

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

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

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ**

**НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК**

для семінарських занять та самостійної роботи провізорів  
передатестаційний цикл зі спеціальності  
«Аналітично-контрольна фармація»

*Видання друге, допрацьоване і доповнене*

Запоріжжя

2018

**УДК 615.014(075.8)**  
**С 51**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол № 3 від «28» лютого 2019 р.)*

**Автори:**

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

**Рецензенти:**

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

**Нагорний Володимир Володимирович** - кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету.

**Фармацевтична технологія** : навчальний посібник для семінарських занять та самостійної роботи провізорів передатестаційного циклу підвищення кваліфікації за спеціальністю «Аналітично-контрольна фармація» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, О. В. Мазулін. - Вид. 2-ге, доопр. та допов. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. – 102 с.

**Навчальний посібник «Фармацевтична технологія для семінарських занять та самостійної роботи провізорів зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація»** складений відповідно до плану та програми підготовки провізорів на передатестаційних циклах зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочим навчальним планом та робочою програмою «Фармацевтична технологія». У посібнику надана інформація про стан впровадження стандартів GMP та GPP у діяльність фармацевтичного сектора, сучасні вимоги до виготовлення стерильних та нестерильних лікарських засобів в умовах аптек, а також питання раціонального застосування лікарських засобів, біофармацевтичні аспекти виробництва та застосування лікарських препаратів.

**УДК 615.014(075.8)**

©Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., Мазулін О. В., 2018.

©Запорізький державний медичний університет, 2018.

## ЗМІСТ

Передмова .....	4
Тема 1. Впровадження стандартів GMP у сучасне виробництво .....	6
Тема 2. Сучасні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (нестерильні лікарські засоби) .....	23
Тема 3. Сучасні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (стерильні та асептично виготовлені лікарські засоби) .....	49
Тема 1 самостійної роботи. Біофармація – теоретичні основи оптимального виробництва лікарських препаратів.....	69
Тема 2 самостійної роботи. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики GPP .....	92

## ПЕРЕДМОВА

Навчальний посібник для семінарських занять та самостійної роботи провізорів зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація» написаний у відповідності з типовим планом та програмою, робочим навчальним планом зі спеціальності «Аналітично-контрольна фармація» та робочою програмою дисципліни «Фармацевтична технологія».

Сучасна фармацевтична технологія включає різні напрямки розвитку фармацевтичного виробництва. Біофармацевтична концепція сприяє розвитку різних наукових біологічних напрямків, суттєво збагачує виробництво ліків новими теоретичними положеннями та ідеями, що дозволяє отримувати фармацевтичну продукцію класичних (звичайних) ліків, що за якістю відповідає вимогам фармакотерапії сьогодення. Також актуальним є впровадження стандартів GMP при різних виробничих умовах, зміна вимог на виготовлення лікарських засобів в умовах аптек та належна аптечна практика.

Навчальний посібник дисципліни «Фармацевтична технологія» надає знання провізорам з питань щодо міжнародних стандартів якості виробництва ліків, стан справ у сучасному виробництві ліків у цілому з ухилом на оцінку якості ліків при аптечному виробництві стерильних та нестерильних лікарських засобів. Під час роботи з матеріалом провізори поглиблюють знання з предмету, що сприяє підвищенню їх творчої активності у засвоєнні нового матеріалу.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» розроблений з урахуванням змін у другому виданні Державної фармакопеї України, 1 та 2 доповнення до другого видання Державної фармакопеї, Настанови 42-4.0-2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика.

## Перелік скорочень

АНД	–	аналітично-нормативна документація
АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
ВДД	–	вища добова доза
ВМС	–	високомолекулярні сполуки
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВРД	–	вища разова доза
ДФУ	–	Державна Фармакопея України
ЕЛЗ	–	екстемпоральний лікарський засіб
КЗО	–	коефіцієнт збільшення об'єму
КМУ	–	Кабінет міністрів України
ЛЗ	–	лікарський засіб
ЛП	–	лікарський препарат
ЛПЗ	–	лікувально-профілактичний заклад
ЛР	–	лікарська речовина
ЛРС	–	лікарська рослинна сировина
МОЗУ	–	Міністерство охорони здоров'я України
МФФ	–	Міжнародна фармацевтична федерація
НАП	–	Належна аптечна практика
ПАР	–	поверхнево активна речовина
ППК	–	паспорт письмового контролю
РЛЗ	–	рідкий лікарський засіб
ТТС	–	терапевтичні транспортні системи
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
ЦНС	–	центральна нервова система
GACP	–	Good Agricultural and Collection Practice
GCP	–	Good Clinical Practice
GDP	–	Good Distribution Practice
GLP	–	Good Laboratory Practice
GMP	–	Good manufacturing practice
GPP	–	Good Participatory Practice
GSP	–	Good Service Practice
GxP	–	Good X Practice

## **Тема 1. Впровадження стандартів GMP у сучасне виробництво**

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

**Мета заняття:** ознайомити провізорів з існуючим комплексом заходів, які забезпечують мінімізацію ризику контамінацій мікроорганізмами, пірогенними речовинами, виготовлення якісних лікарських засобів. Визначення зв'язку належної виробничої практики з іншими стандартами.

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

### **Питання для контролю знань**

1. Основні поняття та вимоги GMP.
2. Принципи належної виробничої практики.
3. Зв'язок GMP з іншими стандартами.

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Основні поняття та вимоги GMP***

Одним з фундаментальних елементів забезпечення якості процесу виробництва є введення правил належної виробничої практики (Good manufacturing practice) лікарських засобів.

**GMP** - сукупність організаційно-технічних вимог і правил, яка є частиною системи забезпечення якості і гарантує, що продукція постійно виробляється і контролюється за стандартами якості, відповідним її призначенню, а також у відповідності до вимог реєстраційного досьє.

Перші офіційні вимоги GMP з'явилися в США в 1963 р. У 1967 р. за дорученням 20 Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я був підготовлений проект рекомендацій ВООЗ у цій галузі.

Переглянутий варіант був включений в доповнення до Міжнародної фармакопеї другого видання (1971 р.). Надалі правила ВООЗ переглядалися в 1975 р. і, в останній раз, у 1992 р.

Текст GMP став невід'ємною складовою частиною Системи ВООЗ з сертифікації якості ліків в міжнародній торгівлі. У цій же резолюції всім державам-членам Організації було запропоновано прийняти й застосовувати правила GMP в якості основи Системи сертифікації. З 70-х років концепція GMP отримала широке визнання в усьому світі.

До теперішнього часу практично у всіх країнах, що виробляють лікарські препарати, прийняті або національні вимоги GMP (за даними РІС близько 40 країн), або один з міжнародних документів.

Стандарт GMP - система норм, правил і вказівок щодо виробництва лікарських засобів, медичних пристроїв, виробів діагностичного призначення, продуктів харчування, харчових добавок і активних інгредієнтів.

На відміну від процедури контролю якості шляхом дослідження вибірових зразків таких продуктів, яка забезпечує придатність до використання лише самих цих зразків (і партій, виготовлених в найближчий до даної партії час), стандарт GMP відображає цілісний підхід і регулює й оцінює власне параметри виробництва і лабораторної перевірки.

Належна виробнича практика - це частина системи забезпечення якості, яка гарантує, що продукція постійно контролюється за стандартами якості, відповідними її призначенню і визначеним торговою ліцензією.

Належна виробнича практика пов'язана як із виготовленням так і з контролем якості.

Вимоги Належної виробничої практики:

1. Всі виробничі процеси повинні бути чітко визначені, їх слід переглядати з врахуванням отриманого досвіду.

## 2. Наявність належних засобів для GMP:

- навчений персонал з відповідною кваліфікацією,
- затверджені методики і інструкції,
- відповідні приміщення і площі,
- необхідне обладнання і правильне його обслуговування,
- відповідні речовини, пакувальні матеріали й етикетки,
- відповідне зберігання і транспортування.

3. Критичні стадії виробничого процесу і суттєві зміни процесу повинні пройти валідацію.

4. Методики та інструкції повинні бути викладені чітко, ясно і однозначно, призначені для наявних конкретних засобів.

5. Оператори повинні бути навчені правильному виконанню методик.

6. Під час виробництва протоколи повинні складатися рукописним способом та документально підтверджувати, що всі стадії проведені. Будь-які значні відхилення повинні бути повністю запротокольовані і досліджені.

7. Протоколи виробничого процесу повинні зберігатися в зрозумілій і доступній формі.

8. При дистрибуції продукції повинен бути зведений до мінімуму ризик зниження її якості.

9. Повинна бути в наявності система відкликання будь-якої серії продукції із продажу або постачання.

10. Повинні розглядатися рекламації на реалізовану продукцію, з'ясовуватися випадки дефектів якості і прийматися відповідні міри для попередження подібних випадків.

Правила GMP призначені в першу чергу для зниження ризику, властивого будь-якій фармацевтичній продукції, якого не можна повністю уникнути шляхом проведення випробувань готової продукції.

## *Принципи належної виробничої практики.*

### ФАРМАЦЕВТИЧНА СИСТЕМА ЯКОСТІ

Власник ліцензії на виробництво зобов'язаний виробляти лікарські засоби так, щоб забезпечити їх відповідність своєму призначенню, вимогам реєстраційного досьє або досьє досліджуваного лікарського засобу для клінічних випробувань та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів.

Забезпечення якості – головне завдання керівництва і потребує участі й відповідальності персоналу різних підрозділів підприємства-виробника або компанії на всіх її рівнях, а також постачальників і дистриб'юторів. Для цього має бути всебічно розроблена і правильно функціонуюча фармацевтична система якості, що включає у т.ч. належну виробничу практику та управління ризиками для якості. Ця система має бути повністю документована, а її ефективність – проконтрольована. Всі частини фармацевтичної системи якості мають бути належним чином забезпечені компетентним персоналом, достатньою кількістю відповідних приміщень, обладнання і технічних засобів.

Власник ліцензії на виробництво й уповноважена(і) особа(и) додатково несуть юридичну відповідальність.

### ПЕРСОНАЛ

Належне виробництво лікарських засобів залежить від людей. Тому необхідний персонал, який має достатню кваліфікацію для виконання всіх завдань, що знаходяться у сфері відповідальності виробника. Кожен співробітник повинен чітко розуміти індивідуальну відповідальність, яка має бути документована. Весь персонал повинен знати принципи належної виробничої практики, що стосуються його діяльності, а також пройти первинне і подальше навчання відповідно до його обов'язків, включаючи інструктаж з виконання гігієнічних вимог.

## ПРИМІЩЕННЯ ТА ОБЛАДНАННЯ

Приміщення й обладнання слід розташовувати, проектувати, конструювати, пристосовувати й експлуатувати таким чином, щоб вони відповідали операціям, що проводяться. Їхнє розташування і конструкція мають звести до мінімуму ризик помилок і забезпечувати можливість ефективного очищення й обслуговування з метою недопущення перехресної контамінації, накопичення пилу або бруду і взагалі будь-яких несприятливих чинників для якості продукції.

## ДОКУМЕНТАЦІЯ

Належна документація становить невід'ємну частину системи забезпечення якості та є ключовим елементом для роботи відповідно до вимог GMP. У системі забезпечення якості виробника мають бути чітко встановлені різні види використовуваної документації та носіїв інформації. Документація може існувати у різних формах, у тому числі на паперовому, електронному або фотографічному носіях. Головною метою застосовуваної системи документації має бути встановлення, управління, контроль та протоколювання всієї діяльності, що може безпосередньо або опосередковано впливати на всі аспекти якості лікарських засобів.

На додаток до забезпечення достатнього протоколювання різних процесів та оцінки будь-яких спостережень система забезпечення якості має містити досить докладні інструкції для полегшення загального розуміння вимог таким чином, щоб можна було продемонструвати постійне дотримання вимог.

Для виконання вимог GMP та протоколювання їх дотримання є два основні види документації: інструкції (вказівки, вимоги) та протоколи/звіти. Залежно від типу документа слід застосовувати відповідну належну практику документування.

Для забезпечення точності, цілості, доступності та чіткості документів має бути впроваджений відповідний контроль. Документи, що надають інструкції, мають бути вільними від помилок

та бути наявними у письмовому вигляді. Термін «письмовий» означає написаний або задокументований на носіях інформації, з яких може бути отриманий у формі, що можна прочитати.

### ТЕХНОЛОГІЧНИЙ ПРОЦЕС

Операції технологічного процесу слід здійснювати за чітко встановленими методиками. Вони мають відповідати принципам належної виробничої практики з метою одержання продукції необхідної якості та бути у відповідності з ліцензією на виробництво і реєстраційним досьє, які їх стосуються.

### КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

Контроль якості має відношення до відбору проб, специфікацій і проведення випробувань, також він пов'язаний з організацією, документуванням і процедурами видачі дозволів, які гарантують, що проведені необхідні випробування, які мають відношення до справи, і що матеріали не були дозволені для використання, а продукція не була дозволена для продажу або постачання до того, як їх якість була визнана задовільною.

Контроль якості не обмежується лабораторними роботами, він має бути залучений до прийняття всіх рішень, що стосуються якості продукції. Основним принципом для задовільної роботи відділу контролю якості вважається його незалежність від виробничого відділу.

### ЗОВНІШНЯ (АУТСОРСИНГОВА) ДІЯЛЬНІСТЬ

Необхідна наявність письмового контракту між замовником і виконавцем, у якому чітко визначені обов'язки кожної сторони. У системі управління якістю замовника має бути чітко встановлено порядок дій та повна відповідальність Уповноваженої особи, що видає дозвіл на випуск кожної серії продукції.

### РЕКЛАМАЦІЇ, ДЕФЕКТИ ЯКОСТІ ТА ВІДКЛИКАННЯ ПРОДУКЦІЇ

З метою захисту здоров'я людини слід мати систему та відповідні процедури для протоколювання, оцінки, розслідування та

огляду рекламаций, включаючи потенційні дефекти якості, та при необхідності для ефективного і швидкого відкликання лікарських препаратів для людини, а також досліджуваних лікарських засобів з мережі дистрибуції. До розслідування та оцінювання дефектів якості, а також до процесу прийняття рішень щодо відкликання продукції, коригувальних і запобіжних заходів та інших дій для зниження ризику слід застосовувати принципи управління ризиками для якості. У разі підтверженого дефекту якості (помилкового виробництва, псування продукції, виявлення фальсифікації, невідповідності реєстраційному досьє чи досьє специфікацій на препарат або будь-яких інших серйозних проблем стосовно якості) лікарського препарату чи досліджуваного лікарського засобу, що може призвести до відкликання продукції або незвичайного обмеження постачання, слід своєчасно повідомити всі зацікавлені компетентні уповноважені органи.

### САМОІНСПЕКЦІЯ

З метою контролю відповідності принципам і виконання правил належної виробничої практики, а також пропозиції необхідних запобіжних та коригувальних дій слід проводити самоінспекцію.

### *Зв'язок GMP з іншими стандартами*

Сучасний світовий фармацевтичний ринок динамічно розвивається, що призводить до підвищення конкуренції і нових вимог до організації управління підприємствами. Результати аналізу підприємств даного сектора в країнах-лідерах світової економіки показують, що досягнення стратегічної мети в управлінні забезпечується шляхом використання європейських методів менеджменту якості та сертифікації систем управління відповідно до ISO 9001, GMP, GLP, GCP, GDP та ін.

Система забезпечення якості лікарських засобів повинна гарантувати, що:

- продукція розроблена з урахуванням всіх вимог і стандартів;

- на всі операції з виробництва та контролю складена чітка документація відповідно до правил стандарту;
- відповідальність і повноваження строго визначені;
- виконуються заходи щодо виробництва, постачання і використання вихідної сировини і пакувального матеріалу;
- проводиться контроль проміжної продукції, технологічного процесу, валідація;
- контроль і перевірка готової продукції проводиться відповідно до вимог стандарту та законодавства;
- виконується процедура проведення самоінспекції та/або аудиту якості, за якою регулярно оцінюють результативність та придатність системи забезпечення якості.

Існують наступні основні елементи забезпечення якості фармацевтичної продукції:

GMP (Good Manufacturing Practice, Належна виробнича практика) – міжнародний стандарт, який встановлює вимоги до виробництва та контролю якості лікарських засобів для людини і тварин, а також спеціальні вимоги до виробництва активних фармацевтичних субстанцій та окремих видів лікарських засобів. Стандарт GMP регулює і оцінює параметри виробництва та лабораторної перевірки.

GLP (Good Laboratory Practice, Належна лабораторна практика) – система якості, що охоплює організаційний процес та умови, за яких виконуються неклінічні дослідження лікарських засобів, пов'язані зі здоров'ям і екологічною безпекою.

