

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМХІМІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для семінарських занять молодших спеціалістів
на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації
за спеціальністю «Фармація»
частина I

Запоріжжя
2017

**УДК 615.4(075.8)
С 51**

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
(протокол № 2 від «30» листопада 2017 р.)
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

Автори:

Смойловська Г. П., Малюгіна О. О.

Рецензенти:

Каплаушенко Андрій Григорович - доктор фармацевтичних наук, доцент завідувач кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету.

Бушуєва Інна Володимирівна - професор кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і управління та економіки фармації Запорізького державного медичного університету доктор фармацевтичних наук, професор.

Фармацевтична технологія : навчальний посібник для
С51 семінарських занять молодших спеціалістів на передатестаційних
циклах підвищення кваліфікації за спеціальністю «Фармація». Ч. 1 / Г.
П. Смойловська, О.О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2017. – 88 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**: І частина до семінарських занять молодших спеціалістів зі спеціальності «Фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки молодших спеціалістів на передатестаційних циклах зі спеціальності «Фармація» галузі знань 1202 «Фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочим навчальним планом та робочою програмою «Фармацевтична технологія». У посібнику надана інформація про розвиток фармацевтичної галузі з позиції біофармації. Важливим є надання знань про біофармацевтичні аспекти виготовлення окремих лікарських форм при виготовленні лікарських засобів.

УДК 615.4(075.8)

Розглянуто та затверджено:

на методичному засіданні кафедри фармакогнозії, фармхімії і технології ліків
(протокол № 27 від 24.05.2017 р.);

ЦМК з фармацевтичних дисциплін

(протокол № _____ від «__» _____ 2017 р.)

©Запорізький державний медичний університет, 2017

ЗМІСТ

Вступ	4
Перелік скорочень	5
Тема 1. Біофармація - теоретична основа виробництва і раціонального застосування лікарських препаратів	6
Тема 2. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики (GPP)	27
Тема 3. Взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві), зберіганні та застосуванні. Можливі несумісності	46
Тема 4. Вікові ліки. Біофармацевтичні аспекти.	65

ВСТУП

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» для семінарських занять молодших спеціалістів на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації за спеціальністю «Фармація» І частина розроблено згідно з планом та програмою підготовки молодших спеціалістів на передатестаційних циклах зі спеціальності «Фармація» галузі знань 1202 «Фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочим навчальним планом та робочою програмою «Фармацевтична технологія».

Навчальний посібник розроблений з урахуванням вимог другого видання ДФУ до виготовлення екстемпоральних лікарських засобів в аптеках; Настанов СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек», СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки».

Основною же задачею сучасній технології ліків є максимальне підвищення терапевтичної ефективності лікарських речовин і зниження до мінімуму їх можливої побічної дії на організм. Для цього фармацевти повинні вміти розробляти такі технологічні прийоми, які б сприяли виготовленню ефективних ліків.

Для кожного заняття визначені тема та мета заняття, контрольні питання, інформаційний матеріал, в якому стисло висвітлено вивчаємі питання, завдання для семінарського заняття з прикладом його вирішення. Також надан перелік основних літературних джерел, які рекомендуються для використання при підготовці до теми заняття. Більш повному освоєнню курсу сприяє проробка тестових завдань, щоскладені на основі інформаційного матеріалу та дозволяють здійснювати контроль рівня засвоєних знань.

GMP,	– Належна виробнича практика
НАП	
GPP	– Належна аптечна практика
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт
БАД	біологічно активна речовина
БД	біодоступність
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ВМС	– високомолекулярні сполуки
ДФУ	– Державна Фармакопея України
ДР	– діюча речовина
ЛЗ	– лікарський засіб
ЛП	– лікарський препарат
ЛР	– лікарська речовина
ЛФ	– лікарська форма
МОЗ	– Міністерство охорони здоров'я;
МФФ	– Міжнародна фармацевтична федерація
ПАР	– поверхнево-активна речовина
ФС	– Фармакопейна стаття
ФО	– фармацевтична опіка
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт

Тема 1. Біофармація - теоретична основа виробництва і раціонального застосування лікарських препаратів.

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Мета заняття: фармацевт повинен знати визначення біофармації та основних фармацевтичних факторів, які впливають на біологічну дію ЛР, види допоміжних речовин, їх вплив на біологічну доступність. Вміти вибирати допоміжні речовини для приготування ЛФ з метою виявлення максимального терапевтичного ефекту, вибирати оптимальну технологію виготовлення ЛЗ.

Контрольні питання

1. Визначення поняття біофармації.
2. Основні фармацевтичні фактори, що впливають на біологічну дію лікарських речовин.
3. Допоміжні речовини, вплив їх на біологічну доступність лікарських речовин.
4. Біофармацевтичні аспекти мазей.
5. Вплив технології приготування рідких лікарських форм на біодоступність.

Інформаційний матеріал

Визначення поняття біофармації

Біофармація - це наука, що вивчає залежність терапевтичної дії лікарських препаратів на організм від різних факторів (фармацевтичних, біологічних та ін.).

Перше поняття біофармація з'явилося після встановлення фактів терапевтичної нееквівалентності лікарських препаратів, коли лікарські препарати одного складу, але виготовлені різними фармацевтичними підприємствами, мали різну терапевтичну ефективність. Це обумовлювалося рядом причин: подрібненістю лікарських речовин, підбором допоміжних речовин і розходженням у технологічних процесах.

Оскільки терапевтична ефективність лікарських препаратів визначається процесами їх всмоктування, розподілу й виведення з макроорганізму, біофармація приділяє особливу увагу вивченню даних процесів і впливу на них фізико-хімічних властивостей лікарських речовин. Тому всі досліджувані лікарські форми зараз розглядаються в біофармацевтичних аспектах (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Основні напрями сучасних біофармацевтичних досліджень

Біофармацевтичні дослідження включають також вивчення впливу віку, біологічних ритмів, взаємодії речовин, що вживаються одночасно, на процеси всмоктування і метаболізму лікарських речовин.

При проведенні досліджень потрібно попередньо провести визначення впливу різних фармацевтичних факторів на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарської речовини при включенні її у лікарську форму, в також на стабільність лікарського препарату (рис. 1.2).

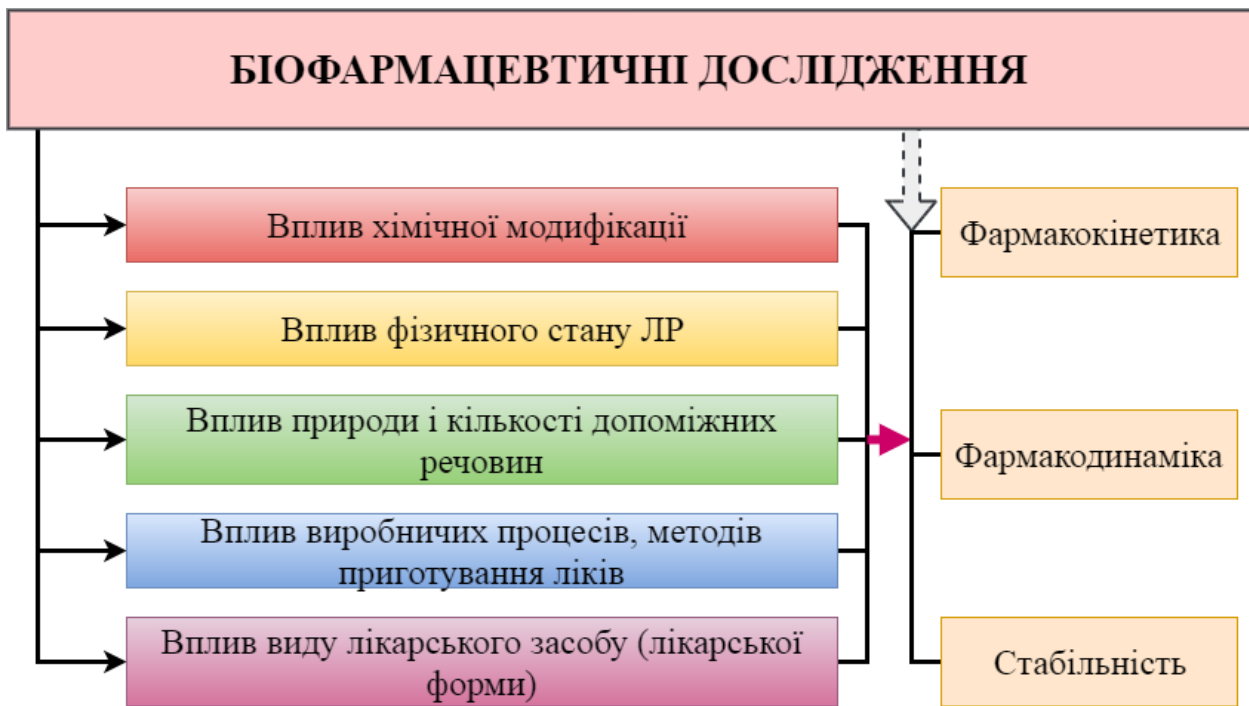


Рис. 1.2. Шляхи проведення біофармацевтичних досліджень

Також доведено залежність не лише терапевтичної ефективності лікарської субстанції від різних фармацевтичних факторів, але і розвиток побічних реакцій організму.

Основною же задачею біофармації в сучасній технології ліків є максимальне підвищення терапевтичної ефективності лікарських речовин і зниження до мінімуму їх можливої побічної дії на організм.

Основні фармацевтичні фактори, що впливають на біологічну дію лікарських речовин.

Фармацевтичні фактори, що впливають на біологічну дію лікарських препаратів, на даний час, розділяють на 5 основних груп (рис. 1.3).

Хімічна модифікація лікарської речовини обов'язково враховується при розробці нових лікарських препаратів. Під терміном проста хімічна модифікація лікарських засобів розуміють, коли одна і та ж речовина може бути використана як лікарський засіб у різних хімічних сполуках (сіль, основа, кислота, ефір, комплексна сполука й ін.), у яких цілком зберігається відповідальна за

фармакологічний ефект частина молекули речовини. Наприклад: новокаїн - основа і сіль новокаїну гідрохлориду; кофеїн - основа і кофеїну-бензоат натрію – сіль. Проста хімічна модифікація частіше має місце в заводському виробництві.

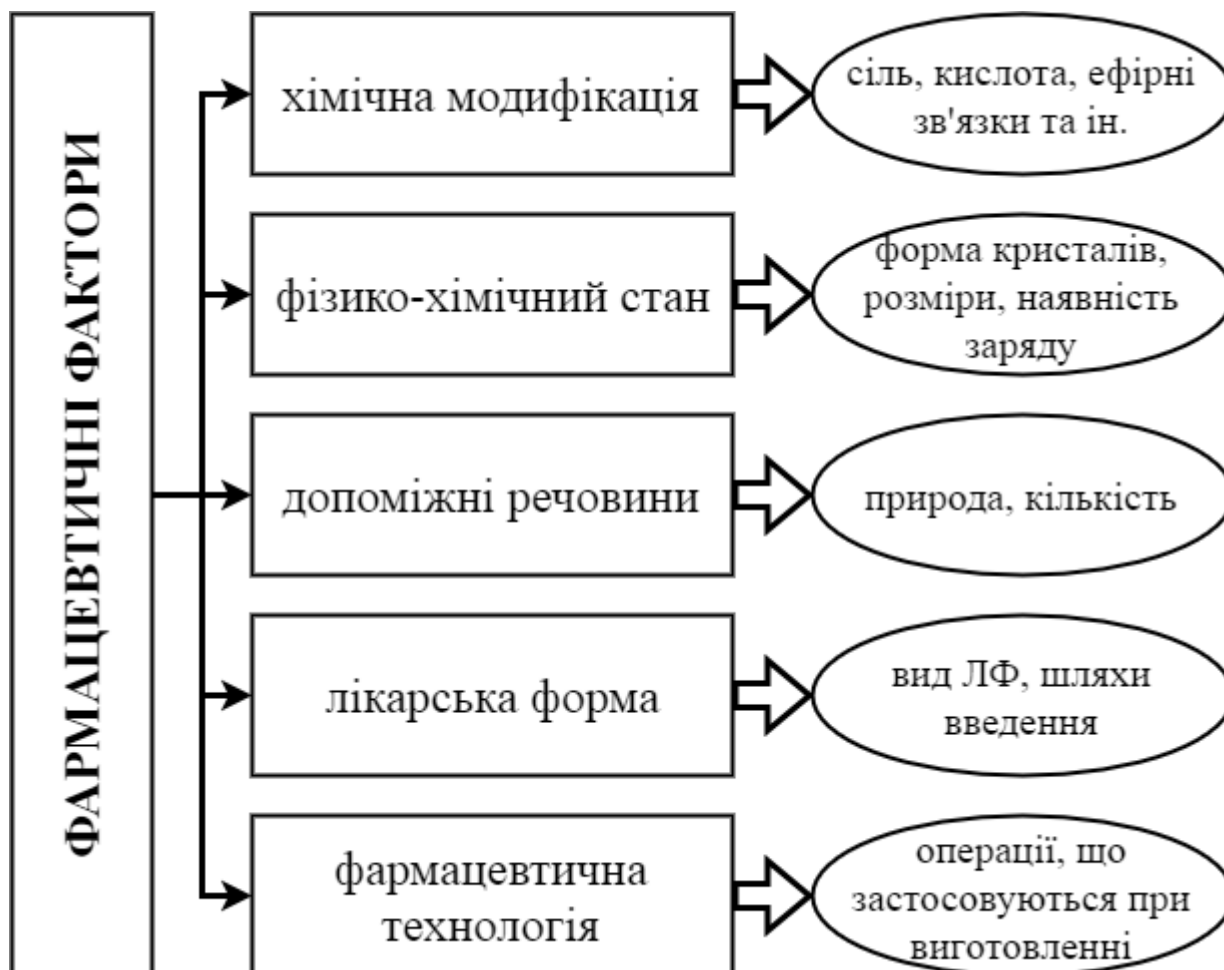


Рис. 1.3. Класифікація фармацевтичних факторів

Проста хімічна модифікація впливає на фармакокінетику лікарських речовин, її вивчення дозволяє підвищити ефективність лікарського втручання, зменшити витрату лікарських препаратів, підвищити стабільність лікарських речовин.

Фізико-хімічний стан лікарської речовини має значний вплив на його біологічну активність. Відома здатність хімічних сполук мати різну структуру, що характеризується у кожному конкретному випадку специфічною сукупністю властивостей (рис. 1.4).

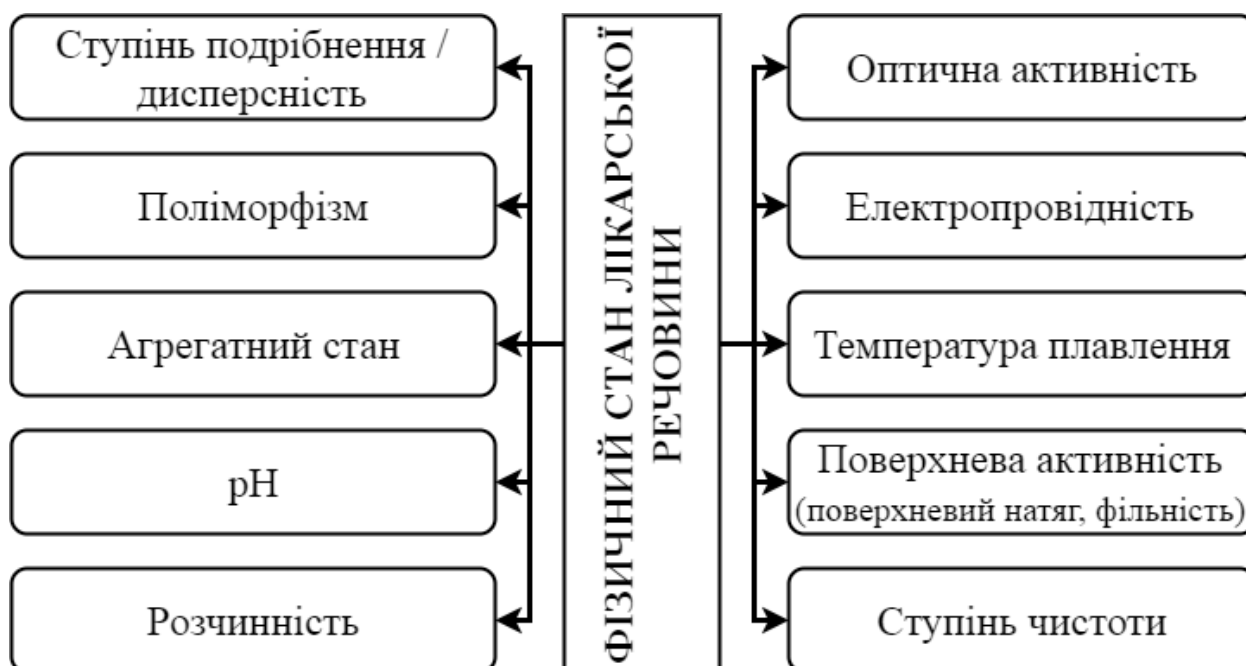


Рис.1.4. Фізичний стан лікарської речовини

Геометрична форма і склад кристалів залежать від характеру розчинника, швидкості кристалізації, температури процесу, домішок, ін. чинників. 30-60% сульфаніламідів поліморфні, 1/3 всіх органічних сполук мають щонайменше дві кристалічні форми. Доведена залежність структури речовин і її біологічна доступність.

