

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

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

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для семінарських занять провізорів  
на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації  
за спеціальністю «Загальна фармація»

І частина

Запоріжжя  
2022

**УДК 615.014(075.8)**  
**C51**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ  
та рекомендовано для використання в освітньому процесі  
(протокол № від « » 2022 р.)*

**Автори:**

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

**Рецензенти:**

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

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

**Смойловська Г. П.**

C 51 Фармацевтична технологія: навчальний посібник для семінарських занять провізорів на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації за спеціальністю «Загальна фармація». Ч. I / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2022. – 87 с.

**Навчальний посібник «Фармацевтична технологія для семінарських занять провізорів зі спеціальності «Загальна фармація»** складений відповідно до плану та програми підготовки провізорів на передатестаційних циклах зі спеціальності «Загальна фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». Посібник містить інформацію з питань взаємодії лікарських засобів під час виготовлення та застосування, основних елементів належної аптечної практики та вимог до виготовлення нестерильних, стерильних та асептичних лікарських засобів з різним типом дисперсної системи.

**УДК 615.014(075.8)**

©Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., Хортецька Т.В., 2022.  
©Запорізький державний медичний університет, 2022.

## ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА .....	4
Перелік скорочень .....	8
Тема 1. Взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві), зберіганні та застосуванні. Можливі несумісності .....	10
Тема 2. Основні питання впровадження вимог належної аптечної практики (GPP) .....	34
Тема 3. Сучасні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (нестерильні лікарські засоби) .....	52
Тема 4. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек.....	70

## ПЕРЕДМОВА

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

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

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

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

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

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

На вивчення навчальної дисципліни відводиться **65 годин**, з них аудиторних – 24 год., самостійна робота – 40 год.

### Структура навчальної дисципліни

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

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

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

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

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

## Перелік скорочень

GMP	– Належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice);
GPP	– Належна аптечна практика (Good Pharmaceutical Practice);
АНД	– аналітична нормативна документація;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
ВДД	– вища добова доза
ВМП	– виробнича медичного призначення (медичні виробни);
ВМС	– високомолекулярні сполуки;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ВРД	– вища разова доза;
ДД	– дієтична добавка (біологічно активна добавка);
ДФУ	– Державна Фармакопея України;
ЕДТА	– етилендіамінтетраоцтова кислота;
ЕЛЗ	– екстемпоральний лікарський засіб;
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛП	– лікарський препарат;
ЛПЗ	– лікувально-профілактичний заклад;
ЛР	– лікарська речовина;
ЛРС	– лікарська рослинна сировина;
ЛФ	– лікарська форма;
МЛЗ	– м'який лікарський засіб;
МОЗ (МОЗУ)	– Міністерство охорони здоров'я України;
МФФ	– Міжнародна фармацевтична федерація;
НАП	– Належна аптечна практика (Good Pharmaceutical Practice);
НД	– нормативна документація;
ОТС-препарат	– препарат безрецептурного відпуску;
ПАР	– поверхнево активні речовини;
ПЕО	– поліетиленоксид;

- РЛЗ – рідкий лікарський засіб;  
ШКТ – шлунково-кишковий тракт.

## **Тема 1. Взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві), зберіганні та застосуванні. Можливі несумісності**

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

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** провізор повинен знати види взаємодій лікарських речовин та існуючі методи усунення фармацевтичних несумісностей при виготовленні ліків в аптеці. Вміти розрізняти екстракорпоральні несумісності (виникають до прийому ліків) та інтракорпоральні несумісності (які протікають в організмі); вибирати можливі способи подолання цих несумісностей.

### **Контрольні питання**

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

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Характеристика взаємодій лікарських речовин, їх класифікація***

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

Взаємодія може розділятися за *показником раціональності та безпечності* (раціональна, нераціональна, небезпечна), *характером* (фармацевтична, фармакокінетична, фармакодинамічна, фізіологічна) або *етапом, на якому*

відбувається взаємодія (виробництво, зберігання та/або транспортування, використання).

Взаємозв'язок цих класифікацій наведений на рис. 1.1.

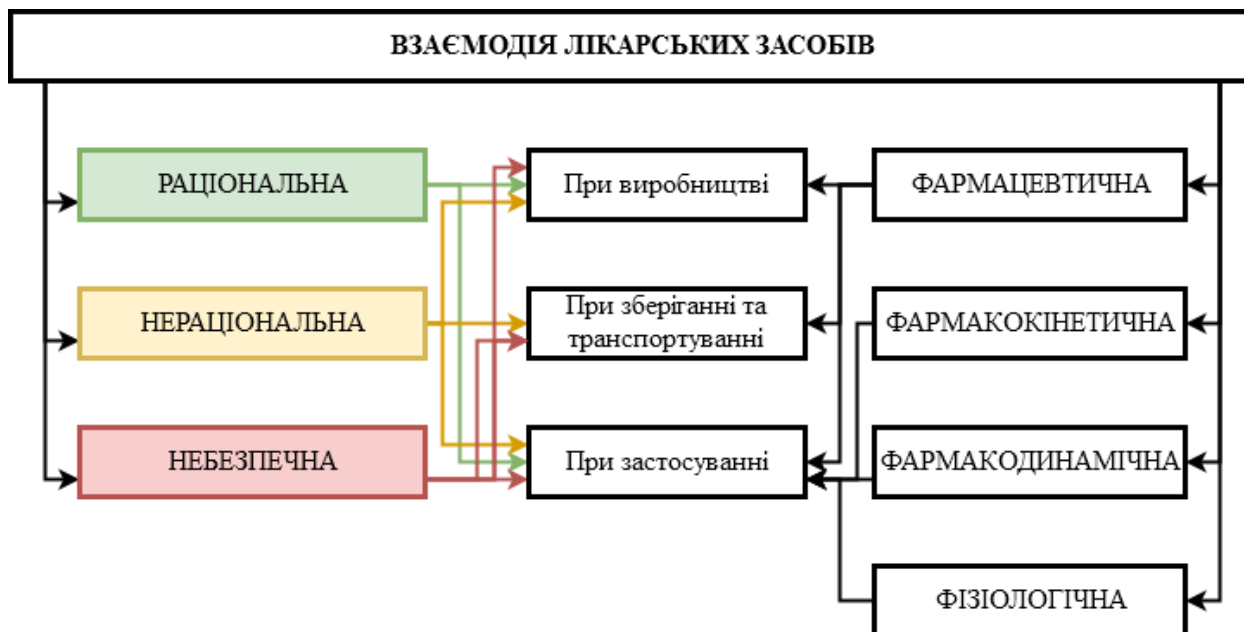


Рис. 1.1. Класифікація взаємодій лікарських засобів

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

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

Після того, як лікарський засіб виготовлений та потрапив до організму пацієнта, він послідовно проходить етапи всмоктування, розподілу, взаємодії з

мішенню (органом, тканиною, системою) та метаболізму і виведення. На кожній з цих стадій препарати можуть вступити у взаємодію з іншим лікарським засобом, їжею, дієтичною добавкою тощо.

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

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

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

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

При сумісному застосуванні лікарські засоби можуть послаблювати або підсилювати ефект один одного, тобто взаємодіяти за типом антагонізму або синергізму. Зазвичай таким чином класифікують фармакологічну взаємодію.



Рис. 1.2. Класифікація взаємодії за клінічною значущістю

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

Вивчення взаємодії лікарських засобів має важливе значення для забезпечення раціональної, безпечної терапії і у розробці нових лікарських форм та комбінованих лікарських засобів.

### ***Фармацевтична взаємодія лікарських засобів***

Фармацевтична взаємодія відіграє велику роль у фармацевтичному виробництві – як промислового, так і екстемпорального.

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

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

Фармацевтичні взаємодії можуть розділятися за тим, на які властивості вони впливають (фізичні (фізико-хімічні), хімічні, фармакологічні), а також за формою (несумісність, уявна несумісність, утруднені прописи) (рис. 1.3).



Рис. 1.3. Фармацевтична взаємодія лікарських засобів

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

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

Несумісність є окремим випадком нераціональної (небезпечної) взаємодії, під час якої відбуваються істотні зміни фізико-хімічних властивостей, якісного та кількісного складу, а також терапевтичного ефекту лікарських засобів або одного з них. Зміни можуть відбуватися під час виготовлення, зберігання та застосування ЛП.

Несумісність лікарських засобів один з одним, виникає в шприці або в ШКТ при спільному введенні несумісних у хімічному відношенні лікарських засобів. Несумісність лікарських речовин в організмі прийнято називати збірним терміном «фармакологічна несумісність».

**Фармацевтичні несумісності** – такі поєднання компонентів пропису (композиції), при яких внаслідок взаємодії лікарських речовин між собою або з допоміжними речовинами суттєво змінюються їх фізичний стан, хімічні та фармакологічні властивості, що призводить до зниження або втрати терапевтичного ефекту, посилення токсичної дії, що не передбачено лікарем.

