутрішньої напруги скла, мати рівномірну товщину стінок та дна і мінімум плоских поверхонь.

Пластмасові контейнери також можуть бути застосовані для пакування аерозольних препаратів. На сьогодні виробляються аерозольні пакування із поліпропілену, нейлону, поліетилену, поліформальдегіду, целкону тощо. Такі контейнери легкі, компактні та не розбиваються. Але полімерні матеріали

проникні для ряду діючих речовин та пропелентів, можуть взаємодіяти з компонентами лікарського засобу, що знижує стабільність, а також погано зберігають свою форму при дуже великому внутрішньому тиску.

Аерозольний клапан є невід'ємною частиною аерозольного контейнера, що відповідає за видачу та розподіл бажаної дози вмісту з бажаною контрольованою швидкістю. Клапани, які застосовуються у аерозольній терапії, зазвичай розпилюють 50-150 мг±10% рідких матеріалів за одне натиснення.

Клапанні пристрої для аерозолів класифікують за принципом дії, способом кріплення на контейнері, способом евакуації вмісту, призначенням.

За принципом дії клапанні пристрої поділяють на групи:

1. Пружинні, що діють при натисканні на розпилювальну головку вертикально вниз (пружинні у свою чергу підрозділяють на одноразові і багаторазові, безперервні і дозувальні);

2. Качальні безпружинні, що діють при натисканні на розпилювальну головку збоку;

3. Клапани з гвинтовим вентиляем.

За способом кріплення на контейнері:

1. Закріплюються в стандартному отворі контейнера розтиском вертикальних стінок корпусу клапана під бортик горловини контейнера спеціальним цанговим пристроєм (для металевих контейнерів);

2. Закріплюються на горловині контейнера завальцьовкою корпусу клапана або капсули на спеціальних стінках (для скляних і пластмасових);

3. Клапани, що нагвинчуються на горловину ємкості (для великих контейнерів багаторазового використання).

На сьогодні клапани аерозольних паковань за способом евакуації вмісту розділяють на клапани безперервного розпилення (клапани безперервної дії) та дозуючі, які бувають стандартні, універсальні та реверсивні.

Клапани безперервного розпилення (безперервні розпилювальні клапани, клапани безперервної дії) призначені для постійної доставки вмісту продукту у вигляді спрею або струменю піни з визначенням кількості або без нього. Це

основний тип клапанів, які використовуються для всіх категорій фармацевтичних аерозолей.

Дозуючі клапани зазвичай використовують для доставляння сильнодіючих ліків. Вони дозують точну кількість ліків під час кожної активації.

За призначенням клапани розділяють на клапани стандартні для рідких продуктів, для пін, для в'язких продуктів, для порошків і суспензій, клапани спеціального призначення та дозувальні клапани.

Фармако-технологічні особливості препаратів, що знаходяться під тиском

Аерозоль як лікарська форма містить як пропелент, так і концентрат продукту, який складається з АФІ та допоміжних речовин. За кількістю фаз, що не змішуються одна з одною, аерозолі можуть бути представлені дво- та трифазними системами. Концентрат продукту може бути представлений у різних формах, таких як розчин, напівтверда речовина або суспензія. У результаті аерозольну систему можна знайти у вигляді розчину, дисперсії, сухого порошку, емульсії або пасти. В'язкість та розчинність суміші концентрату вважаються важливими факторами, які слід враховувати при доборі системи клапанів та пропелентів.

У залежності від ступеню змішування компонентів основної рецептури з пропелентом, аерозолі поділяють на аерозолі-розчини, аерозолі-емульсії, аерозолі-суспензії, піни та комбіновані аерозолі. Найбільш поширеними у фармацевтичній промисловості є аерозольні системи на водній основі, системи-розчини та системи у вигляді пін та емульсій.

Двофазні аерозолі (рис. 6.3) складаються з рідкої фази (розчину концентрату та зрідженого пропелента), та газоподібної фази (парів пропелента). При видачі зріджений пропелент випаровується і викликає розпилення продукту у вигляді найдрібніших краплинок, туману, піни. Величина крапель аерозолу залежить від співвідношення пропеленту та концентрату: чим менше розмір частинок концентрату, тим дрібніші краплинки. Тиск газової пари пропеленту

поширюється рівною мірою на всі внутрішні стінки пакування. Видача вмісту відбувається в тому випадку, якщо атмосферний тиск буде нижче внутрішнього тиску у балоні.

У двофазних системах застосовуються такі розчинники, як спирт етиловий, жирні та рослинні олії, етилацетат, ацетон. Вміст пропеленту у препаратах для інгаляції може становити до 95%, у пінах – близько 5%. В якості пропеленту також може бути використаний стиснутий газ. У таких випадках як розчинники застосовуються вода, гліцерин, поліетиленоксиди тощо.

Двофазні аерозольні системи можуть бути видані з упаковки у вигляді розчину, піни або розчину з наступним утворенням плівки.

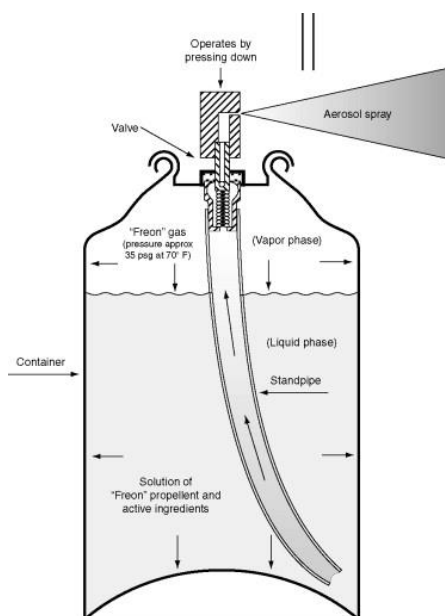


Рис. 6.3. Схематичне зображення двофазного аерозолію [джерело: 8]

Аерозолі-розчини – це двофазні системи. На фармацевтичному ринку України вони представлені препаратами «Каметон», «Камфомен», «Інгаліпт», «Пропосол», «Беротек Н», «Бронхотерол» тощо. Аерозолі-розчини утворюються, коли концентрат та пропелент утворюють гомогенний розчин. У залежності від природи розчинника, концентрати у аерозолях-розчинах представлені водними, спиртовими, водно-спиртовими та неводними розчинами.

В якості розчинників застосовують спирт етиловий, рослинні жирні олії, етилацетат, ацетон тощо. Якщо як пропелент використовується стиснений газ, як розчинники можуть виступати вода, гліцерин, гліколі, поліетиленоксид тощо. Більшість застосовуваних пропелентів та їх сумішей неполярні, що обмежує перелік діючих речовин.

Плівкоутворюючі аерозолі є окремих випадком аерозолів-розчинів. В аерозольному балоні плівкоутворювального препарату зазвичай міститься розчин полімеру, лікарської речовини, пластифікатора і пропеленту, при розпиленні яких на поверхні шкіри або тканини утворюється плівка, що швидко висихає та щільно прилягає. Як водорозчинні плівкоутворюючі речовини застосовують кополімери типу вінілпіролідону з вінілацетатом, ацетобутират целюлози, полівінілпіролдону тощо. Для неводних плівкоутворювальних систем застосовують вінілацетат, бензойну і метакрилову смоли, ацетобутират целюлози, поліметакрилат, акрилати, етилцелюлозу, різні хірургічні клеї та інші речовини, які за наявності вологи полімеризуються. Зазвичай плівкоутворювальні аерозолі застосовують для склеювання ран і ушкоджень шкіри, слизових стінок шлунку, кишок, нирок, печінки, легенів та інших органів.

В Україні як лікарські засоби не зареєстровані плівкоутворюючі аерозолі, але на фармацевтичному ринку присутня композиція «Кадефорт спрей порошок», що є порошковою аерозольною композицією на основі кремнію діоксиду у поєднанні з іонами срібла та хлоргексидином. Гіалуронат натрію, що входить до його складу, діє як полімер та формує плівку. На ринку ветеринарних препаратів присутні плівкоутворюючі аерозолі «Кубатол», «Кубазол» та «Кубафорт», на ринку косметичних – широкий спектр плівкоутворюючих аерозолів серед засобів для волосся. Також плівкоутворюючі аерозолі представлені шкірними (покривними) клеями у аерозольному пакуванні.

Трифазні аерозолі утворюються в тому випадку, якщо розчин концентрату не змішується з рідким пропелентом і в балоні знаходяться три окремі фази: газоподібна (пари пропеленту), розчин концентрату і зріджений (рідкий) пропелент. Зазвичай рідкий пропелент у трифазних системах важчий за розчин

концентрату, тому є нижнім шаром. До трифазних систем відносяться аерозолі, які видаються у вигляді пін, аерозолі на водній основі й аерозолі-суспензії.

Трифазні аерозолі на водній основі – це трифазні системи, які містять водну фазу, вміст та газову фазу. Зазвичай такі системи потребують великого вмісту води для розчинення речовини та пропелент, що не змішується з водою: гідрофторвуглеводні, вуглеводні та суміші вуглеводнів, азот, диметиловий ефір. Поширеним співрозчинником таких системах є етанол. Для зниження поверхневого натягу, такі аерозолі можуть містити ПАР (0,5-2%). Недоліком таких систем є можливість корозійного впливу на контейнер та зміни рН вмісту, що знижує стабільність препарату і вимагає додавання інгібітору корозії. Також етанол підвищує горючість продукту.

Пінні аерозолі та аерозолі-емульсії – трифазні системи, де концентрат продукту емульгується пропелентом. Емульгатори та поверхнево-активні речовини у складі таких аерозолів використовуються для сприяння змішуванню компонентів і посиленню емульгування. У якості пропеленту використовуються суміші пропану/ізобутану, дифторетан та ізобутен, а також стиснені гази, такі як закис азоту та вуглекислий газ.

Як правило, піни утворюються, коли пропелент додається до незмішуваної внутрішньої фази, зазвичай емульсійної системи типу олія/вода. Кількість пропеленту у пінних аерозолях знаходиться у межах 3,5-89% і зазвичай складає 10-20%. У такому разі пропелент швидко випаровується при досягненні атмосфери з утворенням бульбашок піни (рис. 6.4). Прикладом пінних аерозолей є «Олазоль», «Деказоль» тощо. Якщо пропелент додається до зовнішньої фази, препарат видається з контейнеру у вигляді спрею.

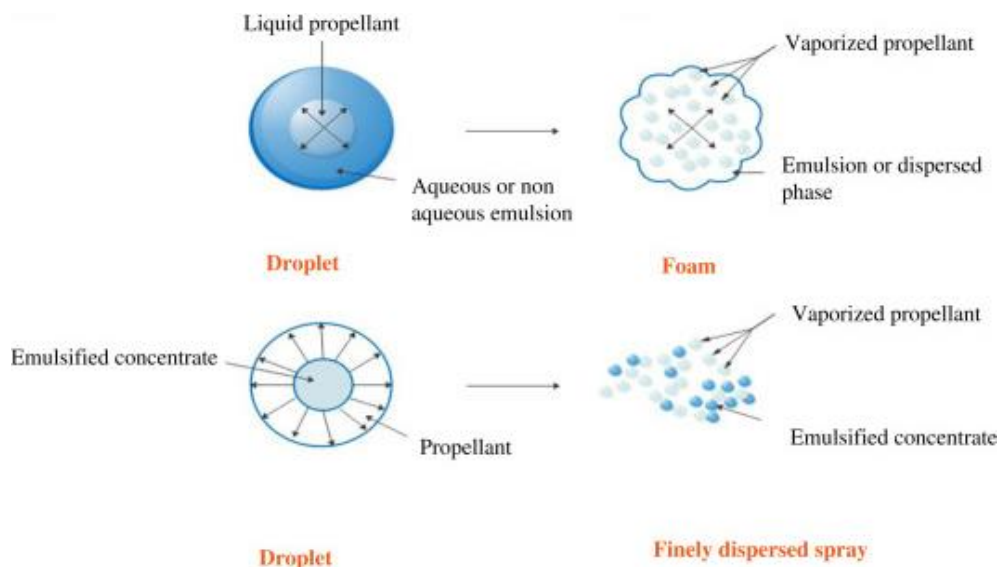


Рис. 6.4. Краплі аерозольних емульсій, що містять пропелент у внутрішній фазі з подальшим утворенням аерозольної піни та у зовнішній фазі з подальшим утворенням вологого спрею [джерело: 7]

Аерозолі-суспензії – це трифазні аерозолі, що є гетерогенними дисперсними системами з твердою фазою, що не розчиняється в рідкому аерозольному концентраті. Пропелент може бути включений або у дисперсну фазу, або у дисперсійне середовище. Зазвичай до таких системи додають допоміжні речовини (суспендуючі агенти), що збільшують стабільність системи. Вміст води у суспензійних аерозолях зазвичай обмежується 300 ppm. Розмір твердих частинок повинні бути менший за 40 мкм, щоб вони ефективно проходили через отвір клапана, а для аерозолів для місцевого застосування рекомендованим є розмір 3-6 мкм для запобігання побічних ефектів при вдиханні. Перевагами аерозолів-суспензій є можливість використання як розчинних, так і нерозчинних у дисперсійному середовищі речовин, пролонгування дії та можливість регулювання тривалості і місця дії за рахунок розмірів частинок. Основними недоліками є вартість виробництва, агрегативна та кінетична (седиментаційна) нестійкість.