За ступеню дисперсності лікарські дисперсні системи класифікуються на гомогенні та гетерогенні. Подрібнення лікарських речовин одна з найважливіших технологічних операцій, виконана фармацевтом при приготуванні різних лікарських форм. Дисперсність лікарської речовини впливає на сипкість порошкоподібних матеріалів, насипну масу, однорідність змішування, точність дозування.

Вплив величини часток на терапевтичну активність доведено для сульфаніламідних, стероїдних препаратів, похідних фурану, саліцилової кислоти, антибіотиків, спазмолітиків, сечогінних, протитуберкульозних, антидіабетичних і кардіотонічних засобів.

Проте, вибір ступеня подрібнення лікарської речовини має бути науково обґрунтований. Не можна вважати за правильне прагнення до отримання в кожному випадку мікронізованого порошку. У ряді

випадків різке зменшення розмірів часток лікарської речовини може викликати її інактивацію, швидке виведення його з організму або підвищення небажаної (токсичної) дії на організм, а також зниження стабільності препарату.

Поліморфізм - це властивість хімічної речовини утворювати в різних умовах кристали, що відрізняються один від другого класом симетрії, формою, фізичними, а іноді і хімічними властивостями.

Утворення різних поліморфних модифікацій спостерігається при заміні розчинників; при введенні різних допоміжних речовин; при сушінні, очищенні, виготовленні та зберіганні лікарських препаратів.

Явище поліморфізму серед лікарських речовин особливо поширене серед саліцилатів, барбітуратів, сульфаніламідів, гормональних засобів. Для більшості модифікацій не існує спеціальних назв і їх позначають буквами а, в або цифрами I, II, III.

Поліморфні модифікації однієї речовини характеризуються різними константами стабільності, температурою фазового переходу, розчинністю. При цьому особливе значення має саме розчинність різних поліморфних модифікацій, тому що від неї залежить всмоктування лікарських речовин.

На терапевтичну активність лікарських речовин істотний вплив чинять також їх оптичні властивості. Серед оптичних ізомерів немає хімічної відмінності, але кожен з них обертає площину поляризаційного променя в певному напрямі та вони терапевтично не еквівалентні.

Безводні лікарські речовини та кристалогідрати мають різну розчинність, що призводить до зміни їх фармакологічної дії. Наприклад, швидше розчиняються безводні форми кофеїну, ампіциліну, теофіліну, в порівнянні з їх кристалогідратами, а отже і швидше всмоктуються.

Допоміжні речовини, вплив їх на біологічну доступність лікарських речовин.

Створення лікарської форми практично у всіх випадках вимагає застосування допоміжних речовин. Допоміжні речовини не є

індиферентними і у всіх випадках вони впливають на вивільнення лікарської речовини. Вони мають певні фізико-хімічні властивості, можуть вступати в взаємодії як із біологічно активними речовинами, так і з такими елементами зовнішнього середовища як вміст шлунково-кишкового тракту, лімфа, міжтканинна рідина та інші.

Найчастіше як допоміжну речовину в твердих лікарських формах використовують молочний цукор. Однак при його присутності, наприклад, зростає всмоктування тестостерону, знижується активність ізоніазиду. Тому, у кожному окремому випадку вибір допоміжної речовини повинен бути індивідуальним стосовно конкретної лікарської речовини. Так, наприклад, мазі з антибіотиками (зокрема, з пеніциліном), виготовлені на вазеліні, через погану резорбцію малоефективні. У даному випадку необхідна основа, яка включає 6 ч. вазеліну і 4 ч. ланоліну, яку використовують зараз для виготовлення багатьох мазей з антибіотиками.

Кислота борна не виявляє бактеріостатичної дії при виготовленні мазі на жирових основах, але ефективна у мазях на гідрофільних основах, які містять велику кількість води. Йод, навпаки, малоактивний в мазях на гідрофільних основах. Таким чином, введення речовин у різні типи емульсійних основ дає можливість одержати мазі, що володіють різним ступенем всмоктуваності.

На швидкість дифузії лікарських речовин з мазевих основ впливають також структурно-механічні властивості основ. Наприклад, введення аеросилу в кількості 5-8 % у вуглеводневі основи призводить до підвищення в'язкості, у результаті чого вивільнення кислоти саліцилової зменшується. Це підтверджує необхідність індивідуального підходу у виборі допоміжних речовин.

Диметилсульфоксид здатний легко проникати крізь неушкоджену шкіру, транспортувати, депонувати і пролонгувати при цьому надходження лікарських речовин в організм. Так, додавання ДМСО в очні краплі прискорює проникнення антибіотиків у тканини ока, використання ж МЦ дозволяє утримувати лікарські речовини в тканинах тривалий час, тим самим пролонгуючи дію, що важливо при лікуванні багатьох хронічних захворювань органів зору.

Допоміжні і лікарські речовини можуть взаємодіяти одна з одною. Незалежно від природи зв'язку у переважній більшості випадків кінцевим результатом у системі лікарська речовина - допоміжна речовина є реакції комплексоутворення і адсорбції.

Велика кількість ЛР, що мають молекули складної конфігурації, легко вступають у реакції комплексоутворення. Комплекси, що утворюються, можуть бути дуже міцними і послаблювати основні фармакологічні властивості лікарської речовини. Інтенсивність технологічних процесів, що мають місце при виробництві лікарських препаратів, може істотно впливати на реакцію комплексоутворення, прискорюючи або направляючи її у відповідний бік. Особливо відповідальними в цьому відношенні є стадії розчинення, фільтрування, перекристалізації, плавлення, змішування та ін., при яких відбувається зміна агрегатного стану лікарських і допоміжних речовин, інтенсивності та росту числа контактів між ними.

До допоміжних речовин, здатних утворювати комплекси з лікарськими речовинами, відносяться неіоногенні ПАР, крохмаль, поліетиленоксиди, желатин та ін.

Вибір допоміжних речовин вимагає ретельного дослідження для забезпечення як стабільності препарату, так і до досягнення максимального терапевтичного ефекту.

Біофармацевтичні аспекти мазей

Створення нових ліків у формі мазей, вдосконалення їх виробництва неможливо без біофармацевтичних досліджень і врахування факторів, які впливають на ступінь вивільнення речовин, швидкість, повноту всмоктування та призначення мазі. Головним у вирішенні цього питання є принципи біофармації на підґрунті добору оптимального складу лікарської форми і використання раціональних технологічних процесів.

На фармакокінетичну активність мазей істотний вплив має фізико-хімічний стан лікарських речовин. Фармакокінетична активність лікарських речовин значною мірою залежить від ступеня їх дисперсності. Так, кортикостероїди та сульфаніламідні швидше

вивільняються з мазей і всмоктуються через шкіру, будучи подрібненими до мікроіонізованого стану. З підвищенням дисперсності частинок збільшується здатність речовини дифундувати з носія, що призводить до збільшення його концентрація на кордоні мазь - шкірний покрив. Великий вплив на ступінь вивільнення лікарських речовин з мазей чинять їх спорідненість до води або олії (фільність) і природа носія.

Мазева основа має чималий вплив на стан, властивості, відповідну реакцію і перебіг патологічного процесу на ділянці шкіри або слизової, на яку вона нанесена. У той же час основа вступає в складну взаємодію з введеною до її складу лікарською речовиною, підвищуючи або знижуючи її стабільність, сприяючи або перешкоджаючи його вивільненню та всмоктуванню, що, в свою чергу, посилює або послаблює його фармакологічну дію та впливає на прояв побічних ефектів лікарської речовини. Тобто, мазева основа є найважливішим проміжним компонентом системи: лікарська речовина - організм.

Некваліфіковано підібрана основа замість допомоги хворому може завдати великої шкоди, тому що недостатньо ефективно вивільняється лікарська речовина та не забезпечує відповідний терапевтичний рівень. У той же час, застосування ефективних стабільних абсорбційних основ з метою надання резорбтивної дії не завжди доречно, бо може привести до розвитку побічних реакцій. Оптимальне поєднання носія і лікарської субстанції з урахуванням призначення мазі (місцевої або системної дії) може при використанні мінімальних доз діючої речовини забезпечити стійкий і необхідний ефект при мінімальній побічній дії.

Встановлено, що речовини, погано розчинні і нерозчинні у воді (норсульфазол, левоміцетин, тетрациклін, анестезин), гірше вивільняються з гідрофобних мазевих основ порівняно з гідрофільними. Ступінь вивільнення речовин зростає зі збільшенням гідрофільності основи.

За ознакою вивільнення і всмоктування лікарських речовин мазеві основи можна розташувати в такому порядку: розчини і гелі

гідрофільних ВМС - емульсійні основи типу о / в - емульсійні основи типу в / о - абсорбційні основи - гідрофобні основи.

Разом з тим слід зазначити, що абсорбція лікарських речовин не завжди корелює з їх дифузії з мазей. Мазі, що містять вітаміни А, С, сульфаніламід, левоміцетин та інші антибіотики, проявляють більшу дію при виготовленні їх з основ що є гелями поліетиленоксиду. Саліцилова кислота краще всмоктується з мазей на емульсійних основах типу о / в. Малоефективні мазі йоду, окису цинку на гідрофільних основах у порівнянні з мазями на жировій основі.

Всмоктування лікарських речовин з мазей, як правило, значно зростає при наявності в їх складі «активаторів» всмоктування (етилловий, цетиловий спирти, цетилпальмітат, цетілмерістат, диметилсульфоксид, диметилформамід, терпентинова олія, ПАР). Вони можуть підвищити проникнення лікарських речовин через шкіру, розчиняючи ліпідні компоненти шкірного покриву або збільшуючи термодинамічну активність лікарських субстанцій у роговому шарі. При введенні ліків через шкіру, її роговий шар діє як ліпофільний бар'єр, який істотно обмежує швидкість проникнення лікарських речовин. Швидкість їх дифузії може бути збільшена шляхом зміни структури захисного шару (епідермісу) шкіри за рахунок розчинення ліпідів або підвищення розчинності лікарських речовин, що поліпшує їх здатність дифундувати через шкіру. На всмоктування лікарських речовин з мазей через шкіру також впливає рН. Тобто, фармакокінетична активність лікарських речовин у мазі залежить від природи, властивостей і кількісних співвідношень компонентів маzewої основи та інших факторів.

Також ефективність мазей часто пов'язана з технологією її приготування (введення в основу, порядку змішування компонентів та інше). Саліцилова кислота краще вивільнюється з мазі при змішуванні її з часткою готової основи, а не з будь-яким з компонентів. Крім того, швидкість вивільнення саліцилової кислоти з мазі вище в разі змішування її з основою при кімнатній температурі, ніж при температурі плавлення основи. Вивільнення саліцилової кислоти збільшується, коли її розчиняють в основі, а не вводять в

основу суспензійним способом. Тому виготовлення ефективної мазі можна тільки після комплексу біофармацевтичних досліджень.

На даний час розроблено багато різних методів по визначенню вивільнення лікарських речовин мазевими основами. Їх можна розділити на модельні досліди *in vitro* (основані на фізико-хімічних і мікробіологічних дослідженнях) та біологічні методи *in vivo* (на живих організмах або ізольованих органах).

Фізико-хімічні і мікробіологічні методи. До цієї групи методів відносять метод агарових пластинок, коли невелику кількість випробуваної мазі наносять на агаровий гель, який містить реактив, що утворює забарвлені сполуки з лікарською речовиною. По мірі дифузії лікарської речовини з мазі забарвлена зона гелю збільшується. Лінійними розмірами цієї зони і може бути виміряна ступінь дифузії речовини з мазі.

Якщо діючі речовини мазі виявляють антисептичні або бактерицидні властивості, застосовують мікробіологічний тест. Певна кількість мазі наносять на агаровий гель, що містить стандартну культуру мікроорганізму, та спостерігають. Мікроорганізми на живильному середовищі не ростуть там, де на них впливає лікарська речовина, що дифундує з мазі. Таким чином, навколо зразка утворюється зона, яка відсутня при застосуванні невідповідної маzewої основи.

Найбільш часто використовуються методи прямої дифузії, коли мацева основа знаходиться в безпосередньому контакті з середовищем (розчином, гелем), до якої має дифундувати лікарська речовина (рис. 1.5).

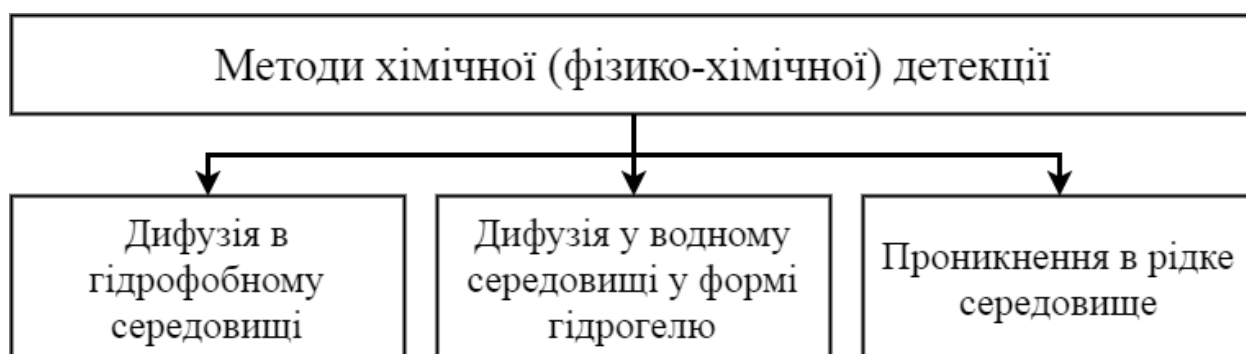


Рис. 1.5. Методи хімічної (фізико-хімічної) детекції

При застосуванні хроматографічного методу застосовують фільтрувальний папір, зволожений розчином індикатора. Мазь розміщують у центрі фільтрувального паперу в невеликому циліндрі, відкритому з обох боків. Швидкість дифузії визначається шляхом вимірювання відстані від зовнішнього краю мазі до зовнішнього краю забарвленої зони на фільтрувальному папері.

Також застосовують тест для визначення вивільнення лікарських речовин з мазей методом дифузії через мембрану, коли мазь відділяється від дифузійного середовища напівпроникною мембраною (наприклад, целофановою).

При дифузії у гідрофобному середовищі, зразок мазі наноситься на площу, позначену на фільтрувальному папері, який кладеться на розчин, що представляє рецепторну фазу. Ступінь дифузії речовини визначається кількісно у рецепторній фазі.

Дифузія у водному середовищі. Техніка дифузії в середовищі у формі гідрогелю аналогічна техніці дослідів з мікробіологічної індикацією на полотнах живильного середовища. Зразок мазі повинен мати дуже тісний контакт з гелем, оскільки фазова реакція повинна бути виразною, а межа забарвленої зони - чіткою.

Недоліком цих методів є суттєва величина експериментальної похибки при вимірі діаметру забарвленої зони.

Вплив технології приготування рідких лікарських форм на біодоступність.