GCP (Good Clinical Practice, Належна клінічна практика) – міжнародний етичний і науковий стандарт планування і проведення досліджень за участю людини як суб'єкта, а також документального оформлення та представлення результатів таких досліджень.

GSP (Good Service Practice, Належна практика зберігання) – встановлює комплекс заходів, покликаних забезпечити правильне зберігання і транспортування фармацевтичної продукції.

GDP (Good Distribution Practice, Належна практика оптового продажу) – система правил, спрямована на забезпечення якості зберігання лікарських засобів.

GPP (Good Pharmacy Practice, Належна аптечна практика) – комплекс норм і правил, покликаних забезпечити належну якість фармацевтичних послуг, що надаються аптечними працівниками населенню.

GACP (Good Agricultural and Collection Practice, Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження) - встановлює правила (вимоги та рекомендації) належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження та є основою для створення належної системи забезпечення якості у цій сфері.

Імплементация стандартів належних практик в Україні грає головну роль у забезпеченні якості лікарських засобів. З цієї ж метою з 1 січня 2013 р забороняється імпортування в Україну препаратів, вироблених без дотримання стандартів GMP. Основна мета впровадження стандартів GXP - забезпечення населення якісними лікарськими засобами.

При створенні препарату головним чином враховуються потреби пацієнта, лікаря і системи охорони здоров'я. Лікарський засіб може бути розробкою de novo або генеричною копією препарату, термін патентного захисту якого закінчився.

У 2005 р Міжнародною конференцією з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (International Conference of Harmonization - ICH) був створений документ Q8 Pharmaceutical development (Фармацевтична розробка), який містить

поняття життєвого циклу лікарського засобу й алгоритм його розробки.

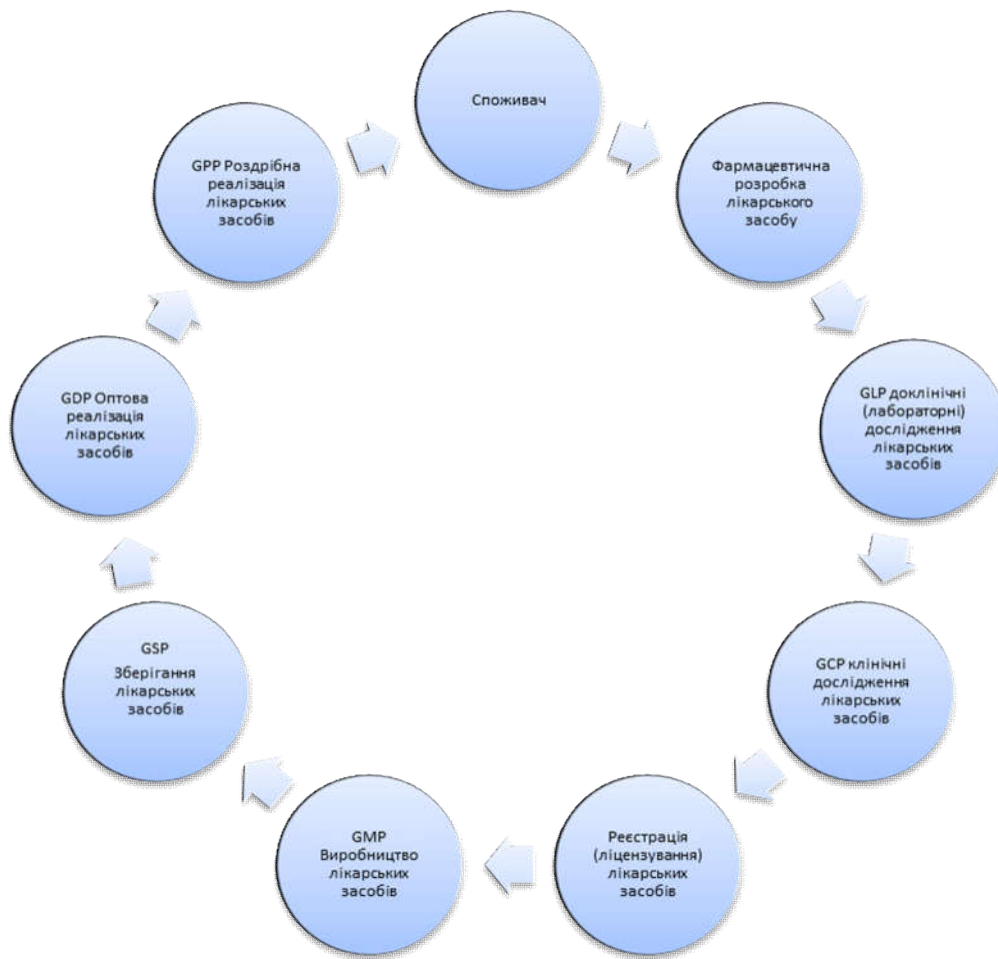


Рис. 1. Етапи системи забезпечення якості лікарських препаратів

Фармацевтична розробка - це комплексні експериментальні дослідження, в рамках яких здійснюється обґрунтування складу, етапів технологічного процесу, умов виробництва для подальшого включення цієї інформації в реєстраційне досьє.

Спеціальна експертна комісія аналізує цей документ і визначає, чи зможе конкретний кандидат в препарати після проведення доклінічних і клінічних досліджень бути допущений на ринок. Таким чином, якість закладається в лікарський засіб на етапі розробки.

Далі йдуть доклінічні дослідження препаратів на моделях *in vitro* та *in vivo* з дотриманням правил належної лабораторної

практики. GLP охоплює організаційний процес і умови, в яких проводяться доклінічні дослідження, пов'язані з визначенням профілю безпеки і екологічними аспектами. Завдяки цій системі результати доклінічних досліджень визнаються на міжнародному рівні. Саме на цьому етапі вивчається безпека препаратів і залежність їх ефективності від дози. Доклінічні дослідження, в основному, проводяться на тваринах.

Після успішних доклінічних досліджень подається заявка на проведення клінічних досліджень. На цьому етапі життєвого циклу лікарських засобів створюється протокол, після затвердження якого проводяться клінічні дослідження за участю пацієнтів (оригінальні препарати) та/або здорових добровольців (еквівалентність генеричних препаратів).

Клінічні дослідження проводяться відповідно до вимог належної клінічної практики (GCP). GCP - міжнародний етичний і науковий стандарт якості планування і проведення клінічних досліджень лікарських засобів за участю людей, а також документального оформлення та подання їх результатів.

Далі проводиться ліцензування препаратів (в Україні – реєстрація). Отримання ліцензії означає схвалення виробництва препарату в промисловому масштабі, його подальшої реалізації та медичного застосування.

Виробництво лікарських засобів контролюється специфічною для фармацевтичного виробництва системою якості - GMP. Принциповою відмінністю стандартів GMP від системи якості, що існувала в СРСР, основний упор в якій робився на контроль якості готового продукту, є забезпечення якості на всіх етапах виробництва - від закупівлі сировини, матеріалів та їх контролю (через валідацію і ретельний моніторинг технологічного процесу) до перевірки якості кінцевого продукту та контролю першого етапу дистрибуції.

Зберігання та транспортування здійснюються відповідно до стандарту належної практики зберігання (GSP) і повинні дотримуватися виробником, дистриб'ютором, реалізатором фармацевтичної продукції.

Етап оптової реалізації лікарських засобів здійснюється відповідно до належної дистриб'юторської практики (GDP). Основні вимоги GDP полягають у дотриманні умов зберігання, у тому числі і в період транспортування, виключення можливості контамінації, забезпеченні доставки необхідних препаратів в медичні та аптечні установи протягом певного періоду і т.п.

Безпосередньо після оптової реалізації настає роздрібна, регламентована належною аптечною або фармацевтичною практикою (GPP). Ця система стандартів створена Міжнародною фармацевтичною федерацією (International Pharmaceutical Federation - FIP), і рекомендована ВООЗ до виконання.

Таким чином, стандарти GXP забезпечують якість на всіх етапах життєвого циклу лікарського засобу.

### **Ситуаційні задачі для самостійного розв'язання**

1. Перед початком роботи у одного з фармацевтів, що займається виготовленням лікарських засобів в аптеці було встановлено почервоніння ділянок шкіри руки. Руку обробили маззю календули та фармацевтичного працівника допустили до приготування ліків. Дайте критичну оцінку даної ситуації відповідно до вимог GMP.

2. На фармацевтичне підприємство надійшла партія трави деревію звичайного 100 кг з наступними документами: товарно-транспортна накладна, дозвіл на заготівлю лікарської рослинної сировини. Які ще документи повинні були супроводжувати партію ЛРС? Які заходи повинна здійснити уповноважена особа, що відповідальна за прийом вхідної сировини?

3. В аналітичну лабораторію фармацевтичного підприємства надійшов зразок з цеху для аналізу серії настойки валеріани. Аналітиком було встановлено, що вміст спирту етилового у ній складає 50%. Чи можна дати дозвіл на використання даної серії настойки? Яким чином можливо виправити виявлену невідповідність?

### **Еталон розв'язання ситуаційних задач**

1. Перед початком роботи у одного з фармацевтів, що займається виготовленням лікарських засобів в аптеці було встановлено почервоніння ділянок шкіри руки. Руку обробили маззю календули та фармацевтичного працівника допустили до приготування ліків. Дайте критичну оцінку даної ситуації відповідно до вимог GMP.

Критична оцінка ситуації.

Згідно GMP щодо гігієнічних вимог до персоналу, що зайнятий на виготовленні лікарських засобів, при наявності у співробітників інфекційних захворювань і відкритих пошкоджень на незахищених ділянках поверхні тіла, їх потрібно відсторонити від участі в роботі, оскільки при цьому якість ЛЗ підвергається ризику. Співробітник не допускається до роботи до тих пір, поки його стан не покращиться, або кваліфікований медичний персонал не встановить, що участь співробітника в виробництві не буде піддавати ризику безпеку або якість лікарського засобу.

### **Тестовий контроль**

1. Сукупність організаційно-технічних вимог і правил, яка є частиною системи забезпечення якості і гарантує якість продукції, що виробляється і контролюється за стандартами якості, називають:

- A. GLP
- B. GDP

- C. GACP
- D. GMP
- E. GSP

2. У якій країні вперше були прийняті вимоги GMP:

- A. Японія
- B. США
- C. Великобританія
- D. Швеція
- E. Україна

3. Методологія GMP встановлює принципи щодо:

- A. віднесення лікарських засобів до безрецептурних
- B. регулює правил відпуску лікарських засобів з аптечних установ
- C. регулює вимоги до технологічного процесу виготовлення лікарських засобів
- D. регулює норми рекламування лікарських засобів
- E. управління інформацією про лікарські засоби

4. GMP не встановлено вимог до:

- A. правил відпуску лікарських засобів з аптечних установ
- B. технологічного процесу виготовлення лікарських засобів
- C. персоналу
- D. приміщень та обладнання
- E. документації

5. Правила GDP встановлюють спеціальні вимоги до:

- A. впровадження відповідального самолікування
- B. документації
- C. порядок реєстрації лікарського засобу
- D. транспортування лікарських засобів

Е. контролю лікарських засобів у аптеці

6. Комплекс заходів, що забезпечує правильне зберігання і транспортування лікарських засобів, це:

- A. GLP
- B. GDP
- C. GACP
- D. GMP
- E. GSP

7. Згідно вимог GMP керівник відділу контролю якості виробничого процесу фармацевтичного підприємства:

- A. підпорядковується директору із закупок
- B. підпорядковується директору з виробництва
- C. підпорядковується комерційному директору
- D. підпорядковується уповноваженій особі
- E. незалежний від директора з виробництва

8. Що входить до обов'язків уповноваженої особи фармацевтичного підприємства:

- A. підтвердження відповідності виробничого процесу вимогам GMP
- B. затвердження інструкцій щодо виробничих процесів
- C. контроль стану приміщень
- D. навчання персоналу
- E. моніторинг умов зберігання готових лікарських засобів

9. До керівного персоналу фармацевтичного підприємства належить керівник відділу контролю якості. Що входить до його обов'язків:

- A. затверджувати інструкції з виробництва
- B. затверджувати кандидатури аналітиків

- C. відбирати проби для аналізу
- D. здійснює сертифікацію серії готового лікарського препарату
- E. вхідний контроль

10. Комплекс норм і правил, покликаних забезпечити належну якість фармацевтичних послуг, що надаються фармацевтичними працівниками населенню, це:

- A. GLP
- B. GDP
- C. GPP
- D. GMP
- E. GSP

### **Рекомендована література**

#### ***Нормативно-законодавчі документи:***

1. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) [Електронний ресурс] : Міжнародний документ від 01.01.2011. – Режим доступу: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897\\_009](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897_009)
2. Настанова 42-5.0-2008. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2009. – 18 с.
3. Настанова 42-7.0-2008. Лікарські засоби. Належна клінічна практика / В. Мальцев, М. Ляпунов, Т. Бухтіярова та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2009. – 67 с.
4. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика / О. Стефанов, Т. Бухтіярова, В. Коваленко та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2009. – 27 с.
5. Настанова 42-4.0-2015. Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2015. – 336 с.

6. Настанова 42-5.1-2011. Лікарські засоби. Належна практика зберігання / О. Соловйов, І. Демченко, О. Кропивний та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2011. – 18 с.
7. Настанова 42-4.5:2012. Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження / О. Середа, Л. Глущенко, С. Сур та ін. - Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2012. – 18 с.
8. Настанова 42-4.3-2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов, та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2011. – 30 с.
9. Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>

***Додаткова:***

1. Кузьміна Г.І. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Г.І. Кузьміна, А.П. Строкань. - Вісник Хмельницького національного університету. – 2013. - № 3. – С. 144 -147.
2. Овчаренко Т. Механізм впровадження міжнародних стандартів GMP у фармацевтичний сектор економіки України / Т. Овчаренко, В. Ермолаєва. – Вісник Київського національного університету ім. Т. Шевченка. – 2009. - № 107-108. –С. 90 – 93.
3. Подпружников Ю. В. Система качества и надлежащие практики в фармации : Учебное пособие / Ю. В. Подпружников, А. С. Немченко, Л. Н. Андрюкова, Н. И. Гуменюк. – К. : ТОВ «СІК ГРУП Україна», 2017. – 652 с.

## **Тема 2. Сучасні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (нестерильні лікарські засоби)**

**Мета заняття:** провізор повинен знати вимоги щодо організації виробництва різних видів нестерильних лікарських засобів в умовах аптек та вимоги до виготовлення різних лікарських форм.

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

### **Питання для контролю знань**

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

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Організація виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки***

Відповідно до Ліцензійних умов, виробництво лікарських засобів здійснюється суб'єктами господарювання на підставі ліцензії на відповідний вид діяльності. Тобто, виробники лікарських засобів здійснюють реалізацію та оптову торгівлю продукції власного виробництва на підставі *ліцензії на виробництво лікарських засобів*.

Ліцензіат зобов'язаний здійснювати виробництво лікарських засобів таким чином, щоб забезпечити відповідність лікарських засобів їх призначенню, вимогам нормативних (аналітичних, технічних, технологічних) документів, специфікацій, затверджених МОЗ, та виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний із недостатньою безпекою, якістю чи ефективністю лікарських засобів.

Виробництво лікарських препаратів здійснюється в умовах аптеки за рецептами лікарів. Регламентація виготовлення лікарських

засобів в умовах аптеки здійснюється згідно вимог ДФУ 2.0, вимог належних практики та законодавства України.

У Державній фармакопеї України виготовлення лікарських засобів в аптеках виділено в окремий розділ, в якому приведені статті «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках», «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Порошки, виготовлені в аптеках», «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках». Додатки до даного розділу регламентують терміни та умови зберігання екстемпоральних нестерильних лікарських засобів та напівфабрикатів; максимальні терапевтичні дози активних фармацевтичних інгредієнтів для дорослих. У другому доповненні ДФУ 2 видання також включені нові статті стосовно частоті рецептури деяких концентрованих розчинів (калію броміду 20%, калію йодиду 20%, кальцію хлориду 20% та 50%, натрію броміду 20%).

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

Згідно Настанови:

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

патентованими прописами лікарських засобів. При виготовленні ЛЗ за авторськими прописами, аптека приймає на себе всю відповідальність за побічні реакції, що викликані підбором рецептури та дозуванням. Виготовлені в аптеках лікарські засоби не підлягають державній реєстрації.