На фармацевтичному ринку аерозолі-суспензії представлені препаратами антибіотиків, стероїдів, протиастматичними засобами, такими як «Аіртек», «Асталін», «Неоміцин» тощо.

Технологічний процес лікарських засобів, що знаходяться під тиском

Виробництво аерозольних препаратів під тиском вимагає особливої уваги через специфічний характер цієї лікарської форми. Його необхідно здійснювати за умов, що зводять до мінімуму контамінацію мікроорганізмами і частками. Виробництво аерозолів здійснюється на спеціалізованих фармацевтичних підприємствах з високою автоматизацією виробництва. Технологічний процес складається з 5 основних стадій.

I. Виробництво балонів і клапанно-розпилювальних пристроїв. Ця стадія може бути відсутньою, якщо вони надходять із суміжних виробництв.

II. Приготування концентратів лікарських і допоміжних речовин. Готують відповідно до виробничого регламенту в реакторах-змішувачах. В аерозолях-розчинах діюча речовина розчинена в пропеленті або співрозчиннику з застосуванням допоміжних речовин (ПАР, солубілізатори, співрозчинники), який добре змішується з пропелентом. Концентрати-розчини готують як звичайні розчини у реакторах з теплообмінником та мішалкою. Звільнення розчинів від домішок здійснюється шляхом відстоювання, фільтрації або центрифугування. Концентрати-емульсії (суспензії) отримують, якщо лікарська речовина диспергована в розчиннику, співрозчиннику або інших допоміжних рідинах. Готовий концентрат з реактора передавлюють або перекачують в збірники, звідки він подається на автоматичну лінію заповнення балонів.

III. Отримання суміші пропелентів. Здійснюють на окремій ділянці, використовуючи для цього спеціальні реактори і надлишковий тиск. Для забезпечення робочого тиску в аерозольному балоні (2-3 атм) комбінують основні пропеленти з високим тиском насичених парів з допоміжними, що мають низький тиск. Для транспортування пропелентів на лінію наповнення застосовують подачу за допомогою надлишкового тиску.

IV. Наповнення аерозольних балонів. Запропоновано багато способів наповнення балонів. Вибір способу залежить від фізичних властивостей пропелента. Якщо застосовують стиснений газ, то наповнення проводиться

тільки під тиском. У разі використання зріджених газів аерозольні балони можна наповнити як під тиском, так і при низьких температурах в морозильних камерах.

Відповідно до Настанови GMP, раніше існували два поширених методи виробництва та наповнення:

а) *система подвійного наповнення (наповнення під тиском)*. Діючу речовину суспендують у пропеленті з високою температурою кипіння, дозу суспензії подають у контейнер, вставляють та затискають клапан і через шток клапана вводять пропелент із низькою температурою кипіння для отримання готового препарату. При цьому підтримують достатньо низьку температуру суспензії діючої речовини в пропеленті для зниження втрат за рахунок випаровування;

б) *процес однократного наповнення (холодне наповнення)*. Діючу речовину суспендують у суміші пропелентів і тримають суспензію під тиском або при низькій температурі, або одночасно під тиском і при низькій температурі. Потім дозують суспензію у контейнер в один прийом.

На сьогодні існують три поширені методи виробництва та наповнення:

Модифіковане подвійне наповнення. Діючу речовину та, при наявності, допоміжну(і) речовину(и) суспендують або розчиняють у невеликій кількості підходячого розчинника (наприклад, етанол (96 %)), дозу суспензії або розчину подають у контейнер, вставляють та затискають клапан і через шток клапана під тиском вводять пропелент із низькою температурою кипіння для отримання готового препарату.

Однократне наповнення під тиском. Діючу речовину або суспензію чи розчин діючої речовини у невеликій кількості підходячого розчинника суспендують або змішують у реакторі-гомогенізаторі зі зрідженим під тиском пропелентом, що має низьку температуру кипіння, і тримають суспензію або розчин під тиском (у разі суспензії при перемішуванні). У контейнер вставляють клапан та затискають його. Потім дозують суспензію або розчин під тиском через шток клапана у контейнер в один прийом.

Подвійне наповнення під тиском. Діючу речовину або суспензію чи розчин діючої речовини у невеликій кількості підхожого розчинника суспендують або змішують у реакторі-гомогенізаторі з частиною зрідженого під тиском пропеленту, що має низьку температуру кипіння, і тримають суспензію або розчин під тиском (у разі суспензії при перемішуванні). У контейнер вставляють клапан та затискають його. Дозують суспензію або розчин під тиском через шток клапана у контейнер, а потім під тиском через шток клапана у контейнер дозують іншу частину пропеленту.

Для наповнення контейнерів існує велика кількість автоматичних установок і ліній. Загальна схема роботи лінії наповнення аерозольних балонів складається з таких операцій: контейнери завантажують на стрічку транспортера і подають у мийну машину, де вони проходять стадію миття, обполіскуються, обробляються парою і висушуються, подаються на лінію наповнення. Для рівномірної продуктивності автоматів, контейнери спочатку потрапляють на стіл-накопичувач, а потім по конвеєрному стрічковому транспортері надходять на автомат для продування стерильним стиснутим повітрям. Далі автоматичний дозувальний пристрій наповнює контейнер концентратом, після чого з нього видаляється повітря за допомогою 1-2 крапель зрідженого пропеленту, при випаровуванні якого витісняється повітря, що знаходиться в контейнері. Процес герметизації контейнерів здійснюється на автоматі закріпленням клапана. Закріплення клапана може здійснюватися двома способами: за допомогою розтискних цанг або закаткою через обертання роликів навколо горловини контейнера. Після герметизації контейнери надходять до дозаторів, що впорскують у них пропелент (хладон) під тиском. Порціонні дозатори можуть бути роторного або лінійного типу. Проводять контроль на міцність та герметичність та обладнуються розпилювачем та накривають захисними ковпачками.

V. Пакування та маркування аерозольних балонів також здійснюється автоматично. На контейнер наноситься серія, термін придатності та інші дані.

Після цього вони надходять на лінію упаковки, де їх поміщають у пенали і додають інструкцію з використання. Потім їх пакують у транспортну тару.

Стандартизації препаратів, що знаходяться під тиском та особливості їх зберігання

Стандартизація аерозольних пакувань проводиться відділом технічного контролю відповідно до НД на цей препарат. Стандартизація включає кілька видів контролю: органолептичний, фізико-хімічний, хімічний і біологічний.

ДФУ передбачає контроль за такими показниками: опис, перевірка на герметичність, вимірювання тиску всередині контейнера, визначення вмісту контейнера, ідентифікація, супутні домішки, мікробіологічна чистота, кількісне визначення. Якщо препарати під тиском мають дозувальний клапан, додатково контролюють середню масу лікарського засобу у 1 дозі та кількість доз. Можуть також проводитись випробування на однорідність дозування, розмір частинок.

Контейнери проходять перевірку на міцність і герметичність. Браковані контейнери виймаються з ванни ручним способом.

Деякі лінії виробництва лікарських засобів, що знаходяться під тиском, обладнані спеціальними детекторами з газовими аналізаторами, які контролюють і фіксують найменшу кількість виходу пропеленту з контейнерів. Негерметичні контейнери відбраковуються автоматично.

Якщо упаковки містять стиснутий газ як пропелент, то їх контролюють на наявність тиску газу за допомогою манометра. Контейнери, що не містять газу, відбраковуються автоматично.

Перевірка якості розпилювача здійснюється на спеціальному автоматичному пристрої.

Якісні аерозольні контейнери направляють на лінію пакування. Аерозолі пакують у міцні дерев'яні ящики (вогнебезпечні) або коробки з картону. При транспортуванні мають дотримуватися спеціальні умови (уникати ударів, дії прямих сонячних променів та високої температури).

Національна частина монографії ДФУ «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском» регламентує наступні *фармако-технологічні випробування* для препаратів у аерозольному пакованні:

Вимірювання тиску всередині контейнера – проводиться для препаратів, що в якості пропелента містять стиснуті гази за методикою, вказаною у монографії на лікарський засіб.

Перевірка контейнера на герметичність – може проводитись одним з двох запропонованих методів.

Метод 1. Контейнер без ковпачка і розпилювача або насадки повністю занурюють у водяну баню при температурі 45 ± 5 °C не менше ніж на 15 хв. і не більше 30 хв. для скляних балонів, не менше 10 хв. і не більше 20 хв. – для металевих балонів. Товщина шару води над штоком клапана повинна бути не менше 1 см. Не повинне спостерігатися виділення бульбашок газу.

Метод 2. Використовують для ЛЗ для місцевого застосування із клапаном безперервної дії. Відбирають 12 контейнерів і записують дату та час проведення випробування з точністю до $\pm 0,5$ год. Кожний контейнер зважують із точністю $\pm 1,0$ мг і записують масу (W_1), мг. Витримують контейнери у вертикальному положенні при температурі (25 ± 2) °C не менше 3 діб і знов зважують кожний контейнер і записують масу (W_2), мг і дату та час із точністю до 0,5 год. Визначають час проведення випробування (T), в годинах. Розраховують швидкість витоку (мг/рік) для кожного контейнера з формулою:

$$(365)(24/T)(W_1 - W_2)$$

Якщо випробування проводять для ЛЗ у скляних контейнерах, покритих пластиком, перед початковим зважуванням висушують контейнери в ексікаторі протягом 12-18 год. І витримують в умовах постійної вологості протягом 24 год. Випробування проводять в тих же умовах постійної вологості. Кожний випробовуваний контейнер спорожняють, використовуючи безпечний метод. Звільняють кожний контейнер від залишків за допомогою відповідного

розчинника, потім обполіскують декількома порціями метанолу *P*. Збирають контейнер, встановлюючи назад клапан і всі складові, нагрівають при температурі 100°C протягом 5 хв. Охолюють, зважують і записують масу W_3 і визначають загальну масу вмісту ($W_1 - W_3$) для кожного випробовуваного контейнера.

Препарат витримує випробування, якщо середній витік для 12 контейнерів не перевищує 3,5% за рік і витік з жодного контейнера не перевищує 5% за рік. Якщо витік із одного контейнера більше 5% за рік, але жодного контейнера не більше 7% за рік, випробування повторюють для додаткових 24 контейнерів. Витік не більше як з 2 контейнерів з 3 може становити більше 5% за рік; витік з жодного контейнера не має перевищувати 7% за рік.

Якщо маса вмісту контейнера менше 15 г, препарат витримує випробування, якщо середня швидкість витоку з 12 контейнерів не перевищує 525 мг за рік і з жодного контейнера не більше 750 мг за рік. Якщо витік із одного контейнера більше 750 мг за рік, але не перевищує 1,1 г за рік, визначають швидкість витоку з 24 контейнерів, як зазначено вище. Витік не більше як з 2 контейнерів із 36 може становити більше 750 мг за рік; витік із жодного контейнера із 36 не має бути більше 1,1 г за рік.

Визначення відсотка виходу вмісту контейнера. Випробовують не менше ніж 4 контейнери. Кожний контейнер зважують з точністю до 0,001 г (m_1), видаляють вміст і зважують порожній контейнер (m_2). Вихід вмісту у відсотках (X) обчислюють за формулою:

$$X = \frac{m_1 - m_2}{m_3} \cdot 100,$$

де m_3 - маса вмісту, яка зазначається на упаковці.

Випробування проводять при температурі 20±2 °C. Критерії прийнятності (витримує/не витримує) зазначаються у монографії на лікарський засіб.

Визначення середньої маси лікарського засобу в одній дозі. Випробування проводять для аерозолів, які забезпечені дозуючим клапаном. За допомогою розпилювача роблять перші п'ять натиснень і контейнер з розпилювачем

зважують з точністю до 0,01 г (m_2). Потім повторно роблять ще від 10 до 20 натиснень з інтервалом 10-15 с і знову зважують (m_3). Середню масу однієї дози в грамах ($m_{\text{сер}}$) обчислюють за формулою:

$$m_{\text{сер}} = \frac{m_1 - m_2}{n}$$

Всі аерозольні препарати необхідно оберегати від ударів, падінь, впливу прямих сонячних променів, зберігати на відстані 2 метрів від діючих опалювальних приладів, не розпилювати поблизу вогню. Згідно ДФУ, аерозолі зберігають при температурі від 0 до 35°C.