Розчини, з біофармацевтичної точки зору, найбільш фізіологічно ефективні в порівнянні з іншими лікарськими формами. Лікарські речовини, що приймаються у вигляді розчинів, мають добру біологічну доступність, тобто швидше всмоктуються і швидше здійснюють лікувальну дію. Запорукою високої ефективності лікарської речовини є введення його в лікарську форму в розчиненому стані. Тому головна умова якості приготування рідких лікарських форм - це параметри розчинності лікарських речовин. Крім розчинності речовин, в розчинах на адсорбцію впливають також склад розчинника, його рН, в'язкість, поверхневий натяг.

Найчастіше в розчинах в якості розчинника використовують воду або воду з додаванням спирту етилового, пропіленгліколю, гліцерину, які покращують розчинність багатьох лікарських речовин. Для підвищення розчинності використовують комплексоутворювачі, солубілізатори, співрозчинники (сечовину, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, диметилсульфоксид та ін.). Усі ці сполуки безпосередньо впливають на біодоступність лікарських речовин. Потрібно враховувати, що покращуючи розчинність, ці речовини як покращити біодоступність, так і погіршити, у випадку, коли допоміжні речовини утворюють комплекси з ЛР.

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

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



Рис. 1.6. Розробка складу та технологічних прийомів при виготовленні рідких лікарських форм

Розробка складу та технологічних прийомів при виготовленні рідких лікарських форм проводиться за структурою, що наведена на рис. 1.6:

У рідких гетерогенних дисперсних системах адсорбція лікарських речовин відбувається частіш за все у верхній частині тонкого кишечника. Рідкий стан таких препаратів сприяє їх швидкому проникненню на місце абсорбції, впливає на підвищення секреції ШКТ і збуджує перистальтику. Швидкому переходу зі шлунку в кишечник перешкоджають високий вміст ліпідів в емульсіях і підвищена в'язкість емульсійних, а також суспензійних систем. Допоміжні речовини, що містяться в цих лікарських формах, вступають у взаємодію з кишковою мембраною і, як правило, покращують її проникність.

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

У емульсіях в'язкість олійного середовища підвищується при використанні більш в'язкої олії або при розчиненні в ній вищих жирних спиртів і кислот, емульгатора Т-2, моногліцеридів, при збільшенні молекулярної маси олійного середовища.

В'язкість водного середовища підвищується при включенні до складу емульсій олія/вода гелеутворюючих допоміжних речовин: похідних целюлози й альгінової кислоти, полісахаридів.

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

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

дифузію до місця абсорбції. Це явище виникає тоді, коли концентрація ПАР перевищує критичну концентрацію міцелоутворення. Абсорбція уповільнюється, оскільки міцели утворюють скупчення ефективної речовини, з якої при стаціонарних умовах речовина вивільняється кінетикою псевдонульового порядку.

Для поліпшення ступеня дисперсності в рідкі гетерогенні системи додають етанол, сорбітол, гліцерин, пропіленгліколь, димексид. Ці речовини прискорюють і збільшують абсорбцію за рахунок розчинення частини суспендованої речовини, а також завдяки своїй великій ліпофільності полегшують перехід лікарських речовин через мембрану. Величина поверхні частинок суспендованої лікарської речовини часто є вирішальним чинником для розчинення та абсорбції. Шляхом подрібнення частинок розчинність лікарської речовини збільшується незначно, а швидкість розчинення зростає суттєво. Прискорення розчинення сприяє більш швидкій абсорбції.

Для забезпечення високої БД вирішальною є їх ефективна поверхня, яка залежить від взаємодії між розміром частинок і поверхневим натягом дисперсійного середовища.

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

Розробка питань стабілізації фармацевтичних суспензій пов'язана насамперед із вивченням адсорбційних процесів різними методами, які дозволяють отримати ряд параметрів, що характеризують величину поверхні ЛР, питому поверхню, наявність і величину пор.

Особливу важливість ці питання набувають при приготуванні суспензій з гідрофобними лікарськими речовинами, для яких характерна велика гідрофілізація поверхні. Вона здійснюється за допомогою ПАР, що різко знижують абсолютну величину змочування. Підбір ВМС і ПАР вважається першим етапом у стабілізації суспензій. Другим етапом є скринінг ресуспендуємості й стійкості при використанні та зберіганні.

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1.

До аптеки надійшов рецепт:

Rp.: Euphyllini 0,2

Olei Cacao q.s. ut fiat suppositorium

Da tales doses № 10

Signa. По 1 супозиторію 2 рази на день.

Фармацевт при приготуванні супозиторіїв методом викачування, для чого розплавив масло какао, додав еуфілін, охолодив супозиторну масу до необхідної консистенції і виготовив супозиторії. Вкажіть технологічні помилки фармацевта і відзначте які фармацевтичні фактори впливають на активність супозиторіїв в даному випадку. Обґрунтуйте технологію приготування та наведіть відповідні розрахунки.

Зразок вирішення завдання.

Фармацевт допустив наступні помилки в технології приготування: масло какао розплавляти при виготовленні даних супозиторіїв не потрібно. На активність лікарської форми впливають такі фармацевтичні фактори: вірний вибір основи та вибір технологічних прийомів при виготовленні лікарської форми.

Характеристика лікарської форми. М'яка лікарська форма для ректального застосування – супозиторії, до складу яких входить сильнодіюча речовина еуфілін, що легко розчиняється у воді.

Технологія та її обґрунтування.

Перед виготовленням, необхідно розрахувати кількість основи та лікарської речовини, перевірити дозу еуфіліну.

ВРД = 0,5 г ВДД = 1,5 г.

Доза у даному пропису не завищена.

Кількість еуфіліну $0,2 \times 10 = 2,0$ г.

Так як у рецепті не вказана маса ректальної супозиторії, то їх виготовляють масою 3,0 г.

Загальна маса масла какао: $10 \times 3,0 - 2,0 = 28,0$ г.

Супозиторії готують в асептичних умовах, згідно наказу № 812 від 17.10.2012 р. Відважують 2,0 г еуфіліну, переносять у ступку та ретельно розтирають в сухому стані (кількість більше 5%), додають 20 крапель води очищеної та розтирають до розчинення. Основу подрібнюють та частинами додають у ступку, ретельно перемішуючи до отримання однорідної супозиторної маси, що відстає від стінок ступки та збирається на голівці пестика. Зважують, з маси формують стержень, який ділять на 10 рівних частин та викачують свічки. Для проведення контролю доз свічки зважують, відхилення в масі не повинні перевищувати $\pm 5\%$. Упаковують у воцані капсули. Оформляють етикеткою «Зовнішнє». На етикетці повинні бути попереджувальні написи «Зберігати в прохолодному і захищеному від світла місці», «Берегти від дітей». Оформлюють паспорт письмового контролю.

ППК

Дата

№ рецепта

Взято: Euphyllini 2,0

Aquae purificatae gtts XX

Olei Cacao 28,0

$M_{\text{заг}} = 30,0$

Виготовив - (підпис)

Перевірив - (підпис)

Завдання 2.

Лікар прописав хворому мазь саліцилову з вітаміном Е для лікування псоріазу. Для приготування мазі фармацевт використав вазелінову основу. Чи вірно підібрана мазева основа? Обґрунтуйте технологію приготування та наведіть відповідні розрахунки.

Завдання 3.

При виготовленні емульсії складу:

Rp.: Emulsi olei Ricini 100,0

Camphorae 0,6

Misce. Da. Signa. По 1 ст. л. 3 рази на день.

фармацевт застосував у якості стабілізатору 5,0 г желатози. Чи вірно підібрано вид стабілізатору та його кількість? Обґрунтуйте технологію приготування емульсії та наведіть відповідні розрахунки.

Тестовий контроль

1. Основна задача біофармації:

- A. встановлення механізму дії лікарської речовини на організм
- B. вивчення шляхів транспорту лікарської речовини в організмі
- C. підвищення терапевтичної ефективності лікарських речовин та зниження можливої побічної дії на організм
- D. визначення залежності якості лікарського препарату від особливостей його зберігання
- E. визначення якості лікарського препарату в залежності від вмісту діючих речовин

2. До основних напрямів біофармацевтичних досліджень відносять:

- A. вивчення якості АФІ
- B. вивчення терміну застосування лікарського засобу
- C. вивчення стабільності лікарських засобів
- D. вивчення біологічної доступності лікарських засобів
- E. температурний режим зберігання АФІ

3. Вкажіть який з перелічених факторів не впливає на терапевтичну ефективність препаратів:

- A. проста хімічна модифікація
- B. природа допоміжних речовин
- C. швидкість вивільнення лікарської речовини
- D. методика виготовлення лікарського препарату
- E. контроль якості на всіх етапах виготовлення препарату

4. Під терміном поліморфізм розуміють:

- A. властивість хімічної речовини утворювати в різних умовах кристалізації кристали, що відрізняються один від другого класом симетрії або формою, фізичними, а іноді і хімічними властивостями

В. здатність лікарської речовини до використання як лікарський засіб у різних хімічних сполуках, у яких зберігається відповідальна на фармакологічний ефект частина молекули

С. здатність речовини утворювати з іншими речовинами гомогенні системи

Д. міжмолекулярні взаємодії та структура поверхневого шару

Е. ступінь дисперсності речовини

5. При виробництві таблеток застосовують різні допоміжні речовини. Які з них відповідають за розпадання таблеток:

А. наповнювачі

В. розпушувачі

С. антифрикційні речовини

Д. коригувальні речовини

Е. стабілізатори

6. При застосуванні допоміжних речовин при виготовленні ліків відбувається взаємодія між АФІ та допоміжними речовинами, що пов'язують з наступним видом реакцій:

А. йонного обміну

В. ацетилювання

С. заміщення

Д. комплексоутворення

Е. утворення ковалентних зв'язків

7. Біофармацевтичні дослідження мазей спрямовані на вивчення біологічної дії мазей в залежності:

А. від терміну застосування лікарського препарату

В. від видів застосованого в процесі виготовлення технологічного обладнання

С. від фармацевтичних факторів

Д. від дії навколишнього середовища

Е. від впливу людського фактору

8. За яким параметром проводиться оцінка якості мазі з позиції біофармацевтичних досліджень:

А. оцінюються розчинність лікарської речовини

В. оцінюється температура плавлення основи

- C. оцінується ступень подрібнення лікарської речовини
- D. оцінується показник густини мажевої основи
- E. оцінується здатність основи вивільняти лікарські речовини

9. Який чинник є вирішальним для розчинення та абсорбції суспендованої лікарської речовини:

- A. величина поверхні частинок
- B. густина розчинника
- C. температурний режим виготовлення
- D. якість АФІ
- E. ступень кристалізації

10. Які допоміжні речовини підвищують в'язкість водного середовища при включенні до складу емульсій олія/вода:

- A. додавання іншої олії
- B. додавання спирту етилового
- C. додавання емульгатора Т-2
- D. додавання похідних целюлози
- E. додавання гідрофобних речовин

Відповіді слухачів на питання для самоконтролю:

1. Поняття про біофармацію.
2. Напрямки біофармацевтичних досліджень.
3. Вплив хімічної модифікації АФІ на її біологічну дію.
4. Фізико-хімічні стани лікарської речовини та їх вплив на біодоступність.
5. Класифікація допоміжних речовин.
6. Взаємовплив допоміжних та лікарських речовин.
7. Біофармацевтичні аспекти виготовлення м'яких лікарських форм.
8. Вплив технології приготування рідких лікарських форм на терапевтичну ефективність.

Перелік літературних джерел

1. Биофармация : учеб. для студентов фармац. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец [и др.]; под ред. А. И. Тихонова. - Х. : Золотые страницы, 2003. - 240 с.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. Т. 1. / ДП "Укр. наук. фармакоп. центр якості лікарських засобів". – 2-е вид. – Х. : ДП "Укр. наук. фармакоп. центр якості лікарських засобів", 2015. – 1128 с.
3. Практикум по биофармации : учеб. пособие / А. И. Тихонов, Е. Е. Богуцкая, Т. Г. Ярных, А. М. Котенко. - Х. : Золотые страницы, 2003. - 96 с.
4. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2012. – Ч. 1. - 694 с.
5. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В.І. Чуєшов, Є.В. Гладух, І.В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2013. – Ч. 2. - 638 с.
6. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев [та ін.]. ; за ред. І. М. Перцева. - 2-е вид., перероб. та доп. - Вінниця : Нова книга, 2007. - 728 с.

Тема 2. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики (GPP)

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Мета заняття: фармацевт повинен знати основні вимоги та елементи належної аптечної практики в Україні щодо раціонального застосування ліків. Сформувані у фармацевтів знання про нормативні та законодавчі акти, що прийняті в Україні для забезпечення належної аптечної практики, фармацевтичної опіки та регламентують діяльність провізора з забезпеченням ефективного та економічного самолікування.

Контрольні питання

1. Вимоги належної аптечної практики (GPP).
2. Основні елементи GPP.
3. Діяльність фармацевта, що пов'язана з раціональним забезпеченням населення лікарськими препаратами.
4. Роль фармацевта у впровадженні фармацевтичної опіки.
5. Напрямки діяльності фармацевта, що пов'язані з забезпеченням ефективного та економічного самолікування.

Інформаційний матеріал

Вимоги 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 відповідно Міжнародною фармацевтичною федерацією та ВООЗ.

Спільна Настанова, прийнята ВООЗ та МФФ, дає визначення GPP, як аптечної практики, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів, у наданні оптимальної допомоги, заснованої на принципах доказової медицини.

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

Вимоги, що відносяться до належної аптечної практики, представлені на рис. 2.1.

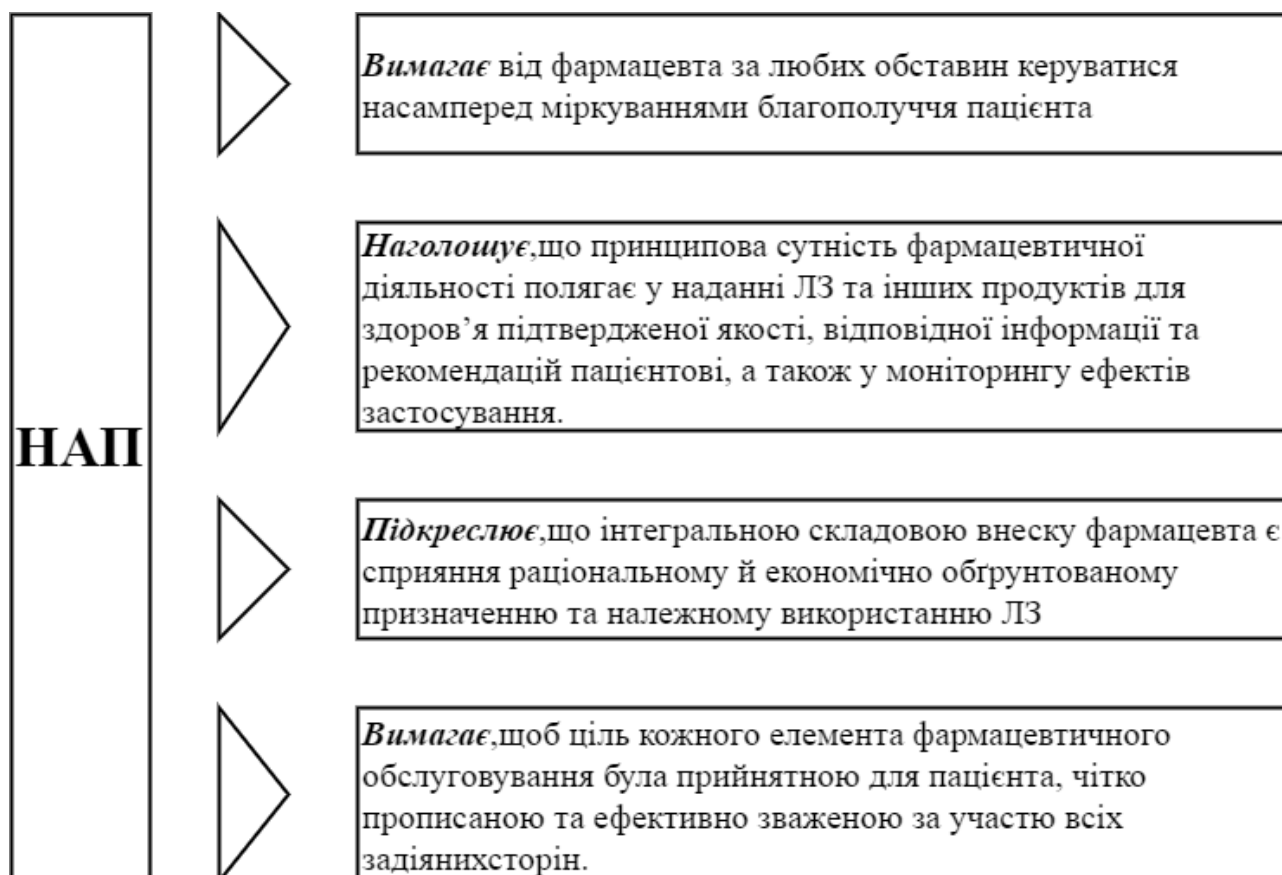


Рис. 2.1. Вимоги належної аптечної практики

Для фармацевтів головним підґрунтям діяльності повинен бути професіоналізм. Одним з умов прийняття НАП є залучення фармацевта у процес прийняття рішень щодо застосування лікарських засобів. Взаємодію з медичними працівниками, насамперед лікарями, слід розглядати як лікувальне партнерство, яке ґрунтується на взаємній довірі та впевненості один в одному стосовно всіх питань фармакотерапії. Для цього фармацевтові необхідна незалежна, всебічна, об'єктивна та свіжа інформація щодо методів лікування та ЛЗ, що застосовуються при захворюваннях.