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

- забезпечити здійснення всіх технологічних операцій відповідно до правил НАП щодо управління якістю, персоналом, приміщень та обладнання, документації, технологічного процесу, контролю якості, скарг та відкликання продукції, самоінспекції;
- створювати і впроваджувати ефективну систему забезпечення якості лікарських засобів;
- мати достатню кількість компетентного і кваліфікованого персоналу;
- мати належні виробничі приміщення та обладнання для виготовлення і зберігання лікарських засобів;
- мати систему документації, що відображає всі технологічні операції; основну та додаткову документацію, що стосується виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек;
- здійснювати технологічний процес серій ЛЗ, які виготовляють про запас, за попередньо розробленими та затвердженими в установленому порядку технологічними інструкціями. Виготовлення за магістральними прописами, замовленнями (вимогами) ЛЗ, концентратів, напівфабрикатів здійснювати відповідно до правил аптечної технології ліків та вимог загальних інструкцій МОЗ України, що регламентують їх технологію;
- сприяти Уповноваженій особі у виконанні обов'язків та надавати в її розпорядження усі необхідні для цього засоби;
- здійснювати контроль якості лікарських засобів відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України;

- дотримуватися санітарних норм і правил санітарно-гігієнічного та протиепідемічного режиму аптек, а також здійснювати санітарну підготовку персоналу, виробничих приміщень, допоміжних, пакувальних матеріалів, посуду, засобів малої механізації тощо відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України;
- забезпечувати справність і точність засобів вимірювання шляхом їх регулярної метрологічної повірки відповідно до законодавства;
- забезпечувати терміни та умови зберігання в аптеці води очищеної, внутрішньоаптечної заготовки, ЛЗ відповідно до їх фізико-хімічних властивостей та вимог ДФУ, чинних наказів МОЗ України;
- з метою перевірки правильності оформлення, сумісності інгредієнтів, що входять до складу лікарських засобів, відповідності прописаних доз віку хворого тощо здійснювати постійний контроль за змістом рецептів і вимог ЛПЗ, що надходять в аптеку. Особливу увагу слід звертати на ліки для дітей і такі, що містять отруйні, наркотичні (психотропні) та сильнодіючі речовини. Рецепти та замовлення ЛЗ, виписані або оформлені з порушенням встановлених правил, підлягають реєстрації у відповідному журналі;
- додержуватися технології виготовлення екстемпоральних ЛЗ відповідно до вимог чинних наказів та інструкцій МОЗ України;
- розробити план запобіжних заходів у разі виявлення неякісних субстанцій, допоміжних речовин, ЛРС, систему відкликання виготовленої серії лікарських засобів з медичного використання з повідомленням про ці випадки органу державного контролю, уповноваженого МОЗ України;
- розглядати рекламації на відпущені ЛЗ, систематизувати повідомлення про небажані реакції та побічні дії лікарських засобів від ЛПУ і споживачів, запобігати подібним випадкам;

- удосконалювати технологію виготовлення екстемпоральних лікарських засобів відповідно до досягнень науково-технічного прогресу.

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

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

5. Перед тим як розпочати будь-яку технологічну операцію, необхідно впевнитися, що робоча площа і обладнання чисті та вільні від будь-яких вихідних матеріалів і продуктів, які не використовуються в цій операції. Санітарну підготовку персоналу, виробничих приміщень, обладнання, допоміжних, пакувальних матеріалів, посуду тощо необхідно здійснювати відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України.

6. Перед початком виготовлення екстемпоральних лікарських засобів необхідно перевірити правильність: оформлення рецептурного бланка, прописування та сумісності інгредієнтів, доз і норми відпуску лікарських засобів, провести розрахунок кількості лікарських і допоміжних речовин, визначити оптимальну технологію виготовлення лікарських засобів, підібрати відповідний посуд.

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

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

9. Усі технологічні операції необхідно здійснювати при точному виконанні технологічних прийомів і дотриманні правил особистої гігієни.

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

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

12. Упаковка, призначена для пакування лікарських засобів, має бути чистою. Етикетки і позначки на упаковці та обладнанні мають бути чіткими та зрозумілими (недвозначними).

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

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

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

Згідно [Наказу МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва \(виготовлення\) та контролю якості лікарських засобів в аптеках»](#), встановлюються вимоги до організації виготовлення лікарських засобів (стерильні, нестерильні, радіофармацевтичні та ін.) в умовах аптеки (рис. 1).

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

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



Рис. 1. Правила виробництва та контролю якості ЛЗ в умовах аптеки

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

посуду, який використовується при виробництві (виготовленні) нестерильних лікарських засобів, становить не більше трьох діб.

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

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

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

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

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

### ***Вимоги до лікарських засобів, виготовлених в аптеках***

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

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

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

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

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

Згідно ДФУ 2.0, власне виготовлення ЕЛЗ включає дії, що відображені на рис. 2.

Усі ЕЛЗ повинні проходити наступні види внутрішньоаптечного контролю: органолептичний (візуальний); письмовий; опитувальний;

контроль при відпуску. Деякі лікарські форми ще підлягають фізичному та хімічному контролю.

ЕЛЗ зберігаються та відпускаються у контейнерах, які відповідають вимогам статей «Матеріали, використувані для виробництва контейнерів» і «Контейнери».



Рис. 2. Принципова схема виготовлення ЕЛЗ

Аптечні етикетки мають на білому фоні сигнальні кольори: внутрішні – зелений, зовнішні – оранжевий. Розміри етикеток повинні бути такими, щоб було можливо помістити склад лікарських засобів і докладний спосіб застосування.

Усі етикетки обов'язково повинні містити попереджувальний напис «Берегти від дітей». Для звернення особливої уваги на призначення лікарського засобу або його специфічні властивості застосовують також додаткові попереджувальні написи «Дитячий», «Серцевий», «Берегти від вогню», «Поводитись обережно!», «Зберігати в прохолодному місці», «Зберігати в захищеному від світла місці», «Перед застосуванням збовтувати».

ДФУ надає такі відомості щодо термінів зберігання ЕЛЗ:

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

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

Номенклатуру концентратів, напівфабрикатів і лікарських засобів, виготовлених про запас, необхідно погоджувати в територіальній державній службі щорічно. У цей перелік можуть бути включені тільки прописи, які вміщують сумісні лікарські речовини, на які є методики повного хімічного контролю. Винятком є виготовлення ароматних вод і внутрішньоаптечної заготовки лікарських засобів для зовнішнього застосування, які вміщують дьоготь, іхтіол, сірку, нафталанську нафту, колодій, тощо.

Результати контролю якості реєструють у відповідних журналах. Всі журнали мають бути пронумеровані, прошнуровані, скріплені печаткою суб'єкта і завірені підписом керівника/завідуючого аптекою.

Для оцінки якості екстемпоральних лікарських засобів, що виготовляють в аптеках, застосовують два терміни «Задовольняє» або «Незадовольняє».

Незадовільність екстемпоральних лікарських засобів встановлюють за невідповідністю одному з показників їх якості:

- невідповідність за описом (зовнішній вигляд, колір, запах);
- невідповідність розчинів за прозорістю чи кольоровістю;
- неоднорідність змішування порошків, мазей, супозиторіїв;
- невідповідність розміру частинок у суспензійних мазях;
- наявність видимих механічних включень;
- невідповідність пропису за тотожністю:
- відхилення від пропису за масою чи об'ємом: за загальною масою (об'ємом); за масою окремих доз та їх кількості; за масою (або за концентрацією) лікарських речовин, що входять у пропис рецепта (замовлення);
- порушення діючих правил оформлення лікарських засобів, призначених до відпуску.

Зміни у складі лікарських форм (якщо необхідно) слід проводити лише за згодою лікаря і позначати на замовленні, рецепті (копії рецепта, етикетці).

Визначення відхилень у лікарському засобі слід проводити з використанням вимірювальних засобів того ж типу (з однаковими метрологічними характеристиками), як і при їх виготовленні.

Норми відхилень, допустимі при виготовленні лікарського засобу в аптеках, і норми відхилень, допустимі при фасуванні в аптеках лікарських засобів промислового виробництва, відображені в інструкціях щодо виготовлення конкретних видів лікарських форм.

### ***Виготовлення нестерильних лікарських засобів в аптеках***

#### **Порошки. Загальні правила**

1. Спосіб виготовлення (технологію) екстемпоральних порошків підбирають з урахуванням складу рецептурного пропису, їх медичного призначення та фізико-хімічних властивостей інгредієнтів (агрегатний стан, щільність, колір, запах тощо).

2. Порошки виготовляють за масою. Кількість лікарських речовин на всі порошки та на одну дозу розраховують залежно від способу прописування порошоків у рецепті (роздільний чи розподільний).

3. Для подрібнення та змішування твердих лікарських речовин використовують ступки або різні апарати: бігуни, дезінтегратори, шоківі дробарки, молоткові ступки, барабанні млини тощо.

4. Ступінь подрібнення речовин визначають за способом застосування порошоків. За відсутності спеціальних вказівок лікарські речовини подрібнюють до розміру частинок не більше 0,160 мм. При виготовленні простих порошоків, які до застосування необхідно розчиняти у воді, лікарські речовини не подрібнюють. Лікарські речовини для присипок розтирають у найдрібніший порошок.

5. При виготовленні порошоків з отруйними і наркотичними (психотропними) речовинами необхідно дотримуватися відповідних правил роботи з цими речовинами, що викладені у чинних нормативних документах МОЗ України.

6. Виготовлення порошоків з барвними, важкоподрібнюваними, пахучими та леткими лікарськими речовинами виконують на окремому робочому місці, застосовуючи окремі ваги і ступку.

7. При виготовленні порошоків з РЛЗ враховують кількість рідини, що вводиться, та фізико-хімічні властивості прописаних порошкоподібних лікарських речовин.

8. При виготовленні порошоків з екстрактами враховують консистенцію екстракту.

9. Виготовлення порошоків з напівфабрикатами виконують за загальними правилами подрібнення та змішування складних порошоків.

Контроль якості порошоків здійснюють відповідно до ДФУ, чинних наказів, інструкцій МОЗ України та Настанови. Однорідність змішування перевіряють після натискання товкачиком на порошкову

масу (на відстані 25 см від очей не повинно бути видимих окремих частинок) або за методикою 2.9.5 ДФУ. Суміш, що містить барвні лікарські речовини, не повинна мати різнобарвних частинок.

Відхилення в масі окремих доз визначають згідно з допустимими нормами (Настанова стр. 20).

### **Збори. Лікарські рослинні чаї. Загальні правила.**

1. Збори - це суміші декількох видів висушеної подрібненої, рідше цілісної ЛРС, інколи з додаванням солей, ефірних олій та інших лікарських речовин.

Лікарські рослинні чаї складаються з одного або декількох видів ЛРС і призначені для виготовлення водних розчинів для перорального застосування за допомогою заварювання, настоювання або мацерації.

2. Компоненти зборів мають відповідати вимогам чинних нормативних документів на цю ЛРС. Використовувана ЛРС має відповідати вимогам монографій фармакопеї або у разі їх відсутності - загальній статті «Лікарська рослинна сировина».

3. Ступінь подрібнення сировини, яка входить до складу зборів, що використовують для виготовлення настоїв і відварів, має відповідати вимогам нормативної документації на конкретний лікарський засіб.

4. Якщо ступінь подрібнення ЛРС, яка входить до складу зборів, не зазначений, вона повинна мати такий ступінь подрібнення:

- листя, трави 4-6 мм (листя мучниці та евкаліпту здрібнюють до одержання крупного порошку 1 мм);
- стебла, кора, кореневища і корені 3 мм;
- плоди, насіння 0,5 мм (насіння льону не подрібнюють);
- квітки та дрібні суцвіття не подрібнюють (квітки липи подрібнюють);
- ЛРС у зборах для ванн 2 мм.

5. Збори та лікарські рослинні чаї виготовляють за масою. При призначенні у зборах сильнодіючих речовин застосовують форму дозованих зборів. При цьому кожен дозу збору виготовляють і пакують окремо.

6. Для полегшення очищення і попередження перехресної контамінації під час зважування, змішування та операцій з обробки ЛРС необхідні особливі запобіжні заходи (наприклад, вилучення пилу, використання спеціально призначених приміщень тощо).

Контроль якості порошків здійснюють відповідно до ДФУ, чинних наказів, інструкцій МОЗ України та Настанови. Здрібненість (розмір частинок подрібненої сировини) визначають просіюванням крізь відповідні сита. Збори ідентифікують за їх макроскопічними і, в разі необхідності, мікроскопічними характеристиками. Якщо можливо проводять кількісне визначення вмісту діючих речовин.

### **Рідкі лікарські засоби. Загальні правила.**

1. РЛЗ виготовляють масооб'ємним способом, який забезпечує необхідну масу лікарської речовини в заданому об'ємі розчину (речовину, що розчиняється, беруть за масою, а розчинник додають до одержання необхідного об'єму розчину).

За масою виготовляють розчини, в яких як розчинник використовують рідини з великою питомою вагою, в'язкі, леткі, а також емульсії та деякі лікарські форми за авторськими прописами.

2. Як розчинники для виготовлення РЛЗ використовують воду очищену, гліцерин, жирні та мінеральні олії, спирт етиловий тощо.

Якщо розчинник у прописі не зазначений, то виготовляють водні розчини. Під словом «вода», якщо немає спеціальних вказівок, мають на увазі воду очищену.

Якщо лікарська речовина в ДФУ зазначена у кристалічному і зневодненому станах, то застосовують речовини в кристалічному стані.

3. Якщо концентрацію водного розчину наведено у відсотках, то слід розуміти масо-об'ємні відсотки. При зазначенні концентрації розчину 1:1000 мають на увазі вміст лікарської речовини за масою у відповідному об'ємі розчину. Тобто, виготовляючи розчин 1:1000, слід брати 1,0 г речовини і розчинника до одержання 1000 мл розчину.

4. Розчини, в яких концентрація речовини виражена різними способами (розчин натрію саліцилату 2% - 200 мл; натрію саліцилату - 4,0 г, води очищеної - 200 мл; натрію саліцилату - 4,0 г, води очищеної - до 200 мл; розчину натрію саліцилату із 4,0 г - 200 мл), при виготовленні в масооб'ємній концентрації повинні мати однакові об'єми (200 мл).

5. РЛЗ, що випускають фармацевтичні підприємства (настоянки, сиропи тощо) при використанні їх для виготовлення лікарських форм дозують за об'ємом.

6. Спирт етиловий дозують за об'ємом. При виготовленні спиртових розчинів, якщо немає інших вказівок, використовують спирт етиловий 90%. Якщо міцність етилового спирту зазначена у відсотках, слід розуміти об'ємні відсотки. Офіційні прописи спиртових розчинів виготовляють на спирті зазначеної концентрації.

7. В'язкі рідини (бензилбензоат, вінілін, гліцерин, дьоготь, мінеральні масла та рослинні олії, іхтіол, поліетиленоксид 400, силікони), леткі (димексид, скипідар, метилсаліцилат, хлороформ, ефір медичний, ефірні олії), а також рідини з великою густиною (пергідроль, концентровані кислоти) дозують за масою безпосередньо у флакон для відпуску.

8. Малі кількості РЛЗ, які у прописі зазначені в стандартних краплях, слід відмірювати емпіричним краплеміром (очною піпеткою), відкаліброваним за відповідною рідиною. На етикетці штангласу зазначають кількість крапель в 1 мл або 1 г лікарського засобу та відповідність кількості стандартних крапель емпіричним.

9. Для прискорення виготовлення РЛЗ використовують концентровані розчини.

10. Загальний об'єм РЛЗ складається з об'ємів усіх рідин, які входять до складу пропису. При розрахунку об'єму РЛЗ із в'язкими, леткими, густими засобами враховують їх густину.

11. Водні суспензії з концентрацією лікарських речовин 3% і більше, а також емульсії незалежно від концентрації виготовляють за масою.

Контроль якості РЛЗ здійснюють відповідно до ДФУ, чинних наказів, інструкцій МОЗ України та Настанови. Після виготовлення РЛЗ його об'єм або маса не повинні перевищувати норм допустимих відхилень.

### **Лініменти та мазі. Загальні правила.**

1. Спосіб виготовлення (технологію) екстемпоральних МЛЗ підбирають з урахуванням фізико-хімічних властивостей лікарських речовин, їх прописаної маси та дисперсної системи, що має утворитися.

2. Для виготовлення МЛЗ використовують допоміжні речовини: вазелін, ланолін, парафін, рослинні та мінеральні олії, пропіленгліколь, гліцерин, масло какао та ін.

3. МЛЗ виготовляють за масою. Кількість лікарських та допоміжних речовин розраховують залежно від способу прописування МЛЗ у рецепті.

За відсутності в рецепті вказівок щодо концентрації лікарської речовини, виготовляють 10% мазь. Якщо мазі містять сильнодіючі або отруйні речовини, їх концентрація обов'язково повинна бути зазначена.