У ході екстемпорального виготовлення лікарських засобів, а також у ході фармацевтичної опіки, фахівець часто стикається з фізичною (*фізико-хімічною*) *взаємодією*, переважно у вигляді несумісностей (рис. 1.4). *Фізико-хімічні несумісності* відбуваються у наслідок фізичних та фізико-хімічних процесів у лікарській формі і супроводжуються зміною фізичного стану, але не хімічного складу лікарської форми.

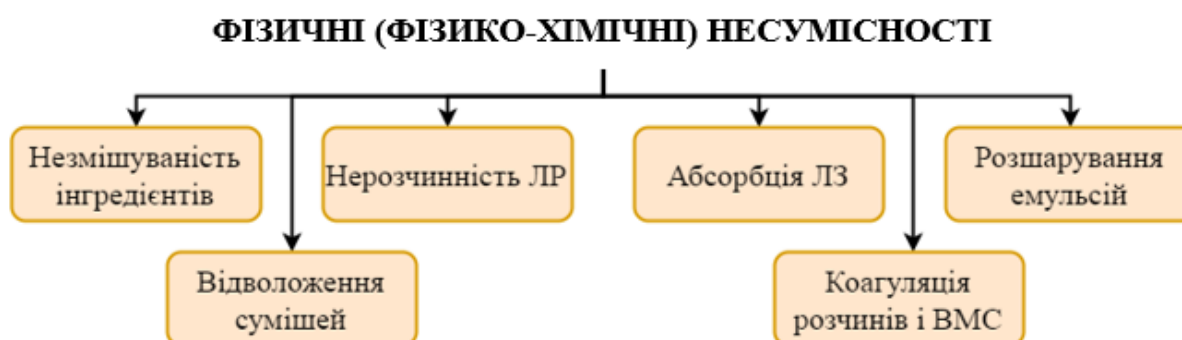


Рис. 1.4 Основні фізичні (фізико-хімічні) несумісності

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

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

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

Misce. Da. Signa: змащувати ногу.

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

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

*Зменшення розчинності та нерозчинність лікарських речовин* часто виникає внаслідок невірного добору розчинника або перевищення межі

розчинності АФІ у прописаній кількості розчинника. Також розчинність речовин може змінюватись під впливом температури, характеру перемішування, рН середовища та інших чинників.

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

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

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

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

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

*Відволоження* і втрата складними порошками сипучості відбувається внаслідок:

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

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

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

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

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

*Евтектика (евтектична суміш)* представляє собою густу малорухому рідину, що важко кристалізується та схильна до значного переохолодження. В залежності від співвідношення компонентів, така суміш може відволожуватися або розплавлятися.

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

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

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

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

*Адсорбція лікарських засобів* часто спостерігається у порошках, суспензіях, пілюлях, рідше – в мікстурах при випадінні осадів, на поверхні яких абсорбуються АФІ, що входять до складу мікстури. Це особливо небезпечно, коли до складу ліків входять отруйні або сильнодіючі речовини.

Як адсорбенти можуть виступати високодисперсні речовини, які не розчиняються і не всмоктуються в ШКТ. Найсильніші адсорбенти – активоване

вугілля, кальцію карбонат, гідрат окису алюмінію, бентоніт, у меншій мірі тальк, крохмаль, вісмуту нітрат основний, рослинні порошки та ін. Тому поєднання алкалоїдів, ферментів, деяких антибіотиків, глікозидів з адсорбентами є нерациональним, бо в результаті адсорбції втрачаються лікувальні властивості прописаних інгредієнтів.

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

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



Рис. 1.5 Класифікація хімічних взаємодій

Хімічна взаємодія також може вступати як у ролі фармацевтичної несумісності, так і у ролі раціонального технологічного прийому, що дозволяє виготовити лікарську форму. Прикладами раціонального застосування хімічної взаємодії у фармацевтичній технології є утворення емульгатора-олеату амонію при виготовленні амонійного лініменту, а також виготовлення деяких суспензій.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Фармакологічна взаємодія лікарських засобів у фармацевтичній практиці**

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

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

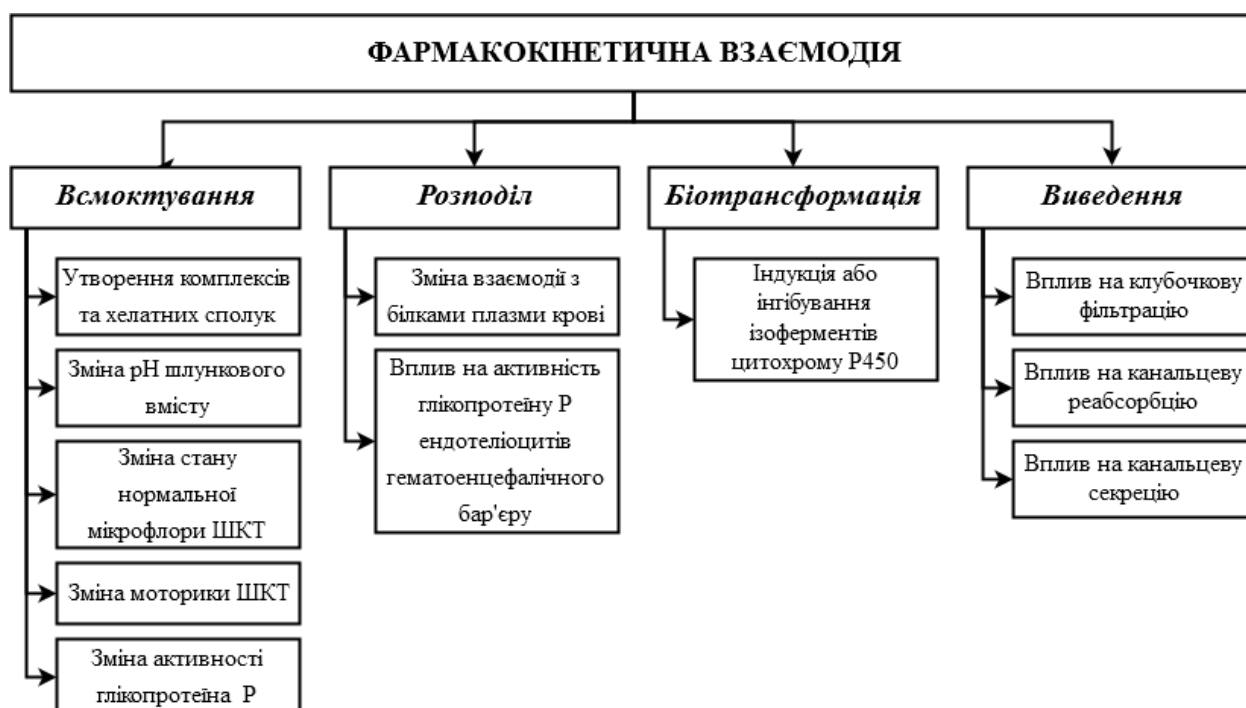


Рис. 1.6. Фармакокінетична взаємодія

Наприклад, усім відомо, що препарати тетрациклінового ряду не слід запивати молоком. Це пов'язано з утворенням нерозчинних комплексів

тетрацикліну з іонами кальцію (а також магнію, алюмінію, заліза (II)). Такі комплекси фактично не всмоктуються. Взаємодія тетрацикліну з іонами кальцію є фармакокінетичною та відбувається на етапі всмоктування. Також як фармакокінетичну взаємодію на етапі всмоктування розглядають взаємодію холестираміну з жиророзчинними вітамінами – зв'язуючи жовчні кислоти, він знижує всмоктування будь-яких ліпофільних сполук, у тому числі вітамінів А, D, Е, К.

На етапі розподілу може відбуватися витіснення лікарського засобу з комплексу з білками плазми.

Велике значення це має у випадках:

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

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

Фармакодинамічна взаємодія може бути синергічною або антагоністичною, прямою або непрямою (рис. 1.7) та частіше за все проявляється у вигляді впливу на медіатори (наприклад, блокування ферментів, що їх перетворюють), зміни чутливості рецепторів до певного медіатора, а також зміни кінетики препарату у місці дії.



Рис. 1.7. Взаємодія лікарських засобів за типом синергізму та антагонізму

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Фахівець-фармацевт, приймаючи рецепт або вимогу-замовлення на виготовлення або відпуск лікарських засобів, зобов'язаний проаналізувати призначення, у тому числі – встановити можливі взаємодії та визначити їх раціональність.

Згідно з діючими наказами МОЗ України виготовляти ЛП, які містять несумісні речовини, забороняється. Провізор зобов'язаний погасити рецепт штампом «Рецепт недійсний», зареєструвати його в «Журналі обліку неправильно виписаних рецептів» та повідомити лікаря, який виписав рецепт, а також завідувача відділення або головного лікаря. Рецепт віддають хворому.

У багатьох випадках, використовуючи раціональні технологічні прийоми при виготовленні лікарських засобів, можна запобігти фармацевтичні несумісності. Наприклад, враховуючи, що відволоження порошків відбувається при певній вологості повітря, фармацевт повинен вибрати відповідну упаковку,

оформити препарат попереджувальними етикетками і попередити хворого про умови зберігання.