Також фармацевт повинен володіти інформацією про основні медичні та фармацевтичні особливості кожного пацієнта. Отримання такої інформації суттєво полегшується у випадках, коли пацієнт обирає собі для користування одну певну аптеку або має на руках своє фармакотерапевтичне досьє.

НАП повинна створити таку систему медичного обслуговування, яка б уповноважувала фармацевта звітувати про побічні явища, помилки фармакотерапії, недоліки у якості препаратів або виявлення фальсифікованих продуктів. Ці звіти мають містити інформацію щодо використання ліків, отриману від пацієнта або медичного працівника, безпосередньо або через фармацевта.



Рис. 2.2. Види діяльності, з яких складається НАП

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

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

Основні елементи GPP

Основні елементи GPP пов'язані з виконанням фармацевтичними працівниками їх професійних обов'язків (рис. 2.3):



Рис. 2.3. Основні елементи GPP

Для кожного з основних елементів GPP розрізняють види діяльності, вимоги, устаткування, приміщення, кваліфікацію

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

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

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

У рамках концепції GPP наголошується більш інтенсивне співробітництво «лікар – хворий – фармацевт», що дозволяє оптимізувати використання препаратів і сприяти результатам лікування. При необхідності медикаментозного лікування повинно бути забезпечено правильне застосування лікарських препаратів, щоб досягти максимального терапевтичного ефекту і уникнути побічних явищ.

Фармацевти разом з іншими працівниками охорони здоров'я та з хворими беруть на себе колективну відповідальність за результат лікування.

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 не належним чином, а третина населення світу не мають доступу до необхідних медикаментів.

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



Рис. 2.4. Основні види нераціонального застосування лікарських засобів

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.

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 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 вичерпання матеріальних ресурсів і втраті 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).

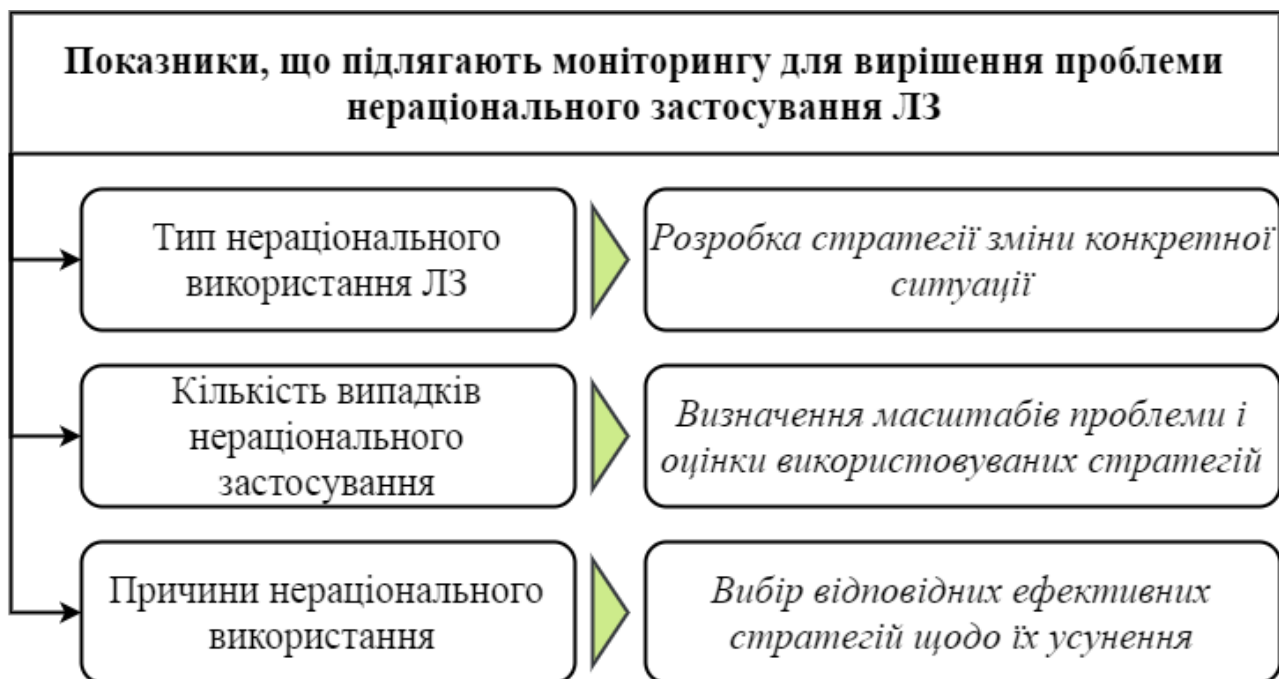


Рис. 2.5. Показники, що підлягають моніторингу для вирішення проблеми нераціонального застосування лікарських засобів

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

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

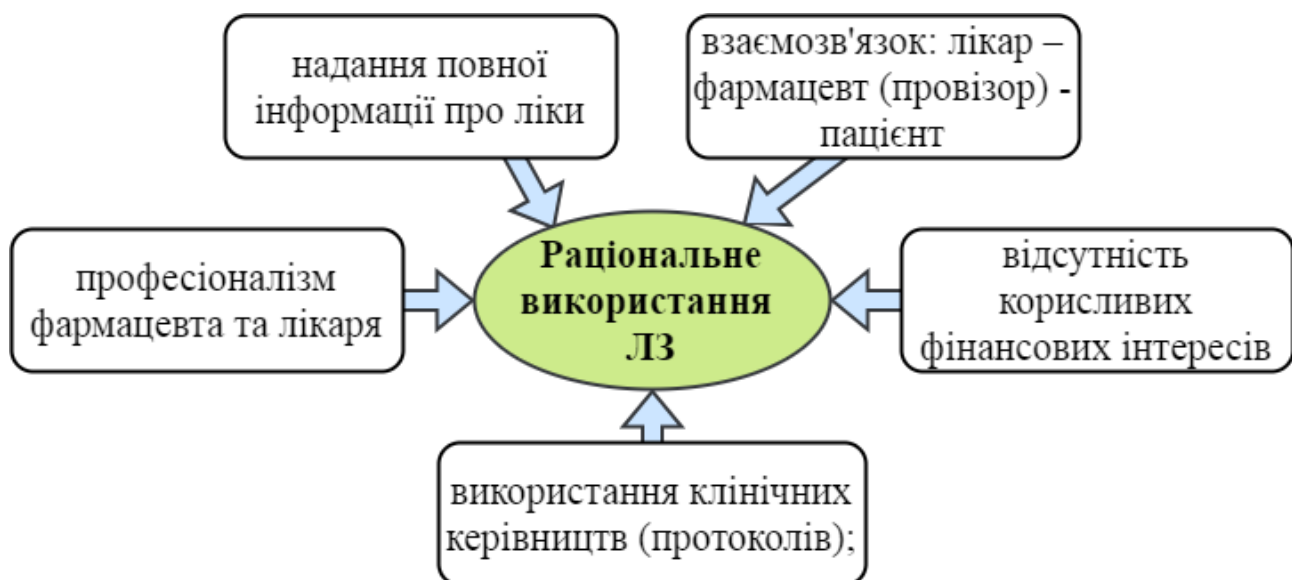


Рис. 2.6 Ключові заходи, що сприяють раціональному використанню ЛЗ

Роль фармацевта у впровадженні фармацевтичної опіки.

Фармацевти - це медичні працівники зі спеціальною освітою і підготовкою, яким доручено відповідними органами влади керування розподілом лікарських засобів для споживачів і докладання відповідних зусиль щодо забезпечення їх безпечного та ефективного застосування.

Фармацевти - спеціалісти охорони здоров'я, чия професійна відповідальність і підзвітність 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 стандартах і вимогах, законах та лікарських засобах, досягненнях в галузі знань і технологій, пов'язаних з використанням лікарських засобів.

Для вирішення 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 надання безперервної підтримки в сфері розвитку професійної діяльності, включаючи програми дистанційного навчання, а також 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, збільшення затрат на медичне забезпечення при невисоких економічних показниках сприяють самолікуванню – лікуванню легких захворювань або підтримці здоров'я за допомогою безрецептурних ліків за своєю ініціативою, при цьому відповідальність лягає на пацієнта, який може звертатися за консультацією до лікаря або провізора. Щоб пацієнт, затративши мінімальні засоби, одержав максимальну користь, фармацевту треба бути консультантом і контролером самолікування, тобто здійснювати фармацевтичну опіку.

У рамках фармацевтичної опіки фармацевт:

- 1) є дистриб'ютором ліків;
- 2) надає фармакотерапевтичні консультації;
- 3) здійснює нагляд за побічними ефектами.

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

I. Критерій перший. Відпустці по рецепту підлягають лікарські препарати, що можуть представляти пряму або непряму погрозу для здоров'я споживача у випадку їхнього використання без лікарського контролю навіть при їхньому 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 в їхній склад входять субстанції, дія і/або побічні ефекти яких вимагають подальшого вивчення.

IV. Критерій четвертий. Відпуску за рецептом підлягають лікарські препарати, що лікар звичайно призначає їх для парентерального застосування. При розгляді питання, чи застосуємо даний критерій до препарату, варто враховувати наступний фактор: лікарські препарати, призначені для парентерального застосування, звичайно відносять до категорії відпускаються за рецептом, оскільки існують додатковий ризик і складність, зв'язані зі шляхом уведення лікарського препарату.

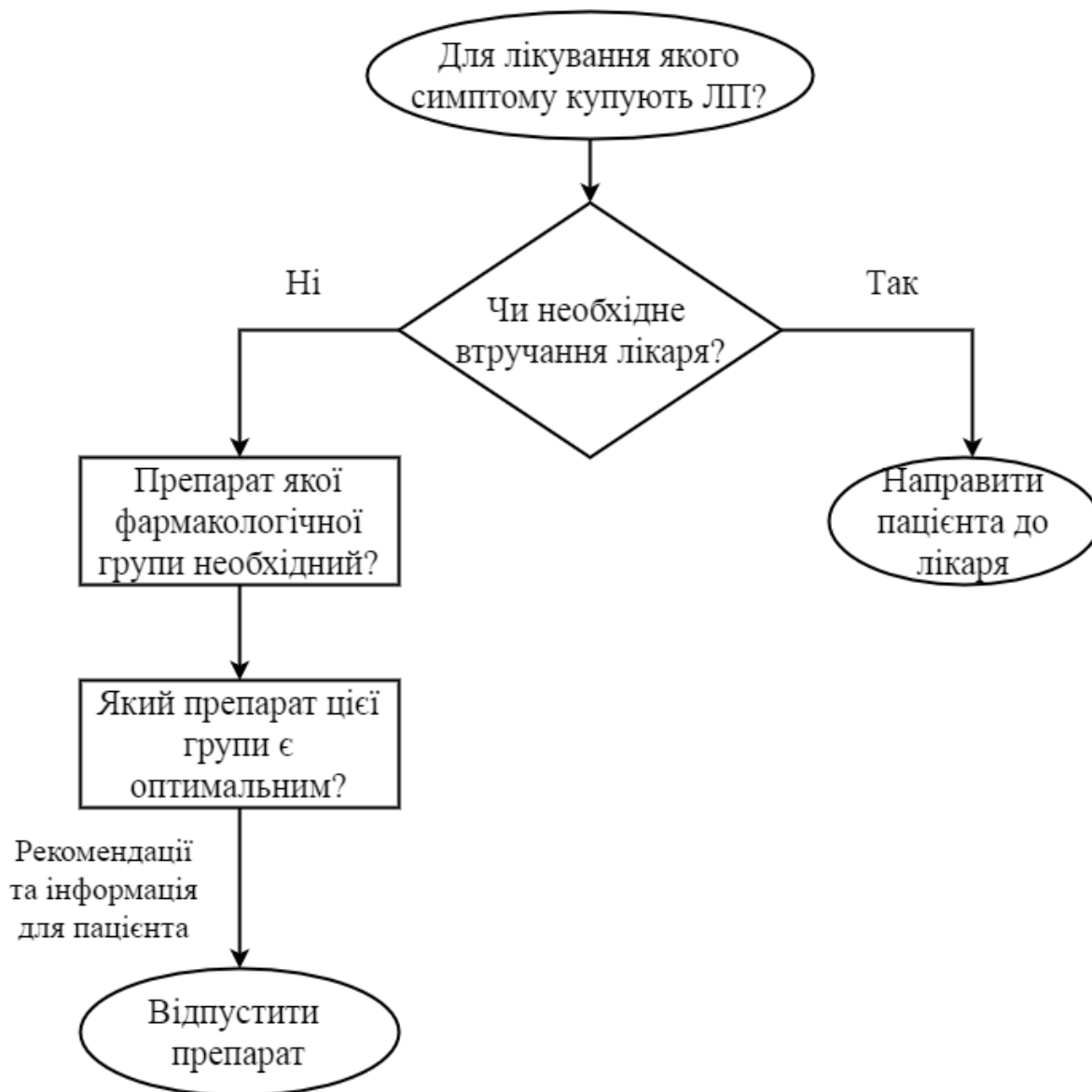


Рис. 2.7. Алгоритм дії провізора при відпуску ОТС-препарату

Для здійснення фармацевтичної опіки при відпустці безрецептурних препаратів в аптеці фармацевт повинен виконати алгоритм дій, представлений на рис. 2.7.

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

- вибір оптимальної лікарської форми і шляхи введення;
- правила використання різноманітних лікарських форм;
- особливості індивідуального дозування;
- особливості взаємодії даного лікарського препарату з іншими лікарськими засобами;
- особливості взаємодії даного лікарського препарату з їжею, алкоголем і ніотином;
- час доби, оптимальний для прийому даних ліків;
- можливий несприятливий вплив ліків на функції органів і систем людини;
- умови збереження конкретних ліків.

Для виконання вищевказаного алгоритму фармацевт повинен уміти:

- ініціювати діалог з пацієнтом для одержання достатніх даних про його захворювання;
- задавати ключові питання для з'ясування стану пацієнта;
- бути підготовленим до розпізнавання специфічних станів, симптомів розповсюджених захворювань;
- протягом короткого часу, задавши 3-4 ключових питання, прийняти рішення про можливість самолікування;
- переконати хворого в необхідності обмеженого терміну лікування і потреби консультації лікаря при триваючих несприятливих симптомах з боку здоров'я;
- 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 їх в доступній для пацієнта формі;
- використовувати додаткові джерела інформації про ліки для задоволення насущних потреб пацієнта;
- допомагати пацієнтам здійснювати відповідальне й адекватне самолікування;
- надавати консультації споживачам для здійснення ними усвідомленої турботи про своє здоров'я.

При відпуску безрецептурних лікарських засобів провізор повинен дотримуватися Наказу від 16.05.2011 р. № 284 «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта)», який включає 32 додатка для лікування різноманітних хворобливих станів.