На етикетці лікарських засобів, що знаходяться під тиском, обов'язково зазначають спосіб застосування, запобіжні заходи, а для лікарських засобів, що знаходяться у контейнері з дозуючим клапаном, - кількість діючої речовини в одній дозі.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.
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», 2015. – Т. 1. – С. 1092
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>

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

Основна

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

Додаткова

7. Drug Delivery Systems. A volume in Advances in Pharmaceutical Product Development and Research [Електронний ресурс] / Ed. by R. K. Tekade. - Elsevier Inc., 2019. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2017-0-01074-1>

8. Pharmacology. Principles and Practice [Електронний ресурс] / Ed. by M. Hacker, W. Messer, K. Bachmann. - Elsevier Inc., 2009. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2009-0-01474-3>

9. State-of-the-art review of the application and development of various methods of aerosol therapy [Електронний ресурс] / M. Matuszak, M. Ochowiak, S. Włodarczak et al. // International Journal of Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 614, No 25. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121432>

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

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

Тема 7. Косметичні засоби. Нормування виробництва та безпеку застосування косметичної продукції.

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: класифікувати, характеризувати та обґрунтовувати склад косметичних засобів відповідно до їх функцій та вимог НТД. Мати системне уявлення про стан нормування виробництва та обігу косметичних засобів в Україні відповідно до регуляторних змін у сфері косметології, зумовленими гармонізацією законодавства України із законодавством ЄС. Обґрунтовано характеризувати вимоги до безпеки косметичної продукції.

Питання для контролю знань

1. Поняття та класифікація косметичних засобів. Особливості нормування обігу та застосування косметичних засобів в Україні
2. Складові косметичних засобів.
3. Виробництво та вимоги до безпеки косметичної продукції.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Поняття та класифікація косметичних засобів. Особливості нормування обігу та застосування косметичних засобів в Україні

Косметичний препарат (косметичний засіб, косметичний продукт) – це комплекс активних і допоміжних речовин, дозволений у встановленому порядку до використання, у вигляді косметичної форми зі встановленим косметичним ефектом у визначеній споживацькій тарі.

Регламент ЄС № 1223/2009 визначає **косметичну продукцію** як будь-яку речовину або суміш, призначену для нанесення на різні зовнішні ділянки тіла людини (епідерміс, волосся, нігті, губи, зовнішні статеві органи), зуби, слизову оболонку ротової порожнини виключно або переважно з метою їх очищення,

ароматизування, зміни зовнішнього вигляду, захисту, збереження у задовільному стані або коригування запаху тіла.

Косметичні препарати класифікують (рис. 7.1) за типом дисперсної системи, формою випуску, призначенням, ділянкою застосування тощо.

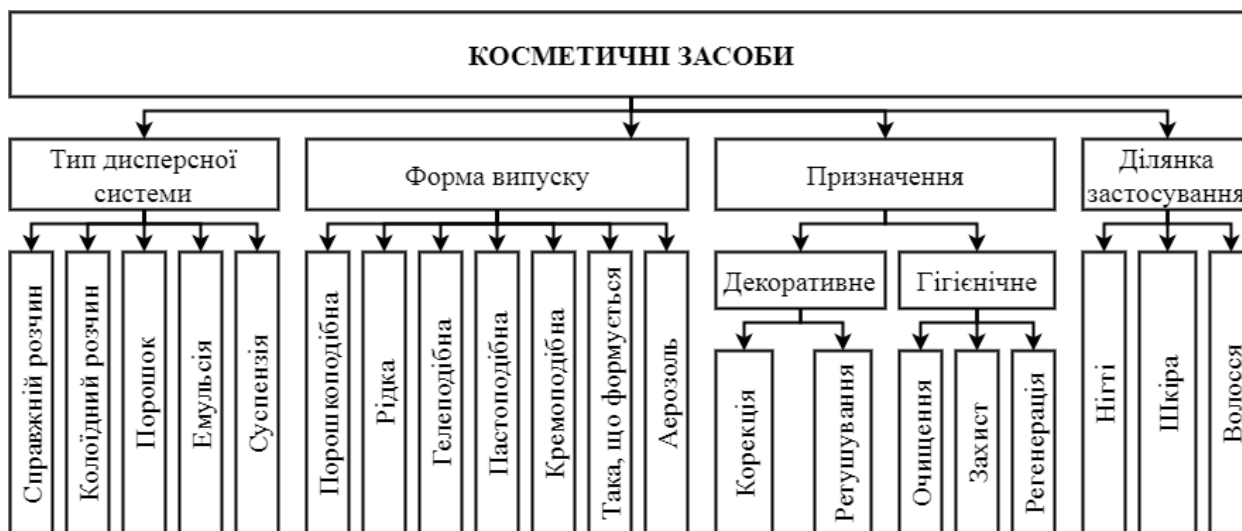


Рис. 7.1. Класифікація косметичних засобів [джерело: власна розробка]

Продукція для волосся – косметична продукція, яка призначена для нанесення на волосся голови або обличчя, крім вій.

Продукція для губ – косметична продукція, яка призначена для нанесення на губи.

Продукція для нігтів – косметична продукція, яка призначена для нанесення на нігті.

Продукція для обличчя - косметична продукція, яка призначена для нанесення на шкіру обличчя.

Продукція для очей – косметична продукція, яка призначена для застосування навколо очей.

Продукція для порожнини рота – косметична продукція, яка призначена для нанесення на зуби або слизову оболонку ротової порожнини.

Продукція для шкіри – косметична продукція, яка призначена для нанесення на шкіру.

Продукція, що наноситься на слизову оболонку, - косметична продукція, яка призначена для нанесення на слизові оболонки порожнини рота, край очей або зовнішні статеві органи.

Особливо актуальною для фармацевтичних фахівців є класифікація за типом дисперсної системи. Дисперсна система становить основу форми випуску косметичного засобу і обумовлює спільні особливості рецептури та технологічного процесу засобів окремої групи.

Асортимент косметичної продукції за способом дії умовно поділяють на декоративну, косметико-гігієнічну та лікувально-профілактичну. Відповідно до чинного законодавства та світової практики, косметичні засоби не повинні містити активних фармацевтичних інгредієнтів та мати спрямовану терапевтичну дію, такі засоби відносяться до лікарських засобів і використовуються виключено за призначенням лікаря.

Декоративна косметика призначається для забарвлення чи ретушування шкіри та її додатків, корекції косметичних вад шкірних покривів тощо. Вироби декоративної косметики не повинні негативно впливати на організм людини, у тому числі не повинні мати кумулятивного ефекту при постійному застосуванні.

Косметичний засіб гігієнічного призначення – косметичний засіб у вигляді визначеної косметичної форми, дозволений до застосування з метою нормалізації та активізації фізіологічних властивостей шкіри та її похідних.

Косметичні препарати очищувальної дії спрямовані на очищення шкірних покривів від механічних забруднень, мікроорганізмів, продуктів життєдіяльності шкірних структур. В основі їх дії можуть лежати механізми відторгнення рогового шару, його деструкції в результаті хімічної, фізико-хімічної, біохімічної дії; знежирення в результаті розчинення або сольобілізації жирових забруднень тощо.

Очищення шкірних покривів сприяє нормалізації фізіологічного та функціонального стану шкіри, що стимулює активізацію процесів життєдіяльності шкірних структур. Це дозволяє розглядати косметичні препарати гігієнічного призначення і як засоби *регенерувальної дії*.

Косметичні препарати захисної дії спрямовані на запобігання впливу на шкірні покриви зовнішніх подразнювальних факторів, таких як УФ-опромінення, хімічні реагенти тощо. Механізм захисної дії полягає в створенні на поверхні шкіри відповідного механічного або хімічного захисного бар'єра. Їх класифікують залежно від природи подразнювального зовнішнього фактору та відповідно від виду утворюваного захисного бар'єра.

Косметичні препарати захисної дії розділяють на:

- водовідштовхуючі – захищають шкіру від дії вологи, агресивних хімічних речовин;
- фотозахисні – захищають від впливу УФ-випромінювання;
- гідратантні (зволожуючі) – захищають від зневоднення;
- пом'якшуючі – захищають від знежирення;
- засоби для масажу – захищають від фізичного впливу, зокрема під час масажу.

Косметико-гігієнічні та лікувально-профілактичні засоби можуть мати зволожуючу, пом'якшуючу, тонізуючу, відновлюючу, захисну та профілактичну дію при захворюваннях шкіри та вікових змінах.

Косметичні засоби також можуть розділятися за рівнем впливу на шкіру. *Епідермальний* рівень проникнення обмежується ділянкою епідермісу, а *трансдермальний* – характеризується наявністю активного косметичного засобу в структурі дерми. Для косметичних засобів декоративної, захисної і очищувальної дії характерний епідермальний рівень впливу, препарати регенерувальної дії характеризуються залученням в обмінні процеси глибоких шарів шкірних структур, організму в цілому та *трансдермальним* рівнем впливу.

За *технологією застосування* косметичні препарати розділяють на такі, які потрібно видаляти після застосування на шкірі, волоссі або слизовій (*змивна після застосування*) та *незмивну*, яка призначена для перебування в тривалому контакті зі шкірою, волоссям або слизовою оболонкою.

Враховуючи тривалий контакт косметичних засобів зі шкірою або слизовими, до них висувається ряд вимог (рис. 7.2).

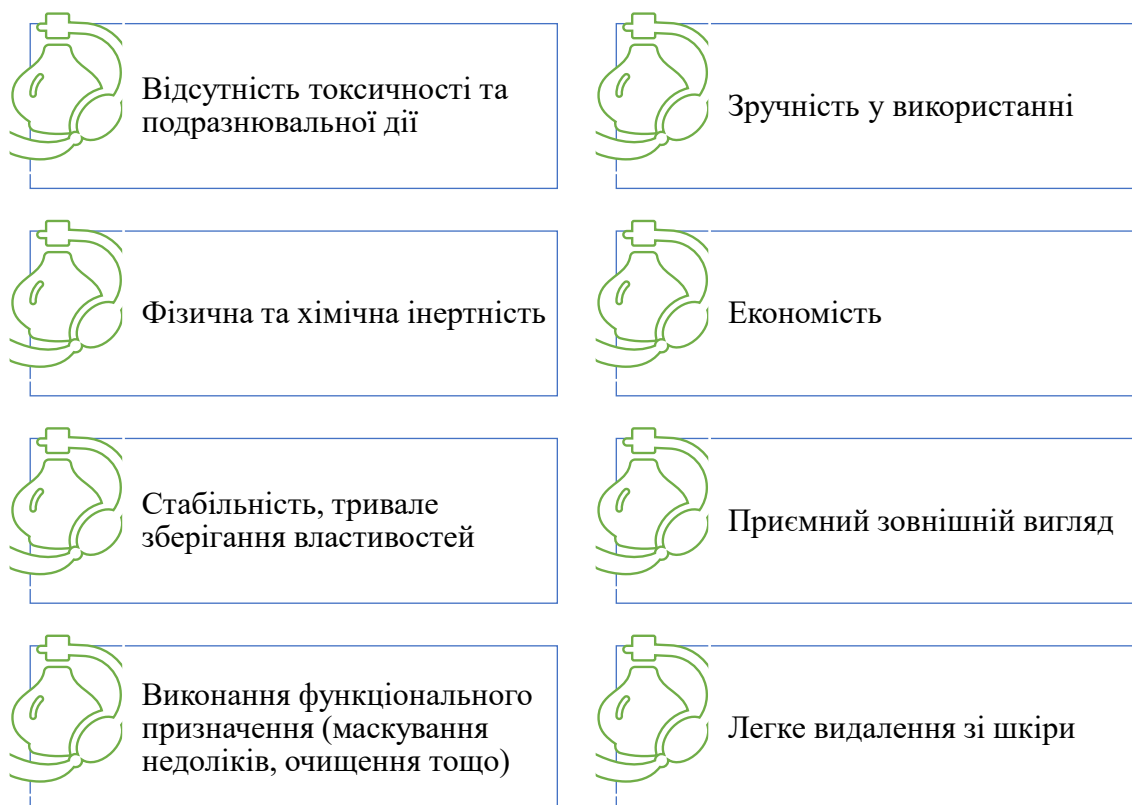


Рис. 7.2 Вимоги до косметичної продукції [джерело: власна розробка]

Сьогодні термінологію косметичних засобів визначають за ДСТУ 2472 : 2006 «Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять», але останніми роками зроблені кроки з удосконалення чинного законодавства України у сфері обігу косметичної продукції відповідно до вимог міжнародних стандартів.