На рисунку 1.8. схематично зображено шляхи вирішення, що застосовуються при виявленні несумісностей та утруднених прописів у аптечній практиці.



Рис. 1.8. Шляхи усунення несумісностей

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

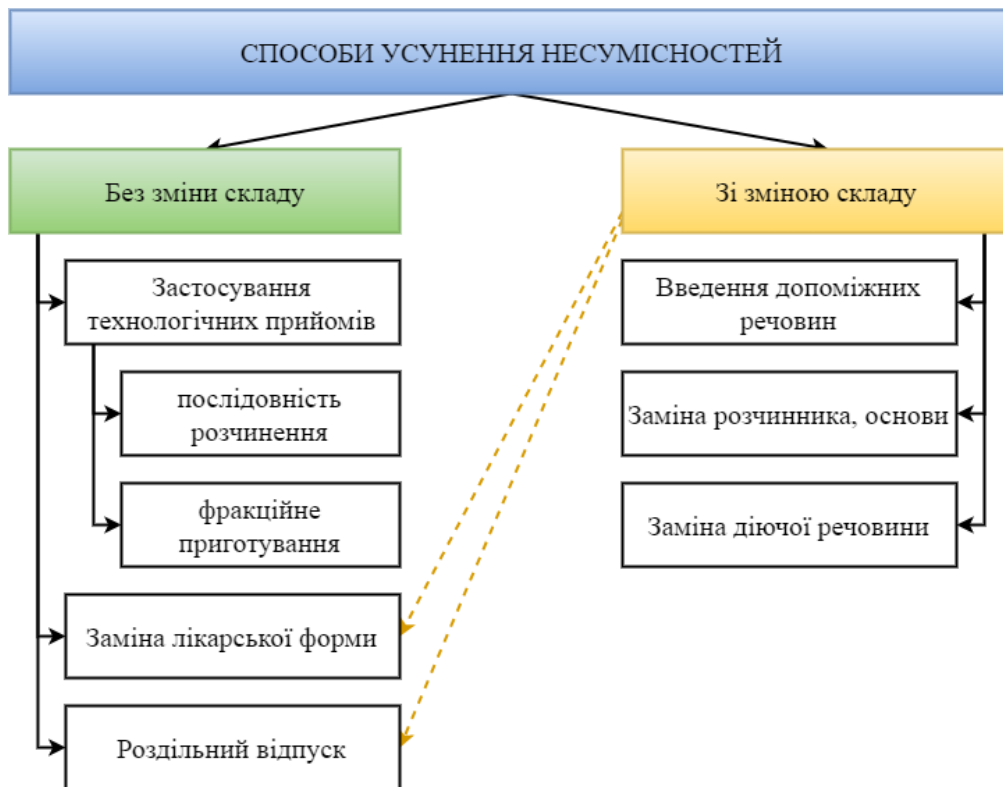


Рис. 1.9. Способи усунення несумісностей

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

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

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

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

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

д) додавання солюбілізаторів (ПАР, твіну-80);

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

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

2. Для попередження незмішуваності інгредієнтів використовують:

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

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

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

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

3. Для попередження відволоження сумішей використовують:

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

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

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

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

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

4. Попередження утворення евтектики

a) Окремий відпуск лікарських речовин

5. Попередження абсорбції ЛР.

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

6. Попередження коагуляції колоїдних розчинів та ВМС:

- a) Додавання електролітів у вигляді розбавлених розчинів;
- b) Додавання спиртових рідин в останню чергу.

7. Попередження хімічної взаємодії

- a) Заміна речовини, що взаємодіє;
- b) Заміна лікарської форми;
- c) Окремий відпуск.

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

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

Взаємодія лікарських засобів під час застосування є одним з найбільш значимих факторів розвитку небажаних лікарських реакцій. Суттєво впливає на вірогідність взаємодії кількість застосовуваних ліків: чим більше їх приймає пацієнт, тим більша вірогідність їх взаємодії та розвитку побічних реакцій.

*Поліпрагмація* – одночасне призначення великої кількості лікарських засобів (як правило, більше п'яти) або лікувальних процедур.

*Поліфармація* - одночасне застосування (призначення) пацієнтом декількох лікарських засобів.

Сучасна фармакотерапія є багатокомпонентною за своїм складом та призначенням. При призначенні лікарських засобів, лікар керується принципом

поєднання високої ефективності та безпеки фармакотерапії з можливістю впливу на основні ланки патогенезу та прогнозуванням взаємодії та метаболізму лікарських засобів.

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

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

Ще одним фактором ризику виникнення небажаної взаємодії є речовини, які приймаються пацієнтом без контролю лікаря. Це можуть бути лікарські препарати у ході самолікування, дієтичні добавки, функціональні харчові продукти і навіть компоненти їжі. Дієтичні добавки часто містять складні суміші лікарських рослин, їх екстрактів та окремих речовин переважно природного походження, які можуть суттєво втручатися у метаболізм лікарських засобів – абсорбувати діючі речовини, конкурувати за ферментні системи, білки-переносники тощо. Так, наприклад, препарати гінкго взаємодіє з антиагрегантами та антикоагулянтами, збільшуючи час згортання, і при використанні у великих дозах (понад 240 мг/день) потребують контролю лікаря. Звіробій є поширеним компонентом у складі як фітотерапевтичних лікарських засобів, так і препаратів альтернативної медицини і дієтичних добавок, більшістю ліків. Понад 70% усіх ліків, що відпускаються за рецептом, здатні до взаємодії зі звіробієм, внаслідок чого зменшується їхня біодоступність при пероральному прийомі, підвищується системний кліренс, що призводить до зниження ефективності препарату. Характерні як фармакодинамічні, так і фармакокінетичні взаємодії. Заборонено застосування препаратів звіробієм

одночасно з фенпрокумоном, варфарином, антагоністами кальцієвих каналів, хемотерапевтичними ліками (протираковими), клозапіном, дигоксином, доксацелом, фенастерідом, ліками проти ВІЛ, імуносупресантами, метадоном.

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

## Список літератури

### *Нормативно-законодавчі документи*

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. - Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>

2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. - Режим доступу: <https://bit.ly/39O1GHv>

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

4. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

### *Основна*

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. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. – 2-ге вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

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

### *Додаткова*

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

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

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

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

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

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

## **Тема 2. Основні питання впровадження вимог належної аптечної практики (GPP).**

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

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** сформувати у фахівців фармацевтичної галузі системне уявлення про чинну національну нормативно-законодавчу базу реалізації належної аптечної практики, фармацевтичної опіки та діяльності провізорів із забезпечення ефективного та економічного самолікування з метою раціонального застосування ліків.

### **Контрольні питання**

1. Поняття належної аптечної практики (GPP).
2. Діяльність фармацевтичних працівників, що пов'язана з раціональним забезпеченням населення лікарськими препаратами.
3. Експертиза рецептів.
4. Роль провізора у впровадженні фармацевтичної опіки.

### **Інформаційний матеріал**

***Поняття належної аптечної практики (GPP).***

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

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

Спільна Настанова, прийнята ВООЗ та МФФ, визначає GPP як аптечну практику, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів, у наданні оптимальної допомоги, заснованої на принципах доказової медицини.

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

Вимоги належної аптечної практики, представлені на рис. 2.1.



Рис. 2.1. Вимоги належної аптечної практики

Правила GPP тісно пов'язані з поняттям Pharmaceutical Care (фармацевтична допомога), наголошують на інтересах пацієнта та декларують пріоритет професійного підходу над економічним. Вони передбачають підвищення вимог до фармацевтичного персоналу. Підґрунтям діяльності фармацевтичних працівників повинен бути професіоналізм.

Введення обов'язкових для виконання вимог GPP сприятиме підвищенню якості забезпечення належної якості фармацевтичних послуг, що надаються фармацевтичними працівниками, шляхом достовірного та повного інформування про лікарські препарати, запропоновані на вітчизняному

фармацевтичному ринку, надання долікарської фармацевтичної та консультативної допомоги.

Належна аптечна практика складається з чотирьох основних видів діяльності, які представлені на рис. 2.2.

НАП			
Діяльність, пов'язана зі сприянням поліпшенню стану здоров'я, попередженням захворювань та охорони здоров'я	Діяльність, пов'язана з постачанням та застосуванням лікарських засобів	Діяльність, пов'язана з самолікуванням, у тому числі консультування	Діяльність, зумовлена впливом на призначення та застосування лікарських засобів

Рис. 2.2. Види діяльності, з яких складається НАП

Взаємодію з медичними працівниками, насамперед лікарями, слід розглядати як професійне партнерство, яке ґрунтується на взаємній довірі та впевненості один в одному стосовно всіх питань фармакотерапії.

Важливою складовою є залучення фармацевта до процесу прийняття рішень щодо застосування лікарських засобів. Це вимагає постійного підтримання компетенцій фармацевтичних працівників як професіоналів, які мають сучасні навички і досвід.