Діяльність фармацевта, що пов'язана з забезпеченням ефективного та економічного самолікування.

З кожним роком зростає кількість людей, які приходять до аптеки не за рекомендацією лікаря, а самостійно, уникаючи відвідування поліклініки. Більшість з них самостійно лікує простудні, вірусні, шлунково-кишкові, нервові хвороби, а інколи і гіпертонію, больовий синдром та інші. Поширення самолікування пов'язано з великою кількістю різноманітної реклами, недовірою до лікарів, доступністю великої кількості лікарських засобів. На даний час хворі все частіше звертаються за рекомендаціями до провізорів (фармацевтів).

Поняття «відповідального самолікування» проголошене ВООЗ в 1979 р. та має на увазі розподіл відповідальності між людиною-споживачем безрецептурних препаратів, лікарем і аптечним працівником. І останній є ключовою фігурою в цьому ланцюжку, приймаючи на себе функції надання первинної медичної допомоги при виборі безрецептурного препарату і консультуванні споживача. Тому головною задачею фармацевта є забезпечення насамперед безпечного та ефективного самолікування, що досягається застосуванням основ фармацевтичної опіки.

Збільшення тривалості життя в державі, збільшення затрат на медичне забезпечення при невисоких економічних показниках

сприяють самолікуванню – лікуванню легких захворювань або підтримці здоров'я за допомогою без рецептурних ліків по своїй ініціативі, при цьому відповідальність лягає на пацієнта, який може звертатися за консультацією до лікаря або фармацевта. Щоб пацієнт, затративши мінімальні засоби, одержав максимальну користь, фармацевту треба бути консультантом і контролером самолікування.

Головною метою клінічних фармацевтів є оптимізація ефективного лікування пацієнтів, особливо хворих ризик-груп і тих, хто потребує тривалого медикаментозного лікування.

Навіть при наданні повної інформації пацієнту, немає гарантії, що він її зрозумів. Професійний текст анотації розрахований на розуміння людини з певною медичною або фармацевтичною освітою. На фоні росту популярності серед населення концепції самолікування зростає необхідність професійної підготовки фармацевтів як експертів з вибору та застосування ОТС-препаратів.

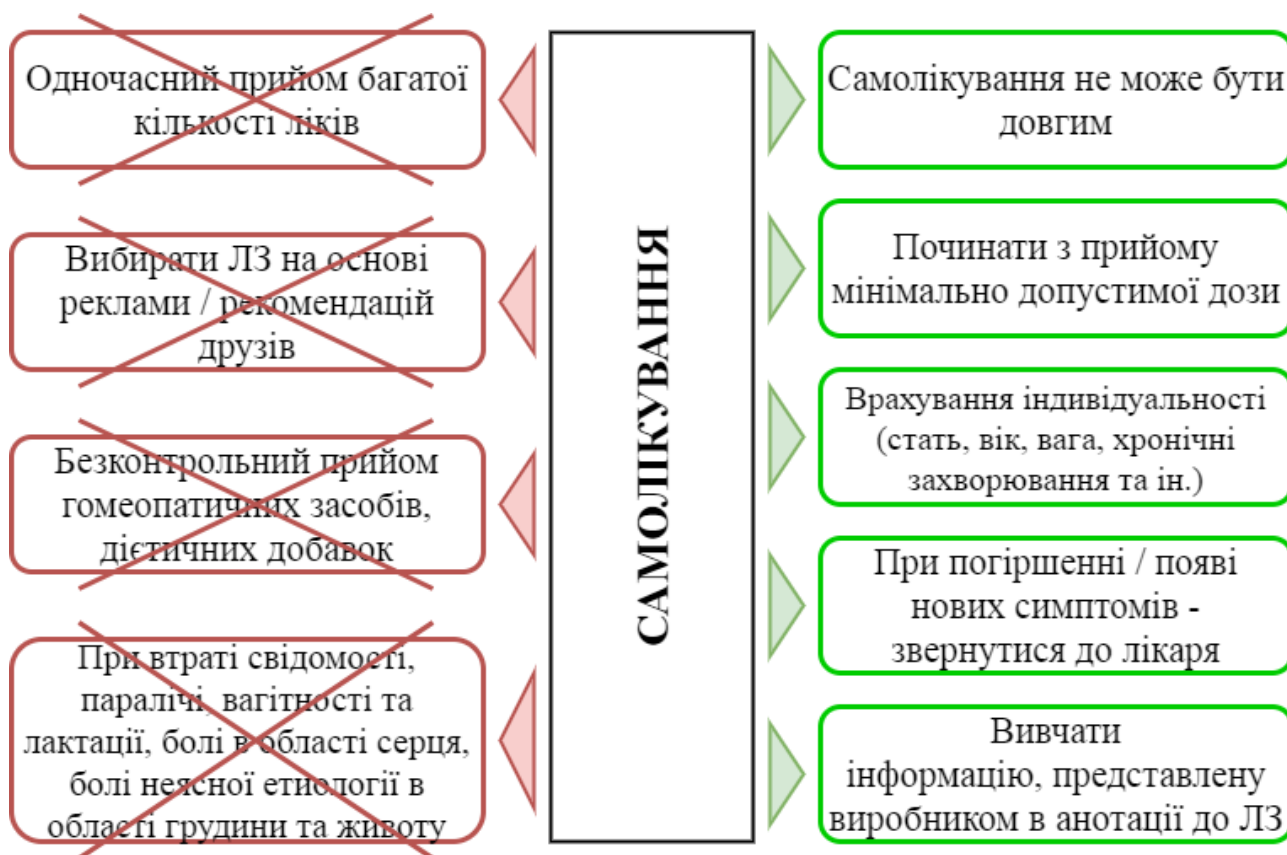


Рис. 2.8. Відповідальне самолікування

Функція аптечного робітника при реалізації відповідального самолікування пов'язана з роз'ясненням можливих наслідків безконтрольного застосування лікарських засобів, уточнення протипоказань та попередження про можливі побічні дії, порадити звернутися до лікаря (рис. 2.8).

Фармацевт, у свою чергу, повинен задати питання щодо тривалості недомагання, які препарати хворий вже приймав та запропонувати відвідати лікаря.

Є випадки, при яких самолікування не припустимо. Це втрата свідомості або параліч будь-яких частин тіла, недомагання у період вагітності та лактації, болі в області серця або болі неясної етіології в області грудини та животу. При таких випадках, провізор повинен обов'язково рекомендувати відвідати лікаря або визвати швидку медичну допомогу.

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1.

Пацієнт звернувся до фармацевта з проханням відпустити йому лікарський препарат від високого тиску. Викладіть схему дії фармацевта (згідно з правилами фармацевтичної опіки)?

Зразок вирішення завдання.

При звертанні з наступним проханням до фармацевту, він повинен, перш за все, виміряти артеріальний тиск у пацієнта.

При високому тиску (більш ніж 140/90 мм.рт.ст.) викликати швидку медичну допомогу.

Якщо артеріальний тиск перевищує нормальний, але менше 140/90 мм.рт.ст. необхідно провести опрос хворого та встановити, чи приймав він будь-які ліки, що впливають на тиск.

Якщо хворий приймав будь-які лікарські засоби, що впливають на тиск, то фармацевту потрібно рекомендувати пацієнту звернутися до лікаря для корективки призначення.

Якщо хворий не приймав будь-які лікарські засоби, запропонувати лікарський препарат, що дозволено до відпуску з аптеки без рецепту (наприклад, таблетки «Папазол-Дарниця» № 10

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», який відноситься до лікарських засобів дозволених до застосування в Україні, без рецепту згідно наказу № 41 від 19.01.2017 р.).

Проінформувати пацієнта о дії засобу, правилах його прийому, терміну лікування, можливих протипоказаннях та побічних ефектах, сумісному прийому з іншими ліками, правильному зберіганні.

Рекомендувати пацієнту звернутися до лікаря для подальшого встановлення діагнозу та лікування.

Завдання 2.

До аптеки звернувся хворий з проханням поради лікарський засіб для лікування алергічного риніту. Викладіть схему дії фармацевта (згідно з правилами фармацевтичної опіки)?

Завдання 3.

До аптеки звернувся пацієнт з проханням поради лікарський засіб для симптоматичного лікування літньої людини болю в горлі. Викладіть схему дії фармацевта (згідно з правилами фармацевтичної опіки)?

Тестовий контроль

1. Якій абривеатурі відповідає поняття «Належна аптечна практика»:

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

2. Рік прийняття ВООЗ і МФФ рекомендацій по розробці і впровадженню стандартів належної аптечної практики в громадських і лікарняних аптеках:

- A. 1967 р.
- B. 1993 р.
- C. 1997 р.

D. 2001 р.

E. 2011 р.

3. Який з нищеперелічених елементів не відноситься до GPP:

A. надання рекомендацій до застосування хворим рецептурних препаратів

B. забезпечення раціонального застосування безрецептурних препаратів

C. сприяння самолікуванню

D. розповсюдження компетентної інформації

E. співробітництво з лікарями

4. Згідно вимог НАП, за результат лікування відповідальність на себе беруть:

A. хворий

B. працівники аптечної установи

C. працівники закладів охорони здоров'я

D. виробники лікарських засобів

E. колективна відповідальність

5. Головна мета діяльності фармацевта:

A. реалізація препаратів

B. впровадження механізмів підвищення продажу лікарських препаратів

C. надання інформації про лікарський препарат

D. забезпечення максимальної терапевтичної користі від лікування лікарськими препаратами

E. знання законодавчої бази щодо фармацевтичної діяльності

6. Фармацевтична опіка – це:

A. система забезпечення якості, котра гарантує, що продукція виробляється і контролюється за стандартами якості, згідно з торговельною ліцензією

B. система розповсюдження компетентної інформації

C. рекомендації, пов'язані з постачанням, реалізацією, зберіганням лікарських засобів

D. частина медичного забезпечення, яку в рамках своєї компетенції здійснюють фармацевти, покращуючи якість життя пацієнтів

Е. наука, що вивчає суть, механізми й прояви індивідуального здоров'я, методи його діагностики й прогнозування, а також корекції здоров'я шляхом оптимізації механізмів здоров'я з метою підвищення його рівня, поліпшення якості життя й соціальної адаптації індивіда

7. Яким наказом керуються фармацевти під час проведення фармацевтичної опіки та відпуску безрецептурних препаратів:

- А. Наказ МОЗ України № 41 від 19.01.2017 р.
- В. Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.1993 р.
- С. Наказ МОЗ України № 275 від 15.05.2006 р.
- Д. Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р.
- Е. Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р.

8. До ключових заходів, що сприяють раціональному використанню лікарських засобів, відносять:

- А. реклама препаратів
- В. доступність препаратів
- С. надання повної інформації про ліки
- Д. авторитет лікаря
- Е. фінансова зацікавленість лікаря

9. Розподіл відповідальності між людиною-споживачем безрецептурних препаратів, лікарем і аптечним працівником, називається:

- А. медична опіка
- В. фармацевтична опіка
- С. відповідальне самолікування
- Д. валеологія
- Е. профілактика

10. До аптеки звернувся хворий з проханням порекомендувати препарат при шкірних висипах. Який з перелічених нижче лікарських засобів може рекомендувати фармацевт згідно з принципами фармацевтичної опіки для симптоматичного полегшенні проявів алергії:

- А. Ніксар
- В. Фенкарол

- C. Рупафін
- D. Сінафлан
- E. Кетотифен

Відповіді слухачів на питання для самоконтролю:

1. Поняття про належну аптечну практику.
2. Основні вимоги та елементи GPP.
3. Діяльність фармацевта, що пов'язана з раціональним забезпеченням населення лікарськими препаратами.
4. Роль фармацевта у впровадженні фармацевтичної опіки.
5. Діяльність фармацевта, що пов'язані з забезпеченням ефективного та економічного самолікування

Перелік літературних джерел

1. Гала Л. О. Аптеки як заклади охорони здоров'я в контексті належної аптечної практики / Л. О. Гала // Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики. – 2012. – № 1. – С. 91–94.
2. 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
3. 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 № 41 від 19.01.2017 р. - Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0194-17>
4. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і вироби 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>

5. Про затвердження протоколів провізора (фармацевта) [Електронний ресурс] : Наказ № 284 від 16.05.2011 р. - Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20131011_0875.html
6. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України від 04.04.1996 р. — Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/print1360005360446510>
7. 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.

Тема 3. Взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві), зберіганні та застосуванні. Можливі несумісності.

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Мета заняття: фармацевт повинен знати основні аспекти взаємодії лікарських засобів під час виготовлення, зберігання та застосування. Покращити знання способів та методів усунення небажаних взаємодій та несумісностей.

Контрольні питання

1. Взаємодії лікарських засобів та їх класифікація.
2. Фармацевтична взаємодія лікарських засобів.
3. Фармакологічна взаємодія лікарських засобів у практиці лікаря, фармацевта.
4. Методи усунення фармацевтичних несумісностей.

Інформаційний матеріал

Взаємодії лікарських засобів та їх класифікація.

Під взаємодією лікарських засобів розуміють зміну ефективності та/або безпечності лікарського засобу під впливом іншого лікарського засобу.

Види взаємодії можна класифікувати за типами:

за показником раціональності та безпечності:

- раціональні,
- нераціональні,
- небезпечні.

За характером взаємодії:

- фармацевтична,
- фармакокінетична,
- фармакодинамічна,
- фізіологічна.

За етапом, на якому відбувається взаємодія:

- у процесі виробництва,

- у процесі зберігання та транспортування,
- при застосуванні.

Взаємозв'язок цих класифікацій наведений на рис.3.1.

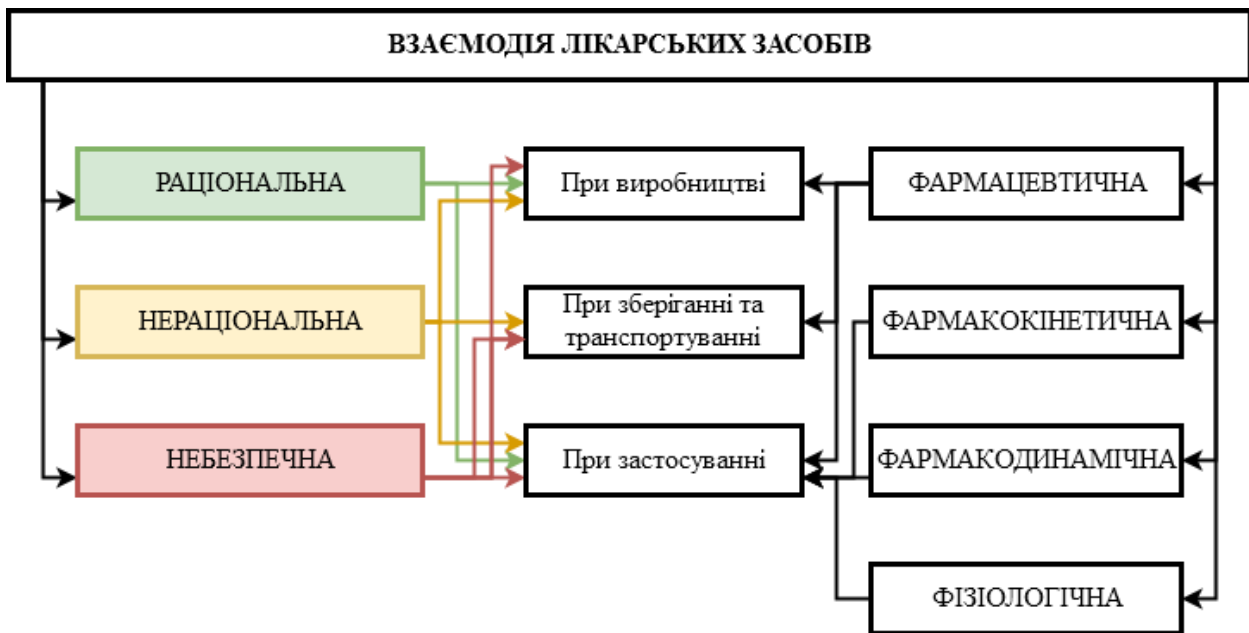


Рис.3.1. Класифікаці взаємодій лікарських засобів

Раціональна взаємодія – взаємодія лікарських засобів (АФІ), яка призводить до підвищення ефективності та/або безпеки фармакотерапії. Цей вид взаємодії лежить в основі комбінованої терапії.