Зараз в Україні головним документом, який регламентує виробництво та безпеку косметичних засобів, є ДержСанПіН 2.2.9.027-99 «Санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості», згідно з яким дозволом на виробництво й застосування парфумерно-косметичної продукції на території України є позитивний Гігієнічний висновок на рецептуру й технічні умови з подальшою їх реєстрацією і затвердженням. Крім того, обов'язковим є отримання висновку санітарно-епідеміологічної експертизи на саму косметичну продукцію. Токсиколого-гігієнічні показники безпеки для здоров'я людини продукції парфумерно-косметичної промисловості гарантують

відсутність у готовій продукції токсичної, сенсibilізувальної, фотосенсibilізувальної, подразнювальної, дисхромічної або іншої несприятливої дії на здоров'я людини за умов застосування згідно з призначенням протягом гарантійного терміну зберігання.

Косметична галузь України знаходиться у процесі інтеграції та гармонізації нормативної бази із законодавством ЄС, зокрема Регламенту ЄС у сфері косметики № 1223/2009, що дозволить забезпечити підвищення якості та безпеки косметичної продукції. КМ України затвердив 21.01.2021 р. «Технічний регламент на косметичну продукцію», який повинен був вступити в дію через 18 місяців після оприлюднення. Крім того, здійснюється розробка та введення до Державної Фармакопеї України нової загальної статті «Косметичні засоби» з вимогами щодо якості інгредієнтів косметичних продуктів, показників безпеки та умов виробництва.

Впровадження Технічного регламенту на косметичну продукцію підвищить вимоги щодо її розробки, виробництва, ефективності, безпеки та введення в обіг, зокрема:

- виробництво косметичної продукції із запровадженням системи належної виробничої практики (GMP);
- оцінювання безпеки косметичної продукції;
- нагляд та контроль за вже виготовленою продукцією;
- порядок введення косметичної продукції в обіг з поданням «відповідальними особами» передпродажного повідомлення про косметичну продукцію, яке розміщується на ринку;
- покладання на виробників, імпортерів та розповсюджувачів обов'язку в разі виявлення небезпеки власної продукції повідомити відповідні органи та вжити усіх можливих заходів для зменшення негативних наслідків від поширення та використання таких косметичних засобів.

Набрання чинності Технічним регламентом передає ринковий контроль за косметичною продукцією Державній службі України з лікарських засобів та контролю за наркотиками.

Введення Технічного регламенту скасовує отримання Гігієнічний висновку державної санітарно-епідеміологічної експертизи. Технічний регламент передбачає, що відповідальність за якість косметичної продукції повністю покладена на виробника, а Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками здійснює ринковий контроль.

Набрання чинності Технічним регламентом відтерміновано до 3 серпня 2024 року Постановою Кабінету Міністрів України від 26.07.2022 р. № 833. Також до 3 серпня 2026 р. дозволяється надання на ринку косметичної продукції, яка не відповідає вимогам Регламенту.

Основними проблемами впровадження Технологічного регламенту в Україні є відсутність Нотифікаційного порталу (Реєстру) косметичної продукції, затвердженого порядку нотифікації та Методичних рекомендацій щодо застосування Регламенту. Також 1 жовтня 2023 р. втрачає чинність Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення», який регламентує питання видачі висновків СЕС. З цієї дати з переліку документів дозвільного характеру у сфері господарської діяльності будуть виключені висновки СЕС. Через це виникає прогалина, коли на косметичні засоби не видаватимуться висновки СЕС і вони не зможуть вводитися в обіг за Технічним регламентом через його відтермінування. Власне, це питання також потребує врегулювання до 01.10.2023 р.

Дія Технічного регламенту обмежується косметичними засобами і не поширюється на лікарські засоби, біоцидну продукцію і медичні вироби. Набуття чинності Технічного регламенту унеможливило обіг косметичної продукції у вигляді супозиторіїв та «ін'єкційної косметики».

Сьогодні зростає зацікавленість фармацевтичної та медичної спільноти у косметичних засобах, що містять функціональні інгредієнти. Зараз часто вживаються такі терміни, як «косметичний препарат», «лікувально-косметичні засоби», «лікарські засоби, що випускаються у косметичних формах», «косметичні засоби з лікувальним ефектом», «космецевтика», «дерматокосметика». Космецевтика не є нормативно визнаною категорією

продуктів, тому регулюється за тими самими принципами, що і косметика, але може активно сприяти покращенню стану шкіри, зокрема регенеративним процесам.

За нормативно-правовими актами ЄС та Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (FDA) «косметика не може бути одночасно косметикою і ліками». Категорія засобів, яка містить речовини, що використовуються з профілактичною чи терапевтичною метою належить до «лікарських засобів», для якої визначені чіткі вимоги доведення ефективності та безпеки, реєстрації та розміщення на ринку, що закріплені у Законі України «Про лікарські засоби» та наказі МОЗ від 26.08.2005 р. № 426.

Косметологи основною метою застосування місцевих космецевтичних засобів виділяють пом'якшення шкіри, надання їй гладкості; підвищення зволоження шкіри; покращення зовнішнього вигляду шкіри; доставка космецевтичних речовин до шкіри.

На сьогодні чітко виділяють декілька стратегій активного догляду за шкірою (рис. 7.3).



Рис. 7.3. Стратегії активного догляду за шкірою [джерело: власна розробка]

Складові косметичних засобів

Як і будь-яка лікарська форма, косметичний засіб представляє собою складну систему фармацевтичних інгредієнтів, комплексна дія яких визначає профілактичний та лікувально-гігієнічний ефект.

Ефект косметичного препарату та рівень його впливу залежить як від проникності шкіри, так і від фармако-технологічних факторів. Добір сировини для косметичних засобів зумовлений функціональною направленістю засобу та заснований на принципах сумісності, безпечності, а також можливого синергізму компонентів косметики.

Чинні норми ДержСанПіН 2.2.9.027-99 «Санітарні правила та норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості» містять Перелік речовин, які забороняються для застосування як косметична сировина та не повинні входити до складу косметичних засобів. Перелік складений відповідно до Директиви 76/768/ЄЕС (станом на березень 1989 р.), є застарілим (містить лише 412 речовин). Затверджений МОЗ України Технічний регламент містить розширений переліки інгредієнтів, які дозволені й заборонені до використання в складі косметичних засобів.

Технічний регламент на косметичну продукцію містить 4 переліки речовин, які дозволено до застосування та 1 перелік заборонених речовин:

1) перелік речовин, заборонених для використання у косметичній продукції (Додаток II Технічного регламенту). Перелік містить 1641 найменування;

2) перелік речовин, дозволених для використання у косметичній продукції з урахуванням встановлених обмежень (Додаток III Технічного регламенту). Перелік містить 312 найменувань до яких зазначені максимально допустима концентрація (%) у готовій продукції, умови застосування та попередження, які мають бути надруковані на етикетці;

3) перелік барвників, дозволених для використання в косметичній продукції (Додаток IV Технічного регламенту). Перелік містить

153 найменування, до яких зазначена максимальна концентрація у готовій продукції, умови використання та попередження;

4) перелік консервантів, дозволених для використання в косметичній продукції (60 найменувань; Додаток V Технічного регламенту);

5) перелік УФ-фільтрів, дозволених для використання в косметичній продукції (31 найменування; Додаток VI Технічного регламенту).

Слід зауважити, що концентрація речовин, вміст яких нормується, може відрізнятися для різних категорій продукції. Так, вміст бензойної кислоти у продуктах, що змиваються, повинен бути не більше 2,5%, у продукції для порожнини рота – не більше 1,7%, а у продукції, що не змивається – лише до 0,5%.

Технічним регламентом передбачено складання «рамки рецептури» – документа, який перераховує категорії або функції інгредієнтів і їх максимальну концентрацію у косметичній продукції або дає відповідну кількісну і якісну інформацію у разі повної або часткової відповідності існуючих рамок рецептури.

Рамка рецептури – кінцевий склад косметичної продукції, який перераховує категорії або функції інгредієнтів та їх максимальну концентрацію в косметичній продукції або дає відповідну кількісну та якісну інформацію у разі повної або часткової невідповідності рамці рецептури.

У наш час зареєстровано більш ніж 17 000 інгредієнтів, які дозволено використовувати у виробництві косметики. Існує міжнародна номенклатура косметичних інгредієнтів (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients, INCI), відповідно до якої мають зазначатися інгредієнти косметичного засобу на маркуванні.

Для виготовлення косметичних засобів використовують сировину природного та синтетичного походження, яка відноситься до різних класів органічних та неорганічних сполук. Значну частину світового ринку косметичної продукції займає виробництво на основі штучних речовин, що дозволяє здешевити продукт і зробити його більш доступним для споживача. Більшість сполук, які сьогодні застосовуються у складі косметичних засобів, мають

невелику молекулярну масу, тому дифузія через шари шкіри є переважним шляхом поглинання, хоча на сьогодні розробляються рецептури, що містять великі молекули біопродуктів, як потребують руйнування для трансдермальної доставки.

Сировину для косметичних засобів розділяють на основну, допоміжну, біологічно активні добавки, регенеруючі добавки. **Основна сировина** – це та частина косметичної рецептури, яка не має власної біологічної активності, але повністю визначає зовнішній вигляд та властивості продукції.

Допоміжні речовини (рис. 7.4) складають єдину систему з БАР та контактують з організмом разом з ними.



Рис. 7.4. Допоміжні речовини косметичних засобів [джерело: власна розробка]

Допоміжні речовини регулюють швидкість настання косметичного ефекту, а також забезпечують зручність застосування та споживчі якості косметичного засобу (смак, колір, запах, зовнішній вигляд, стабільність, рівень мікробної контамінації тощо). Допоміжні речовини обираються на основі критеріїв біоінертності та технологічних властивостей, враховують дію допоміжних

речовин на швидкість вивільнення із засобу активних інгредієнтів, спрямованість дії, їхню кумуляцію тощо.

До допоміжних речовин у складі косметичних засобів висувають ряд вимог (рис. 7.5).

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ <i>основні вимоги</i>	
<input checked="" type="radio"/>	Нетоксичні (безпе́чність)
<input checked="" type="radio"/>	Забезпечують прояв фармакологічної активності
<input checked="" type="radio"/>	Індиферентні
<input checked="" type="radio"/>	Технологічні
<input checked="" type="radio"/>	Не погіршують органолептичні властивості
<input checked="" type="radio"/>	Хімічно та бактеріально чисті (згідно вимог)
<input checked="" type="radio"/>	Стабільні
<input checked="" type="radio"/>	Економічно доступні

Рис. 7.5. Основні вимоги до допоміжних речовин, що використовуються у складі косметичних засобів [джерело: власна розробка]

До складу косметичних та космецевтичних препаратів входить широкий спектр речовин, які забезпечують основні потреби: роблять шкіру гладенькою та м'якою, підвищують її зволоженість, покращують зовнішній вигляд та доставляють у шкіру активні інгредієнти.

Для пом'якшення та надання шкірі гладкості використовуються *пом'якшувачі (емоленти)* – зазвичай жири та жироподібні речовини, компоненти олійної фази. Багато пом'якшувачів також здатні створювати на шкірі тонку непроникну плівку, зменшуючи трансепідермальну втрату вологи, і виступають також у ролі *зволожувачів*. Це також може сприяти регенерації.

Активна косметична речовина (активний інгредієнт, діюча речовина) – це речовина або суміш речовин, що призначені для використання у виробництві косметичного засобу та мають косметичний ефект на шкіру та її

придатки у складі готових косметичних форм, що застосовуються для нормалізації стану та/або фізіологічних функцій шкірних покривів.

Пептиди – один з відносно нових космецевтичних інгредієнтів на фармацевтичному ринку. Основним косметичним механізмом впливу пептидів є збільшення виробництва колагену, заміна втраченого екстрацелюлярного матриксу, зменшення розміру та появи зморшок. На сьогодні використовують три групи пептидів: носії, сигнальні та нейромедіатори.

Пептиди-носії призначені для полегшення транспортування діючої речовини до активного центру.

Сигнальні пептиди – найбільш часто використовувані пептиди у космецевтиці. Сигнальні пептиди розроблені *in vitro* для збільшення виробництва колагену, еластину, фібронектину, протеоглікану та глікозаміноглікану. Найпопулярнішим сигнальним пептидом є пальмітоїл пентапептид, скорочено Pal-KTTKS, і складається з амінокислот лізину, треоніну, лізину та серину. Це фрагмент проколагену I, який продемонстрував стимуляцію вироблення колагену I, III та IV *in vitro*. Теоретично він діє як «сигнал» і пригнічує вироблення *колагенази*.