Фармацевтичні фахівці повинні вміти обробляти інформацію про основні медичні та фармацевтичні особливості пацієнта. Для цього фармацевтові необхідна об'єктивна та актуальна інформація щодо методів лікування та лікарських засобів, які застосовуються при тих чи інших захворюваннях. Отримання такої інформації суттєво полегшується у випадках, коли пацієнт

обирає для користування одну певну аптеку або має на руках своє фармакотерапевтичне досьє.

Однією з умов провадження належної аптечної практики є персональна відповідальність фахівця за оцінку та підтримання на належному рівні власної кваліфікації протягом усього професійного життя.

Основні елементи GPP пов'язані з виконанням фармацевтичними працівниками їх професійних обов'язків, представлені на рис. 2.3.



Рис. 2.3. Основні елементи GPP

У деяких країнах для надання медичних консультацій з питань самолікування та профілактики захворювань виділяють обладнані місця для проведення конфіденційної бесіди між пацієнтом та фармацевтичним працівником, що має відповідну кваліфікацію.

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

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

За час пандемії COVID-19 аптеки стикнулися зі збільшенням кількості обов'язків, що сприяло розширенню ролі фармацевтів. Аптечні заклади часто є першим, а, іноді, й останнім пунктом контакту системи охорони здоров'я з пацієнтами. В умовах карантину, лікарські призначення можуть надаватися під час телефонної або телемедичної консультації. У даному контексті зростає значимість діяльності фармацевта з надання актуальної, надійної, перевіреної інформації. Фармацевти разом з іншими працівниками охорони здоров'я та пацієнтами беруть на себе колективну відповідальність за результат лікування.

У разі необхідності медикаментозного лікування повинно бути забезпечене правильне застосування лікарських препаратів, щоб досягти максимального терапевтичного ефекту і уникнути побічних явищ.

За визначенням ВООЗ, раціональне використання лікарських засобів – це таке їх застосування, коли хворі отримують препарати згідно з клінічною необхідністю, в дозах, що відповідають індивідуальним потребам, впродовж адекватного періоду часу і з найменшими витратами для себе і суспільства.

У світі понад 50% лікарських засобів призначають, відпускають або реалізують недоцільно, половина хворих застосовують їх неналежним чином.

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

Недостатній доступ до ліків і використання їх в неадекватних дозах чинять значний вплив на рівень захворюваності і смертності, особливо при лікуванні дитячих інфекцій і хронічних захворювань, зокрема артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, епілепсії, психічних порушень.



Рис. 2.4. Основні види нераціонального застосування лікарських засобів

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

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

Також, нераціональне використання ліків нерідко підвищує попит серед хворих на певні медикаменти, призводить до втрати пацієнтами довіри до системи охорони здоров'я.

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

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



Рис. 2.5. Показники, що підлягають моніторингу для вирішення проблеми нерационального застосування лікарських засобів

До ключових заходів, що сприяють раціональному використанню лікарських засобів, відносять такі, що надають повну інформацію аптечному працівнику та лікарю, сприяють підвищенню їх професіоналізму та морально-етичних показників (рис. 2.6).



Рис. 2.6. Ключові заходи, що сприяють раціональному використанню ЛЗ

## ***Експертиза рецептів***

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» (стаття 21), реалізація (відпуск) лікарських засобів громадянам здійснюється за рецептами та без рецептів лікарів.

Реалізація лікарських засобів за рецептом лікаря, правила їх виписування, а також перелік лікарських засобів, які можуть реалізовуватись без рецептів лікарів, здійснюється у порядку, встановленому центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я (Міністерство здоров'я України).

Наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 затверджені основні положення відпуску рецептурних препаратів (рис. 2.7).

<b>Наказ МОЗ України № 360</b>	<b>ПРАВИЛА</b> виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення	<b>Загальні вимоги до виписування рецептів</b>
		<b>Особливості виписування Рецептів для деяких категорій хворих</b>
		<b>Особливості виписування рецептів на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації</b>
	<b>ПОРЯДОК</b> відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів	<b>Особливості щодо заповнення рецептурних бланків</b>
	<b>ІНСТРУКЦІЯ</b> про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків	

Рис. 2.7. Структура Наказу МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р.

Під час відпуску рецептурного лікарського засобу спеціаліст має в рамках своїх можливостей та повноважень у першу чергу перевірити вірність виписування рецепту, тобто:

- правомірність виписування рецепту (чи мала ця особа право виписувати рецепт на цей лікарський засіб);
- відповідність форми чинному законодавству;

- відповідність прописаного лікарського засобу стану, віку та статі пацієнта.

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

1) лікарі закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності та підпорядкування мають право виписувати рецепти на лікарські засоби та вироби медичного призначення, що відпускаються за повну вартість;

2) безоплатні рецепти чи з доплатою (або вартість яких підлягає державному відшкодуванню), виписуються через електронну систему охорони здоров'я лікарями, які надають первинну медичну допомогу, згідно із законодавством України;

3) фельдшери закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності та підпорядкування мають право виписувати рецепти хворим із затяжними і хронічними захворюваннями у разі продовження лікуючим лікарем курсу лікування із зазначенням своєї посади та завіренням власним підписом та печаткою закладу охорони здоров'я.

Відпускати лікарські засоби за Рецептами, виписаними з порушенням Правил, забороняється.

Рецепти на лікарські засоби, крім наркотичних (психотропних), і вироби медичного призначення виписуються на рецептурних бланках ф-1. Рецепти на наркотичні (психотропні) ЛЗ в чистому вигляді або в суміші з індиферентними речовинами виписуються на спеціальних рецептурних бланках ф-3.

На рецептурних бланках ф-1 дозволяється виписувати не більше трьох найменувань лікарських засобів. Одне найменування лікарського засобу виписується у разі призначення: пільговим категоріям населення на бланку ф-1; тих, що підлягають предметно-кількісному обліку, та лікарських засобів, вартість яких підлягає державному відшкодуванню. Рецепти на лікарські засоби, які підлягають предметно-кількісному обліку, що відпускаються на пільгових умовах чи безоплатно, крім наркотичних (психотропних) лікарських засобів, виписуються у 2 примірниках на бланку ф-1. У разі виписування безоплатно чи на пільгових

умовах наркотичних (психотропних) лікарських засобів поряд з виписуванням Рецепта на бланку ф-3 виписуються додатково Рецепти на бланку ф-1.

Рецепти виписуються на лікарські засоби, зареєстровані в Україні, крім випадків, передбачених чинним законодавством. У рецептах зазначається міжнародна непатентована назва лікарського засобу. Торговельна назва зазначається, якщо лікарський засіб не має міжнародної непатентованої назви, належить до лікарських засобів біологічного походження, подібних біологічних лікарських засобів (біосимілярів).

Рецепт повинний бути виписано чітко і розбірливо з обов'язковим заповненням належної інформації, передбаченої формою бланка Рецепта. Виправлення в Рецепті не дозволяються.

Міжнародна непатентована назва або торговельна назва, назва формоутворюючих та коригуючих речовин, склад лікарського засобу, лікарська форма, звернення лікаря до фармацевтичного працівника про виготовлення та/або видачу лікарського засобу пишеться латинською, англійською або українською мовою. Скорочення зазначаються тільки латинською мовою. Державною мовою або мовою міжнаціонального спілкування пишеться спосіб застосування ліків із зазначенням дози, частоти, часу та умов прийому. Забороняється обмежуватися загальними вказівками типу «Зовнішнє», «Відомо» тощо.

Рецепт може містити специфічні вказівки, помітки медичного працівника («Хронічно хворому», «За спеціальним призначенням»), які повинні бути додатково завірені його підписом та печаткою.

У графі «Додаткова інформація» зазначається номер страхового поліса (за наявності), а для Рецептів на лікарські засоби, які відпускаються з доплатою чи безоплатно, зазначається інформація, необхідна для виконання державних, регіональних або місцевих програм, у тому числі уточнююча інформація щодо графі «Джерело фінансування».

Рецепти на ЛЗ, які виготовляються в аптеці, виписуються в розгорнутому вигляді. Назви наркотичних (психотропних) та отруйних ЛЗ пишуться на початку Рецепта, далі - усі інші інгредієнти.

При виписуванні наркотичних (психотропних), отруйних та сильнодіючих лікарських засобів у дозах, що перевищують вищі одноразові дози, медичний працівник зобов'язаний написати дозу цього засобу словами і поставити знак оклику. При необхідності негайного відпуску хворому ліків у верхній частині Рецепта проставляється позначка «cito» (швидко) або «statim» (негайно).

Кількість твердих та сипучих лікарських засобів указується у грамах (0,001; 0,01; 0,5; 1,0), рідких - у мілілітрах, грамах, краплях.

Рецепти на лікарські засоби, виписані на рецептурних бланках ф-1, дійсні протягом одного місяця з дня виписки.

На зворотньому боці рецептурного бланка проставляються штамп аптеки, яка виготовила лікарський засіб, номер лікарської форми індивідуального виготовлення. У графах «Перевірів», «Відпустив», «Прийняв», «Виготовив» зазначаються прізвища, ініціали та проставляються підписи фармацевтичних працівників, які заповнюють ці графи.