У разі відсутності в рецепті вказівок щодо виду основи використовують вазелін або інші основи з урахуванням фізико-хімічної сумісності компонентів мазі та її медичного призначення.

Мазі, прописи яких офіційно, виготовляють відповідно до складу і концентрації лікарських речовин, зазначених в АНД.

Контроль якості МЛЗ здійснюють відповідно до ДФУ, чинних наказів, інструкцій МОЗ України та Настанови. Після виготовлення, об'єм або маса не повинні перевищувати норм допустимих відхилень.

### **Супозиторії. Загальні правила.**

1. Ректальні супозиторії можуть мати форму конуса, циліндра з загостреним кінцем або іншу форму з максимальним діаметром 1,5 см, довжиною від 2,5 до 4 см. Їх маса має становити від 1,0 до 4,0 г.

Вагінальні супозиторії можуть бути сферичними, яйцеподібними або у вигляді плоского тіла з заокругленим кінцем. Їх маса має становити від 1,5 до 6,0 г.

Палички мають форму циліндра з загостреним кінцем і діаметром не більше 1 см. Їх маса має становити від 0,5 до 1,0 г.

2. Технологію екстемпоральних ректальних та вагінальних супозиторіїв підбирають з урахуванням складу рецептурного пропису, фізико-хімічних властивостей лікарських та допоміжних речовин, їх сумісності та методу виготовлення супозиторіїв.

3. Для виготовлення супозиторіїв використовують метод викачування (ручне формування), а за наявності засобів малої механізації - методи виливання та пресування.

Використання того чи іншого методу залежить від властивостей основи, її здатності утворювати пластичні маси, швидкості застигання після розплавлення, текучості під тиском.

Для одержання супозиторіїв методом викачування використовують масло какао чи її замінники; пресуванням – масло какао, бутирол, ПЕО та інші; виливанням - гідрофільні та жирові основи.

4. Як ліпофільні основи для виготовлення супозиторіїв застосовують масло какао, сплави масло какао з парафіном та гідрогенізованими жирами, рослинні та тваринні гідрогенізовані

жири, твердий жир, ланоль, сплави гідрогенізованих жирів з воском, твердим парафіном та інші основи. Як гідрофільні основи використовують желатино-гліцеринові гелі, сплави поліетиленоксидів різної молекулярної маси тощо. Желатино-гліцеринову основу виготовляють із желатину медичного, гліцерину та води у співвідношенні 1:5:2.

5. Кількість лікарських та допоміжних речовин на всі та на один супозиторій розраховують залежно від способу прописування супозиторіїв у рецепті (роздільний чи розподільний). При прописуванні паличок кількість основи не позначають, а обов'язково зазначають розміри (довжина і діаметр) паличок та їх кількість.

6. Якщо маса ректальних супозиторіїв у рецепті не зазначена, то їх виготовляють масою 3,0 г. У педіатрії масу супозиторія обов'язково зазначають у рецепті - вона має становити від 0,5 до 1,5 г.

Якщо маса вагінальних супозиторіїв не зазначена, то їх виготовляють масою 4,0 г.

7. При виготовленні супозиторіїв методом виливання їх маса залежить від величини гнізда, форми (об'єму), щільності використовуваних лікарських речовин і основи. Якщо лікарські речовини входять до складу супозиторія в кількості понад 5%, тоді при розрахунках кількості основи враховують коефіцієнт заміщення чи обернений коефіцієнт заміщення

Контроль якості супозиторіїв здійснюють відповідно до ДФУ, чинних наказів, інструкцій МОЗ України та Настанови. Супозиторії повинні мати однорідну масу, однакову форму і твердість, що забезпечує зручність застосування. Однорідність визначають візуально на повздовжньому зрізі за відсутністю вкраплень. На зрізі дозволяється наявність повітряного стержня чи лійкоподібного заглиблення. Відхилення в масі окремих супозиторіїв не повинне перевищувати  $\pm 5\%$ .

## Ситуаційні задачі для самостійного розв'язання

1. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення порошку наступного складу.

Візьми: Платифіліну гідротартрату 0,003

Папаверину гідрохлориду 0,02

Кислоти аскорбінової 0,05

Цукру 0.2

Дай таких доз № 30

Познач. По 1 порошку 3 рази на день.

Дайте характеристику даній лікарській формі. Опишіть технологічні етапи приготування та контролю лікарської форми.

2. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення супозиторіїв наступного складу:

Візьми: Екстракту Беладонни 0,015

Дерматолу 0,3

Анестезину

Бутиролу достатню кількість.

Змішай, щоб утворились супозиторії.

Дай таких доз № 10.

Познач: По 1 супозиторію вранці та ввечері. (Об'єм форми 3,0).

Дайте характеристику даній лікарській формі. Опишіть технологічні етапи приготування та контролю лікарської форми.

3. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення рідкої лікарської форми наступного складу:

Візьми: Настою коренів алтею 100 мл

Натрію гідрокарбонату 2,0

Натрію бензоату 1,5

Сиропу цукрового 10 мл

Змішай. Видай.

Познач: По 1 ч. л. 3 рази на день.

Дайте характеристику даній лікарській формі. Опишіть технологічні етапи приготування та контролю лікарської форми.

### Еталон розв'язання ситуаційних задач

1. Rp.: Platyphyllini hydrotartratis 0,003

Papaverini hydrochloridi 0,02

Acidi ascorbinici 0,05

Sacchari 0,2

Misce fiat pulvis.

Da tales doses № 30

Signa. По 1 порошку 3 рази в день.

**Характеристика лікарської форми.** Складний дозований порошок для внутрішнього застосування, до складу якого входять отруйна речовина платифіліну гідротартрат та сильнодіюча речовина папаверину гідрохлорид.

Перевірка доз: згідно ДФ. ВРД платифіліну гідротартрату 0,01

ВДД – 0,03

ВРД папаверину гідрохлориду 0,2

ВДД 0,6.

Дози не завищені.

Платифіліну гідротартрату на 30 порошоків необхідно взяти  $0,003 \times 30 = 0,09$  г. Папаверину гідрохлориду на 30 доз необхідно взяти:  $0,02 \times 30 = 0,6$  г; аскорбінової кислоти  $0,05 \times 30 = 1,5$  г; цукру  $0,2 \times 30 = 6,0$

**Технологія.** Відважують 6,0 г цукру, поміщають в ступку, ретельно розтирають. Відсипають на капсулу паперову, залишивши близько 0,1 г. Вносять до ступки відважений провізором платифіліну

гідротартрат 0,09 г, ретельно перемішують, потім додають папаверину гідрохлорид 0,6 г, перемішують, додають частину цукру з капсули, перемішують, вносять наважку аскорбінової кислоти 1,5 г, перемішують і частинами в 2-3 прийоми додають цукор з паперової капсули. Порошкову суміш ретельно перемішують. Відважують по 0,27 № 30 у вощені капсули. Порошок поміщають в паперовий пакет або картонну коробку.

Оформляють до відпуску етикеткою попереджувальною «Поводитись обережно!», «Берегти від дітей», виписують сигнатуру і опечатують. Оформлюють паспорт письмового контролю.

Проводять обов'язково письмовий, органолептичний, хімічний (ідентифікація) та контроль при відпуску. Рекомендовано також проводити опитувальний та фізичний контроль.

ППК

№ рецепта

Видав: *Platyphyllini hydrotartratis* 0,09 (підпис)

Отримав: *Platyphyllini hydrotartratis* 0,09

Взято: *Sacchari* 6,0

*Platyphyllini hydrotartratis* 0,09

*Papaverini hydrochloridi* 0,6

*Acidi ascorbinici* 1,5

По 0,27 № 30      m= 8,1 g

Приготував

Перевірив

### Тестовий контроль

1. Максимальний термін зберігання стерильного посуду, який використовується при виготовленні нестерильних лікарських засобів становить:

- A. 1 день
- B. 2 дні
- C. 3 дні

- D. 4 дні
- E. 5 днів

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

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

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

- A. концентровані розчини
- B. напівфабрикати
- C. часто повторювані прописи
- D. основи для м'яких лікарських засобів
- E. відвари та настої

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

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

- С. СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки»
- Д. СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості»
- Е. СТ-Н МОЗУ 42-7.5:2016 «Загальні принципи до клінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій»

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

- А. відважити інгредієнти
- В. подрібнити інгредієнти
- С. виготовити основу
- Д. провести розрахунок кількості лікарських речовин
- Е. оформити ППК

6. Термін зберігання суспензій у аптеці згідно ДФУ складає:

- А. 2 доби
- В. 3 доби
- С. 10 діб
- Д. 14 діб
- Е. 30 діб

7. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення мікстури від кашлю 200 мл. Які норми відхилення допустимі в загальному об'ємі даної лікарської форми:

- А. 2%
- В. 3%
- С. 4%
- Д. 8%

Е. 10%

8. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення супозиторіїв вагінальних № 10. Які норми відхилення допустимі в масі окремих супозиторіїв:

А. 5%

В. 8%

С. 10%

Д. 12%

Е. 15%

9. Термін зберігання у аптеці зборів та лікарських рослинних чаїв, виготовлених екстемпорально, складає:

А. 2 доби

В. 3 доби

С. 10 діб

Д. 14 діб

Е. 30 діб

10. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення складних порошків з рибофлавіном. Яку додаткову перевірку повинен обов'язково здійснити провізор-аналітик при контролі якості даного рецепту :

А. розмір частинок компонентів

В. однорідність змішування

С. маса одного порошку

Д. загальний об'єм лікарської форми

Е. перевірка доз рибофлавіну

## Рекомендована література

### *Нормативно-законодавчі документи:*

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. - Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20150701\\_0398\\_dod1\\_ns.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod1_ns.pdf)
2. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів [Електронний ресурс] : Постанова Кабінету Міністрів України № 929 від 30.11.2016 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>
3. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. - Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

### *Основна:*

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних; за ред. О. І. Тихонова. - Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
3. Фармацевтическая технология экстерпоральных лекарственных средств: Учеб. для фармац. вузов и фак. / В.А. Головкин, В.В. Гладышев, Л.Л. Давтян, Л.В. Соколова, И.А. Пухальская; Под ред. В.В. Гладышева.- Тернополь: Изд-во ТГМУ им. И.Я. Горбачевского, 2012.- 312 с.

### **Тема 3. Сучасні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (стерильні та асептично виготовлені лікарські засоби)**

**Мета заняття:** провізор повинен мати загальне поняття про стерильні та асептично виготовлені лікарські засоби, вимоги щодо організації їх виробництва в умовах аптек.

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

#### **Питання для контролю знань**

1. Поняття про стерильні та асептично виготовлені лікарські препарати.
2. Виробництво стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів в умовах аптек.
3. Організація контролю якості стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів у аптеці.

#### **Інформаційний матеріал**

***Поняття про стерильні та асептично виготовлені лікарські препарати.***

За визначенням Настанови «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки», *стерильність* – відсутність живих організмів.

До *стерильних лікарських засобів* відносять такі лікарські засоби, у яких відсутні живі організми. Умови випробування на стерильність наведені в Державній фармакопеї України (ДФУ), в Європейській фармакопеї.

До групи стерильних та асептично виготовлених ЛЗ відносять ліки різних груп: водні та олійні розчини, суспензії та емульсії, порошки, таблетки, імплантати та ін. Усі ці ЛФ характеризуються

відсутністю мікроорганізмів та їх спор.

Необхідність отримання таких ЛЗ обумовлена особливістю застосування – введення з порушенням цілісності шкіри та слизових покривів та введення пацієнтам, вразливим до інфекції (немовляти, тяжко хворі та ін.), або складу (в присутності мікроорганізмів вони втрачають свою активність, руйнуються). Таким чином, лікарські засоби, що виготовляються у стерильних або асептичних умовах, поєднують у собі такі групи лікарських засобів:

- лікарські засоби для парентерального застосування,
- очні лікарські засоби,
- лікарські засоби, що призначені для застосування на раньовій поверхні, після хірургічних втручань та ін.,
- лікарські засоби для новонароджених та дітей першого року життя,
- лікарські засоби, особливо вразливі до мікробної контамінації – ЛФ з антибіотиками, препарати крові, сироватки, вакцини та ін.

### ***Виробництво стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів в умовах аптек***

Згідно до вимог Настанови «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів» (СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015) та наказу МОЗ України від 17.10.2012 р. № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках», до виробництва (виготовлення) стерильних лікарських засобів в умовах аптек висуваються вимоги до персоналу, приміщення та обладнання, технологічного процесу, у тому числі до контролю якості.

#### ***1. Вимоги до персоналу***

- необхідна кількість персоналу належної кваліфікації;
- знання санітарних норм, правил санітарно-гігієнічного та протиепідемічного режиму аптек;
- знання правил технології виготовлення стерильних та

асептичних лікарських засобів;

- завідувач аптеки, його заступники, уповноважена особа повинні володіти всіма видами внутрішньоаптечного контролю якості виготовлених лікарських засобів і при відсутності провізора-аналітика забезпечити їх виконання;

- особи, зайняті у виготовленні стерильних і асептичних лікарських засобів, мають бути проінструктовані про те, що вони зобов'язані негайно доповідати про всі випадки захворювань (шкірні, застудні та ін.), які можуть спричинити забруднення лікарських засобів;

- технологічний одяг персоналу повинен відповідати процесу і класу робочої зони, а також захищати продукцію від контамінації:

*Клас D:* волосся повинне бути закрите, вдягають звичайний технологічний одяг і відповідне взуття чи бахіли. Необхідно вжити заходів для запобігання будь-якої контамінації чистої зони ззовні.

*Клас C:* волосся повинне бути закрите, вдягають комбінезон або брючний костюм, який щільно прилягає до зап'ясток і має високий комірець, а також відповідне взуття чи бахіли. Одяг повинен бути виготовлений з тканини, з якої не повинні відокремлюватися волокна чи частинки.

*Клас A/B:* головний убір повинен повністю закривати волосся і бути прикріпленим до комірця костюму, на обличчі необхідно носити маску для запобігання поширення крапель, на руках простерилізовані й не посипані тальком гумові чи пластикові рукавички, на ногах простерилізовані чи продезінфіковані бахіли, при цьому нижні краї брюк повинні бути заправлені у бахіли, а рукави одягу в рукавички. Із технологічного одягу не повинні відокремлюватися волокна.

- повсякденний одяг заборонено вносити в кімнати для переодягання, що ведуть до приміщення асептичної асистентської; рукавички під час роботи потрібно регулярно дезінфікувати, маски та

рукавички – змінювати принаймні кожену зміну;

- одяг для чистих приміщень необхідно очищати і запобігати його додатковому забрудненню, що може стати причиною контамінації.

## *2. Вимоги до приміщення та обладнання*

Приміщення та обладнання аптеки для виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів (асептичний блок) повинні відповідати вимогам для виконання необхідних технологічних операцій і не становити небезпеки для якості лікарських засобів.

Асептичний блок складається зі шлюзу, асептичної асистентської, приміщення для отримання води для ін'єкцій, фасування, закупорювання та стерилізації лікарських засобів. Можливе суміщення асистентської та фасувальної кімнат. Для аптек, які виготовляють в асептичних умовах лише очні краплі, наявність в асептичному блоці окремих приміщень для стерилізації виготовлених лікарських засобів та для контрольного маркування і герметичного закупорювання лікарських засобів не є обов'язковою.

Приміщення асептичного блоку мають бути максимально ізольовані від інших приміщень аптеки та раціонально взаємопов'язані між собою. Доступ до асептичного блоку повинен мати тільки персонал з відповідною кваліфікацією та повноваженнями.

Виготовлення стерильних лікарських засобів необхідно проводити в чистих зонах (асептичному блоці), які класифікуються за ступенем чистоти повітряного потоку. Межі допустимого мікробіологічного забруднення чистих приміщень наведені у Настанові. Технологічні операції з виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів здійснюються у приміщеннях класів чистоти В, С, D та у приміщеннях, що не класифікуються.

Обладнання для виготовлення стерильних та асептичних ЛЗ в аптеках має забезпечувати відповідну якість лікарського засобу, у

тому числі дотримання необхідних норм чистоти.

### 3. Технологічний процес виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки

Організація роботи в асептичних умовах і технологічні операції мають забезпечувати належну якість стерильних та асептичних лікарських засобів.

Вимоги до виготовлення стерильних і асептичних лікарських засобів включають загальні положення до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки, а також додаткові вимоги до всіх технологічних стадій та контролю якості таких лікарських засобів, що передбачають організацію роботи в асептичних умовах та стерилізацію. Виготовлення лікарських засобів за рецептом лікаря чи на вимогу ЛПЗ здійснюють за загальними інструкціями (рис. 1).