Нейромедіаторні пептиди за теорією функціонують шляхом інгібування вивільнення ацетилхоліну.

Використання пептидів для місцевого застосування обмежено іонною природою ланцюгів амінокислот. Ефект застосування пептидів спостерігається зазвичай приблизно після 8 тижнів застосування двічі на день. Зазвичай пептиди застосовують в концентрації 3-10 ppm. У цих концентраціях сполуки виявляють високу ефективність, але не відмічалось значних побічних ефектів та впливу на функцію шкірного бар'єру.

Значно більш поширене застосування у космецевтичних засобах *вітамінів*: ретиноїдів, ретинілових ефірів та ретинілпальмітату, вітаміну С, Е, вітаміну В5 тощо.

Космецевтичні *ретиноїди* для місцевого застосування – синтетичні похідні вітаміну А, які включають ретинол, ретинілові ефіри, ретиноеву

кислоту (третиноїн) і ретинілпальмітат. Ретиноїди є біологічними модифікаторами, що виробляють специфічні для рецепторів ефекти, включаючи регуляцію росту клітин епідермісу та сприяння диференціації клітинних ліній. Вони характеризуються значною чутливістю до дії світла та кисню.

Механізм дії ретиноїдів базується на зв'язуванні з двома родинами ядерних рецепторів (RAR і RXR), щоб впливати на транскрипцію генів, необхідних для росту, диференціації та підтримки епідермальних тканин. Існує три покоління синтетичних ретиноїдів. Перше покоління включає третиноїн та ізотретиноїн; до ретиноїдів другого покоління належать ацитретин і етретинат. До ретиноїдів третього покоління належать адапален, бексаротен і тазаротен. Третиноїн має найдовшу безпеку та ефективність у омолодженні шкіри. Найбільш стабільним з ефірів вітаміну А є *ретинілпальмітат*. Його часто включають до рецептур кремів і лосьйонів, але він не відрізняється високою біологічною активністю і вважається, що є проліками, набуваючи активність після розщеплення та подальшого перетворення на ретиноеву кислоту.

Шкірні ефекти ретиноїдів включають збільшення виробництва колагену, еластину та глікозаміноглікану. Ретиноїди додатково покращують стан дерми, зменшуючи вироблення ферментів, які беруть участь у розпаді колагену та еластину.

Корисні ефекти ретиноїдів залежать від концентрації та об'єму, тому при консультуванні пацієнтів слід звертати особливу увагу на вірність нанесення і дозування, особливо на чутливих ділянках шкіри. Пацієнтам слід повідомити, що спочатку очікується легка еритема та лущення, які мають зникнути протягом наступних 6-8 тижнів при продовженні використання. Розробка ретиноїдів третього покоління розширила можливості лікування фотопшкодженої шкіри. Застосування 0,1% тазаротену один раз на день продемонструвало ефективність, порівнянну з ефективністю 0,05% пом'якшувального крему третиноїну щодо клінічного та гістологічного покращення дрібних зморшок і пігментних змін шкіри обличчя.

Вітамін С та його активна форма L-аскорбінова кислота чутливі до дії світла та кисню повітря, тому часто виступають в якості антиоксиданта, особливо для вітаміну Е. Аскорбінова кислота пригнічує активність тирозинази шляхом взаємодії з міддю. Місцеве застосування L-аскорбінової кислоти підтримує синтез колагену та демонструє протизапальну та фотозахисну дію. Вважається також, що вітамін С у формі L-аскорбіл-2-фосфату магнію сприяє освітленню диспігментації шкіри.

Вітамін Е (токоферол) – широковживаний жиророзчинний антиоксидант, що існує у декількох формах. Альфа-токоферол є більш активним, ніж гама-токоферол. Місцеве косметичне нанесення вітаміну Е на шкіру пригнічує набряк та еритему, спричинені УФ-випромінюванням. Вітамін Е – ліпофільна сполука і може бути включений до косметичних засобів у формі токоферолу ацетату та токоферолу лінолеату.

Пантенол – біологічно активна форма пантотенової кислоти (вітамін В5) і ферментативно перетворюється на пантотенову кислоту у шкірі. Він широко використовується місцево як космецевтичний засіб і може як утримувати, так і притягувати воду, виступаючи як зволожувач, а також для контролю в'язкості, підтримки вмісту води в композиції, пластифікатора тощо. У препаратах для нанесення на шкіру його концентрація зазвичай до 5%.

Рослинні інгредієнти космецевтичних препаратів вважаються безпечними і виконують такі функції, як антиоксидантну, хелатування металів, фотозахист від УФ-випромінювання, інгібування цільових ферментів, гормональна модуляція, протизапальна активність, антибактеріальна дія тощо. На сьогодні одними з найпопулярніших сполук з рослинної сировини, що використовуються у складі косметики, є рутин, кверцетин, гесперидин, діосмін, лютеїн, лікопін, розмаринова кислота, хлорогенова кислота тощо.

Відлущувальні агенти – це сполуки, які здатні видалити надлишок корнеоцитів з верхнього рогового шару. Відлущування шкіри, якого можна досягти за допомогою хімічних або фізичних агентів, стимулює клітинний обмін, що значно покращує вигляд шкіри. Фізичне відлущування складається з

скрабуючих складів, що містять тверді абразивні частинки, тоді як хімічні відлущувачі сприяють видаленню корнецитів шляхом послаблення міжклітинної когезії рогового шару.

Поширеними відлущувальними агентами є включають альфа- та бета-гідроксикислоти та полігідроксикислоти, саліцилова кислота та деякі інші.

У табл. 7.1 узагальнені механізми дії деяких найбільш популярних компонентів косметичних засобів.

Таблиця 7.1

Механізм дії найбільш часто використовуваних інгредієнтів у клінічних продуктах догляду за шкірою

Найменування	Клінічна мета
Ретиноїди	Збільшення вироблення колагену, еластину, глікозаміноглікану, нормалізація дозрівання і проліферації кераноцитів, нормалізація розподілу меланосом в кератиноцитах. Зменшує ураження вуграми
Кератолітики	Покращують проникнення інших місцевих засобів, покращує стан при акне, надає шкірі гладкості, підвищує зволоженість шкіри
Засоби для освітлення шкіри	Нормалізація пігментації шкіри. Діють шляхом пригнічення ферменту, що утворює пігмент або пригнічення розподілу пігменту до кератиноцитів
Антиоксиданти	Захист ДНК кератиноцитів шляхом поглинання радикальних форм кисню. Мінімізують розпад колагену
Фотозахисні засоби	Мінімізація пошкодження кератиноцитів. Мінімізація фотоіндукованого розпаду колагену та еластину. Зменшують проблеми з пігментацією.
Гліцерин	Використовується як зволожувач. Витягує воду з глибоких шарів шкіри, наповнюючи вологою роговий шар. Створює ефект резервуара на шкірі. Може сприяти зневодненню шкіри

Гіалуронова кислота	Зволожувач. Природньо присутня у дермальному позаклітинному матриксі. Забезпечує зволоження шкіри та заповнення тонких зморшок. Може сприяти зневодненню шкіри. Нестабільна, чутлива до окиснення.
Гіалуронат натрію	Зволожувач. Більш стабільний, ніж гіалуронова кислота. Здатний проникати глибше у шкіру, де зв'язується з молекулами води. Може сприяти зневодненню шкіри.
Диметикон	Пом'якшувальний/оклюзивний засіб. Знижує трансдермальну втрату води. Гіпоалергенний, нетоксичний, не лишає відчуття жирності.
Ланолін	Пом'якшувальний/оклюзивний засіб тваринного походження. Створює плівку на поверхні шкіри, зменшує трансдермальну втрату води. Створює жирну плівку на поверхні шкіри, може викликати алергію, висипання.
Вазелін	Оклюзивний засіб. Зменшує трансдермальну втрату води на 99%. Створює сприятливе середовище для відновлення шкірного бар'єру. Зменшує появу зморшок, пов'язаних зі зневодненням шкіри. Жирна текстура, відноситься до нафтопродуктів. Не підходить для жирної шкіри.

Вимоги до виробництва та безпеки косметичної продукції

Кінцева косметична продукція – косметична продукція у своєму остаточному складі, у якому вона надається на ринку для кінцевого користувача, або її прототип.

Відповідно до вимог ДержСанПіН 2.2.9.027-99 «Санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості», дозволом на виробництво й застосування парфумерно-косметичної продукції на території України є позитивний Гігієнічний висновок на рецептуру й технічні умови з подальшою їх реєстрацією і затвердженням. Крім того, обов'язковим є отримання висновку санітарно-епідеміологічної експертизи на саму косметичну продукцію. Токсиколого-гігієнічні показники безпеки для здоров'я людини

продукції парфумерно-косметичної промисловості гарантують відсутність у готовій продукції токсичної, сенсibilізуючої, фотосенсibilізуючої, подразнювальної, дисхромічної або іншої несприятливої дії на здоров'я людини за умов застосування згідно з призначенням протягом гарантійного терміну зберігання.

За законодавством ЄС косметична продукція має відповідати вимогам Регламенту № 1223/2009 (з питань безпеки) та Міжнародного стандарту ISO 22716: 2007 «Косметика. Належна виробнича практика (GMP)» (з питань виробництва). Згідно з Технічним регламентом виробництво косметичної продукції повинно відповідати належній виробничій практиці.

Відповідність виробництва косметичної продукції національним стандартам або їх частинам надає презумпцію відповідності такого виробництва належній виробничій практиці.

На сьогодні в Україні Наказом №198 від 21.12.2015 р. ДП «УкрНДНЦ» затверджений в якості національного стандарт ДСТУ EN ISO 22716:2015 (EN ISO 22716:2007, IDT) «Косметика. Належна виробнича практика (GMP). Настанови з належної виробничої практики». Стандарт містить настанови, що описують аспекти виробництва, контролю та зберігання косметичної продукції, що можуть вплинути на її якість, але загалом не поширюються на проблеми безпеки персоналу, зайнятого на підприємстві, ні на проблеми захисту навколишнього середовища та не застосовуються до дослідних і проектних розробок й розподілу готової продукції. В його основу покладені принципи GMP, спрямовані на запобігання ризикам, пов'язаним зі зниженням якості продукту у процесі його виробництва та зумовленим:

- змішуванням пакувальних матеріалів або сировинних компонентів;
- мікробною або перехресною контамінацією;
- помилковими діями персоналу;
- неоднорідністю партії;
- несправностями обладнання;
- невірним маркуванням тощо.

Відповідно до Стандарту, косметику виробляють з дотриманням принципів стерильності; контролю за дотриманням правил гігієни; наявності відповідних санітарних вимог до персоналу; застосування обладнання, що відповідає світовим стандартам; використання безпечних технологій; виробництва з високоякісної сировини.

Вимоги стандарту ISO 22716 поширюються і на матеріали, з яких виготовляють пакування для косметичної продукції, і на умови транспортування й зберігання готових косметичних засобів.

Згідно Технічного регламенту і Регламенту (ЄС) № 1223/2009 документація на косметичну продукцію повинна містити:

1) опис косметичної продукції, який дозволяє однозначно встановити, що документація стосується певної косметичної продукції;

2) опис методів виробництва й заяву про відповідність виробництва належній виробничій практиці;

3) звіт про безпечність косметичної продукції;

4) підтвердження заявленої ефективності косметичної продукції, де це виправдано характером впливу косметичної продукції;

5) відомості про будь-які випробування на тваринах, проведені виробником, або уповноваженими особами виробника, або постачальниками, що стосуються розробки або оцінки безпечності косметичної продукції або її інгредієнтів, включно з будь-якими випробуваннями на тваринах, що здійснювалися для виконання законодавчих або регуляторних вимог інших країн.

Забороняється проведення випробувань на тваринах кінцевої косметичної продукції на території України, а також проведення випробувань інгредієнтів, їх комбінації або кінцевого косметичного продукту з використанням методу, відмінного від альтернативного методу, після того, як такий метод був обґрунтований і прийнятий в Україні або прийнятий іншою державою з належним урахуванням розробки обґрунтувань OECD (Організація економічного співробітництва та розвитку). Однак у разі наявності обґрунтованого занепокоєння щодо безпечності певного косметичного

інгредієнта або комбінацій інгредієнтів випробування на тваринах з використанням методу, відмінного від альтернативного, може проводитися у деяких випадках.

Для кожної косметичної продукції, наданої на ринку, дотримання відповідних зобов'язань щодо якості продукції забезпечує відповідальна особа. Розповсюджувач є відповідальною особою, якщо він вводить в обіг і надає на ринок косметичну продукцію під своїм найменуванням або торговельною маркою. У разі якщо відповідальні особи мають підстави вважати, що косметична продукція, яку вони ввели в обіг, не відповідає встановленим вимогам, вони зобов'язані негайно вжити необхідних заходів щодо приведення такої продукції у відповідність із встановленими вимогами, вилучити з обігу або відкликати, залежно від ситуації.