### **Експертиза рецептів, що містять наркотичні, психотропні речовини, їх аналоги та прекурсори, отруйні та сильнодіючі речовини**

Рецепти на наркотичні та психотропні ЛЗ у чистому вигляді або у суміші з індиферентними речовинами виписуються відповідно до чинного законодавства України на спеціальному рецептурному бланку форми ф-3. Спеціальні рецептурні бланки форми № 3 (ф-3) виготовляються на папері рожевого кольору, розміром 75 x 120 мм, мають наскрізну нумерацію. Контроль за їх обліком та використанням покладається на відповідальну особу, яка призначається наказом керівника закладу охорони здоров'я. На рецептурних бланках форми ф-3 виписується завжди тільки одне найменування лікарського засобу. На рецептурних бланках ф-1 виписують не більше одного найменування ЛЗ, що підлягає предметно-кількісному обліку.

Рецепти на лікарські засоби, виписані на рецептурних бланках ф-3, дійсні протягом десяти днів з дня виписки.

Обов'язковим етапом експертизи рецептів, що містять наркотичні, психотропні речовини, їх аналоги та прекурсори, отруйні та сильнодіючі речовини,

є етап перевірки дозувань. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» містить довідковий додаток I, який містить вищі разові (ВРД) та вищі добові (ВДД) дози отруйних та сильнодіючих лікарських засобів для дітей та дорослих.

Також важливим є дотримання норм відпуску для лікарських засобів, для яких такі норми встановлені.

Рецепти ф-1 та ф-3 можуть також виписуватись у формі електронного рецепта. Електронний рецепт створюється, зберігається та передається через інформаційну систему, доступ до якої надається уповноваженим особам суб'єкта господарювання, що здійснюють виписування електронного рецепта, та уповноваженим особам суб'єкта господарювання, що здійснюють відпуск лікарського засобу за електронним рецептом відповідно до вимог чинного законодавства у сфері електронного документообігу, електронного цифрового підпису та захисту інформації в інформаційно-телекомунікаційних системах.

З 01 квітня 2022 року з аптек та аптечних пунктів відпуск рецептурних лікарських засобів, здійснюється за електронними рецептами, виписаними медичними працівниками.

Перелік лікарських засобів, що дозволено відпускати з аптечних підрозділів без рецепта, постійно корегується. На даний час регулюється Наказом МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» та включає 2961 найменування лікарських препаратів. При відпуску безрецептурних лікарських засобів провізор повинен дотримуватися Наказу від 16.05.2011 р. № 7 «Про затвердження протоколів фармацевта», який включає 36 додатків для лікування різноманітних хворобливих станів.

### ***Роль фармацевта у впровадженні фармацевтичної опіки***

Фармацевти – спеціалісти охорони здоров'я, чия професійна відповідальність включає забезпечення того, щоб люди отримували

максимальну терапевтичну користь від лікування лікарськими препаратами. Це вимагає бути в курсі подій у фармацевтичній практиці і фармацевтичній науці, професійних стандартів і вимог, законів та лікарських засобів, досягнень в галузі знань і технологій, пов'язаних з використанням лікарських засобів.

Для задоволення цих потреб, фармацевти беруть більше відповідальності за результати використання лікарських засобів і розвивають свою практику таким чином, щоб надавати пацієнтам більш широкі послуги з використання ліків.

Національні професійні асоціації фармацевтів повинні працювати разом з керівними органами та іншими асоціаціями медичних професіоналів для підтримки фармацевтів у своїх країнах шляхом сприяння безперервному розвитку в сфері професійної діяльності, включаючи створення національних стандартів аптечних послуг та цілей практики.

Фармацевтична опіка – це частина медичного забезпечення, яку в рамках своєї компетенції здійснюють фармацевти, покращуючи якість життя пацієнтів. Збільшення тривалості життя в державі, підвищення витрат на медичне забезпечення при невисоких економічних показниках сприяють самолікуванню за допомогою безрецептурних ліків за своєю ініціативою, при цьому відповідальність лягає на пацієнта, який може звертатися за консультацією до лікаря або провізора. Щоб пацієнт, витративши мінімальні засоби, одержав максимальну користь, фармацевту треба бути консультантам і контролером самолікування, тобто здійснювати фармацевтичну опіку (рис. 2.8).

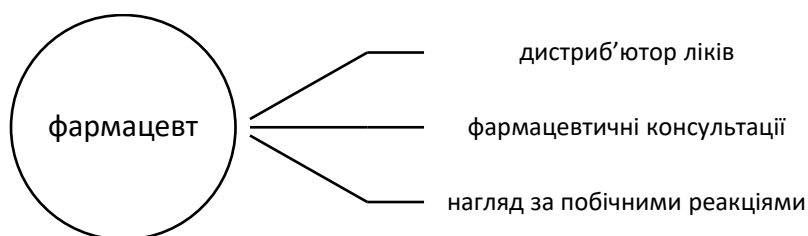


Рис. 2.8. Функції фармацевта

На даний час існує визначені критерії (відповідно до Директиви 2001/83/ЕС Європейського парламенту), на підставі яких лікарські препарати відносять до рецептурних або безрецептурних.

I. Критерій перший. Відпуску за рецептом підлягають лікарські препарати, що можуть представляти пряму або непряму загрозу для здоров'я споживача у випадку використання без лікарського контролю навіть при правильному застосуванні.

II. Критерій другий. Відпуску за рецептом лікаря підлягають лікарські препарати, що можуть представляти пряму або непряму загрозу для здоров'я людини при тривалому застосуванні або порушенні умов раціонального прийому.

III. Критерій третій. Відпуску за рецептом лікаря підлягають лікарські препарати, якщо до їх складу входять субстанції, дія і/або побічні ефекти яких вимагають подальшого вивчення.

IV. Критерій четвертий. Відпуску за рецептом підлягають лікарські препарати, які лікар звичайно призначає для парентерального застосування. При розгляді питання застосування цього критерію до препарату, варто враховувати наступний фактор: лікарські препарати, призначені для парентерального застосування, звичайно відносять до категорії ліків, що відпускаються за рецептом, оскільки існують додатковий ризик і складність, пов'язані зі шляхом введення лікарського препарату.

Для здійснення фармацевтичної опіки при відпуску безрецептурних препаратів в аптеці фармацевт повинен виконати алгоритм дій, представлений на рис. 2.9.

Після вибору безрецептурного препарату фармацевтична опіка включає наступні рекомендації і консультації для пацієнта:

- вибір оптимальної лікарської форми і шляхів введення;
- правила використання;
- особливості індивідуального дозування;

- особливості взаємодії даного лікарського препарату з іншими лікарськими засобами;
- особливості взаємодії даного лікарського препарату з їжею, алкоголем і нікотинном;
- час доби, оптимальний для прийому даних ліків;
- можливий несприятливий вплив ліків на функції органів і систем людини;
- умови збереження ліків.