Нераціональна взаємодія – взаємодія лікарських засобів (АФІ), яка призводить до зниження ефективності/безпеки фармакотерапії.

Небезпечна взаємодія – взаємодія лікарських засобів, яка призводить до зниження безпеки фармакотерапії.

Фармацевтична взаємодія – взаємодія, що відбувається у процесі виготовлення та зберігання лікарських засобів або при змішуванні лікарських засобів «у одному шприці».

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.

Усі лікарські засоби, що взаємодіють, поділяють на лікарські засоби, що взаємодіють за типом синергізму та за типом антагонізму (рис.3.2).

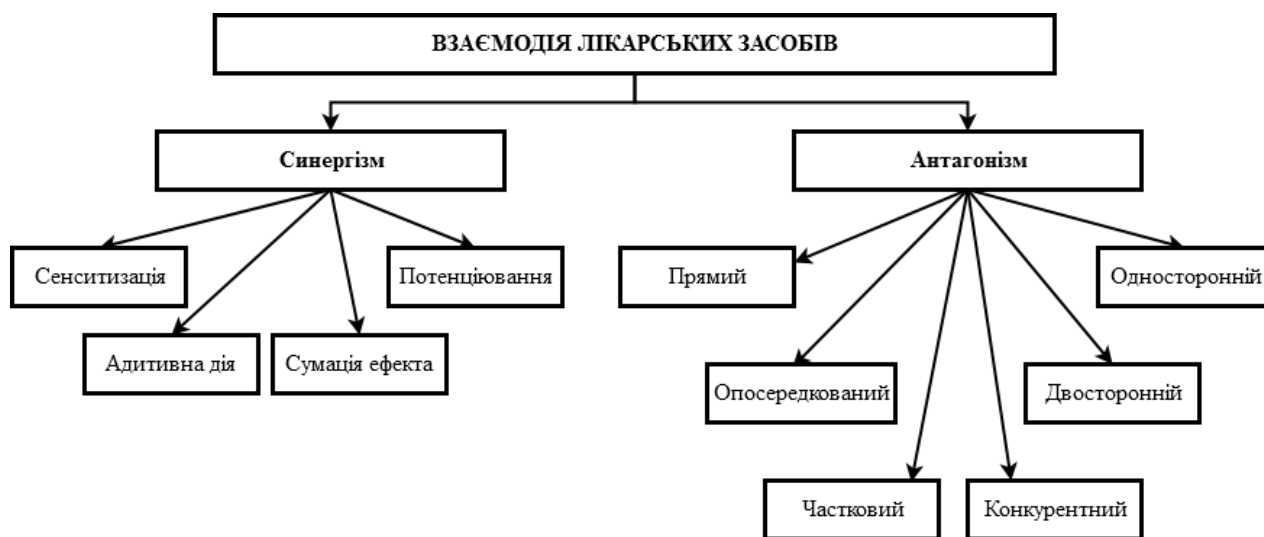


Рис. 3.2. Взаємодія лікарських засобів за типом синергізму та антагонізму

Антагонізм – це такий вид взаємодії лікарських засобів, коли дія одного або обох лікарських засобів при сумісному/одночасному застосуванні послаблюється.

Синергізм – це такий вид взаємодії лікарських засобів, при якому посилюється дія одного або обох лікарських засобів при одночасному/сумісному застосуванні.

Сенситизація – посилення дії одного лікарського засобу при сумісному застосуванні з іншим лікарським засобом.

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.

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.

При розробці технології виготовленні лікарських засобів фахівець нерідко зустрічається з фармацевтичною взаємодією між лікарськими речовинами або між АФІ та допоміжними речовинами. Взаємодія лікарських засобів зустрічається у трьох формах: несумісність, уявна несумісність, утруднені прописи (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Фармацевтична взаємодія лікарських засобів

Несумісність (безпосередньо фармацевтична несумісність) – це такі поєднання компонентів пропису, в яких у результаті взаємодії лікарських речовин між собою або з допоміжними речовинами суттєво змінюються їх фізичні або фізико-хімічні властивості, у результаті чого змінюється терапевтична дія.

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 своїх професійних знань може приготувати лікарський препарат, застосовуючи особливі технологічні прийоми.



Рис. 3.4. Шляхи усунення несумісностей

На рисунку 3.4. схематично зображено шляхи вирішення, що застосовуються при виявленні несумісностей та утруднених прописів у аптечній практиці.

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.

У більшості випадків фармацевтична взаємодія спостерігається при виготовленні лікарського засобу за нераціональним прописом або нераціональною технологією. Але частими є випадки взаємодії лікарських засобів під час 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 дослідження фармакологічних.

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. Відомо, що іонообмінні смоли зменшують розчинність певних груп препаратів (дигоксин, антикоагулянти непрямого типу дії, гормони щитоподібної залози та ін.), що призводить до різкого зменшення їх біодоступності.

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 практиці лікаря та фармацевта

Найбільше значення у практиці лікаря та фармацевта мають фармакокінетична (рис. 3.5) та фармакодинамічна взаємодія ЛЗ.

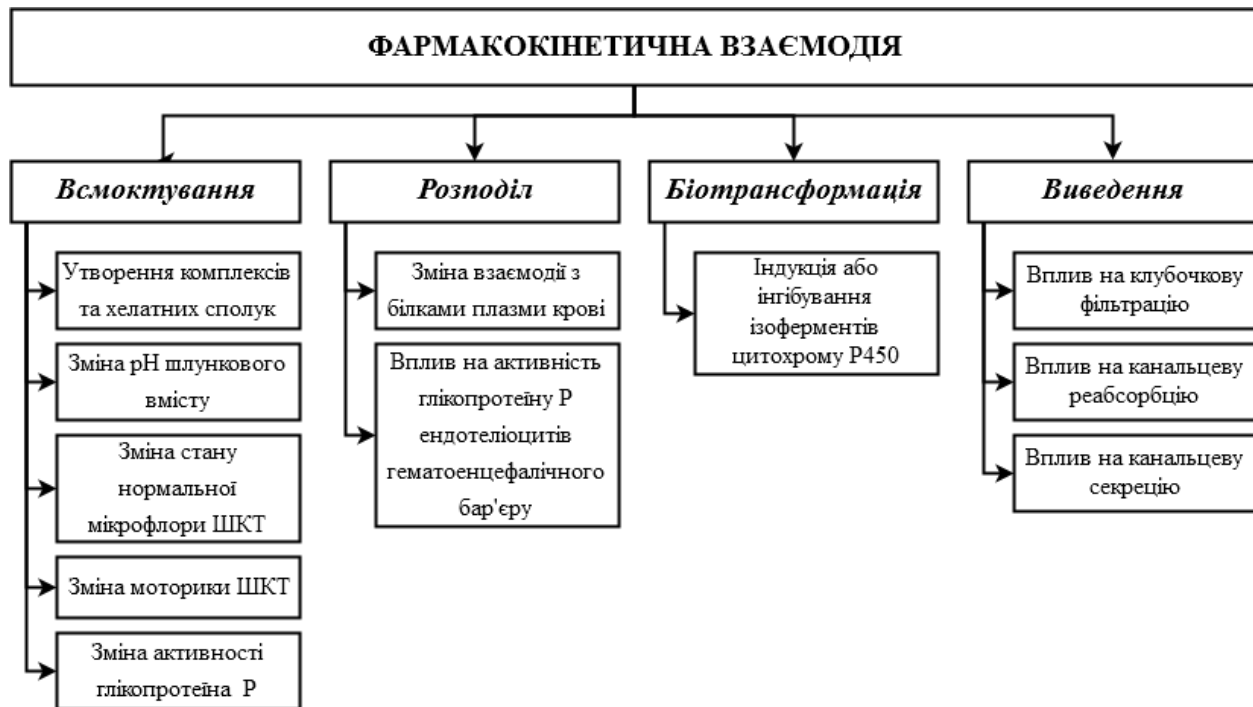


Рис. 3.5. Фармакокінетична взаємодія

Фармакодинамічна взаємодія може бути синергічною або антагоністичною, прямою або непрямую.

Велике значення має також клінічна значимість взаємодії ЛЗ, тому що від цього залежить тактика застосування ЛЗ (рис. 3.6).

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

Найбільш значимим фактором ризику розвитку небажаних лікарських реакцій є кількість застосовуваних ліків: чим більше їх приймає пацієнт, тим більша вірогідність розвитку взаємодії.



Рис. 3.6. Класифікація взаємодії за клінічною значущістю

Поліпрагмазія – 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 багатокomпонентною 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 лікарських засобів, що призначаються лікарями, є потенційно небезпечними, а у 6-8% пацієнтів виникають серйозні небажані реакції, що обумовлені такими комбінаціями.

Методи усунення фармацевтичних несумісностей

У багатьох випадках, використовуючи раціональні технологічні прийоми при виготовленні лікарських засобів, можна запобігти фармацевтичні несумісності (рис. 3.7). 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.

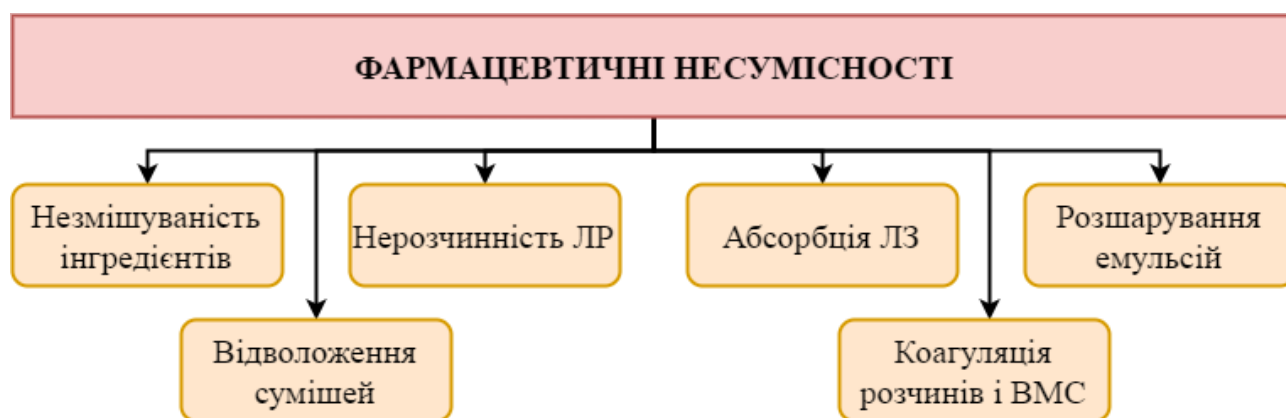


Рис. 3.7 Основні фармацевтичні несумісності

Незмішуваність інгредієнтів. Незмішуваність інгредієнтів зустрічається в рідких лікарських формах, мазах, 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 безводнього ланоліну). З нафтопродуктами не змішуються також речовини, що утворюють між собою евтектичну суміш.

У багатьох випадках вдається прописи цього типу зробити раціональними. За згодою лікаря можна замінити розчинник або

змінити його кількість, що вплине на розчинність інгредієнтів або усуне розшарування рідин при їх змішуванні; замінити лікарську форму, або виключити з пропису інгредієнт, який викликає утруднення, виписавши його на окремому рецептурному бланку.

Нерозчинність лікарських речовин. До цієї групи належать прописи, в яких не вірно підібрано розчинник або перевищена межа розчинності АФІ у прописаній кількості розчинника. 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 унеможлиблює точне дозування препарату. Якщо ж осад легко ресуспендується та дозується, не подразнює, не отруйний, то має місце фармацевтична суспензія, що підлягає приготуванню за правилами виготовлення суспензії.

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 слизив, камедей, білкових речовин, крохмального клейстеру. Тому електроліти в цих випадках вводяться у вигляді розбавлених розчинів, а спиртові рідини додаються в останню чергу.

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.

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.

Із перелічених факторів найсуттєвіше впливає 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.

Суміші, що відволожуються, відпускають у навощених, парафінованих або пергаментних капсулах. За погодженням лікаря інгредієнти можна відпустити окремо.

Втрата сипучості порошками може відбуватися за рахунок утворення евтектики, яка характеризується тим, що вона більш низькоплавка, ніж близькі за складом до неї сплави даних компонентів.

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.

Адсорбція лікарських засобів. Явища адсорбції найчастіше відбуваються в порошках, суспензіях, пілюлях та можуть спостерігатися 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 нераціональним, бо в результаті адсорбції втрачаються лікувальні властивості прописаних інгредієнтів. Основний метод подолання несумісності – виділення адсорбуючої речовини з лікарської форми.

Класифікація способів усунення несумісностей представлена на рис. 3.8.



Рис. 3.8 Способи усунення несумісностей

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

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

а) заміну нерозчинної речовини його фармакологічним аналогом (кодеїну - кодеїну фосфату);

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

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

г) додавання солубілізаторів (ПАР, твіну-80);

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

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

2. Для попередження незмішуваності лікарської речовини використовують:

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

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

в) зміна однієї речовини або її частини (зміна етилового спирту 70% на 90% в сумішах з олією рициновою);

г) виділення з суміші компонента, що не змішується і відпускають його окремо.

3. Для попередження відволоження сумішей використовують:

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

б) 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;

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

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

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1.

Фармацевт при приготуванні рідкої лікарської форми знайшов несумісність у прописі:

Rp.: Tincturae Valerianae

Tincturae Convallariae ana 15 ml

Kalii bromidi 3,0

Misce. Da. Signa. По 10 крапель 3 рази в день.

Який тип несумісності присутній у даному приписі? Яким повинно бути вирішення фахівців щодо усунення несумісності?

Зразок вирішення завдання.

У даному прописі присутня фізична несумісність - нерозчинність. Калію бромід мало розчинний у спирті, тому рекомендується ввести у пропис 0,5 мл - 1 мл води очищеної для розчинення калію броміду.

Характеристика лікарської форми. Рідка лікарська форма для внутрішнього застосування – краплі.

Технологія та її обґрунтування.

У флакон для відпуску відмірюють по 15 мл настойки валеріани та настойки конвалії, додають 3,0 калію броміду, ретельно збовтують. Калію бромід повністю не розчиняється, частина його випадає в осад. Відпуск лікарського препарату з осадом не припустимо. Тому додають 15 крапель води очищеної (близько 0,75 мл), в якому осад розчиняється. Лікарський препарат можливо відпустити.

В аптеці на зворотній стороні рецепту потрібно зробити помітку про додавання очищеної води.

ППК

Дата № рецепту

Взято: Tincturae Valerianae
Tincturae Convallariae aa 15 ml
Kalii bromidi 3,0
Aguae purificatae 15 gtt
V_{заг.}=30,8 ml

Виготовив підпис

Перевірів підпис

Завдання 2.

До аптеки надійшов рецепт на виготовлення розчину для ін'єкцій наступного складу:

Rp.: Novocaini 0,1
Acidi ascorbinici 0,1
Aq. pro injectionibus 10 мл
Sterilisetur!
Da tales doses № 10.
Signa. в/м 1 раз на день протягом 10 днів.

Який тип несумісності присутній у даному приписі? Яким повинно бути вирішення фахівців щодо усунення несумісності?

Завдання 3.

До аптеки надійшов рецепт на рідку лікарську форму, мікстуру для внутрішнього застосування, до складу якої входить ціанокобаламін, тіамін та піридоксин:

Rp: Cyanocobalamini – 0,2
Tiamini hydrochloride - 10,0
Pridoxini hydrochloride – 20,0
Aquae purificatae – 100 ml
M. D. S: по 1 ч. л. 2 р. на день

Який тип несумісності присутній у цьому прописі? Якими шляхами може бути вирішена ця несумісність?