Косметична продукція, яка надається на ринку України, повинна бути безпечною для здоров'я людини за звичайних або обґрунтовано передбачуваних умов використання, враховуючи, зокрема, наступне:

1. Заборонено надавати на ринку косметичної продукції, яка виглядає інакше, ніж вона є насправді, та має форму, запах, колір і вигляд, пакування та маркування, об'єм або такий розмір, внаслідок яких споживачі та, зокрема, діти, можуть прийняти таку продукцію за продовольчі товари, і, як наслідок, покласти її до рота, смоктати або проковтнути, що може становити небезпеку та спричинити удушення, отруєння, перфорацію або непрохідність (обструкцію) травного тракту.

2. Маркування.

3. Інструкції з її застосування та утилізації тощо.

Для демонстрації відповідності косметичної продукції вимогам безпеки відповідальна особа до введення в обіг продукції повинна забезпечити проходження косметичною продукцією оцінки безпечності, що здійснена на основі відповідної інформації, та наявність звіту щодо безпечності косметичної продукції.

Відповідальна особа забезпечує, що:

1) під час оцінки безпечності косметичної продукції в остаточній рецептурі враховане передбачуване використання косметичної продукції та очікуваний вплив окремих інгредієнтів;

2) оцінка безпечності ґрунтується на сукупності доказів з усіх джерел на основі наявної інформації;

3) звіт про безпечність косметичної продукції відповідає необхідному рівню вимог у межах додаткової інформації, що з'являється після введення в обіг косметичної продукції.

Безпечність косметичної продукції включає наступні показники:

1. Кількісний та якісний склад косметичного продукту.

2. Фізико-хімічні показники і стабільність косметичного продукту за стандартних умов зберігання.

3. Мікробіологічна якість, тобто мікробіологічна характеристика речовин або сумішей та косметичного продукту. Особлива увага приділяється продукції, що застосовується для очей, наноситься на слизові оболонки, на уражену шкіру, призначена для дітей віком до 3х років, для літніх людей та осіб з ослабленим імунітетом.

Мікробіологічну безпеку косметичних засобів характеризують за такими обов'язковими показниками, як:

- Кількість мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів в 1 г або 1 см³ продукції;

- Кількість дріжджів роду *Candida* та плісневих грибів в 1 г або 1 см³ продукції;

- Кількість бактерій родини *Enterobacteriaceae*;

- Кількість *Staphylococcus aureus*;

- Кількість *Pseudomonas aeruginosa*.

4. Визначення чистоти речовин та сумішей, наявність домішок та слідів заборонених речовин.

5. Характеристики пакувального матеріалу, його чистота та стабільність.

6. Умови застосування або умови, які можна обґрунтовано передбачити.

7. Відомості про вплив інгредієнтів та косметичного продукту, зокрема:

- місця застосування;
- площі поверхні застосування;
- кількості продукту, що використовується;
- тривалості і частоти використання;
- нормальних та передбачуваних шляхів впливу косметичного продукту;
- цільового призначення або впливу на певну групу споживачів.

Під час розрахунку впливу потрібно брати до уваги токсикологічні ефекти (рис. 7.6), наприклад, можливий вплив у розрахунку на одиницю площі шкіри або в розрахунку на одиницю маси тіла. Повинна бути розглянута можливість вторинного впливу у разі непрямого способу застосування (наприклад, ненавмисне вдихання аерозолей, проковтування продуктів для губ тощо). Особлива увага повинна бути приділена можливому впливу через розміри часток.

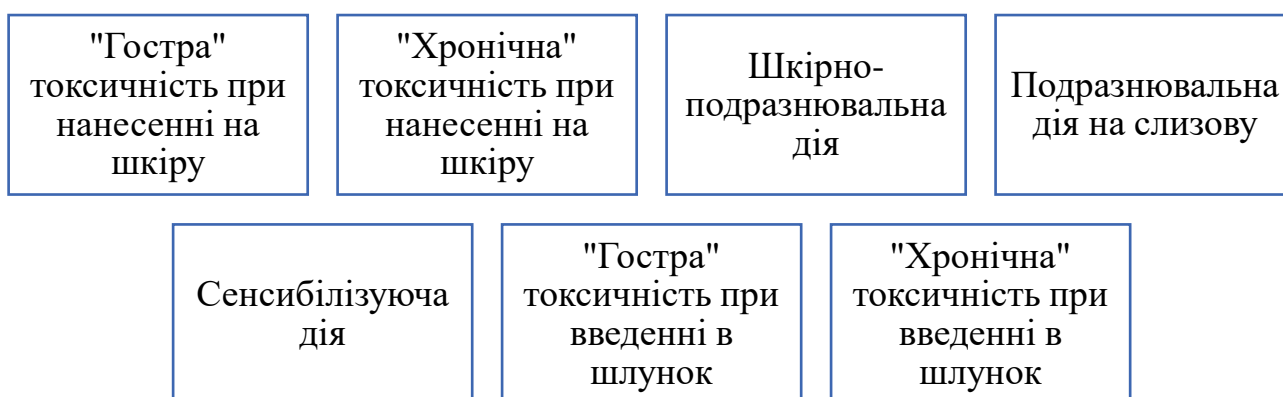


Рис. 7.6. Обов'язкові токсико-гігієнічні показники безпеки косметичної продукції [джерело: власна розробка]

Також повинний надаватися токсикологічний профіль речовин, що містяться в косметичних продуктах та мають відповідні токсикологічні показники. Особливу увагу необхідно приділяти оцінці місцевої токсичності

(подразненню шкіри та очей), підвищенню сенсibiliзації шкіри, а у разі УФ – поглинання, провести оцінку фототоксичної дії.

Усі значущі токсикологічні шляхи абсорбції мають бути прийнятими до уваги, так само, як мають, бути обчисленими системна дія та ступінь безпечності (MoS), побудовані на не спостережуваному рівні шкідливого впливу (NOAEL).

При оцінці токсикологічних показників косметичної продукції особливу увагу слід звернути на:

- розміри часток, у тому числі наноматеріалів;
- домішки речовин у сировині, що використовується;
- взаємодію речовин.

Повинні бути враховані усі дані про небажані ефекти щодо косметичного продукту або за необхідності інших косметичних продуктів, включаючи статистичні дані, а також інша важлива інформація, включаючи відомості про оцінку ефективності косметичного продукту із залученням людей або належним чином підтвержені та обґрунтовані результати щодо оцінки ризиків, проведених в інших відповідних галузях.

Небажаний ефект – небажаний негативний вплив косметичної продукції на здоров'я людини, що виникає при звичайних або обґрунтовано передбачуваних умовах використання косметичної продукції.

Забороняється використання косметичної продукції, яка містить речовини, які класифікуються як CMR речовини категорії 2, а також використання речовин, що класифікуються як CMR речовини, категорій 1A або 1B.

CMR речовини – речовини, які класифікуються як канцерогенні, мутагенні або токсичні для репродукції відповідно до переліку, визначеного законодавством Європейського Союзу.

Допускається наявність незначної кількості заборонених речовин, обумовлена домішками природних або синтетичних інгредієнтів, процесом виробництва, зберігання, переміщення їх з упаковки, якщо це технічно неминуче

при дотриманні належної виробничої практики за умови, що їх наявність не порушує дотримання вимог пункту Технічного регламенту.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Додаток 1 до Технічного регламенту на косметичну продукцію [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/3x6BXou>
2. Додаток 2 до Технічного регламенту на косметичну продукцію [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/391IPgc>
3. Додаток 3 до Технічного регламенту на косметичну продукцію [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/3ahSbnk>
4. Додаток 4 до Технічного регламенту на косметичну продукцію [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/3GI9utB>
5. Додаток 5 до Технічного регламенту на косметичну продукцію [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/3wVd8Mo>
6. Додаток 6 до Технічного регламенту на косметичну продукцію [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/3MbCPxC>
7. Додаток 7 до Технічного регламенту на косметичну продукцію [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/3aFvQjP>
8. Додаток 8 до Технічного регламенту на косметичну продукцію [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/3Nd5CDy>
9. Додаток 9 до Технічного регламенту на косметичну продукцію [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/3ac27i1>
10. Косметика. Належна виробнича практика (GMP). Настанови з належної виробничої практики [Електронний ресурс]: ДСТУ EN ISO 22716:2015 (EN ISO 22716:2007, IDT). – Режим доступу: https://zakon.isu.net.ua/sites/default/files/normdocs/dstu_en_iso_22716_2015.pdf
11. Положення про реєстрацію і порядок видачі дозволу на ввезення та використання зарубіжних і вітчизняних засобів лікувальної косметики [Електронний ресурс]: Положення Фармакологічного комітету МОЗ

України від 23.05.1996 №3. – Режим доступу:
<https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0003282-96#Text>

12. Про затвердження Технічного регламенту на косметичну продукцію [Електронний ресурс]: Постанова КМ України від 20.01.2021 № 65. –

Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>

13. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України від 04.04.1996 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/123/96-%D0%B2%D1%80>

14. Санітарні правила та норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості» [Електронний ресурс] : ДержСанПіН 2.2.9.027-99. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0027588-99#Text>

15. Технічний регламент на косметичну продукцію [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://bit.ly/3B2YpPK>

Додаткова

16. Association of Perfumery and Cosmetics of Ukraine [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.facebook.com/apcu.ua>

17. Cavinato M. Cosmetics and Cosmeceuticals / M. Cavinato // Encyclopedia of Biomedical Gerontology. – 2020. – P. 446-461 DOI: 10.1016/B978-0-12-801238-3.62150-5

18. Cosmetic Facial Surgery / Ed. By Joe Niamtu, III. – [2nd ed.]. – Elsevier Inc., 2018. –

Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/book/9780323393935/cosmetic-facial-surgery>

19. Draelos Z. D. Cosmeceuticals: What's Real, What's Not / Z. D. Draelos // Dermatologic Clinics. – 2019. – Vol. 37, Is. 1. – P. 107-115. DOI: 10.1016/j.det.2018.07.001

20. Draelos Z. D. Updates in Medical Skin Care / Z. D. Draelos // Advances in Cosmetic Surgery. – 2018. – Vol. 1, Is. 1. – P. 211-217. DOI: 10.1016/j.yacs.2018.02.009

21. Malerich S. Next Generation Cosmeceuticals: The Latest in Peptides, Growth Factors, Cytokines, and Stem Cells / S. Malerich, D. Berson // Dermatologic Clinics. – 2014. – Vol. 32, Is. 1. - P. 13-21. DOI: 10.1016/j.det.2013.09.003

22. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
23. Лебединець В. О. Актуальні питання законодавчого регулювання обігу косметичних засобів в умовах аптеки / В. О. Лебединець, І. С. Казакова // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : мат. VIII Міжнар. наук.-практ. конф. (Харків, 7-8 листопада 2019 р.). Харків : НФаУ, 2019. - С. 288-290.
24. Лебединець В. О. Актуальні тенденції розвитку ринку косметичної продукції в Україні / В. О. Лебединець, І. С. Казакова // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : зб. наук. праць. Харків : Вид-во НФаУ, 2017. - С. 125-128.
25. Лебединець В. О. Актуальність термінології та класифікації лікарських косметичних засобів / В. О. Лебединець, І. С. Казакова. // Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи : матеріали III Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. (Харків, 25-28 квітня 2017 р.). Харків : Вид-во НФаУ, 2017. - С. 106-108.
26. Михалко Р. Безпечність косметичної продукції: регулювання виробництва / Р. Михалко, М. Вахрушев // Управління якістю. – 2022. - №1-2 (49-50). – С. 92-98.
27. Ринок медичних виробів, косметичної продукції та дезінфекційних засобів у 2023 р. Чого чекати операторам? [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/655675>
28. Технологія косметичних засобів : підручник для студ. вищ. навч. закладів / О. Г. Башура, О. І. Тихонов, В. В. Россіхін [та ін.]. – Х. : НФаУ ; Оригінал, 2017. – 552 с.

Тема 8. Гомеопатична фармакопея. Нормування вимог до якості гомеопатичних засобів

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: формулювати та застосовувати основні принципи гомеопатії, надавати характеристику та використовувати гомеопатичну фармакопею під час розробки, виготовлення та реалізації гомеопатичних засобів.

Питання

1. Основні поняття та принципи гомеопатії.
2. Гомеопатична фармакопея.
3. Нормування вимог до якості гомеопатичних засобів.
4. Принципи проведення експертизи гомеопатичних рецептів.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Основні поняття та принципи гомеопатії

Гомеопатія – метод лікування хвороби малими дозами ліків, які у великих дозах викликають у здорової людини ознаки даного захворювання.