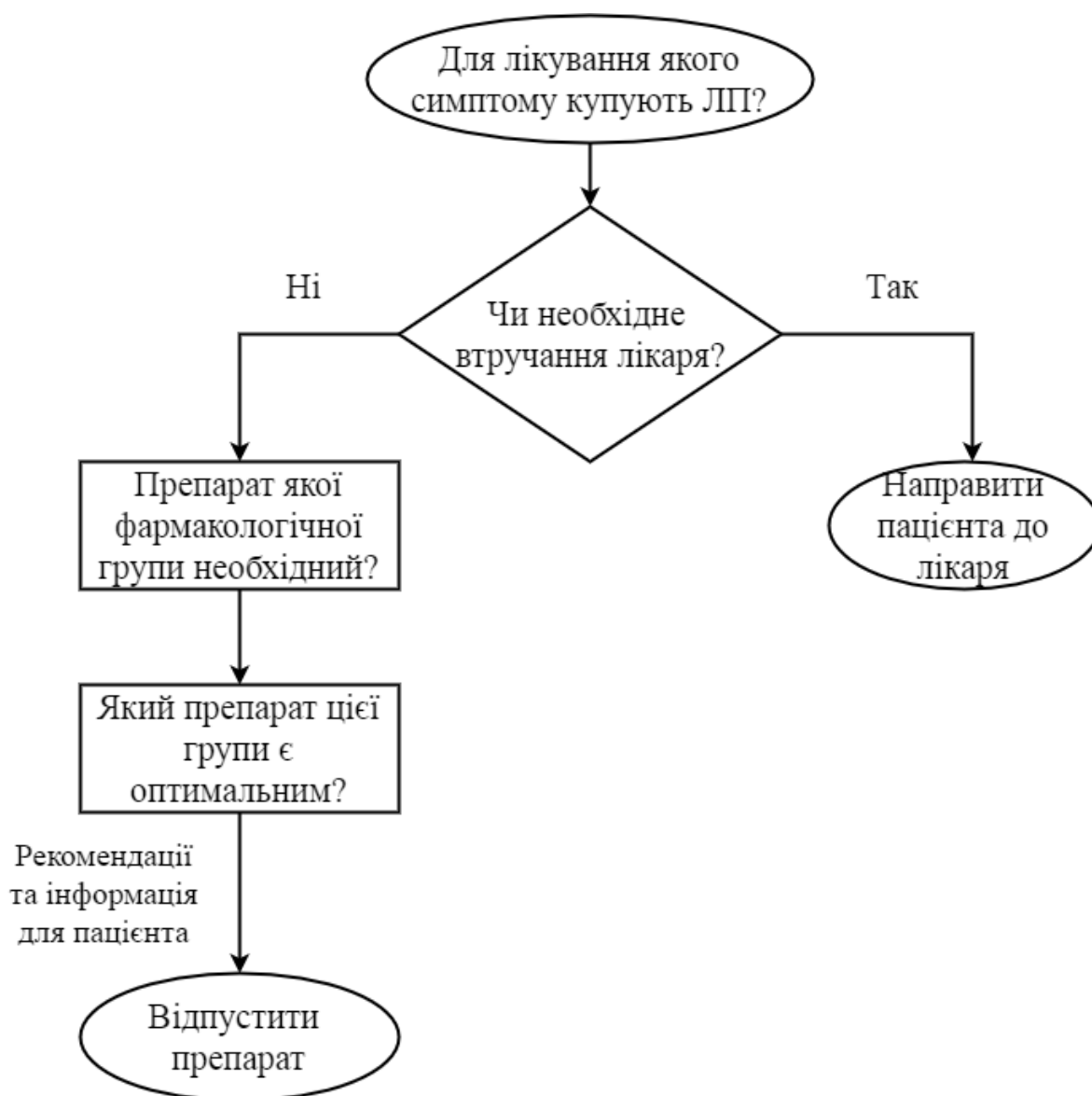


Рис. 2.9. Алгоритм дії фармацевтичного працівника при відпуску ОТС-препаратів

Для виконання наведеного алгоритму фармацевт повинен уміти:

- ініціювати діалог з пацієнтом для одержання достатніх даних про його захворювання;
- ставити ключові питання для з'ясування стану пацієнта;
- бути підготовленим до розпізнавання специфічних станів, симптомів розповсюджених захворювань;
- протягом короткого часу, з допомогою 3-4 ключових питань, прийняти рішення про можливість самолікування;
- переконати хворого в необхідності обмеженого терміну лікування і потреби консультації лікаря при триванні нездужання;
- переконати хворого при виявленні «загрозливих» симптомів у необхідності відвідування лікаря;
- забезпечувати конфіденційність відомостей про стан пацієнта;
- добре орієнтуватися в номенклатурі ОТС-препаратів;
- знати хімічні, фармацевтичні і фармакологічні властивості ОТС-препаратів;
- надавати об'єктивну інформацію про ліки і передавати її в доступній для пацієнта формі;
- використовувати додаткові джерела інформації про ліки для задоволення потреб пацієнта;
- допомагати пацієнтам здійснювати відповідальне й адекватне самолікування;
- надавати консультації споживачам для здійснення ними усвідомленої турботи про своє здоров'я.

## Список літератури

### *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 Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. - Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0509-19#n7>

3. Основи законодавства про охорону здоров'я [Електронний ресурс] : Закон України від 19.11.1992. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>

4. Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських посад, посад фармацевтів, посад фахівців з фармацевтичною освітою (асистентів фармацевтів), посад професіоналів у галузі охорони здоров'я, посад фахівців у галузі охорони здоров'я та посад професіоналів з вищою немедичною освітою у закладах охорони здоров'я [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 28.10.2002 № 385. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0892-02#Text>

5. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

6. Про затвердження протоколів фармацевта [Електронний ресурс] : Наказ № 7 від 05.01.2022 р. - Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0007282-22#Text>

### **Основна**

1. Фармацевтична опіка : навч. посіб. для студ. фарм. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. закл. IV рівня акредитації спец. "Клін. фармація" та інтернів-

клінічних провізорів / О. С. Хухліна [та ін.]. - 2-ге вид., допов. та випр. - Вінниця : Нова книга, 2014. - 520 с.

2. Фармацевтична опіка [текст] : практичний посібник / І. Зупанець, В. Черних, С. Попов та ін. ; [за ред. І. Зупанця та В. Черниха]. – Київ: Фармацевт Практик, 2018. – [232] с.

### **Тема 3. Сучасні вимоги до виготовлення лікарських засобів в умовах аптек (нестерильні лікарські засоби)**

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** систематизувати та закріпити знання про організацію і виробництво 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. 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 практик 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», «Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів 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 якостю, вимоги до персоналу, приміщень та обладнання, документації, технологічного процесу, а також розділи «Скарги та відкликання» та «Самоінспекція». У додатках Настанова містить інструкції та вказівки щодо виготовлення екстемпоральних нестерильних лікарських форм, таких як порошки, збори та чаї, рідкі лікарські засоби, мазі та лініменти, супозиторії, а також довідкові матеріали з виготовлення ЛФ.

Відповідно до Настанови, 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.

Висувається ряд вимог до суб'єкту господарювання, який здійснює виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки (рис. 3.1).

Суб'єкт господарювання	забезпечує здійснення всіх технологічних операцій відповідно до правил НАП;
	створює і впроваджує ефективну систему забезпечення якості лікарських засобів;
	мати достатню кількість компетентного і кваліфікованого персоналу;
	має належні виробничі приміщення та обладнання для виготовлення і зберігання лікарських засобів;
	має систему документації, що відображає всі технологічні операції;
	має основну та додаткову документацію, що стосується виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек;
	здійснює технологічний процес серій ЛЗ, які виготовляють про запас, за затвердженими в установленому порядку технологічними інструкціями;
	сприяє Уповноваженій особі у виконанні обов'язків та надавати в її розпорядження усі необхідні для цього засоби;
	здійснює контроль якості лікарських засобів відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України;
	дотримується санітарних норм і правил санітарно-гігієнічного та протиепідемічного режиму аптек
	здійснює санітарну підготовку персоналу, виробничих приміщень, допоміжних, пакувальних матеріалів, посуду тощо відповідно до нормативних документів МОЗУ;
	забезпечує справність і точність засобів вимірювання шляхом їх регулярної метрологічної повірки;
	забезпечує терміни та умови зберігання в аптеці води очищеної, внутрішньоаптечної заготовки, ЛЗ;
	здійснює постійний контроль за змістом рецептів і вимог ЛПЗ, що надходять в аптеку;
	додержується технології виготовлення екстемпоральних ЛЗ відповідно до вимог чинних наказів та інструкцій МОЗ України;
розробляє план запобіжних заходів у разі виявлення неякісних субстанцій, допоміжних речовин, ЛРС;	
розглядає рекламації на відпущені ЛЗ, систематизує повідомлення про небажані реакції та побічні дії лікарських засобів від ЛПУ і споживачів;	
удосконалює технологію виготовлення екстемпоральних лікарських засобів відповідно до досягнень науково-технічного прогресу.	

Рис. 3.1. Вимоги до суб'єкту господарювання, який здійснює виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки

При виготовленні екстемпоральних ліків необхідно вживати технічні та організаційні заходи, 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.

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

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

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

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

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

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

Етикетки і позначки на упаковці та обладнанні мають бути чіткими та зрозумілими. Наклеювати етикетки на лікарські засоби, необхідно відразу після наповнення упаковки, щоб запобігти перемішуванню та помилковому маркуванню. На екстемпоральні лікарські засоби після виготовлення наклеюють номер рецепта та оформлюють відповідними етикетками. На всі етикетки друкарським способом повинні бути нанесені попереджувальні написи. При позначенні способу застосування слід зазначити дозу, частоту і час прийому.

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 ЛЗ (стерильні, нестерильні, радіофармацевтичні та ін.) в умовах аптеки (рис. 3.2).



Рис. 3.2. Правила виробництва та контролю якості ЛЗ в умовах аптеки

При виробництві 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.

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 нестерильних лікарських засобів, становить не більше трьох діб.

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

Відпускають лікарські засоби, 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 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 екстемпоральних лікарських засобів також належать лікарські засоби, що виготовляються про запас за часто повторюваними прописами.

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

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

Згідно ДФУ 2.0, власне виготовлення екстемпоральних лікарських засобів включає дії, що відображені на рис. 3.3.



Рис. 3.3. Принципова схема виготовлення екстемпоральних лікарських засобів

Усі екстемпоральні лікарські засоби повинні проходити наступні види внутрішньоаптечного контролю: органолептичний (візуальний); письмовий; опитувальний; контроль при відпуску. Деякі лікарські форми ще підлягають фізичному та хімічному контролю.

Аптечні етикетки мають на білому фоні сигнальні кольори: внутрішнє – зелений, зовнішнє – оранжевий. Розміри етикеток повинні бути такими, щоб було можливо помістити склад лікарських засобів і 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 екстемпоральних лікарських засобів:

- 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, інгредієнтів пропису.

Номенклатуру концентратів, напівфабрикатів і лікарських засобів, виготовлених про запас, необхідно погоджувати в територіальній Державній службі України з лікарських засобів та контролю за наркотиками щорічно. До цього переліку можуть бути включені тільки прописи, які вміщують сумісні лікарські речовини, та 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 господарювання 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 (рис. 3.3).