Тестовий контроль

1. Взаємодія між лікарськими засобами, при якій фармакологічний ефект комбінації лікарських засобів більший за ефект кожного з засобів, але менший за математичну суму ефектів лікарських засобів, що входять до комбінації:

- A. адитивна дія
- B. сенситизація
- C. фармацевтична взаємодія
- D. фармакокінетична взаємодія
- E. фізіологічна взаємодія

2. Взаємодії класифікуються за різними типами. До якого типу відносяться раціональні взаємодії:

- A. за характером взаємодії
- B. за етапом, на якому відбувається взаємодія
- C. за показником раціональності та безпечності
- D. за силою взаємодії
- E. за механізмом усунення взаємодії

3. Фармацевтична взаємодія лікарських засобів – це:

- A. 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.
- B. вид взаємодії лікарських засобів, коли дія одного або обох лікарських засобів при сумісному/одночасному застосуванні послаблюється.
- C. взаємодія, що відбувається у процесі виготовлення та зберігання лікарських засобів або при змішуванні лікарських засобів «у одному шприці»
- D. посилення дії одного лікарського засобу при сумісному застосуванні з іншим лікарським засобом.
- E. вид взаємодії, при якому фармакологічний ефект комбінації лікарських засобів дорівнює математичній сумі ефектів лікарських засобів, що входять до комбінації

4. Під терміном «уявна несумісність» розуміють:

- A. взаємодію лікарських засобів, яка призводить до зниження ефективності фармакотерапії
- B. взаємодію лікарських засобів, яка призводить до зниження безпечності фармакотерапії
- C. взаємодію лікарських засобів, яка відбувається опосередковано через вплив на механізм його дії
- D. поєднання компонентів пропису, в яких у результаті взаємодії лікарських речовин між собою змінюються їх фізичні властивості, у результаті чого негативно змінюється терапевтична дія
- E. 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

5. Антагоністичне поєднання препаратів з хімічною взаємодією між інгредієнтами, яка передбачається лікарем як лікарський фактор, це:

- A. несумісність
- B. уявна несумісність
- C. утруднений пропис
- D. фармацевтична несумісність
- E. утруднений випадок приготування

6. Посилення дії одного або обох лікарських засобів при сумісному прийомі має назву:

- A. антагонізм
- B. сенсibiliзація
- C. синергізм
- D. фізіологічна взаємодія
- E. несумісність

7. Яка фармакокінетична взаємодія може виникнути на етапі виведення лікарських препаратів:

- A. зміна моторики ШКТ
- B. зміна мікрофлори ШКТ
- C. утворення хелатних сполук

- D. вплив на клубочкову фільтрацію
- E. інгібування ізоферментів цитохрому

8. Несумісність, за якою відбуваються зміни фізичного стану лікарських речовин у препараті – це:

- A. фізична несумісність
- B. хімічна несумісність
- C. фармакологічна несумісність
- D. антагонізм
- E. сенергізм

9. Під впливом яких факторів відбувається розшарування емульсій:

- A. вплив світла
- B. температурні умови
- C. вплив каталізаторів
- D. вологість сировини
- E. характер пакування

10. Причиною утворення осадів у рідких лікарських формах є...

- A. відволоження твердих речовин
- B. витіснення із солей алкалоїдів важкорозчинних і нерозчинних основ алкалоїдів
- C. додавання до водного розчину цукрового сиропу
- D. реакції обміну
- E. реакції коалесценції

Відповіді слухачів на питання для самоконтролю:

1. Класифікація видів взаємодій.
2. Визначення понять раціональної, нераціональної взаємодії та небезпечної дії ліків.
3. Визначення понять фармацевтична, фармакокінетична, фармакодинамічна, фізіологічна взаємодія.
4. Синергізм та антагонізм.
5. Види фармацевтичних взаємодій.
6. Фармакокінетична взаємодія.
7. Способи подання фармацевтичних несумісностей.

8. Методи попередження фармацевтичних несумісностей.

Перелік літературних джерел

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. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии : справ. пособие для врачей и фармацевтов / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е.В. Шуванова ; под ред. проф. И. М. Перцева. - Х. : Мегаполис, 2002. - 784 с.
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. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев [та ін.]. ; за ред. І. М. Перцева. - 2-е вид., перероб. та доп. - Вінниця : Нова книга, 2007. - 728 с.

Тема 4. Вікові ліки. Біофармацевтичні аспекти.

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Мета заняття: фармацевт повинен знати визначення вікових ліків, їх основні різновиди. Вміти вибирати допоміжні речовини та оптимальну технологію виготовлення дитячих та геріатричних лікарських форм.

Контрольні питання

1. Біологічні особливості дитячого організму та введення ліків.
2. Особливості дії лікарських речовин у старіючому організмі.
3. Особливості технології ліків дитячих лікарських засобів.
4. Допоміжні речовини при виготовленні вікових ліків.

Інформаційний матеріал

Вікові ліки - це ліки, що використовуються для лікування захворювань дітей та осіб похилого віку.

Чутливість до ліків змінюється з віком людини, у зв'язку з чим виділяють:

- перинатальну фармакологію (дослідження особливостей впливу лікарських препаратів на плід від 24 тижнів до пологів та новонародженого віком до 4 тижнів),

- педіатричну фармакологію (вивчення особливостей дії ліків на дитячий організм),

- геріатричну фармакологію (вивчення особливостей дії та використання ліків у осіб похилого віку).

Біологічні особливості дитячого організму та введення ліків.

Дитячі лікарські препарати – це такі препарати, які дозволені для використання у дитячій практиці у відповідних віку дитині дозах, у лікарських формах, які забезпечують терапевтичний ефект і зручність застосування.

Дитячі лікарські форми вимагають особливих умов приготування, найсуворішого дотримання асептики, технологічної дисципліни, повної відповідальності за приготування, контроль якості й оформлення до відпустки лікарських препаратів.

На даний час прийнята така класифікація періодів дитячого віку:

- немовлята (перші 4 тижні життя)
- грудний вік (від 1 до 12 місяців)
- ранній дитячий вік (від одного до 3-х років)
- дошкільний вік (від трьох до семи років)
- молодший шкільний вік (від семи до одинадцяти років)
- старший шкільний вік (від 11 до 18 років).

У дитячому віці лікарська терапія повинна враховувати всі анатомо-фізіологічні особливості організму, які визначають його реакцію на введення лікарських препаратів.

Взаємодія препарату з організмом відбувається трьома етапами:

- 1) фармакологічний, до якого належить вивільнення речовини з лікарської форми;
- 2) фармакокінетичний, до якого належать процеси вбирання, розподілу та виведення ліків з організму;
- 3) фармакодинамічний, в процесі якого здійснюється взаємодія препарату з рецептором у біофазі.

Фармакологічний ефект залежить від ступеня насичення специфічних рецепторних структур молекулами лікувального препарату. Кількість специфічних рецепторів, ступінь їх зрілості, диференціювання можуть бути різними в залежності від віку та доношеності дитини та ін. Крім того, дія введеного препарату залежить не тільки від дози, але й від об'єму розподілення, ступеня зв'язування препарату з білками крові та ліпофільності лікувальних засобів. Поряд з цим неабияке значення мають стан повноцінності метаболічних процесів у печінці та інших органах, ниркової екскреції, які забезпечують видалення, елімінацію ліків з організму.

Фармакокінетичний ефект у багатьох випадках залежить від шляху введення лікарського засобу.

При ентеральному шляху введення необхідно враховувати розчинність АФІ в ліпідах, здатність до дисоціації, характер та об'єм харчової маси, перистальтику кишечника, наявність та характер патологічного процесу в органах травлення, стан секреції травних залоз, мікробну флору кишечника. Недоліками ентерального шляху введення є складність урахування наведених факторів, кількісної оцінки руйнування речовини в кишечнику, печінці, а також включення її в циклічні процеси (повторна резорбція).

На всмоктування лікувальної речовини в шлунково-кишковому тракті впливають фактори, наведені на рис. 4.1.

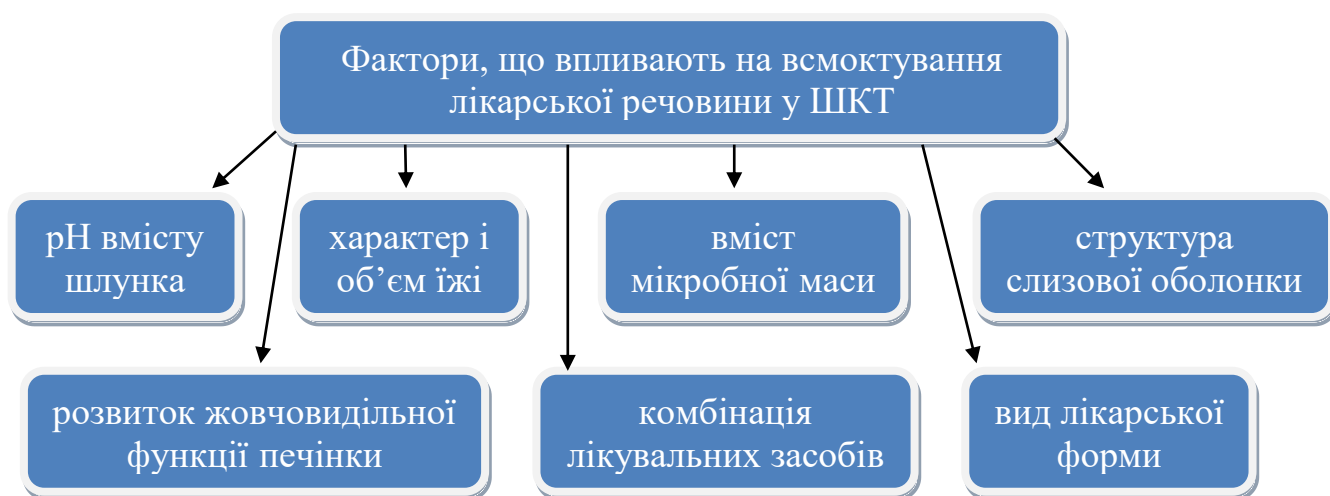


Рис. 4.1. Фактори, що впливають на всмоктування ЛР

У кишечнику новонароджених і дітей раннього віку середовище має слабколужну реакцію (7,3–7,6), тому утруднене всмоктування ліків, що мають слабкокисло реакцію, бо вони більше іонізуються (ацетилсаліцилова кислота, налідиксова кислота та ін.). Ліки, що є слабкими основами (амідопірін), навпаки, менше дисоціюють і тому краще всмоктуються. У слабкокислому середовищі шлунка менше розщеплюються деякі антибіотики, внаслідок чого зростає їх біодоступність при прийнятті всередину.

Великий вплив на всмоктування речовин має характер та об'єм їжі, який може змінювати рН вмісту ШКТ. Хелатні сполуки утворюються при взаємодії ЛР з молочними продуктами, які містять багато казеїнату кальцію, деякими овочами, які містять залізо, та

погано всмоктуються в кишечнику. Жири підвищують всмоктування деяких жиророзчинних речовин.

У ранньому віці спостерігається низький вміст мікробної маси в кишечнику, що впливає на всмоктування багатьох ліків.

У дітей раннього віку слабо розвинена жовчовидільна функція печінки, що також затруднює процес всмоктування ліків.

Пасивна дифузія деяких ліків через особливості структури слизової оболонки в дітей раннього віку відбувається швидше, тому їх концентрація в крові може бути більшою, ніж у дорослих, при прийнятті тієї ж дози на 1 кг маси тіла. У той же час у дітей раннього віку через низьку ферментативну активність кишечника утруднене активне всмоктування, внаслідок чого речовини, що активно всмоктуються (вітаміни, амінокислоти), проникають у кров повільніше.

На всмоктування ліків впливає комбінування різних лікувальних засобів при прийомі. Наприклад, антациди, підвищуючи рН, сприяють іонізації кислих сполук та уповільнюють їх всмоктування (сульфаніламід, нітрофуран). ПАСК зменшує всмоктування рифампіцину

При призначенні ліків усередину велике значення має лікарська форма. Загальним правилом є те, що розчини всмоктуються краще, ніж порошки, всмоктуваність яких залежить від ступеня дисперсності часток, а порошки, в свою чергу, всмоктуються краще, ніж таблетки, драже й гранули. У віці до п'яти років перевагу слід віддавати рідким лікарським формам.

При парентеральному введенні забезпечуються більш швидке надходження препарату в кров в незмінному вигляді та точність дозування. Недоліками є травмування тканин під час ін'єкції, больова реакція, небезпека утворення тромбів, емболії судин, необхідність ретельного додержання правил асептики та більш виражена небезпека непередбачуваних реакцій (анафілактичний шок, колапс, серцева аритмія, судороги та ін.).

Інгаляційний шлях дозволяє вводити газоподібні, пароподібні, рідкі й тверді (у формі аерозолів) речовини, які надходять у кров в

незмінному вигляді. Недоліком є реакція подразнення, що супроводжується спазмами гладких м'язів гортані, бронхів, кашлем, рефлекторним впливом на серце, ін.

Крізь шкіру можна вводити деякі жиророзчинні речовини (у формі мазей, лініментів) та електроліти (методом електрофорезу).

Біотрансформація ліків у дітей відбувається повільніше, ніж у дорослих, і змінюється в широких межах під впливом різних факторів: порушень гемодинаміки, мікроциркуляції, гіпоксії, харчування та ін.

Екскреція ліків нирками відіграє важливу роль в їх терапевтичному ефекті. Виведення ліків нирками характеризується трьома процесами: фільтрацією, секрецією та реабсорбцією. Чим молодше дитина, тим гірше її організм справляється з навантаженням лікарськими речовинами.

Також треба відзначити особливості обмінних процесів, що відбуваються у дитячому організмі. Крім того, в новонароджених площа поверхні тіла відносно маси тіла більша. У зв'язку з цим місцеве застосування різних ліків у вигляді мазей, лініментів може призвести до прояву системних ефектів, до інтоксикації і навіть отруєння внаслідок резорбції крізь пошкоджену шкіру. Це спостерігається при застосуванні саліцилатів, розчинів фенолу, борної кислоти або ін.

Особливості дії лікарських речовин у старіючому організмі

Геріатрія - галузь клінічної медицини, яка вивчає хвороби людей літнього й стареючого віку, розробляє методи їх лікування і профілактики з метою збереження фізичного і психічного здоров'я людини до глибокої старості.

Об'єктами дослідження геріатрії є особи середнього віку (45-59 років), особи похилого віку (60-74 роки), старі люди (понад 75 років) та довгожителі (90 років та більше).

Геріатрична фармація вивчає специфіку та можливості лікарського забезпечення осіб похилого та старечого віку, розробляє основні принципи технології геріатричних лікарських форм,

займається інформаційним забезпеченням раціональної фармакотерапії геріатричних хворих.

Важливою проблемою фармакотерапії геріатричних хворих з комплексною хронічною патологією є взаємодія лікарських засобів. Наявність декількох захворювань, хронічний перебіг і тяжкість патологічного процесу потребують одночасного призначення хворим цієї вікової категорії лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп. При цьому кількість вживаних ліків іноді досягає 8-10 препаратів на одного хворого. Внаслідок медикаментозної взаємодії може підвищуватися токсичність або знижуватися фармакологічна активність взаємодіючих препаратів, і розвиватися побічні реакції.

Абсорбція речовин у людей похилого та, особливо, старечого віку змінюється у тому числі при їх підшкірному або внутрішньом'язовому введенні внаслідок уповільнення швидкості кровотоку та зміни проникності стінок капілярів. Тому дія лікарського засобу часто спостерігається дещо пізніше і менш інтенсивно, ніж у людей більш молодого віку.

Процес старіння може впливати на розподіл лікарських речовин в організмі. Швидкість акумуляції ліків тканинами залежить від ступеня зниження серцевого викиду крові, вікових особливостей кровопостачання різних органів і систем, уповільнення току плазми, зміни проникності клітинних мембран, а динаміка метаболізму та елімінації ліків - від ступеня порушення кровопостачання в печінці та нирках. Особливості дії різних лікарських засобів в старіючому організмі обумовлені і порушенням здатності білків крові та органів зв'язуватися з лікарськими речовинами внаслідок вікових змін їх фізико-хімічних властивостей і реакційної здатності.

Спостережувані при старінні зміни в білковому складі крові за рахунок зменшення кількості альбумінів, з якими переважно зв'язуються лікарські речовини, зміни в складі ліпопротеїдів можуть бути причиною зміненого транспорту введених медикаментів, сповільненої швидкості їх дифузії через судинно-тканинні мембрани. Внаслідок зниження кількості альбумінової фракції в білках плазми

літні люди більш сприйнятливі до ефектів лікарської терапії та розвитку лікарської інтоксикації.