Рис. 1. Принципова схема виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки

асептично виготовлених лікарських засобів в умовах аптеки

Для виготовлення використовуються діючі та допоміжні речовини, що мають відповідати вимогам відповідної монографії ДФУ, монографії ДФУ «субстанції для фармацевтичного застосування» або чинних нормативних документів. Для виготовлення більшості стерильних та асептичних ЛЗ потрібно застосовувати воду для ін'єкцій, термін зберігання становить 1 доба.

До деяких речовин висуваються додаткові вимоги щодо якості (табл. 1), наприклад, додаткова обробка. Так, при виготовленні розчину натрію хлориду, сухий порошок натрію хлориду прожарюють у сухожаровій шафі при температурі 180°C протягом 2 год; при виготовленні 5% розчину новокаїну для спинномозкової анестезії сухий порошок новокаїну стерилізують гарячим повітрям при температурі 120 °C протягом 2 год.

*Таблиця 1*

Додаткові вимоги до лікарських речовин, що використовуються при виготовлення парентеральних ЛЗ

Лікарська речовина	Додаткові вимоги
Анальгін	Визначення оптичної щільності, відсутність хлоридів
Гексаметилентетрамін	відсутність амінів, солей амонію, параформу
Глюкоза	вільна від пірогенних речовин
Еуфілін	10% розчин повинний бути прозорим; вміст етилендіаміну - 18-22%, теофіліну - 75-82%
Желатин медичний	10% розчин повинен бути апірогенним і не перевищувати еталон каламутності № 3
Кофеїн-бензоат натрію	відсутність органічних домішок (за реакцією з концентрованою кислотою сірчаною); 20% розчин повинен бути прозорим і безбарвним при нагріванні на водяній бані протягом 30 хв.

Магнію сульфат	відсутність домішок марганцю
Мезатон	для ін'єкцій використовують препарат не пізніше 2 міс. після його виготовлення
Метиленовий синій	1% розчин повинний мати рН не нижче, ніж 3,9;
Натрію бензоат	домішки солей заліза – не більше 0,0075 %
Натрію гідрокарбонат	5 % розчин повинний бути прозорим та безбарвним до і після стерилізації
Натрію цитрат	розчин для ін'єкцій 10 % має рН 7,8-8,3 (у розчині натрію гідроцитрату 5 % - рН 4,7 - ,5,0)
Сечовина	використовується препарат «Сечовина для ін'єкцій», до кожної упаковки додається флакон з розчином глюкози 10%. Розчин сечовини для внутрішньовенних вливань у концентрації 30% готують безпосередньо перед введенням на 10% розчині глюкози. При зберіганні розчин сечовини розкладається і може зумовлювати гемоліз
Тіаміну бромід	6 % розчин повинний бути прозорим та безбарвним
Тіаміну хлорид	вміст препарату не менше 99 % у перерахуванні на суху речовину
Фетанол	для ін'єкцій використовується препарат не пізніше 6 міс. після виготовлення
Рослинні олії для ін'єкцій	Кислотне число не вище 2,5. Стерилізують сухим жаром

У виготовленні стерильних та асептичних ЛЗ широко використовуються такі розчинники, як вода очищена та вода для ін'єкцій, рослинні олії, етанол, гліцерин, пропіленгліколь, спирт бензиловий, бензилбензоат, етилолеат та змішані комплексні розчинники: водно-гліцеринові, спирто-водно-гліцеринові, суміші рослинних олій з бензилбензоатом, етилолеатом та інші, дозволені до медичного застосування.

Рослинні олії для ін'єкцій (абрикосова, оливкова, мигдальна і персикова) використовують із кислотним числом не більше 2,5. Вазелінове масло не використовують як розчинник, але можуть вживати як самостійний лікарський засіб для догляду за немовлятами і в косметологічній практиці. Рослинні олії для ін'єкцій та очних мазей використовують після попередньої стерилізації сухим жаром при температурі 180°C протягом 2 год.

Ланолін безводний, вазелін, вазелінова олія для виготовлення очних мазей стерилізують гарячим повітрям при 180°C протягом 30-40 хв. або при 200 °C – 15-20 хв. з урахуванням кількості речовин.

Основу для очних мазей (10 частин ланоліну безводного та 90 частин вазеліну «Для очних мазей») та мазей з антибіотиками (40 частин ланоліну безводного та 60 частин вазеліну «Для очних мазей») плавлять на водяній бані, фільтрують у розплавленому стані й фасують у сухі простерилізовані контейнери, закупорюють і стерилізують у повітряному стерилізаторі при 180 °C протягом 30 хв. або при 200 °C – 15 хв. Готову основу для очних мазей та мазей з антибіотиками зберігають у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °C протягом 2 діб або при 3-5 °C – 30 діб.

При відсутності вазеліну «Для очних мазей» очищують звичайний вазелін: до розплавленого вазеліну додають 2% активованого вугілля і нагрівають суміш до температури 150 °C, перемішуючи протягом 1-2 год. Гарячий вазелін фільтрують і розливають у стерильні контейнери (банки). Проводять хімічний аналіз на відсутність органічних домішок.

Технологічні операції з виготовлення стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів проводять в асептичних умовах за загальними правилами.

Одночасне виготовлення в одному виробничому приміщенні кількох найменувань ін'єкційних, інфузійних внутрішньовенних лікарських засобів або виготовлення парентеральних ЛЗ у

відсутності методик хімічного аналізу, режиму стерилізації, даних про хімічну сумісність інгредієнтів і технологій – *забороняється*.

Ізотонування очних крапель здійснюють без вказівки лікаря, ін'єкційних розчинів – за вказівкою лікаря, використовуючи натрію хлорид, натрію сульфат, натрію нітрат, а також за вказівкою лікаря – кислоту борну і глюкозу.

Деякі розчини лікарських речовин, на які негативно впливає стерилізація, необхідно стабілізувати. Кількість стабілізатора, що додають, повинна бути зазначена в чинних нормативних документах. Об'єм, який займають стабілізатори, входить у загальний об'єм розчину, тому їх додають одночасно з лікарськими речовинами.

Фільтрувальні матеріали та методи фільтрування, що застосовуються, мають забезпечувати відповідну чистоту розчинів і відповідати вимогам чинної нормативної документації.

Для пакування ін'єкційних лікарських засобів та очних крапель використовують контейнери (флакони зі скла, поліетилену чи іншого матеріалу), що не змінюють властивості лікарських речовин і відповідають вимогам ДФУ чи технічної документації на них.

Переважає більшість стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів стерилізується після пакування (у первинній упаковці).

Флакони з розчинами підлягають стерилізації згідно з вимогами ДФУ та інших чинних нормативних документів. Перед стерилізацією їх маркують шляхом напису або штампування на кришці, використання металевих жетонів чи іншими методами. Стерилізацію розчинів необхідно здійснювати не пізніше 3 год. від початку виготовлення під контролем спеціально призначеної особи (фармацевт або провізор). Стерилізацію розчинів глюкози слід здійснювати одразу ж після їх виготовлення. Повторна стерилізація ін'єкційних розчинів не допускається. Реєстрацію параметрів стерилізації проводять у відповідному журналі. Метод і режим

стерилізації об'єктів мають бути визначені чинними нормативними документами .

Стерилізацію сухим жаром здійснюють сухим гарячим повітрям у повітряних стерилізаторах при температурі 180-200°C. Об'єкти, що стерилізуються, повинні бути розфасовані у відповідну тару, щільно закупорені й вільно розміщені в сушильних шафах. Завантаження необхідно проводити у не нагріті сушильні шафи або коли температура всередині шафи не перевищує 60°C.

Повітряний метод стерилізації використовують для стерилізації термостійких порошкоподібних лікарських речовин (натрію хлорид, цинку оксид, тальк, біла глина та ін.). Порошки масою понад 200 г стерилізують при 180°C протягом 60 хв. чи при 200°C – 30 хв. При цьому товщина шару порошку не повинна перевищувати 6-7 см. Час стерилізаційної витримки порошоків масою менше 200 г відповідно зменшують до 30-40 хв. при 180°C і до 10-20 хв. – при 200°C. Мінеральні масла й рослинні олії, жири, ланолін безводний, вазелін, віск стерилізують гарячим повітрям при температурі 180°C протягом 30-40 хв. чи при 200°C – 15-20 хв. з урахуванням кількості речовини.

Стерилізацію насиченою водяною парою під тиском здійснюють при 0,11 МПа (1,1 кгс/см<sup>2</sup>) і температурі 120°C; 0,20 МПа (2 кгс/см<sup>2</sup>) і температурі 132°C. При 120°C стерилізують воду і водні розчини лікарських речовин. Розчини об'ємом до 100 мл стерилізують протягом 8 хв., об'ємом 101-500 мл – 8-12 хв. і об'ємом від 501 до 1000 мл – 12-15 хв. Стерилізацію води і водних розчинів проводять у герметично закупорених і попередньо простерилізованих контейнерах.

Паровий метод стерилізації при температурі 132°C протягом 20 хв. використовують для хірургічних інструментів, перев'язувальних матеріалів, білизни та спецодягу.

Мінеральні та рослинні олії, жири, ланолін, вазелін, віск стерилізують гарячим повітрям при температурі 180°C або 200°C

масою до 100,0 протягом 30 хв. або 15 хв. відповідно; масою 101,0-500,0 протягом 40 хв. або 20 хв. відповідно.

Пакувальні операції та маркування (оформлення) стерильних і асептичних лікарських засобів повинні відповідати загальним вимогам. Упаковка (контейнери), призначені для пакування стерильних і асептичних лікарських засобів, мають бути стерильними.

Стерильні й асептичні ЛЗ, вироблені в умовах аптеки, оформлюють згідно з єдиними правилами оформлення ліків в аптеках етикетками визначеного зразка: «Для ін'єкцій», «Для інфузій», «Очні краплі», «Очна мазь» тощо. Етикетки для стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів на білому фоні мають такі сигнальні кольори: *синій* – для лікарських засобів парентерального застосування; *рожевий* – для очних лікарських засобів; *на білому фоні синій шрифт* – для додаткових етикеток «Стерильно» та «Виготовлено асептично».

На етикетках внутрішньовенних інфузійних ЛЗ додатково вказують значення осмоляльності (осмолярності) та іонний склад розчину.

Наклеювання етикеток на ЛЗ, що виготовляють серіями та який підлягає перевірці за показником «Механічні включення (видимі частинки)», виконують після стерилізації та проведення цього виду контролю.

### ***Організація контролю якості стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів у аптеці***

Контроль якості (рис. 2) стерильних та асептичних ЛЗ, виготовлених в аптеці, здійснюється за вимогами чинної нормативної документації.

Діючі речовини (субстанції), які використовують в аптеках для виготовлення стерильних і асептичних лікарських форм повинні

супроводжуватись сертифікатом якості виробника і висновком щодо якості ввезеного в Україну лікарського засобу (в разі іноземного виробництва). Технологічні операції, пов'язані з обробкою сировини, й усі наступні процеси необхідно проводити в умовах асептики.



Рис. 2. Види контролю якості під час виробництва (виготовлення) стерильних та асептичних лікарських форм в умовах аптеки

Письмовий, опитувальний та органолептичний контроль якості лікарських засобів проводять згідно статті ДФУ «Екстемпоральні лікарські засоби» та Настанови «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» та іншими чинними нормативними документами.

Фізичному контролю підлягають:

- кожна серія фасовки та внутрішньоаптечної заготовки в кількості 3-5 одиниць фасовки або одиниць заготовки;

- лікарські засоби, виготовлені за індивідуальними рецептами, замовленнями (вимогами) вибірково протягом робочого дня з урахуванням усіх видів лікарських форм, виготовлених за день;
- ЛЗ, що потребують стерилізації, після розфасовки до їх стерилізації;
- лікарські засоби до їх стерилізації для немовлят та дітей до року.

Хімічний контроль поділяється на ідентифікацію та повний хімічний контроль, який включає як ідентифікацію, так і кількісне визначення.

Ідентифікації підлягають:

- екстемпоральні лікарські засоби для конкретного пацієнта або за замовленням ЛЗ, що містять сильнодіючі, отруйні, наркотичні, психотропні речовини, та екстемпоральні лікарські засоби для немовлят і дітей до року;
- концентрати (напівфабрикати) та рідкі лікарські форми в бюретковій установці та штангласах з емпіричним краплеміром в асистентській кімнаті при заповненні, у тому числі
- матричні настойки, тритурації, розчини, розведення.

Ідентифікації та кількісному визначенню:

- усі ін'єкційні та внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби до та після стерилізації (стабілізуючі речовини визначаються до стерилізації);
- усі лікарські форми для немовлят і дітей до року (за відсутності методик кількісного аналізу). Ці лікарські форми повинні бути перевірені якісним аналізом. Як виняток, виробництво (виготовлення) лікарських форм для немовлят і дітей до року, які не мають методик ідентифікації і кількісного аналізу, проводиться у присутності (під наглядом) провізора-аналітика або провізора;
- очні краплі та мазі за індивідуальними рецептами, що містять отруйні речовини;

- уся внутрішньоаптечна заготовка (кожна серія);
- стабілізатори, що використовують у виготовленні розчинів для ін'єкцій і буферних розчинів та очних крапель.

Результати контролю якості реєструються у відповідних журналах.

Контроль якості парентеральних, офтальмологічних та інших лікарських засобів, що виготовляються серіями, повинен охоплювати всі стадії їх виготовлення та повинен бути внесений у технологічну інструкцію. Результати поетапного контролю виготовлення цих лікарських засобів реєструють у відповідному журналі.

Контроль внутрішньовенних ін'єкційних та інфузійних ЛЗ на відсутність механічних включень проводять відповідно до вимог ДФУ чи інших нормативних документів з обов'язковою перевіркою якості кожного флакона, їх закупорювання та об'єму, що витягається.

Контроль внутрішньовенних ін'єкційних та інфузійних ЛЗ та води для ін'єкцій на відсутність бактеріальних ендотоксинів та пірогенів здійснюється вибірково 1 раз на місяць. Контроль на стерильність проводиться щомісячно.

Вода для ін'єкцій, призначена для виготовлення парентеральних, офтальмологічних лікарських засобів, лікарських засобів для новонароджених та немовлят, що підлягають подальшій термічній стерилізації, повинна витримувати вимоги випробувань на чистоту відповідно до ДФУ «Вода для ін'єкцій «in bulk» із встановленою для конкретної аптеки періодичністю.

Воду для ін'єкцій стерильну (кожна серія), яку використовують для виготовлення стерильних лікарських засобів, що не підлягають подальшій термічній стерилізації, необхідно перевіряти за показниками «Випробування на чистоту» згідно з ДФУ «Вода для ін'єкцій стерильна», крім показників «Сухий залишок», «Стерильність», «Бактеріальні ендотоксини».

## Ситуаційні задачі для самостійного розв'язання

1. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення очних крапель наступного складу

Візьми: Рибофлавіну 0,002

Натрію хлориду 0,09

Розчин цитралю 0,01% 10 мл

Змішай. Дай. Познач. По 2 краплі в кожне око.

Дайте характеристику даної лікарської форми. Опишіть технологічні етапи приготування та контролю лікарської форми.

2. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення ізотонічного розчину

Візьми: Розчину кальцію хлориду 0,25% 100 мл

Простерилізуй

Дай. Познач. Для внутрішньовенного введення.

Дайте характеристику даної лікарської форми. Опишіть технологічні етапи приготування та контролю лікарської форми.

3. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення лікарського засобу для новонародженого наступного складу

Візьми: Розчину сульфацилу натрію 10% – 5 мл

Дай. Познач. Для обробки очей новонародженого по 1 краплі 2 рази на день.

Дайте характеристику даної лікарської форми. Опишіть технологічні етапи приготування та контролю лікарської форми.

### Еталон розв'язання ситуаційних задач

1. Rp.: Riboflavini 0,002

Natrii chloridi 0,09

Sol. Citrali 0,01% - 10 ml

Misce. Da. Signa. По 2 краплі в кожне око.

**Характеристика лікарської форми.** Очні краплі, до складу яких входить речовини загального списку

**Розрахунки.** Для виготовлення очних крапель застосовують внутрішньоаптечну заготовку стерильного розчину рибофлавіну 0,02% 10 мл та 6 крапель 1% розчину цитралю (в 1 мл 60 крапель 1% розчину).

### **Технологія**

У підставку відмірюють 10 мл 0,02% стерильного розчину рибофлавіну. Відважують 0,09 г натрію хлориду, додають у підставку.

Проводять повний хімічний контроль.

Розчин фільтрують та закупорюють гумовою пробкою.