Гомеопатичні ліки не є ліками у загальноприйнятому розумінні. Вони є регуляторами організму та сприяють саморегуляції.

Основоположником гомеопатії як самостійної системи лікування в медицині вважається німецький вчений С. Ганеман, який сформулював основні положення гомеопатії, установив фазність в реакції організму на ліки, розробив методологію пошуку ліків тощо.

Перший принцип гомеопатії **принцип подібності (принцип подоби)** – це фундаментальний принцип гомеопатії, «подібне лікується подібним», тобто 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.

Другий принцип гомеопатії – *лікування малими дозами*.

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

Для створення дозування С. Ганеман взяв логарифми чисел при основі 10 і склав шкалу розведень. Концентрація речовин у кожному наступному розведенні зменшується в 10 разів.

У гомеопатії речовини вживаються в таких кількостях, коли можна встановити вміст в 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 (число молекул в 1 моль будь-якої речовини рівне $6,00253 \cdot 10^{23}$ – число Авогадро). За рамками C12 або D24 розведення молекули бути не повинно, говорити про дозу в такому розчині можна лише умовно та такі дози називають високі розведення (рис. 8.1).

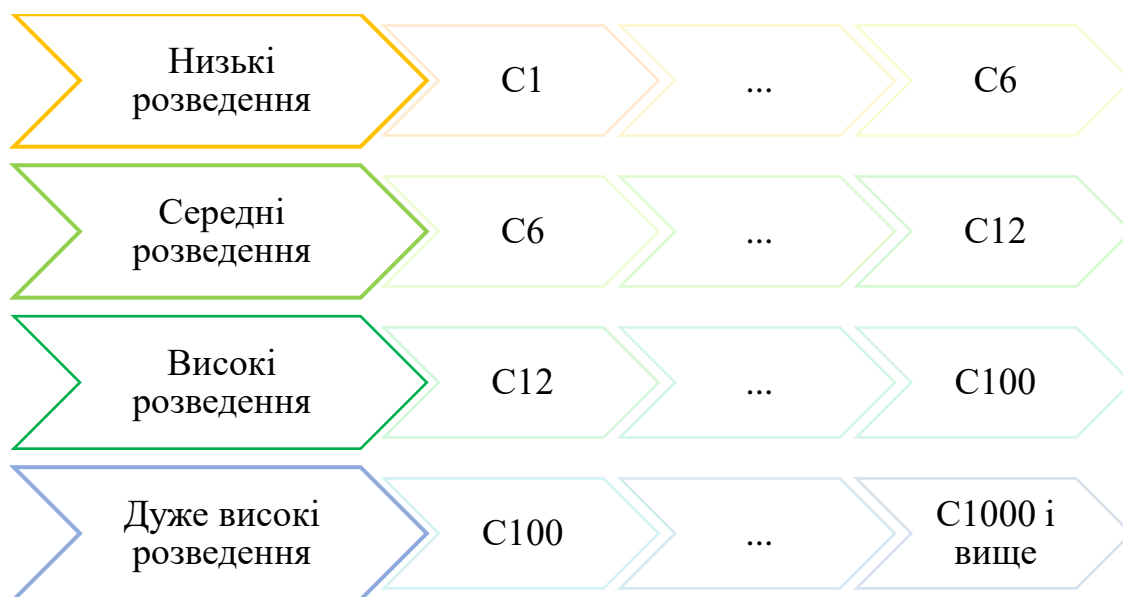


Рис 8.1. Гомеопатичні розведення [власна розробка]

У деяких випадках концентрації десятичних та сотенних розведень можна порівняти. Наприклад, D2 за концентрацією речовини відповідає C1 (табл. 8.1).

Табл. 8.1

Відповідність концентрацій для десятичних та сотенних розведень

1X	-	D1	-	1/10	-
2X	1	D2	C1	1/100	1/100
3X	-	D3	-	1/1000	-
4X	2	D4	C2	1/10 000	1/10 000
5X	-	D5	-	1/100 000	-
6X	3	D6	C3	1/1 000 000	1/1 000 000

Із таблиці видно, що математично розведення 6X відповідає C3 (1/1 000 000), але оскільки розведення 6X передбачає шість послідовних циклів струшування та розведення, а C3 – лише 3, вони не є еквівалентними гомеопатично. У такому випадку десяткове (6X) розведення вважається сильнішим.

Третій принцип гомеопатії – **виготовлення ліків методом потенціювання (динамізації)** (рис. 8.2).

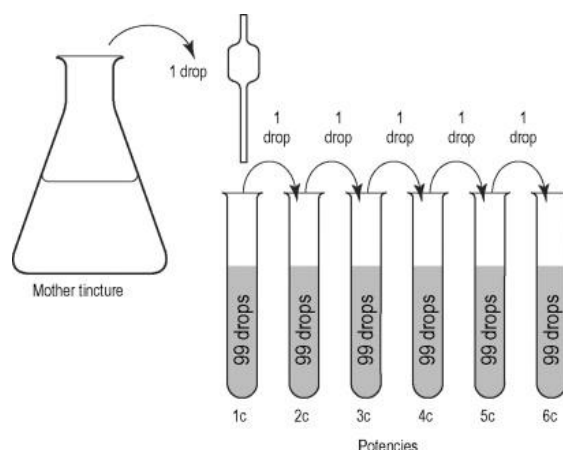


Рис.8.2. Схематичне зображення процесу потенціювання [джерело: 9]

Це особливий спосіб виготовлення ліків шляхом послідовних розведень, кожний раз струшуючи розчин. Зі збільшенням 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*.

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».

Гомеопатична динамізація (потенціювання) – посилення дії ліків, надання енергетичної, цілющої сили природній речовині у процесі його послідовного розведення, інтенсивного струшування або розтирання, пробудження у натуральних речовинах лікувальних властивостей, прихованих, коли ця речовина знаходиться в необробленому вигляді. При гомеопатичній динамізації відбувається посилення дії ліків, надання енергетичної, цілющої сили природній речовині у процесі її послідовного розведення, інтенсивного струшування або розтирання.

На сьогодні відсутнє точне розуміння механізму дії процесу потенціювання, але існує ряд теорій.

Під терміном «**гомеопатичне розведення**» мають на увазі число, яке показує, скільки разів здійснювалась маніпуляція послідовного динамізованого розведення у десяти- або стократному співвідношенні лікарського засобу.

У сучасній медицині цей метод використовується в гомотоксикології, ізотерапії, антропософії, санум-терапії суїс-органними препаратами, каталізаторами, метаболітами біохімічних процесів, нозодами і для зняття блокади «великої захисної системи» хімічними речовинами.

Гомеопатичний клінічний і терапевтичний процес складається з трьох взаємопов'язаних процесів (рис. 8.3): аналіз випадку, оцінка та призначення. Процес комплексний і передбачає як самоспостереження пацієнта, так і спостереження лікаря.



Рис. 8.3. Гомеопатичний клінічний процес [джерело: власна розробка]

Початковий анамнез збирається у пацієнта з мінімальними перервами. Повний огляд симптомів записується з детальним описом, беручи до уваги усі модальності, що впливають на симптоми.

Модальність – фактор (умова), що впливає на покращення або погіршення загальних або місцевих симптомів або скарг пацієнта.

Унікальні характерні симптоми, особливо ті, що вважаються «дивними, рідкісними», є важливими міркуваннями при виборі засобу. Це може бути вираженням парадоксального або незвичайного зв'язку, наприклад, біль, що зменшується від тиску, або відчуття, що ноги зроблені з дерева чи скла. Зв'язок початку захворювання або симптомокомплексу з екологічною чи емоційною подією може бути ключовим і підкреслює важливість точного та розгорнутого інтерв'ю. Симптоми є вважаються вираженням спроб організму самозцілитися, тому вважається, що попереднє симптоматичне лікування може ускладнити збір анамнезу.

Метою лікування у гомеопатії є не полегшення або придушення симптомів, але справжнє зцілення. Процедура оцінки є частиною Закону лікування Герінга і застосовується до будь-якого процесу зцілення. У справжньому зціленні симптоми мають наступні закономірності:

- зверху вниз по тілу до кінцівок;
- зсередини назовні (часто у вигляді виділень);
- від більш важливих органів до менш важливих (наприклад, від ЦНС до шкіри);

- у зворотному порядку їх появи (хронологічно останні змінюються на попередні тощо).

Гомеопатія вважає, що хвороба спочатку вражає «життєву силу» і першими її проявами є зміна самопочуття пацієнта ще до будь-яких об'єктивних симптомів.

Також як хвороба, так і лікування розглядаються у контексті системи переконань і культури пацієнта.

Класична гомеопатія орієнтована переважно на монотерапію, тобто застосування одного засобу, тому важливим є ретельне призначення. Процес вибору правильного засобу передбачає як скрупульозне вивчення симптоматики та історії хвороби пацієнта, так і їх зіставлення з відповідним засобом. Це вимагає глибокого розуміння гомеопатичної *Materia Medica*.

Важливою частиною етапу *прописування* є визначення потенції. З точки зору клінічної практики існують загальні рекомендації щодо цього. Вищі потенції повинні точно відповідати Закону подоби для лікувального ефекту. Частина шкіл гомеопатії дотримується принципу, рекомендованого Ганеманом у шостому виданні «*Organon*», який включає поступове піднімання за шкалою потенцій. При хронічних захворюваннях пацієнту рекомендується доза розчину 1 чайна ложка щоденно або через день, при гострих – так часто, як потрібно. Якщо розчин вичерпується до того, як проблема зникне, використовується більш високе розведення (якщо на це все ще вказують симптоми). Нижчі потенції часто застосовують щодня, вищі – значно рідше. Існує також підхід, який рекомендує застосовувати ту саму потенцію доти, доки не настане зцілення або доки вона не перестане надавати лікувального ефекту.

Гомеопатична фармакопея

Гомеопатичний лікарський засіб – будь-який лікарський засіб, виготовлений із продуктів, субстанцій або складових, які називаються гомеопатичною сировиною, відповідно до процедури виготовлення гомеопатичного лікарського засобу, описаної в Державній фармакопеї України, або Європейській фармакопеї, або, у разі відсутності такого опису, у Німецькій гомеопатичній фармакопеї (GHP), Гомеопатичній фармакопеї США (HPUS або

HPRS (Homoeopathic Pharmacopoeia Revision Service)), Британській гомеопатичній фармакопеї (ВНР), Гомеопатичній фармакопеї Швабе.

Гомеопатичні фармакопеї розроблені та діють у багатьох країнах світу, у ряді з них вони є офіційними, у інших застосовуються лише у межах спільнот фахівців-гомеопатів.

У наш час в Україні відсутня гомеопатична фармакопея. Правове забезпечення виготовлення та контролю якості гомеопатичних ліків в гомеопатичних аптеках забезпечується на основі чинної ДФУ 2.0 та посібника «Гомеопатичні лікарські засоби» (1957 р.), що є доповненим і редагованим перекладом «Посібника з виготовлення гомеопатичних ліків» доктора В. Швабе, більше відомого під назвою «Гомеопатична фармакопея Швабе». «Гомеопатична фармакопея» В. Швабе визнана у більш ніж 70 країнах світу і складається з загальної та спеціальної частин.

Загальна частина (рис. 8.4) складається з двох розділів. Перший підрозділ «Гомеопатична фармація» містить переважно правила зберігання та видачі ліків. Другий підрозділ «Технологія виготовлення гомеопатичних лікарських засобів» містить 3 розділи (9 параграфів), присвячених приготуванню основних гомеопатичних препаратів та розділи, присвячені приготуванню розведень із різних лікарських засобів, мазей, оподельдоків, масел та зовнішніх спиртів, а також розділи «Обладнання та апаратура», «Індиферентні речовини» та «Загальні методи дослідження гомеопатичних лікарських препаратів».

ЗАГАЛЬНА ЧАСТИНА	А. Гомеопатична фармація
	Б. Технологія приготування гомеопатичних лікарських засобів
	<i>Десятична і сотенна шкала</i>
	<i>Розділ I. Приготування ліків з рослинного та тваринного світу</i>
	<i>Розділ II. Приготування ліків з мінеральних речовин та хімічних сполук</i>
	<i>Розділ III. Приготування лікарських розтирань з рідких речовин будь-якого походження</i>
	<i>Приготування розведень з різних лікарських засобів</i>
	<i>Технологія приготування гранул (крупок)</i>
	<i>Приготування таблеток</i>
	<i>Приготування мазей, масел, оподельдоків та зовнішніх спиртів</i>
	<i>Обладнання та апаратура</i>
	<i>Індиферентні речовини</i>
	<i>Номенклатура</i>
	<i>Загальні методи дослідження гомеопатичних лікарських препаратів</i>

Рис. 8.4. Зміст загальної частини книги «Гомеопатичні лікарські засоби» [джерело: власна розробка]

У розділі «Технологія виготовлення гомеопатичних лікарських засобів» наведені 9 основних параграфів, розподілених на 3 розділи.