Невідповідність показників 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:
порушення діючих правил оформлення лікарських засобів, призначених до відпуску	

Рис. 3.3. Параметри невідповідності якості лікарських засобів

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

Визначення відхилень у масі, об'ємі лікарського засобу слід проводити з використанням вимірювальних засобів того ж типу, як і при його 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**

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

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

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

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

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

При виготовленні порошків з рідкими лікарськими засобами враховують кількість рідини, що вводиться, та фізико-хімічні властивості прописаних порошкоподібних лікарських речовин.

При виготовленні порошків з екстрактами враховують консистенцію екстракту.

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

Контроль якості порошків 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.

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

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. Компоненти зборів мають відповідати вимогам монографій фармакопеї або у разі їх відсутності загальній статті «Лікарська рослинна сировина».

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

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.

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.

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 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.**

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.

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.

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.

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 масо-об'ємній концентрації повинні мати однакові об'єми (200 мл).

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

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.

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.

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.

Для прискорення виготовлення РЛЗ використовують концентровані розчини.

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.

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.**

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

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

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 офіційні, 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.**

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.

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.

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 замітники; пресуванням – масло какао, бутирол, ПЕО та інші; виливанням – гідрофільні та жирові основи.

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.

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 довжину і діаметр паличок та їх кількість.

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.

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  $\pm 5\%$ .

### **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: <https://bit.ly/3gpNk3u>
2. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної 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. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / Видання друге доопрацьоване та доповнене. / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак, Г.П. Смойловська, О.О. Малюгіна. – Львів: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

## **Тема 4. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек**

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** закріпити та поглибити системні уявлення про стерильні та асептично виготовлені ліки, їх класифікацію та особливості виготовлення, вимоги щодо організації виробництва різних видів стерильних лікарських засобів в умовах аптек.

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

### **Питання для контролю знань**

1. Поняття про стерильні лікарські препарати.
2. Виробництво стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів в умовах аптек:
  - а) класифікація стерильних зон;
  - в) вимоги до персоналу, приміщень;
  - с) технологічний процес виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптеки;
  - д) допоміжні речовини у виготовленні стерильних та асептичних ліків;
  - е) методи стерилізації.
3. Лікарські засоби з антибіотиками як особливий випадок стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів.

### **Інформаційний матеріал**

#### ***Поняття про стерильні 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.

*Асептичні лікарські засоби* – лікарські засоби, які при виготовленні не витримують термічної стерилізації чи самі мають бактерицидну дію та виготовляються в асептичних умовах.

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). 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.

Для виробництва стерильної продукції виділяють 4 зони (рис. 4.1). При

проектування нових фармпідприємств зарубіжними проектувальниками передбачається додаткова контрольована *зона чистоти К*, до якої належать виробничі приміщення або навколишня зона візуального контролю і пакування продукції, матеріальний шлюз у зону D, карантинні і складські приміщення зберігання сировини, матеріалів, первинного пакування і напівпродуктів з контролюванням і фіксацією критичних параметрів.



Рис. 4.1. Стерильні зони та приклади операцій, що у них проводяться

#### *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 (рис. 4.2):

---

## 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, 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.

---

Рис. 4.2. Вимоги до технічного одягу у різних класах чистоти

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

### *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.

Підготовка компонентів та виготовлення більшої частини *продукції, що піддається кінцевій стерилізації* здійснюється принаймні в навколишньому середовищі класу D, а якщо мікробна контамінація становить особливий ризик для продукції, приготування слід здійснювати у навколишньому середовищі класу С. Дозування перед остаточною стерилізацією слід здійснювати також у навколишньому середовищі класу С.

При виготовленні лікарських засобів *в асептичних умовах*, роботу з компонентами (первинного пакування) після миття слід здійснювати в навколишньому середовищі принаймні класу D. Обробка стерильної вихідної сировини і компонентів, якщо в подальшому не передбачена стерилізація або стерилізуючи фільтрація, здійснюється в робочій зоні класу А з навколишнім середовищем класу В.

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

необхідних норм чистоти.

*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 таких 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. 4.3).



Рис. 4.3. Принципова схема виготовлення стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів в умовах аптеки

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

загальними правилами.

*Допоміжні речовини у виготовленні стерильних та асептичних ліків*

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 якої становить 1 добу.

До деяких речовин висуваються додаткові вимоги щодо якості, наприклад, додаткова обробка, приведена у таблиці 4.1.

*Таблиця 4.1*

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

<b>Лікарська речовина</b>	<b>Додаткові вимоги</b>
<b>Анальгін</b>	Визначення оптичної щільності, відсутність хлоридів
<b>Гексаметилентетрамін</b>	Відсутність амінів, солей амонію, параформу
<b>Глюкоза</b>	Вільна від пірогенних речовин
<b>Еуфілін</b>	10% розчин повинний бути прозорим; вміст етилендіаміну - 18-22%, теофіліну - 75-82%
<b>Желатин медичний</b>	10% розчин повинен бути апірогенним і не перевищувати еталон каламутності № 3
<b>Кофеїн-бензоат натрію</b>	Відсутність органічних домішок (за реакцією з концентрованою кислотою сірчаною); 20% розчин повинен бути прозорим і безбарвним при нагріванні на водяній бані протягом 30 хв.
<b>Магнію сульфат</b>	Відсутність домішок марганцю
<b>Мезатон</b>	Для ін'єкцій використовують препарат не пізніше 2 міс. після його виготовлення
<b>Метиленовий синій</b>	1% розчин повинний мати рН не нижче, ніж 3,9;
<b>Натрію бензоат</b>	Домішки солей заліза – не більше 0,0075 %
<b>Натрію гідрокарбонат</b>	5 % розчин повинний бути прозорим та безбарвним до і після стерилізації
<b>Натрію цитрат</b>	Розчин для ін'єкцій 10 % має рН 7,8-8,3 (у розчині натрію гідроцитрату 5 % - рН 4,7 - ,5,0)

<b>Лікарська речовина</b>	<b>Додаткові вимоги</b>
<b>Сечовина</b>	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
<b>Тіаміну бромід</b>	6 % розчин повинний бути прозорим та безбарвним
<b>Тіаміну хлорид</b>	Вміст препарату не менше 99 % у перерахуванні на суху речовину
<b>Фетанол</b>	Для ін'єкцій використовується препарат не пізніше 6 міс. після виготовлення
<b>Рослинні олії для ін'єкцій</b>	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.

Найпоширенішим розчинником для парентеральних ЛЗ є вода для ін'єкцій. Неводні розчинники застосовують для парентеральних лікарських форм, що містять гормони, жиророзчинні вітаміни, антибіотики, камфору, барбітурати та ін. Рослинні олії для ін'єкцій (абрикосова, оливкова, мигдальна і персикова) використовують із кислотним числом не більше 2,5. Також вони є основним компонентом емульсій для парентерального живлення. Рослинні олії для ін'єкцій та очних мазей використовують після попередньої стерилізації сухим жаром при температурі 180°C протягом 2 год.

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

целаніду, віпраксину, мезатону, фетанолу, дибазолу. Пропіленгліколь є розчинником для сульфаніламідів, барбітуратів, вітамінів А і D та ін та пролонгатором. Розчини, що містять до 50% пропіленгліколю, використовують для внутрішньовенних, понад 50% - для внутрішньом'язових ін'єкцій. Поліетиленоксиди застосовуються для виготовлення розчинів для внутрішньом'язових та внутрішньовенних ін'єкцій у концентрації до 70%. Серед етерів і естерів широко використовуються бензилбензоат (20-30% у розчинах прогестерону, оксипрогесерону, тестостерону пропіонату), глікофуrol, ізопропілмірилат, етилолеат.

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.

Для виготовлення парентеральних ЛЗ застосовують допоміжні речовини, що забезпечують ізотонічність ЛЗ, регулюють рН, покращують розчинність діючих речовин, запобігають їх розкладанню.

*Ізотонічність* є важливою характеристикою парентеральних ЛЗ та здійснюється за допомогою натрію хлориду, натрію сульфату, глюкози.

Кількість речовини, що необхідно додати, розраховується одним з відомих методів (за законами Вант-Гоффа та Рауля або за рівнянням Менделєєва-Клапейрона, з використанням ізотонічних еквівалентів за натрію хлоридом та ін.). Для забезпечення ізотонічності парентеральних емульсій використовуються вуглеводні добавки (гліцерин, ксиліт, сорбіт).

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. *Стабілізатори* (рис. 4.4) – це велика група різних за природою речовин, що відіграє важливу роль у виробництві фармацевтичних препаратів. Вибір стабілізаторів у першу чергу залежить від природи ЛР та характеру процесів, що відбуваються у розчині. Найменування стабілізатора та його кількість визначають чинні нормативні документи та офіційальні прописи.