Перевіряють на відсутність механічних домішок.

Закривають алюмінієвим ковпачком під обв'язку.

Перевіряють на герметичність.

Стерилізують при 120°C 8 хвилин. Після охолодження відкривають в асептичних умовах та додають 6 крапель 1% розчину цитралю, перемішують. Флакон закупорюють гумовою пробкою, алюмінієвих ковпачком під обкатку.

Оформляють до відпуску етикетками «Поводитись обережно!», «Берегти від дітей» та «Очні краплі».

Оформлюють паспорт письмового контролю.

Проводять обов'язково письмовий, органолептичний, та контроль при відпуску.

ППК

дата

№ рецепта

Взято: Sol. Riboflavini 0,02 sterile - 10 ml

Natrii chloridi 0,09

Sol. Cytrali 1% gtts. VI

V = 10 ml

Приготував

Перевірив

## Тестовий контроль

1. Максимальний термін зберігання стерильного посуду, який використовується при виготовленні стерильних лікарських засобів становить:

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

2. До аптеки надійшов рецепт на приготування очних крапель, що містять протаргол. Вкажіть температурний режим стерилізації даної лікарської форми:

- A. 100<sup>0</sup>С 8 хвилин
- B. 100<sup>0</sup>С 30 хвилин
- C. 120<sup>0</sup>С 8 хвилин
- D. 180<sup>0</sup>С 30 хвилин
- E. виготовляють в асептичних умовах

3. До аптеки надійшов рецепт на приготування очних крапель. Вкажіть термін зберігання даної лікарської форми:

- A. 1 доба
- B. 3 доби
- C. 10 діб
- D. 30 діб
- E. 2 місяця

4. Аптека виготовляє стерильні та асептичні лікарські засоби. Протягом якого часу відбувається автоклавування допоміжних матеріалів при температурі 120<sup>0</sup>С:

- A. 8 хвилин
- B. 30 хвилин

- C. 45 хвилин
- D. 1 година
- E. 2 години

5. Міжлікарняна аптека отримала заявку на виготовлення 0,25% розчину новокаїну для ін'єкцій. Який стабілізатор потрібно застосувати при виготовленні лікарського засобу:

- A. натрію хлорид
- B. натрію гідрокарбонат
- C. натрію сульфат
- D. натрію метабісульфат
- E. кислоту хлористоводневу

6. На фармацевтичне підприємство надійшла вимога на виготовлення 10% розчину кофеїну-бензоату натрію. Вкажіть стабілізатор, який використовується для стабілізації ін'єкційних розчинів солей, що утворені слабкою кислотою і сильною основою:

- A. натрію хлорид
- B. натрію гідрокарбонат
- C. натрію сульфат
- D. натрію метабісульфат
- E. кислоту хлористоводневу

7. Одним з основних методів стерилізації у аптеці є теплова стерилізація. Який з перерахованих видів теплової стерилізації не можна використовувати для парентеральних розчинів?

- A. тиндалізація
- B. автоклавування
- C. стерилізація сухим жаром
- D. стерилізація парою під тиском
- E. стерилізація текучою парою

8. Фармацевт виготовляє очну мазь з міді цитратом. Вкажіть спосіб введення даної лікарської речовини в мазеву основу:

- A. після попереднього розчинення у воді очищеній
- B. після попереднього розчинення у воді для ін'єкцій
- C. після попереднього розчинення у рідині, подібній до основи
- D. вводити по типу суспензії
- E. вводити по типу емульсії

9. Згідно «Інструкції щодо виготовлення ЛЗ з антибіотиками в умовах аптек» дані лікарські форми готують в асептичних умовах. Який з нижчеперелічених антибіотиків дозволяється піддавати стерилізації при виготовленні очних крапель:

- A. левоміцетин
- B. полімексин
- C. бензилпеніциліна натрієву сіль
- D. ампіцилін
- E. олететрин

10. Комплекс організаційних заходів, спрямованих на попередження потрапляння збудників інфекції при виготовленні ліків, хірургічних операціях, перев'язках, ендоскопії та інших лікувальних і діагностичних процедурах має назву:

- A. асептика
- B. стерильність
- C. стерилізація
- D. фільтрування
- E. біофармація

### **Рекомендована література**

#### ***Нормативно-законодавчі документи:***

1. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н

МОЗУ 42-4.5:2015. - Режим доступу:  
[http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20150701\\_0398\\_dod2\\_s.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod2_s.pdf)

2. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

#### ***Основна:***

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

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

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

4. 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.

#### ***Додаткова:***

1. Гаврилов А. С. Фармацевтическая технология: Изготовление лекарственных препаратов: учебник / А. С. Гаврилов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.

## **Тема 1 самостійної роботи. Біофармація – теоретичні основи оптимального виробництва лікарських препаратів**

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

**Мета заняття:** ознайомлення з основами біофармацевтичної концепції та підходами до оцінки якості ліків; з лікарськими засобами, що створюються на основі біотехнології, поняттям про біодоступність ліків. Вивчення методів оцінки якості ліків при виробництві різних лікарських форм.

### **Питання для самоконтролю**

1. Основи біофармацевтичної концепції, її завдання та нові підходи до оцінки якості ліків.
2. Лікарські засоби, що створюються на основі біотехнологій.
3. Біодоступність. Вплив виду лікарської форми на біодоступність.
4. Біофармацевтичні методи оцінки якості у процесі виробництва.

### **Інформаційний матеріал**

*Основи біофармацевтичної концепції, її завдання та нові підходи до оцінки якості ліків.*

Біофармація сформувалась як результат досліджень ефективності і безпеки лікарських препаратів з позиції інтегрування різних наукових напрямків: технології, фізики, фармакології, медицини, біохімії та біології. Зараз біофармацію визначають як науку, що вивчає терапевтичну ефективність лікарських препаратів в залежності від фізіологічного статусу пацієнта, фізико-хімічних характеристик активних фармацевтичних субстанцій, виду лікарської форми, її складу, шляху введення, а також від багатофакторного впливу на активну речовину в процесі виробництва, зберігання, транспортування та застосування лікарського препарату.

Фармацевтичні фактори, що визначають біоеквівалентність, ефективність і безпеку лікарських препаратів, були сформульовані в процесі біофармацевтичних досліджень та до теперішнього часу стали фундаментом фармацевтичної розробки.

Вплив фармацевтичних та біологічних (фізіологічних, біохімічних) змінних чинників можна простежити за фармакокінетичною схемою дії пероральних ліків, що представлений на рис. 1. Наведена схема демонструє тісний взаємозв'язок усіх змінних чинників та їх вплив на ефективність ліків.

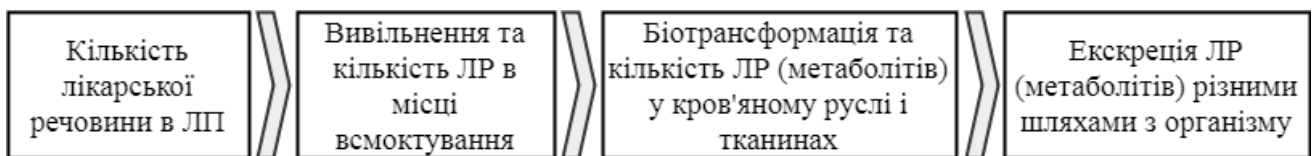


Рис. 1. Фармакокінетична схема дії пероральних ліків

Перш ніж абсорбуватися, лікарська субстанція повинна вивільнитися з лікарської форми та продифундувати до поверхні всмоктування. На цьому етапі технологічні чинники зумовлюють швидкість та повноту вивільнення речовини з фармацевтичної системи, що залежить від її складу, технології та властивостей. Процес всмоктування переважно є також дифузійним і залежить від чинників як технологічного, так і біологічного (вік, стать, стан організму тощо) характеру. Біохімічні чинники впливають на екскрецію метаболітів з організму. Їх вивчення є важливим для оцінки ферментативної повноцінності і ступеня активності відповіді організму на введення лікарського препарату, що містить певні лікарські речовини.

Формуванню біофармацевтичної концепції передували широкі експериментальні дослідження, які проводилися в усьому світі, та компетентне обговорення отриманих на той час результатів.

Фізичний стан активної речовини з точки зору біофармацевтичної концепції - сукупність її властивостей: здатність до поліморфізму, дисперсність; оптичні, електрофізичні та інші характеристики (агрегатний стан, фільність, форма кристалів тощо), які зумовлюють інтенсивність процесів розчинення, дифузії, фазового переходу, всмоктування, що впливає на біодоступність. Найбільш суттєвими з цієї групи чинників є поліморфізм, дисперсність та оптична активність.

*Поліморфізм* – це здатність речовин утворювати декілька кристалічних модифікацій, ідентичних у хімічному відношенні, але різних за кристалічною структурою, внаслідок чого вони мають різні фізичні властивості. Утворення численних поліморфних модифікацій пояснюється різними умовами перебігу технологічних процесів (температура, тиск, природа розчинника тощо) при отриманні активних речовин, особливо при кристалізації та очищенні, сушінні, подрібненні, або при грануляції, таблетуванні. Це підтверджує необхідність додержання певних вимог Належної виробничої практики у процесі виробництва. Явище поліморфізму широко розповсюджене серед гормонів, антибіотиків, сульфаніламідів, похідних барбітурової і саліцилової кислот та ін.

Про те, що *дисперсність активних речовин* може впливати на швидкість їх розчинення та всмоктування відомо давно, але наукове трактування медичної значимості цього чинника було сформульоване в період досліджень випадків терапевтичної нееквівалентності ліків. Подрібнення речовини приводить до збільшення площі поверхні, і до збільшення вільної поверхневої енергії. Зі зростом суми поверхні збільшується поверхня контакту з іншими речовинами та здібність порошків до взаємодії, відповідно швидкість розчинення та адсорбції у слизовій ШКТ. Тонкоподрібнені діючі речовини мають більшу терапевтичну активність незалежно від того, в якій лікарській формі вони знаходяться. Доведено, що анальгезивна дія мікронізованих

часток ацетилсаліцилової кислоти у 2 рази вища, ніж часток, отриманих при звичайному механічному подрібненні; це справедливо й для багатьох активних речовин з антикоагуляційною, антисептичною, діуретичною дією. Проте в деяких випадках підвищення ступеня дисперсності активних речовин (при пероральному застосуванні пеніциліну, еритроміцину) може призвести до зниження терапевтичної активності ліків, що пояснюється підсиленням процесів їх гідролітичної деструкції або зниженням стабільності в присутності біологічних рідин та інших компонентів ШКТ. Спостерігаються випадки, коли з підвищенням дисперсності діючої речовини посилюються небажані токсичні реакції (нітрофурантін). Тому при виробництві ліків у кожному конкретному випадку вихідна субстанція повинна подрібнюватись до такого ступеня, при якому забезпечується оптимальна лікувальна ефективність і виявляється мінімальна небажана побічна дія ліків.

*Оптичні, електрофізичні властивості активної речовини* також впливають на прояв їх фармакологічної активності. Між оптичними ізомерами хлорамфеніколу та синтоміцину немає хімічної різниці, що підтвердить і хімічний аналіз, але в клінічній практиці виявлено у 2 рази вищу ефективність хлорамфеніколу, ніж синтоміцину. Отже, фармакологічна активність речовини визначається не тільки будовою та розміром молекули, але і її структурними та оптичними властивостями. Так, транс-амін (гранілципромін) виявляє антидепресивну дію зі збуджувальним ефектом, тоді як цис-амін зберігає антидепресивну дію, але є транквілізуючим компонентом і менш токсичний. При всмоктуванні крізь ліпідний бар'єр (стінки шлунку, кишечника, шкіри) помітний вплив мають *ступінь іонізації, коефіцієнт розподілу діючої речовини* тощо. Безводні модифікації теофіліну, кофеїну, ампіциліну, деяких гормонів більш стабільні, швидше розчиняються та всмоктуються, забезпечуючи більш високу

концентрацію речовини в біорідинах порівняно з відповідними кристалогідратами.

*Допоміжні речовини* - це велика група матеріалів природного і синтетичного походження, за допомогою яких отримують різні лікарські форми, де вони зумовлюють технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність ліків. До деяких лікарських форм (мазі, супозиторії та ін.) вони входять у великих кількостях і суттєво впливають на прояв лікувальної дії ліків. Будучи своєрідними носіями (матрицею), допоміжні речовини здатні взаємодіяти як з діючими речовинами, так і зовнішнім середовищем (вмістом ШКТ, стінками судин, тканинною рідиною, киснем повітря тощо) у процесі виготовлення, зберігання та застосування лікарських препаратів. Залежно від характеру взаємодії між компонентами фармацевтичної системи її ефективність може суттєво змінюватись або не змінюватись. Тому неприпустиме необґрунтоване поєднання діючих та допоміжних речовин. Необхідно вивчати їх можливу взаємодію та вплив останньої на прояв ефективності і стабільності препаратів. Одним із головних завдань біофармацевтичних досліджень є вивчення селективного впливу допоміжних речовин на модифікацію фармакокінетичних показників лікарських препаратів та отримання його оптимальної лікарської форми. Наукове обґрунтування раціонального використання допоміжних речовин має значення при розробленні складу будь-яких ліків, особливо ліків для дітей та геріатричних хворих, прогнозуванні їх дії та стабільності.

Лікувальну значимість *виду лікарської форми* як структурної одиниці характеризують основні показники офіційної специфікації (стабільність, тотожність та кількість субстанції в ЛП), а також зручність застосування ліків, точність дозування, зовнішній вигляд, запах, смак, економічність (комплектність, умови транспортування, зберігання) та деструкції (розпадання, термін повної деформації).

Під *технологічними процесами* розуміють цілеспрямовані виробничі дії: технологічні прийоми та перколяції, пов'язані з обробкою вихідної сировини (АФІ, допоміжних речовин, ЛРС) та напівпродуктів, які використані при одержанні ЛП у певній лікарській формі. Доведено, що навіть найпростіші технологічні прийоми можуть суттєво впливати на характер дії ліків. Так, змінюючи температуру при змішуванні олійного дисперсійного середовища і водної дисперсної фази, можна отримати охолоджувальну дію різної сили псевдоемульсій та кольд-кремів. Додавання ВМС до очних крапель змінює їх в'язкість, адгезивну здатність і час контакту із слизовою оболонкою, внаслідок чого збільшується термін їх терапевтичної дії. Покриття таблеток, драже, гранул оболонками дозволяє уникнути подразливої дії на слизову оболонку, захистити діючу речовину від деструктивного впливу різних чинників зовнішнього середовища, або локалізувати її місце вивільнення та створити більш високу концентрацію в шлунку або кишечнику, що має певне значення при застосуванні проносних, глистогінних та інших ЛП, чи отримати ліки пролонгованої дії.

Таким чином, біофармацевтична концепція збагатила фармацевтичну технологію новими теоретичними положеннями та ідеями щодо раціонального використання діючої речовини з метою створення таких препаратів, які б максимально відповідали вимогам сучасної фармакотерапії.

### ***Лікарські засоби, що створюються на основі біотехнологій.***

Для поліпшення лікувальних властивостей традиційних ліків широко проводять наукові дослідження щодо нових технологій виробництва, вдосконалення складу, підвищення специфічності лікарських засобів, ретельно вивчають механізми дії препаратів на різні системи і органи людини. Розробляються лікарські препарати у

вигляді терапевтичних систем і біопродуктів (наприклад, препарати пептидів, які практично неможливо отримати синтетично).

Традиційні лікарські форми (таблетки, мазі, супозиторії, розчини для ін'єкцій, порошки та ін.) зараз поступаються перед новими лікарськими формами, які доставляють біологічно активні речовини в уражене місце організму в точно регульованих кількостях. До сучасних лікарських форм належать мікрокапсули, іммобілізовані препарати, пролонговані лікарські форми, терапевтичні суміші, а також лікарські форми цільового призначення ліпосоми, лізосомотропні препарати, магнітокеровані системи.

Перспективними напрямками застосування мікрокапсулованих лікарських засобів вважається лікування ферментної недостатності, цілеспрямована доставка лікарських речовин в орган-мішень, радіоімуноаналіз. Мікрокапсулування лікарських речовин дозволяє пролонгувати дію гормонів, антигенів, пептидів, ферментів та інших лікарських речовин, які вивільняються з мікрокапсул за допомогою дифузії через пори полімерної оболонки, а також при її розчиненні або руйнуванні. Розроблена нова мікрокапсулована лікарська форма з теофіліном. Кожну мікрокапсулу можна назвати автономною системою вивільнення лікарської речовини, що діє рівномірно і забезпечує контрольоване вивільнення лікарської речовини протягом 12 год. Особливістю розробленої технології мікрокапсул з теофіліном вважається непостійний розмір пор напівпроникної мембрани. Діаметр пор мембрани збільшується упродовж часу, що дозволяє підтримувати постійну швидкість дифузії.