Розділ I Загальної частини (рис. 8.5) присвячений приготуванню есенцій і тинктур, переважно зі свіжої рослинної сировини різного характеру та містить 4 основних параграфи.

Розділ I. Приготування ліків з рослинного та тваринного світу			
#1	Способи приготування есенцій та тинктур	Свіжі рослини, що не містять смоли, ефірні олії, сполуки камфори та містять 60 % або більше соку	Змішування рівних частин соку та спирту етилового 90%; Вміст лікарської речовини 1 :2
#2	Есенції, приготовані з рівних частин розрахованої кількості соку та 90° винного спирту	Свіжі рослини, що не містять смоли, ефірні олії, сполуки камфори та містять менше 60 % соку	Змішування рівних частин подрібненої сировини з врахуванням кількості соку та спирту етилового 90%. Вміст лікарської речовини 1:2
#3	Есенції, приготовані з 1 вагової частини розрахованої кількості соку та 90° виного спирту	Свіжі рослини, що містять смоли, жирну олію, сполуки камфори	Змішування 1 вагової частини подрібненої сировини з врахуванням кількості соку та 2 вагових частин спирту етилового 90%; Вміст лікарської речовини 1:3
#4	Настойки, приготовані з 10-ю ваговими частинами винного спирту та 1 ваговою частиною сухої рослини або живої тканини	Суша рослинна сировина Живі тканини	Змішування 1 вагової частини сировини з 10 ваговими частинами спирту етилового. Вміст лікарської речовини 1:10

Рис. 8.5. Розділ I «Загальної частини» [джерело: власна розробка]

Розділ II Загальної частини (рис. 8.6) присвячений приготуванню ліків з мінеральних речовин та хімічних сполук та містить 3 параграфи.

Розділ II. Приготування ліків з мінеральних речовин та хімічних сполук			
#5	Водні розчини	мінеральні речовини хімічні сполуки	а) 1 вагова частина ЛР+9 частин води дистильованої. Вміст ЛР 1:10; б) 1 вагова частина ЛР+99 частин води дистильованої. Вміст ЛР 1:100 кислоти: за одиницю приймається чиста кислота у залежності від її питомої ваги та % вмісту
#6	Винно-спиртові розчини	мінеральні речовини хімічні сполуки	а) 1 вагова частина ЛР+9 вагових частин спирту (45,60,90%). Вміст ЛР 1:10; б) 1 вагова частина ЛР+99 вагових частин спирту (45,60,90%). Вміст ЛР 1:100
#7	Приготування порошкових розтирань (тритурацій) з сухих речовин	мінеральні речовини хімічні сполуки	Визначена кількість сухої речовини ретельно розтирається з молочним цукром у порцеляновій ступці (гігроскопічні - у підігретій)

Рис. 8.6. Структура Розділу II Загальної частини [джерело: власна розробка]

Розділ III Загальної частини (рис. 8.7) присвячений приготуванню тритурацій (розтирань) з рідких розведень лікарських речовин, есенцій та тинктур. Він містить два параграфи.

Розділ III. Приготування лікарських розтирань з рідких речовин будь-якого походження		
#8	Розтирання з рідких речовин	<p>рідкі речовини - водні та спиртові розведення ЛР будь-якого походження</p> <p>Розтирають з молочним цукром за десятковою та сотенною шкалою. Для малих кількостей 2 краплі водного розчину або 4 краплі спиртового розчину ЛР розтирають з 9,9 г молочного цукру у порцеляновій ступці</p>
#9	Приготування розтирань (тритурацій) з есенцій та тинктур	<p>есенції спиртові настойки</p> <p>а) 2 частини есенції, пригот. за #1 чи #2 + 99 частин молочного цукру</p> <p>б) 3 частини есенції, пригот. за #3+99 частин молочного цукру</p> <p>в) 1 частина настойки (тинктури), пригот. за #4+99 частин молочного цукру</p>

Рис. 8.7. Розділ III Загальної частини [джерело: власна розробка]

Спеціальною частиною називають два розділи книги «Гомеопатичні лікарські засоби», присвячені окремим засобам, що застосовують у гомеопатії. Підрозділ «Основні засоби» містить найбільш застосовувані засоби, підрозділ «Додаткові засоби» - менш застосовувані. До спеціальної частини включені біля 514 засобів, описаних за загальною структурою (рис. 8.8).

Загальна схема опису гомеопатичного засобу	Назва
	Вихідна речовина
	Походження
	Хімічний склад та вихідний матеріал
	Характеристика лікарської форми (форм). Приготування
	Вміст в есенції (тинктурі)
	Розведення, що застосовуються

Рис. 8.8. Структура опису окремого ЛЗ у спеціальній частині [джерело: власна розробка]

Нормування вимог до якості гомеопатичних засобів

Гомеопатичні ЛЗ виробляються в Україні понад півтора століття. У 1995 році в Україні були офіційно зареєстровані перші вітчизняні комплексні

препарати. Сьогодні серійне виробництво здійснюють такі українські фірми-виробники, як ПрАТ «Біолік» та ПрАТ «Національна гомеопатична спілка». Основні поставки комплексних гомеопатичних ЛЗ в Україну здійснюють фірми Німеччини, Австрії, Литва, Італія, Франції та ін.

У [«Державному реєстрі лікарських засобів»](#) гомеопатичні лікарські засоби виділені в окрему групу, яка на сьогоднішній день нараховує близько 200 засобів.

В Європейських країнах регулювання гомеопатичних препаратів здійснюється за допомогою складних інструкцій та законів. Європейська система регулювання цих препаратів має двох'ярусну будову та складається з директив ЄС, які застосовуються у всіх країнах-членах ЄС, а також з законів та інструкцій кожної країни. Деякі країни-члени ЄС (Великобританія, Франція, Німеччина) мають власні Гомеопатичні фармакопеї, у яких містяться вимоги до виробництва і переробки ЛП, а також докладні монографії для специфічних гомеопатичних інгредієнтів.

На цей час у ЄС гомеопатичні ЛЗ регулюються в основному директивою Ради 65/65/ЕЕС (1965 р.), директивою Ради 75/319/ЕЕС (1975 р.), директивою Ради 92/73/ЕЕС (1992 р.) та рядом інших документів, які забезпечують регулювання та затвердження всіх лікарських продуктів у ЄС, у тому числі гомеопатичних ЛЗ.

Основні положення і принципи гомеопатії знаходять розвиток у гомеопатичних фармакопеях Німеччини, Франції, США, Великобританії. У фармакопеях Німеччини, Франції, Великобританії наявні як загальні, так і приватні статті на матричні настойки. Вимоги до неорганічних та органічних препаратів, що застосовуються в гомеопатії, викладені у загальних статтях. У приватних статтях вказані вимоги до окремих настоек, субстанцій – металів, солей, кислот, мінералів тощо. Для контролю якості гомеопатичних ЛП використовують кольорові реакції, тонкошарову хроматографію.

У гомеопатичних фармакопеях США та Бельгії ЛЗ наводять у гомеопатичних розведеннях, які також піддають аналізу.

Відповідно до Закону України [«Про лікарські засоби»](#), гомеопатичні ліки відносяться до лікарських засобів і підлягають ліцензуванню відповідними державними органами.

Ліцензування виробництва гомеопатичних лікарських засобів здійснюється згідно з чинними нормативними актами України та у відповідності з [керівництвом з належної виробничої практики](#). Дотримання правил і норм GMP обов'язкове для зниження ризику, який не може бути повністю відвернений шляхом випробування готової продукції. Через надмалі дози активних інгредієнтів для виробництва гомеопатичних ЛЗ притаманні труднощі у проведенні аналітичного контролю готової продукції. Тому якість гомеопатичних лікарських засобів може бути гарантована тільки суворим контролем вхідного матеріалу і забезпечення належної контрольної системи на всіх стадіях виробництва.

До клінічного використання в Україні допускають гомеопатичні лікарські засоби, які пройшли реєстрацію в МОЗ України. Реєстрація гомеопатичних ЛЗ здійснюється відповідно до [Закону України «Про лікарські засоби»](#), Постанови КМУ [«Про затвердження Порядку державної реєстрації \(перереєстрації\) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію \(перереєстрацію\)»](#), Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію, а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженим [Наказом МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426](#) та ін.

Хоча в Україні відсутня національна гомеопатична Фармакопея, для характеристики гомеопатичних лікарських засобів можуть використовуватися всі загальні тексти та інші статті Державної Фармакопеї України, що відносяться до розділу гомеопатичні лікарські засоби, також статті Європейській фармакопеї. У разі відсутності необхідної статті як у ДФУ, так і у Європейській фармакопеї, використовують відомості Німецької гомеопатичної фармакопеї (GHP), Гомеопатичної фармакопеї США (HPUS), Британської гомеопатичної фармакопеї (BNP), Гомеопатичної фармакопеї Швабе.



Рис. 8.9. Монографії на гомеопатичні ЛЗ, представлені у ДФУ 2.0 [джерело: власна розробка]

Розділ ДФУ 2.0 «Гомеопатичні лікарські засоби» містить загальні статті та монографії, що описують вихідні матеріали та лікарські засоби, що використовуються виключно для гомеопатичної медицини (рис.8.9).

Допоміжні речовини, що використовуються для приготування гомеопатичних лікарських засобів, мають відповідати вимогам відповідних монографій Фармакопеї.

Принципи проведення експертизи гомеопатичних рецептів.

Екстемпоральні гомеопатичні лікарські засоби призначені для індивідуального використання та готуються в аптеках за рецептами лікарів-гомеопатів. Гомеопатичні рецепти відрізняються від звичайних. У них відсутнє традиційне звертання «Rp:» («Візьми»), тому назву лікарського засобу пишуть на латинській мові у називному відмінку. За іншими параметрами рецепт на гомеопатичні лікарські засоби не відрізняється від алопатичних. Рецепт має медичне, юридичне, технологічне і господарське значення.

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 (Ф-1).

Зверху рецепта ставиться штамп лікувально-профілактичного закладу, потім пишеться прізвище хворого, дата виписування рецепта, прізвище та ініціали лікаря, а потім виписуються лікарські засоби (на латинській мові) і спосіб їх застосування. Крім гомеопатичних засобів для внутрішнього застосування, у 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 (на латинській мові 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, які допускаються в гомеопатичних рецептах:

- ✓ рідкі ліки – dilutio, скорочено – dil.;
- ✓ ліки в порошку - trituration, 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 форм лікарських препаратів вони вказуються по порядку 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.п.), в кінці рецепта вказується спосіб застосування, після нього йде підпис лікаря.

Штамп

Пану: Петренко С.П.(34 роки)

Дата: 1.11.2022 р.

Лікар: Юхименко Я.Ю.

1. Brionia alba X3 10.0 gran.

2. Colocynthis X3 10.0 gran.

3. Natrium muriaticum 12 10.0 gran.

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

Лікар: _____ (підпис)

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

Штамп

Пану: Трихимову Н.О. (23 роки)

Дата: 2.11.2022 р.

Лікар: Кришовой В.Г.

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: Кириленко П.О. (56 років)

Дата: 3.11.2022 р.

Лікар: Аніщенко Р.В.

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

Пану: Дудченко А.У. (41 рік)

Дата: 4.11.2022 р.

Лікар: Власенко Я.І.

Ород. Bryonia 100.0

Зовнішнє, розтирати плечовий суглоб на ніч.

Лікар _____ (підпис)

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

Лікарські засоби в рецепті розподіляються, як правило, від низьких розведень до більш високих за деякими винятками.

Кількість лікарських препаратів 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. 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 лікування два захворювання.

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

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. 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.
2. 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.
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», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
4. 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.
5. Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію) [Електронний ресурс]: Постанова кабінету Міністрів України від 26.05.2005 р. № 376. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/376-2005-%D0%BF>
6. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а

також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05/conv>

7. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

8. Про лікарські засоби [Електронний ресурс]: Закон України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>

Додаткова

9. Каупе S. B. Homeopathic Pharmacy Theory and Practice [Електронний ресурс] / S. B. Каупе. - 2nd Ed. - Elsevier Ltd, 2006. - Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-10160-1.X5001-8>

10. Textbook of Natural Medicine [Електронний ресурс] / Ed. by J. E. Pizzorno, M. T. Murray. - Elsevier, Inc, 2021. - Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2015-0-02243-2>

11. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів. Навчальний посібник / К. І. Сметаніна. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 376 с.