Рис. 4.4. Класифікація стабілізаторів

До лікарських речовин, що потребують стабілізації через проходження у їх розчинах гідролізу солей та омилення складних ефірів відносять розчини солей, утворені слабкими основами і сильними кислотами, та розчини солей, утворені сильними основами і слабкими кислотами. Їх стабілізують відповідно додаванням розчину кислоти хлористоводневої 0,1 моль/л або розчину 0,1 моль/л

натрій гідроксиду або натрію гідрокарбонату. За необхідності оптимальні значення рН розчинів підтримуються не тільки додаванням розчину кислоти або основи, але й за допомогою буферних розчинів, додаванням ПАР та ін. Застосування буферних розчинів у виробництві ЛЗ на наш час обмежене через можливість небажаних хімічних взаємодій.

Прикладами речовин, що потребують стабілізації 0,1 моль/л кислоти хлористоводневої, є солі алкалоїдів (атропіну сульфат, стрихніну нітрат, скополамін і скополаміну гідробромід тощо) та синтетичних азотистих основ (новокаїн, дибазол та ін.), а також інші сполуки, які мають складноефірні, амідні, лактонні речовини. Кількість кислоти, необхідна для стабілізації розчину, залежить від властивостей і концентрації речовини. Так, у випадку приготування розчину новокаїну 2%, 5% і 10 % додається відповідно 4, 6 і 8 мл 0,1 М кислоти хлористоводневої на 1 л розчину.

Стабілізації натрію гідроксидом або натрію гідрокарбонатом вимагають такі сполуки, як натрію нітрат, натрію нітрит, натрію тіосульфат, натрію кофеїн-бензоат тощо. Стабільні розчини натрію нітрату одержують додаванням 2 мл, а кофеїн-бензоату натрію – 4 мл розчину натрію гідроксиду (0,1 моль/л) на 1 л. Для одержання стабільного розчину натрію тіосульфату додають 20 г натрію гідрокарбонату на 1 л розчину. Також натрію гідроксидом (0,1 моль/л) стабілізують розчини глікозидів наперстянки.

Стабілізації буферними розчинами вимагають серцеві глікозиди – дезацетилолантазид С, дигітоксин, ацетилдігосин.

Для стабілізації легкоокиснюваних речовин використовують *антиоксиданти*. Широко використовуються ЕДТА, трилон Б, тетацін-кальцій. Для стабілізації олійних розчинів, що легко окислюються, додають жиророзчинні антиоксиданти: бутилокситолуен, бутилоксіанізол,  $\alpha$ -токоферол, пропілгалат, кверцетин. Для стабілізації олійних розчинів гормональних препаратів використовуються розчини бензилбензоату.

З метою захисту ЛЗ від дії мікроорганізмів використовують *консерванти* (рис. 4.5). Згідно ДФУ 2.0, антимікробні консерванти не

застосовують, якщо об'єм, що вводять одноразово, перевищує 15 мл, та лікарські засоби, призначення для введення шляхом, за яким за медичних підстав не припустиме застосування антимікробних консервантів (внутрішньоцистернальне, епідуральне, інтратекальне введення, інтра- та ретробульбарні ін'єкції).



Рис. 4.5. Класифікація консервантів

До емульсій для парентерального застосування входять *емульгатори*, які добираються залежно від складу емульсії і концентрації нейтральних ліпідів. Звичайно застосовують фракціоновані фосфоліпіди рослинного і тваринного походження – з яєчного жовтка, мозку великої рогатої худоби, соняшнику, сої. Фосфоліпіди у складі парентеральних емульсій можуть також виконувати функцію енергетичних фосфоровмісних сполук. У складі емульгаторів не повинно міститися речовин з високою гемолітичною активністю.

Як стабілізатори використовують також неіоногенні ПАР (блок-кополімери пропілен- і етиленоксиду, естери поліоксіетилену і сорбітану), похідні кислоти холевої, вищих жирних кислот або їх солей, амінокислот, ВМС (альбумін, декстран тощо). Іноді парентеральні емульсії стабілізують введенням ПАР, що утворюють ліпосомальні структури.

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, що не змінюють властивості лікарських речовин і відповідають вимогам ДФУ чи технічної документації на них.

### *Методи стерилізації*

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 на пізніше 3 год. від початку виготовлення під контролем спеціально призначеної особи. Стерилізацію розчинів глюкози слід здійснювати одразу ж після їх виготовлення. Повторна стерилізація ін'єкційних розчинів не допускається. Реєстрацію параметрів стерилізації проводять у відповідному журналі.

Правила GMP передбачають використання таких методів стерилізації, як термічна (вологий жар, сухий жар), стерилізація опроміненням, стерилізація оксидом етилену та стерилізуюча фільтрація.

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 (рис. 4.6) 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.



Рис. 4.6. Основні параметри повітряної стерилізації

Стерилізацію насиченою водяною парою під тиском (рис. 4.7) 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.



Рис. 4.7. Основні параметри стерилізації водяною парою під тиском

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.

Розчини термолабільних лікарських речовин – барбамілу, адреналіну гідрохлориду, еуфіліну, аміназину, антибіотики, ферменти, гормони та ін. – не можуть бути піддані термічній стерилізації. При виробництві таких ЛП важливим є дотримання всіх умов асептики. Сировина, розчинники, матеріали, первинна тара мають бути простерилізовані або їх мікробіологічна контамінація повинна бути мінімальною. Нестійкі сполуки, наприклад, еуфілін, вимагають особливих заходів підчас приготування.

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.

*Лікарські засоби з антибіотиками як особливий випадок стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів.*

Серед усіх стерильних та асептично виготовлених лікарських засобів окремої уваги заслуговують лікарські засоби, що містять у своєму складі антибіотики.

*Антибіотики* – низькомолекулярні хіміотерапевтичні речовини, що продукуються мікроорганізмами або отримані з природних джерел, а також їх синтетичні аналоги або похідні, що мають властивості пригнічувати в організмі хворого збудників захворювання або затримувати розвиток злоякісних новоутворень.

Особливості технології лікарських засобів з антибіотиками зумовлені їх фізико-хімічними властивостями, а саме нестабільністю при зберіганні, особливо у водних розчинах, розкладання під впливом дії кислот, взаємодія з багатьма допоміжними речовинами, погана розчинність у воді, термолабільність. Тому до технології лікарських засобів з антибіотиками висуваються особливі вимоги.

Основною вимогою до лікарських форм з антибіотиками є незмінність хімічного складу, фізичного стану та фармакологічної дії антибіотиків.

Загальні правила до виготовлення лікарських засобів з антибіотиками згідно настанови «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек»:

Виготовлення ЛЗ з антибіотиками проводиться в асептичних умовах.

Антибактеріальна активність антибіотиків виражається в одиницях дії (ОД), які відповідають певним ваговим частинам кристалічного препарату, що визначається методом біологічної стандартизації.

Порошки з антибіотиками виготовляють за загальними правилами технології складних порошків. ЛР, що входять до складу порошків, за винятком антибіотиків, попередньо стерилізують і охолоджують.

Розчини з антибіотиками виготовляють за загальними правилами технології парентеральних розчинів і очних крапель. У більшості випадків в

аптеках виготовляють лише стерильний розчинник, а розчинення виконують безпосередньо перед застосуванням. Також особливістю приготування розчинів з антибіотиками є необхідність звертати увагу на ретельний добір фільтрів, тому що фільтрування розчинів з антибіотиками супроводжується сильним адсорбційним ефектом.

Як розчинники використовують воду для ін'єкцій стерильну чи ізотонічний розчин натрію хлориду, етанол, гліцерин, рослинні олії. Слід звертати увагу на рН розчинників.

Мазі з антибіотиками виготовляють на стерильній основі — сплаві 40 частин ланоліну безводного і 60 частин вазеліну «Для очних мазей». Мазі з антибіотиками виготовляють за загальними правилами технології дерматологічних мазей. Мазі з солями бензилпеніциліну виготовляють суспензійного типу, тому що у водному розчині антибіотик швидко інактивується.

Супозиторії з антибіотиками виготовляють методом викачування чи пресування за загальними правилами технології супозиторіїв. Особливістю виготовлення супозиторіїв з пеніциліном є розтирання антибіотика з молочним цукром. Іноді для прискорення дії пеніциліну його розчиняють у розчині натрію цитрату (1:1000) та змішують з супозиторною основою.

Технологічний процес ЛЗ з антибіотиками відповідає такому для відповідних лікарських форм.

### **Рекомендована література**

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

1. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. - Режим доступу: <https://bit.ly/39O1GHv>
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. фармацев. навч. закл. / О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. – Харків : Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

### ***Додаткова:***

1. Shearer G. L. Taking a Closer Look at Parenteral Contaminants. Visual inspection of parenteral vials is the first step in a root cause investigation / G. L. Shearer // Pharmaceutical Technology. – 2016. – Vol. 40, Is. 10. – P. 34-38
2. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): Методичні рекомендації / Т. Г. Ярних, О. І. Тихонов, І. С. Гриценко, Н. В. Хохленкова та ін.; Під ред. О. І. Тихонова і Т. Г. Ярних. – Х., 2015. – 370 с.