Ліпосоми – це штучно отримані, замкнуті сферичні частинки, утворені біомолекулярними ліпідними шарами, найчастіше фосфоліпідами. Ліпосоми – зручна система для доставки лікарських речовин до макрофагів печінки, селезінки, шкіри та легенів. У зв'язку з цим відкриваються більші можливості використання ліпосомальних

препаратів для лікування ряду інфекційних захворювань, а також для активації макрофагів при лікуванні раку. Використання ліпосомальних лікарських препаратів дозволяє знизити вірогідність побічних реакцій внаслідок біологічної інертності використаних допоміжних речовин, проникної здатності і органоспецифічності.

Для доставки лікарських речовин до органу-мішені використовують також колоїдні частинки, які утримують набагато більшу кількість лікарської речовини порівняно з ліпосомальними лікарськими формами.

Асортимент препаратів біогенних стимуляторів досить різноманітний, їх одержують із тканин як рослинного, так і тваринного походження. Основна особливість таких препаратів полягає в тому, що вони активують захисні системи організму (ферментні системи, системи імунобіологічної реактивності), нормалізують гормональні функції, процеси збудження і гальмування в ЦНС. Завдяки індукції, репресії, інгібуванню, підвищенню енергетичного рівня різних ферментів вони впливають на метаболізм організму, чим і пояснюється широкий діапазон їх дії. На Україні виготовляють наступні біогенні препарати: «Екстракт алое рідкий для ін'єкцій», «ФіБС для ін'єкцій», «Інфламафертин», «Нейтрогран», «Пеллоїдодистилат», «Екстракт плаценти», «Скловидне тіло», «Пропес», «Просталад», «Каланхое сік» та ін.

Гормони – біологічно активні речовини різної хімічної природи, які утворюються спеціалізованими клітинами залоз внутрішньої секреції і виділяються безпосередньо в кров, лімфу і регулюють обмін речовин і фізіологічні функції організму.

Гормональні препарати класифікують за хімічною структурою (рис. 2), за способом одержання і ступенем очищення (рис. 3) та в залежності від органів, з яких їх одержують (рис. 4).



Рис. 2 Класифікація гормонів за хімічною структурою

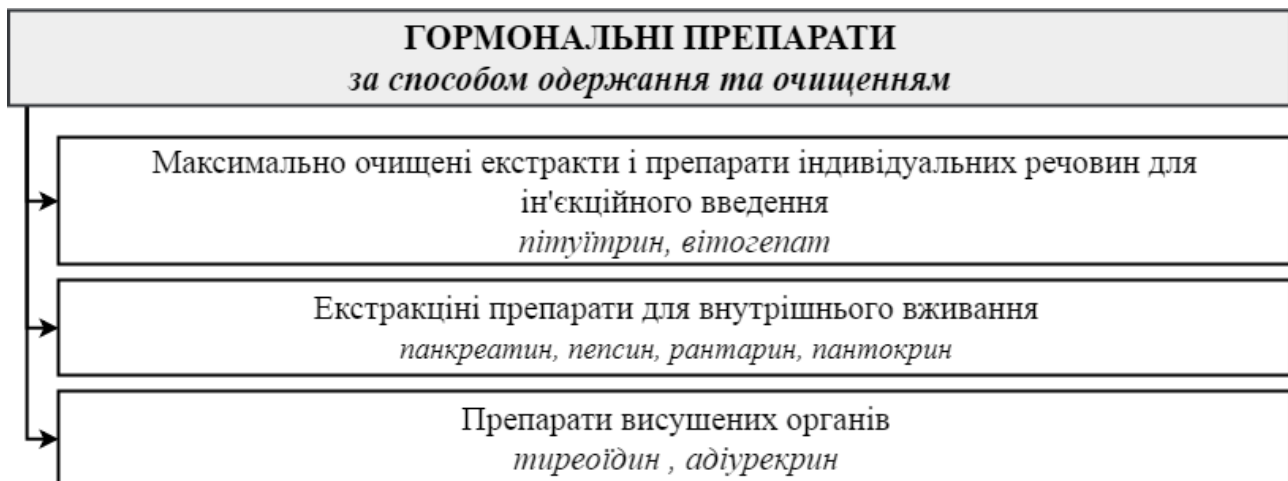


Рис. 3 Класифікація гормонів за способом одержання та очищенням



Рис. 4 Класифікація гормонів за органами, з яких їх отримують

Ферменти входять до складу всіх клітин і тканин живих організмів і регулюють процеси, що лежать в основі життєдіяльності організму. Здебільшого одержують ферменти із сировини тваринного та рослинного походження, а також на основі методів мікробіологічного синтезу (рис. 5). Основний напрям мікробіологічного синтезу – використання клітин мікроорганізмів для виробництва ферментів, антибіотиків, вітамінів, амінокислот, полісахаридів, органічних кислот та ін.



Рис. 5 Класифікація ферментних препаратів

Промислове виробництво ферментних препаратів здійснюють в основному з культур мікроорганізмів: грибків, бактерій, дріжджів, актиноміцетів. Останніми роками для промислового виробництва використовують міцелярні гриби родів *Aspersillus*, *Penicillinum* і *Rhizopus*, бактерій роду *Bacillus*, *Escherihia coli* та ін. Вони здатні продукувати велику кількість різноманітних за своїм складом ферментів, що обумовлено специфічними можливостями їх ферментативного апарата, високою здатністю до розмноження та адаптації в різних умовах навколишнього середовища.

***Біодоступність. Вплив виду лікарської форми на біодоступність.***

Біологічна доступність лікарських форм - один з важливих критеріїв оцінки терапевтичної ефективності ліків у процесі розробки їх складу та технології. Ретельне вивчення біофармацевтичних характеристик ліків необхідно в тих лікарських формах, які містять системнодіючі лікарські речовини і в яких процесу абсорбції повинен передувати процес вивільнення. Це насамперед пероральні, оральні, ректальні, перкутанні (мазі, креми, пасти) лікарські форми, а також ліки нового покоління.

Лікарська форма – це раціональна з фармакологічної точки зору, зручна для прийому і зберігання форма лікарської речовини, що забезпечує її оптимальний терапевтичний ефект при мінімумі побічної дії.

Розрізняють дозовані і недозовані лікарські форми:

- дозовані: капсули, таблетки;
- недозовані: гель, мазь, сироп, екстракт, еліксир, емульсія, відвар;
- змішаного типу: пластир (може бути як дозованою, так і недозованою лікарською формою).

За агрегатним станом:

- тверді: таблетки, порошок, капсули, драже, гранули, карамель;
- м'які: мазі, креми, паста, гелі, ТТС, супозиторії;
- рідкі: розчини, настоянки, суспензії, емульсії, краплі, сиропи;
- газоподібні: аерозолі.

Розчини, з біофармацевтичної точки зору, найбільш фізіологічно ефективні в порівнянні з іншими лікарськими формами. Лікарські речовини, що приймаються у вигляді розчинів, мають гарну біологічну доступність, тобто швидше всмоктуються і надають лікувальну дію. Запорукою високої ефективності лікарської речовини є введення її в лікарську форму в розчиненому стані.

Головна умова якості приготування рідких лікарських форм - це параметри розчинності лікарських речовин. Крім розчинності, в розчинах на адсорбцію впливають також склад розчинника, його рН, в'язкість, поверхневий натяг. Найчастіше в розчинах в якості розчинника використовують воду або воду з додаванням спирту етилового, пропіленгліколю, гліцерину, які покращують розчинність багатьох лікарських речовин. Для підвищення розчинності використовують комплексоутворювачі, солюбілізатори, співрозчинники (сечовину, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь,

багатоосновні оксикислоти, диметилсульфоксид та ін.). Усі ці сполуки безпосередньо впливають на біодоступність лікарських речовин.

Для створення рідкої лікарської форми з оптимальними властивостями необхідна вивченість фізико-хімічних властивостей лікарських речовин: щільності, розчинності, об'ємних параметрів, а також їх органічного зв'язку з технологічними процесами в розчинах.

При розробці оптимального складу і технології розчинів з прискорення процесу розчинення лікарських речовин застосовують або прості технологічні операції (нагрівання, попереднє подрібнення, перемішування), або більш складні прийоми (використання співрозчинників, комплексоутворювачів, солубілізаторів та ін.), що сприяє поліпшенню біодоступності розчинів як лікарської форми.

Розробка складу та технологічних прийомів при виготовленні рідких лікарських форм проводиться за такою структурою:

- вивчення фізико-хімічних, об'ємних та технологічних засобів лікарських речовин (щільність, розчинність, КЗО, ін.);
- вивчення залежності хімічної структури лікарських речовин;
- розрахунок об'єму лікарської форми;
- розрахунок кількості лікарських речовин;
- розрахунок кількості розчинника;
- обґрунтування способу введення лікарських речовин та технології лікарської форми;
- вивчення сумісності та стабільності компонентів в розчинах.

У рідких гетерогенних дисперсних системах адсорбція лікарських речовин відбувається частіш за все у верхній частині тонкого кишечника. Рідкий стан таких препаратів сприяє їх швидкому проникненню на місце абсорбції, впливає на підвищення секреції ШКТ і збуджує перистальтику. Швидкому переходу зі шлунку в кишечник перешкоджають високий вміст ліпідів в

емульсіях і підвищена в'язкість емульсійних, а також суспензійних систем. Допоміжні речовини, що містяться в цих лікарських формах, вступають у взаємодію з кишковою мембраною і, як правило, покращують її проникність.

На абсорбцію лікарських речовин з пероральних емульсій і суспензій впливають величина поверхні, в'язкість, поверхневий натяг, поверхнево-активні речовини, здатність до утворення комплексів.

У емульсіях в'язкість олійного середовища підвищується при використанні більш в'язкої олії або при розчиненні в ній вищих жирних спиртів і кислот, емульгатора Т-2, моногліцеридів, при збільшенні молекулярної маси олійного середовища. В'язкість водного середовища підвищується при включенні до складу емульсій олія/вода гелеутворюючих допоміжних речовин: похідних целюлози й альгінової кислоти, полісахаридів.

Висока в'язкість дисперсійного середовища є фактором, який уповільнює дифузію лікарської речовини в мембрані, що проявляється в уповільненні абсорбції. Максимальна концентрація ЛР в крові у цьому випадку досягає початкової величини порівняно пізніше.

Вплив поверхнево-активних речовин на адсорбцію виявляється в тому, що вони змінюють проникність мембрани, покращують змочування поверхні, внаслідок чого впливають на розчинність, швидкість розчинення.

Найкраще змочування досягається невеликою кількістю ПАР, якої достатньо для прискорення розчинення багатьох гідрофобних речовин. Вплив ПАР на абсорбцію проявляється ще й у здатності солубілізувати гідрофобні речовини. У результаті переходу менш розчинної речовини в розчин підвищується її біодоступність, але у той же час, ця речовина фіксується в міцелах, що ускладнює її дифузію до місця абсорбції. Це явище виникає тоді, коли

концентрація ПАР перевищує критичну концентрацію міцелоутворення. Абсорбція уповільнюється, оскільки міцели утворюють скупчення ефективної речовини.

Для поліпшення ступеня дисперсності в рідкі гетерогенні системи в більшості випадків з технологічних міркувань додають етанол, сорбітол, гліцерин, пропіленгліколь і т. п. Ці речовини прискорюють і збільшують абсорбцію за рахунок розчинення частини суспендованої речовини, а також завдяки своїй великій ліпофільності, полегшують перехід лікарських речовин через мембрану.

Величина поверхні частинок суспендованої лікарської речовини часто є вирішальним чинником для розчинення та абсорбції. Шляхом подрібнення частинок розчинність лікарської речовини збільшується незначно, а швидкість розчинення зростає суттєво. Прискорення розчинення сприяє більш швидкій абсорбції.

Емульсії характеризуються великою поверхнею диспергованої фази. Однак ця перевага в значній мірі паралізується дуже повільним транспортуванням лікарської речовини до мембрани. Перевага емульсій у тому, що лікарська речовина у внутрішній фазі не схильна піддаватися дії шлункового соку.

Розробка питань стабілізації фармацевтичних суспензій пов'язана насамперед із вивченням адсорбційних процесів різними методами, які дозволяють отримати цілий ряд технологічних параметрів, що впливають на величину поверхні лікарської речовини, питому поверхню, наявність і величину пор та ін.

Особливу важливість ці питання набувають при приготуванні суспензій з гідрофобними лікарськими речовинами, для яких доцільна велика гідрофілізація поверхні. Вона здійснюється за допомогою ПАР, що різко знижують абсолютну величину змочування. Підбір ВМС і ПАР вважається першим етапом у

стабілізації суспензій. Другим етапом є скринінг ресуспендуємості й стійкості при використанні та зберіганні.

На підставі біофармацевтичних досліджень і наукового обґрунтування впливу можна створювати лікарські препарати із заданими фармакокінетичними властивостями, в яких закладений певний фармакологічний ефект: синергізм, потенціювання, антагонізм, пролонгація, диференційована або направлена дія та ін. При цьому заданий терапевтичний ефект забезпечується не тільки структурою лікарської форми, але і можливістю використовувати фізіологічні особливості організму.

### ***Біофармацевтичні методи оцінки якості у процесі виробництва.***

*Оцінка якості порошків.* При оцінці якості порошків перевіряють здрібненість, сипучість (текучість) та однорідність. Однорідність перевіряють після натискання голівкою товкачику на масу порошку (на відстані 25 см від ока не повинно бути видимих окремих частинок, блискіток). Сипучість перевіряють пересипанням порошку з однієї капсули в іншу, при цьому не повинно бути його комкування. Здрібненість перевіряють ситовим методом.

*Оцінка якості рідких лікарських препаратів.* Рідкі лікарські препарати перевіряють на чистоту, а посуд, у якій вони перебувають, – на герметичність. Якщо флакон з рідким лікарським препаратом перевернути пробкою донизу, то при легкому постукуванні об долоню рідина не повинна просочуватися через пробку. Закупореній флакон з рідким лікарським препаратом (розчином) злегка струшують, перевертають і переглядають у прямому і відбитому світлі. У рідині не повинно бути помітно будь-яких сторонніх часток.

*Оцінка якості крапель.* Оцінюють упаковку, колір, запах, відсутність механічних включень. Важливим фактором підвищення

якості крапель для носа і вушних крапель є застосування буферних розчинів, стабілізаторів та інших допоміжних речовин, що забезпечують терапевтичну ефективність, стабільність та інші показники.

*Оцінка якості суспензій.* Проводять за наступними показниками: однорідність часток дисперсної фази, час відстоювання, ресуспендуємість, сухий залишок. Однорідність часточок дисперсної фази визначають методом мікроскопії. Не повинно бути неоднорідних великих часток. Розмір частинок повинен відповідати зазначеному в статтях ДФУ. Час розшаровування визначається за величиною відстояного шару при зберіганні. Чим менше висота відстояного шару, тим більше стійкість. Ресуспендуємість перевіряється при порушенні стійкості суспензії. Вона повинна відновлювати рівномірний розподіл часток по всьому об'єму після 24 годин зберігання при збовтуванні протягом 15-20 секунд, після трьох діб зберігання – протягом 40-60 секунд. Сухий залишок визначають з метою перевірки точності дозування суспензій. Для цього відмірюють необхідну кількість суспензії, висушують і встановлюють масу сухого залишку. Відхилення діючих речовин в 1 г (мл) суспензії не повинно перевищувати  $\pm 10\%$ .

*Оцінка якості емульсій.* Оцінку якості емульсій проводять за наступними показниками: однорідність часток дисперсної фази, час розшаровування, термостійкість, в'язкість. Однорідність частин дисперсної фази визначаються при мікроскопії, їх розмір не повинен перевищувати показників, зазначених у статті. Час розшарування емульсій визначають за допомогою центрифуги. Емульсію вважають стійкою, якщо не спостерігають розшаровування системи в центрифугі з числом обертів 1,5 тис. / хв. Термостійкість емульсій визначається при нагрівання до 50°C без розшаровування. В'язкість в

емульсіяx визначають за фармакопейними методиками за допомогою спеціальних приладів – віскозиметрів та ін.

*Оцінка якості лініментів.* Якості лініментів оцінюють за показниками відхилення в масі, а також за органолептичними показниками: однорідність, відсутності сторонніх включень, колір, запах.

*Оцінка якості мазей.* Якість приготовлених мазей оцінюють за показниками: однорідність, відсутність розшаровування і механічних включень, відхилень у масі, за органолептичними ознаками (запах, колір) та ін. Однорідність мазей визначають за величиною часток твердої фази. Для цього використовують мікроскоп. Пробу мазі повинна бути не менше 5,0 г. Для аналізу одного препарату проводять п'ять визначень середньої проби. У полі зору мікроскопа повинні бути відсутні частинки, розмір яких перевищує норми, зазначені у статтях. Визначення рН мазей необхідне для контролю стабільності лікарських речовин і основи під час зберігання. Порушення рН свідчить про зміну їх фізико-хімічних властивостей. Важливий критерій якості мазей - показники їх структурно-механічних (реологічних) властивостей. Консистенція мазей впливає на процеси їх виготовлення і фасування, здатності намазувати мазь і вивільнення з них лікарських речовин. Важливими реологічними характеристиками мазей є пластична в'язкість, яку можна визначити на ротаційному віскозиметрі, а також пластична міцність, що визначається на конічному пластометрі.

*Оцінка якості супозиторіїв.* Специфічними для якості супозиторіїв є: розмір, форма, які повинні відповідати пропису рецепта. Однорідність змішування: на зрізі супозиторна маса повинна бути однорідна, без вкраплень, допускається наявність повітряного стрижня або лійкоподібного заглиблення. Маса супозиторіїв повинна перебувати в інтервалі, зазначеному ДФУ. Відхилення в масі окремих

свічок не повинні перевищувати  $\pm 5\%$ . Готові супозиторні лікарські форми повинні мати певну твердість, щоб забезпечити їх використання, тому що можуть деформуватися в руках хворого до їх використання. Для супозиторіїв, приготовлених на гідрофобних основах, визначають температуру плавлення, яка не повинна перевищувати  $37^{\circ}\text{C}$ , якщо немає інших вказівок у статті. Для супозиторіїв, виготовлених на гідрофільних основах, визначають час розчинення. Для цього один супозиторій поміщають на дно посудини місткістю 100 мл, що вміщує 50 мл води з температурою  $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ . Посудину через кожні 5 хвилин струшують таким чином, щоб рідина і проба мали обертальний рух. Супозиторій повинен розчинитися протягом 1 години, якщо немає інших вказівок у статті. Визначення кількісного вмісту і однорідність дозування діючих речовин мають бути зазначені в статтях.

*Контроль якості очних лікарських форм.* Раціональна упаковка очних крапель - це одно з найважливіших умов, що забезпечують продовження терміну їх придатності. Флакони і крапельниці, призначені для відпуску і зберігання очних крапель, а також пробки не повинні змінювати їх якість.

### **Тестовий контроль**

1. Здатність речовин утворювати декілька кристалічних модифікацій, ідентичних у хімічному відношенні, але різних за кристалічною структурою, це:

- A. фільність
- B. поліморфізм
- C. дисперсність
- D. стабільність
- E. індиферентність

2. Фармацевтичне підприємство розробляє нову лікарську форму. На які показники не впливає вид лікарської форми:

- A. стабільність
- B. точність дозування
- C. умови зберігання
- D. час розпадання
- E. оптичні властивості

3. Тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості, називаються:

- A. капсули
- B. таблетки
- C. гранули
- D. пастилки
- E. пілюлі

4. Фармацевтичне підприємство виготовляє ряд лікарських форм. Яка з перелічених лікарських форм відноситься до сучасних:

- A. таблетки
- B. капсули
- C. мікрокапсули
- D. гранули
- E. збори

5. Асортимент біогенних препаратів досить великий. Який з перелічених препаратів є біостимулятором тваринного походження:

- A. «Скловидне тіло»
- B. «Екстракт алое рідкий»
- C. «Біосед»
- D. «Бішофіт»
- E. «ФіБС»

6. Фармацевтичне підприємство виготовляє гормональні препарати пептидної природи. Який з препаратів відносить до такої групи:

- A. «L-тирокс»
- B. «Адреналін»
- C. «Бетаметазон»
- D. «Окситоцин»
- E. «Гепарин»

7. Яка з перелічених лікарських форм відноситься до твердих лікарських форм:

- A. супозиторії
- B. розчини
- C. ТТС
- D. капсули
- E. емульсії

8. На фармацевтичному підприємстві розробляється рідка гетерогенна система. Яку допоміжну речовину потрібно додати для поліпшення ступеня дисперсності:

- A. воду очищену
- B. спирт етиловий
- C. високомолекулярні сполуки
- D. крохмаль
- E. не потрібно введення допоміжних речовин

9. Визначення якого показника є характерним лише при оцінці суспензій:

- A. ресуспендуємість
- B. колір
- C. смак

- D. однорідність
- E. час розшарування

10. Визначення якого показника є характерним лише при оцінці супозиторіїв:

- A. колір
- B. смак
- C. однорідність
- D. температура плавлення
- E. відхилення у масі

### **Рекомендована література**

#### ***Основна:***

1. Биофармация : учеб. для студ. фарм. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец и др.; под ред. А. И. Тихонова. - Х. : Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. - 240 с.
2. Биофармация : учеб. для студентов высш. учебных заведений / В. В. Гладышев, И. А. Бирюк; Л. Л. Давтян [и др.] ; под ред. : В. В. Гладышева . - 2-е изд. - Днепр : ЧМП Экономика, 2018. - 252 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. / Державне підприємство «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. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / авт.-уклад. :

І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

6. Настанова 42-7.1-2014. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності / О. Баула, О. Нагорна, М. Головенко та ін. – Вид. офіційне. – К.: МОЗ України, 2014. – 59 с.

7. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев, О. Х. Пімінов, М. М. Слободанюк [та ін.]. ; за ред. І. М. Перцева. - 2-е вид., перероб. та доп. - Вінниця : Нова книга, 2007. - 728 с.

#### ***Додаткова:***

1. Биотехнология: введение в специальность / Ю. А. Кошелев, В. В. Россихин, Г.С. Башура и др. – Бийск: Алтайвитамины, 2005. – 240 с.

2. Гаврилов А. С. Фармацевтическая технология: Изготовление лекарственных препаратов: учебник / А. С. Гаврилов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 624 с.

3. Кузьміна Г. І. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Г. І. Кузьміна, А. П. Строкань // Вісник Хмельницького національного університету. – 2013. - № 3. – С. 144 -147.

## **Тема 2 самостійної роботи. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики GPP**

**Форма і тривалість заняття:** самостійна (2 години).

**Мета заняття:** вивчити основні вимоги та елементи належної аптечної практики в Україні.

### **Питання для самоконтролю**

1. Вимоги належної аптечної практики (GPP).
2. Основні елементи GPP.

### **Інформаційний матеріал**

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

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

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

НАП - це аптечна практика, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів з метою забезпечення оптимальної медичної допомоги на засадах доказової медицини.

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

[Спільна Настава, прийнята ВООЗ та МФФ](#) дає визначення GPP, як аптечної практики, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів, в наданні оптимальної допомоги, заснованої на принципах доказової медицини.

Ця місія включає шість компонентів:

- бути доступним для пацієнтів з або без призначення;
- виявлення та управління або усунення проблем здоров'я;
- оздоровлення;
- забезпечення ефективності лікарських засобів;
- запобігання шкоди, яка може бути заподіяна ЛЗ;
- відповідальне використання медичних ресурсів.

НАП вимагає від фармацевта керуватися насамперед міркуваннями благополуччя пацієнта.

НАП наголошує, що принципова сутність фармацевтичної діяльності полягає у наданні лікарських засобів та інших продуктів для здоров'я підтвердженої якості, відповідної інформації та рекомендацій пацієнтові, а також у проведенні моніторингу ефектів застосування ліків.

НАП підкреслює, що інтегральною складовою внеску фармацевта є сприяння раціональному й економічно обґрунтованому призначенню та належному використанню лікарських засобів.

НАП вимагає, щоб ціль кожного елемента фармацевтичного обслуговування була прийнятною для пацієнта, чітко прописаною та ефективно зваженою за участю всіх задіяних сторін.

Для задоволення цих вимог необхідно виконати низку умов:

- професіоналізм має бути головним філософським підґрунтям діяльності, втім важливу роль відіграють й економічні фактори;
- фармацевт має бути залученим у процес прийняття рішень щодо застосування ЛЗ. Повинна існувати система, яка уповноважує фармацевта звітувати про побічні явища, помилки фармакотерапії, недоліки в якості препаратів або виявлення фальсифікованих продуктів. Ці звіти мають містити інформацію щодо використання ліків, отриману від пацієнта або медичного працівника, безпосередньо або через фармацевта;
- щоденну взаємодію з іншими медичними працівниками, насамперед лікарями, слід розглядати як лікувальне партнерство, яке ґрунтується на взаємній довірі та впевненості один в одному стосовно всіх питань фармакотерапії;
- взаємини між фармацевтами мають розглядатися скоріше як між колегами у справі поліпшення фармацевтичного обслуговування, аніж як конкурентами;
- організації, професійні об'єднання і керівники аптечних закладів мають взяти на себе частку відповідальності за визначення, оцінку та покращання якості;
- фармацевт повинен володіти інформацією про основні медичні та фармацевтичні особливості кожного пацієнта. Отримання такої інформації суттєво полегшується у випадках, коли пацієнт обирає собі для користування одну певну аптеку або має на руках своє фармакотерапевтичне досьє;
- фармацевтові необхідна незалежна, всебічна, об'єктивна та свіжа інформація про методи лікування та лікарські засоби, що застосовуються;
- у якому б закладі не практикував фармацевт, він повинен взяти на себе персональну відповідальність за підтримання на належному рівні та оцінку власної кваліфікації протягом усього професійного життя;

- учбові програми фармацевтичних навчальних закладів мають відповідним чином враховувати як поточні, так і передбачувані на майбутнє зміни у фармацевтичній діяльності;
- необхідно розробити національні стандарти НАП і забезпечити їх засвоєння з боку практикуючих фармацевтів.

### **Основні елементи GPP**

Призначення аптечної практики полягає в наданні лікарських засобів і виробів медичного призначення, а також в наданні допомоги окремим громадянам для найбільш оптимального їх використання. Комплексне аптечне обслуговування передбачає участь в діяльності зі зміцнення здоров'я і запобігання погіршенню здоров'я населення. При виникненні потреби у медикаментозному лікуванні має бути забезпечений процес правильного застосування ліків, що дозволяє досягти максимального терапевтичного ефекту і уникнути при цьому побічних ефектів. Це передбачає, що фармацевти спільно з іншими працівниками охорони здоров'я та з хворими беруть на себе колективну відповідальність за результат лікування.

НАП складається з чотирьох основних видів діяльності (рис. 1)



Рис. 1. Основні види діяльності, що утворюють НАП

Основні елементи GPP пов'язані з виконанням фармацевтичними працівниками їх професійних обов'язків (рис. 2).



Рис. 2. Основні елементи GPP

Для кожного з основних елементів GPP розрізняють види діяльності, вимоги, устаткування, приміщення, кваліфікацію працівників, методи оцінки тощо, для яких мають бути розроблені стандарти.

Настанови ВООЗ та МФФ не встановлюють обов'язкових вимог для виконання, оскільки умови аптечної практики в різних країнах значно відрізняються. Вони лише визначають межі, в яких національні фармацевтичні організації розробляють свої стандарти.

Впровадження GPP служить інструментом зміни аптечної практики і має велике значення, оскільки воно зосереджене на профілактиці захворювань більше, ніж на лікуванні; орієнтовано на пацієнта; вимагає дотримання професійної етики; акцентує увагу на значенні інформування пацієнтів щодо правильного застосування ЛП; заохочує раціональне виписування й застосування ЛП; забезпечує високий професіоналізм фахівців.

## Тестовий контроль

1. Рекомендації до діяльності, пов'язаної з постачанням, зберіганням і застосуванням лікарських речовин, ЛП і виробів медичного призначення, яка здійснюється в аптеках, лікувальних закладах і домашніх умовах – це:

- A. Належна виробнича практика
- B. Належна практика документації
- C. Належна аптечна практика
- D. Належна практика зберігання
- E. Належна клінічна практика

2. Яке поняття визначають як частину медичного забезпечення, що в рамках своєї компетенції здійснюють фармацевти, покращуючи якість життя пацієнтів?

- A. Фармацевтична опіка
- B. Фармацевтична технологія
- C. Фармацевтичний аналіз
- D. Фармацевтична логістика
- E. Фармацевтичний маркетинг

3. Лікарський засіб, який при неправильному застосуванні може становити суттєвий ризик, відноситься:

- A. до безрецептурних препаратів
- B. до рецептурних препаратів
- C. відпускається тільки за вимогами ЛПУ
- D. застосовується тільки в стаціонарних відділеннях під наглядом лікаря
- E. не дозволяється до застосування

4. Препарати безрецептурного відпуску застосовуються:

- A. для самолікування
- B. тільки при амбулаторному лікуванні пацієнта
- C. тільки при стаціонарному лікуванні пацієнта
- D. тільки як профілактичні засоби
- E. тільки за призначенням лікаря

5. У якому році Міжнародна фармацевтична федерація розробила стандарти аптечних послуг під назвою «Належна аптечна практика у громадських та лікарняних аптеках»:

- A. у 1930 році
- B. у 1992 році
- C. у 1997 році
- D. у 2011 році
- E. у 2013 році

6. Яка з перелічених нижче настанов щодо лікарських засобів передбачає реалізацію відповідального самолікування:

- A. Належна виробнича практика
- B. Належна аптечна практика
- C. Належна практика зберігання
- D. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек
- E. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек

7. Впровадження GPP служить інструментом зміни аптечної практики і має велике значення, оскільки воно перш за все зосереджене на ...

- A. Якісному лікуванні
- B. Отриманні максимального прибутку

- C. Дотриманні професійної етики
- D. Високому професіоналізмі фахівців
- E. Підвищення компетенцій у навчанні

8. Як лікувальне партнерство слід розглядати взаємодію між...

- A. Фармацевтом на пацієнтом
- B. Фармацевтом та лікарем
- C. Фармацевтом та фармацевтом
- D. Пацієнтом та пацієнтом
- E. Фармацевтом та дистриб'ютором

9. Для задоволення вимог НАП необхідна щоденна взаємодія фармацевту з іншими медичними працівниками. Лікувальне партнерство ґрунтується насамперед на

- A. Конкуренції між фармацевтичними працівниками та лікарями
- B. Отриманні максимального прибутку з мінімальними зусиллями
- C. Взаємній довірі та впевненості один в одному
- D. Наявності всебічної інформації про методи лікування у пацієнта
- E. Відповідності учбових програм фармацевтичних факультетів передбачуваним змінам у галузі

10. Одним з елементів НАП, які безпосередньо пов'язані з виконанням фармацевтичними працівниками їх професійних обов'язків, є участь у всіх етапах клінічних випробувань. На якій стадії клінічних випробувань фармацевтичні працівники задіяні найбільше?

- A. I фаза – на 20-80 здорових добровольцях;
- B. II фаза – на 200-600 пацієнтах із захворюванням, для лікування якого призначений препарат;
- C. III фаза – рандомізоване контрольоване плацебо-дослідження

- Д. III фаза – порівняльне дослідження на великих групах хворих;
- Е. IV фаза – повсякденне клінічне використання, спостереження в рамках системи фармаконагляду.

### **Рекомендована література**

#### ***Нормативно-законодавчі документи:***

1. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) [Електронний ресурс] : Міжнародний документ від 01.01.2011. – Режим доступу: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897\\_009](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897_009)
2. Про затвердження протоколів провізора (фармацевта) [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 284 від 16.05.2011 р. – Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20110516\\_284.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110516_284.html)

#### ***Додаткова:***

1. Developing pharmacy practice A focus on patient care [Electronic resource] / K. Wiedenmayer, R. S. Summers, C. A. Mackie. - World Health Organization Department of Medicines Policy and Standards Geneva, Switzerland. – Access mode: <https://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeEN.pdf>
2. Good Pharmacy Practice (GPP) in developing Countries. Recommendations for Step-Wise Implementation. - FIP, 1998. – 16 p.
3. Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmacy Services from the WHO Technical Report Series No. 961. - 45th Report of the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. - World Health Organization, 2011. - 20 p.
4. Implementation of Standards of Good Pharmacy Practice in the World: A Review [Electronic resource] / L. Unhurian, O. Bielyaieva, I.

Vyshnytska et al. // Asian Journal of Pharmaceutics. – 2018. – Suppl 12 (1). – S42-S46. DOI: <http://dx.doi.org/10.22377/ajp.v12i01.2038>.

## **Відповіді до тестових завдань**

Тема 1.

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

Тема 2.

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

Тема 3.

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

Тема 1 самостійної роботи.

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

Тема 2 самостійної роботи.

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