При старінні змінюється співвідношення м'язової маси тіла, жиру і загального вмісту води. У період з 25 до 60 років м'язова маса тіла зменшується на 20%, кількість жиру збільшується на 10-20%, вміст води знижується на 10-15% (після 75 років - на 18-20%). Як правило, зменшуються маса і ємність паренхіматозних органів. У зв'язку з цим не можна розраховувати дозу ліків на підставі загальної маси тіла.

Ліки швидко проникають в паренхіматозні органи, повільніше - в м'язи і ще повільніше - в жир. М'язи і жирова тканина повільніше, ніж паренхіматозні органи, елімінує ліки і є резервуаром для продовження їх ефекту. Накопичення жиру в організмі, що часто спостерігається у людей старшого віку, можна розглядати як збільшення депо лікарських речовин, яке сприяє підвищенню їх кумулятивної дії і схильності до токсичних впливів на організм навіть при відносному передозуванні медикаментів.

У процесі старіння людини відбуваються зміни також у структурі і функції печінки. У їх основі лежить процес вікової атрофії - зміна кількості та розмірів багатьох клітинних елементів паренхіми. Значно змінюється кровообіг печінки, знижуються її функції, в тому числі білковоутворююча і антитоксична, які відіграють важливу роль у здійсненні нормального метаболізму лікарських речовин. У зв'язку зі зниженням печінкового метаболізму лікарських речовин при старінні може розвинутися лікарська інтоксикація. При зниженні з віком знешкоджуючих функції печінки необхідно зменшити дозу ряду лікарських засобів.

Лікарські засоби виводяться переважно нирками. У людей похилого та старечого віку видільна функція нирок поступово знижується: рівень ниркового кровообігу та зміна функціональної здатності нирок. Враховуючи неповноцінність метаболізму в печінці і екскреторної функції нирок з патофізіологічної точки зору, початкові дози лікарських препаратів слід зменшувати до 1/2-2/3 дози дорослого.

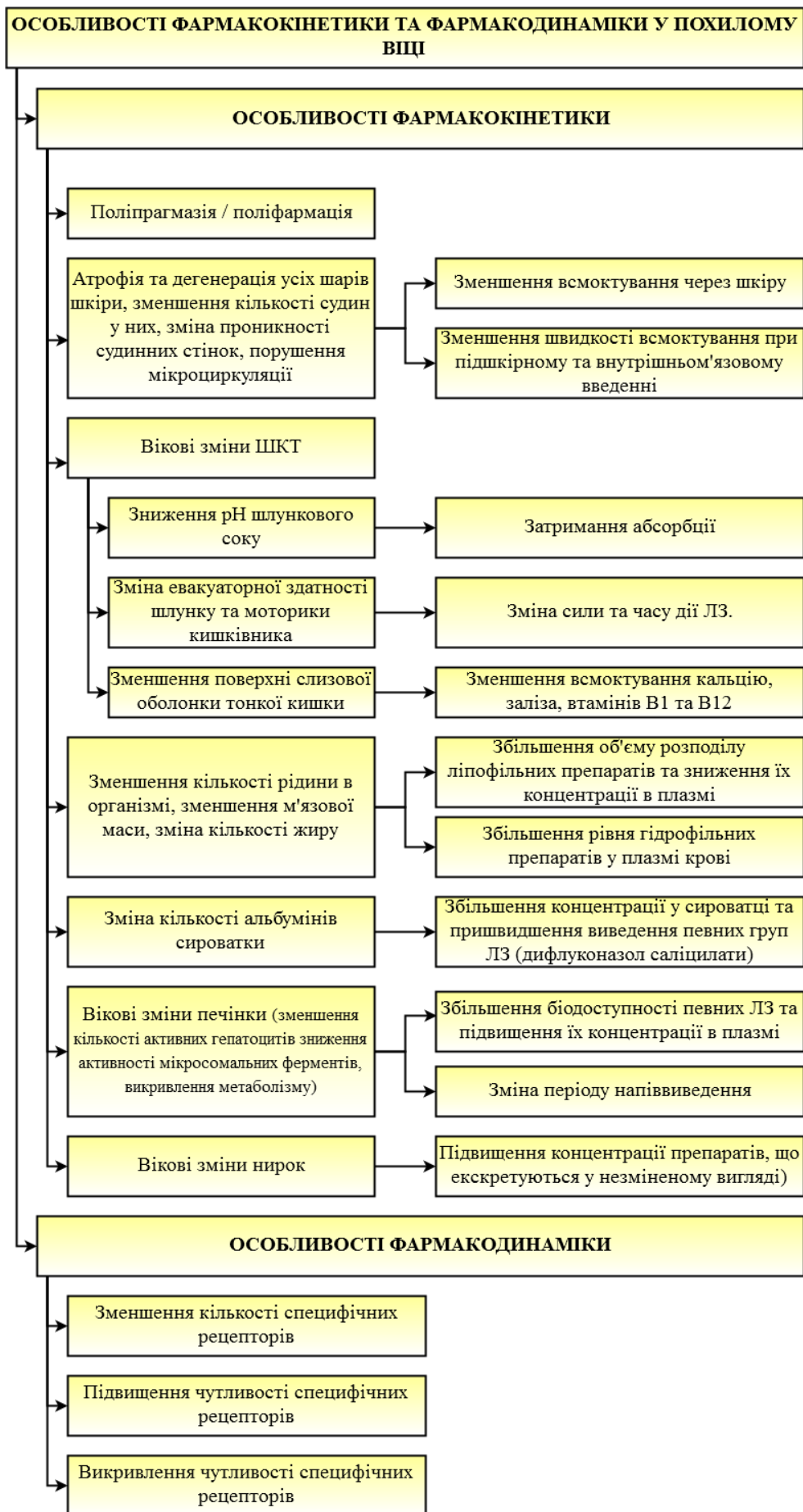


Рис. 4.2. Особливості фармакокінетики та фармакодинаміки у похилому віці

Особливості технології ліків дитячих лікарських засобів.

Особливості технології ліків дитячих лікарських засобів.

Всі лікарські форми для дітей готують за загальними правилами приготування. Технологія лікарських засобів для дітей повинна забезпечувати їх якість відповідно до вимог ДФУ та чинних нормативних документів. Основним документом, що регламентує виготовлення дитячих лікарських засобів, це Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек». Також загальні вимоги до виготовлення лікарських засобів для немовлят та дітей до року приведені у Наказі МОЗ України № 812 «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек».

ЛЗ для дітей виписують із зазначенням точного віку дитини на рецептурних бланках № 1 або № 3 з обов'язковою перевіркою доз отруйних і сильнодіючих речовин, сумісність інгредієнтів.

Обов'язкова умова для ліків для дітей до 1 року – стерильність (мікстури для зовнішнього, внутрішнього використання, олії) або асептичність виготовлення (мазі, супозиторії, порошки). Всі ліки до стерилізації пробують на смак.

Мікстури готують у відповідності до наказу № 197 «Інструкція по приготуванні РЛФ в аптеках». Стерилізують при $t = 120^{\circ}\text{C}$ насиченою водяною парою. Розчини для внутрішнього застосування виготовляють масооб'ємним способом без додавання стабілізаторів чи консервантів. Для корекції смаку додають фруктові сиропи. За допомогою сиропів чорної смородини і вишневого коригують неприємний гіркий смак бромідів, сульфатів і деяких органічних речовин. Солоний смак коригують цими ж сиропами з додаванням лимонної кислоти. Дуже солодкий смак виправляють додаванням цитрусових, лимонної кислоти, **екстракту журавлини**. Розчини фільтрують, розливають у флакони з нейтрального скла, закупорюють гумовими пробками і металевими ковпачками під обкатку. Термолабільні речовини додають асептично, а розчини піддають бактеріальній фільтрації.

Не дозволяють фасування дитячих лікарських форм для внутрішнього застосування більше ніж 100 мл. Розчин 0,02 % димедролу фасування не більше 10 мл.

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

Після розкриття розчини необхідно використати протягом 2 діб за умови зберігання їх у холодильнику.

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

Технологічний процес приготування дитячих мікстур для немовлят складається з стадій, представлених на рис. 4.3:



Рис. 4.3 Технологічний процес приготування мікстур для немовлят

Розчини для ін'єкцій. Готування розчинів для ін'єкцій для новонароджених дітей здійснюється відповідно до вимог ДФУ, а також чинних наказів та інструкцій МОЗ України.

Розчини для зовнішнього застосування – виготовляють за правилами виготовлення мікстур. Розчини для зовнішнього застосування фасують за індивідуальними рецептами не більше 30 мл. Розчини для зовнішнього застосування, що містять термолабільні речовини, готують на стерильній очищеній воді і розливають в асептичних умовах у стерильні флакони (розчини калію перманганату 5%, коларголу 2% і перекису водню 3%). Терміни придатності розчинів калію перманганату і перекису водню – 15 діб, а коларголу – 30 діб. Розчини термостабільних речовин (етакридину лактату 0,1%, фурациліну 0,02% на ізотонічному розчині натрію хлориду, натрію тетраборату 10% на гліцерині) стерилізують в автоклаві при температурі 120 °С протягом 8 хвилин.

Присипки готують за загальними правилами з наступною їх стерилізацією в повітряних згідно вимог ДФУ та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек». Термолабільні речовини додають в асептичних умовах. Присипки з ксероформом розфасовують по 10 г на стерилізують у повітряних стерилізаторах у відкритих бюксах при 180 °С 30 хвилин, зберігають 15 діб.

Порошки для внутрішнього застосування готують в асептичних умовах відповідно до вимог фармакопеї.

Олійні розчини. Для обробки шкірних покривів новонароджених дітей або виготовлення олійних розчинів використовуються олії: персикова, маслинова, соняшникова і вазелінове масло. Відпускаються вони у фасовці не більше 30,0 г для одноразового використання. Кислотне число жирних олій повинно бути не вище 2,5. Стерилізують їх при температурі 180 °С протягом 30 хвилин у флаконах для крові місткістю 50 мл, герметично закупорених гумовими пробками марки ИР-21 під обкатку. Використання пробок марки 25П (червоного кольору) не рекомендується. Зберігаються такі олії 30 діб (при кімнатній температурі).

Мазі. При виготовленні мазей для дітей, якщо немає інших вказівок у рецепті, використовують стерильну очну основу, що складається із суміші 10,0 частин ланоліну безводного і 90 частин вазеліну «для очних мазей». Мазі з таніном 1 і 5% готують в асептичних умовах, розчиняючи танін у мінімальній кількості стерильної води і змішуючи зі стерильною очною основою.

Супозиторії. Як основу для виготовлення дитячих супозиторіїв звичайно застосовують ті ж допоміжні речовини, що і для дорослих: природні, нейтральні, напівсинтетичні і синтетичні жирові основи. Поліетиленоксиди желатино-гліцеринові основи через їх припікаючу дію застосовувати не рекомендується.

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

Підбір допоміжних речовин при виготовленні ліків для дітей

Вибір допоміжної речовини, придатної для використання у педіатричному лікарському засобі, є одним з основних елементів його фармацевтичної розробки. Регулюється використання допоміжних речовин при виготовленні дитячих ліків Настановою СТ-Н МОЗУ 42-3.15:2014 «Фармацевтична розробка лікарських засобів для педіатричного застосування».

Допоміжні речовини - це умовна група складових компонентів, що входять до фармацевтичної системи (за винятком діючих речовин), яка визначається метою її використання у виробництві ліків (рис. 4.4).

Багато допоміжних речовин можуть одночасно мати декілька властивостей у виробництві ліків, наприклад, в'язкість, стабільність системи, пролонгація дії АФІ чи подовження терміну зберігання препарату тощо.

Допоміжними речовинами можуть бути індивідуальні хімічні сполуки (кислоти, луги та їх солі, спирти, цукри); хімічно модифіковані речовини (крохмалі модифіковані); суміші хімічно споріднених сполук (вищі жирні спирти, поліолові естери), суміші

емульгаторів типу в/о та о/в тощо; природні речовини, включаючи речовини людського і тваринного походження.

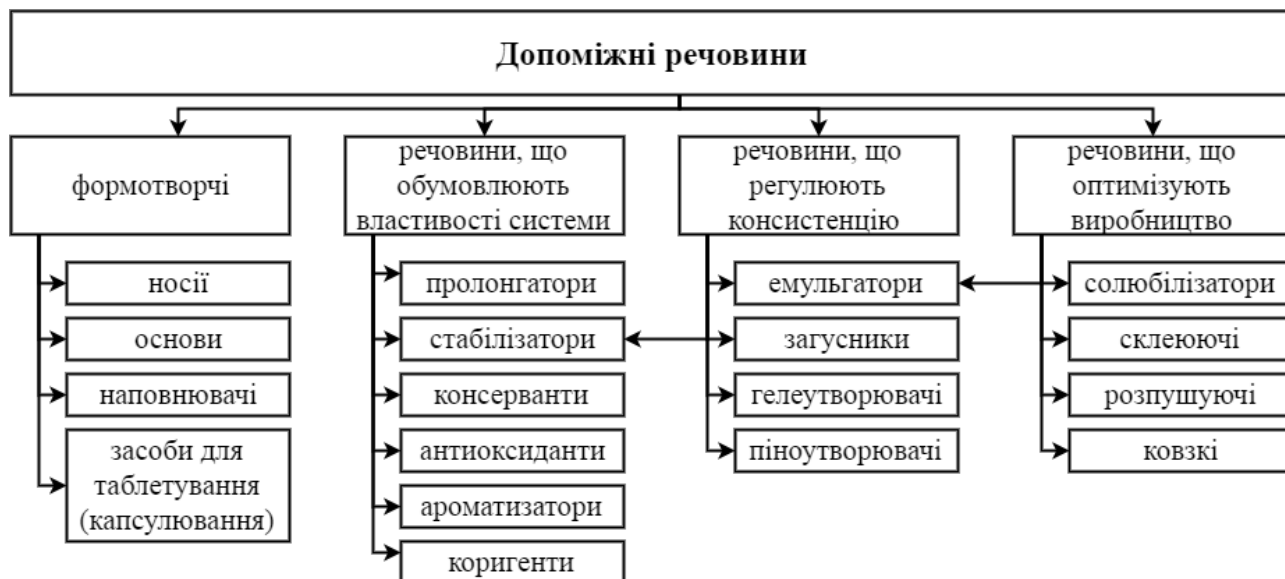


Рис. .4.4 Види допоміжних речовин

На сьогодні в передових країнах світу склався системний підхід до оцінки безпеки активних і допоміжних речовин. Нормативи їх якості регулярно переглядаються з урахуванням новітніх інформаційних даних. При використанні допоміжних речовин у виробництві ліків враховуються нові відомості про біологічні властивості, досвід використання у виробництві фармацевтичних, харчових продуктів та косметичних засобів, їх фармакопейний статус, результати клінічного моніторингу небажаних ефектів, змін норм допустимого добового споживання, тенденції до створення гармонізованих міжнародних вимог безпеки.

В описі складу фармацевтичного препарату зазначається перелік усіх допоміжних речовин, їх властивості, кількість на одну дозу, сумісність з іншими інгредієнтами, функціональне призначення та посилання на стандарти якості (наприклад, монографії ДФУ, специфікації виробників).

Допоміжні речовини впливають на швидкість і повноту вивільнення та всмоктування діючих речовин, забезпечують їхню швидку або пролонговану дію, обумовлюючи механізм взаємодії з

рецепторами організму, впливаючи на фармакокінетику і фармакодинаміку.

Для новонароджених дітей характерне швидке проникнення лікарських препаратів в органи і тканини, а підвищена проникність слизової оболонки органів травлення може підсилити і прискорити всмоктування лікарських речовин у шлунково-кишковому тракті. Тому потрібно враховувати це при виробництві лікарських форм для новонароджених, кількість діючої речовини повинна бути значно менша, а допоміжні речовини мають бути безпечними. Вживання дитиною допоміжної речовини може призвести до впливу, відмінного від такого на дорослу людину та допоміжна речовина може мати відмінну дію на розвиток органів і систем.

З огляду на обмеженість даних з безпеки застосування допоміжних речовин у певній віковій групі, слід дотримуватися обережного підходу при їх використанні. Основні аспекти вибору допоміжної речовини представлені на рис. 4.5.

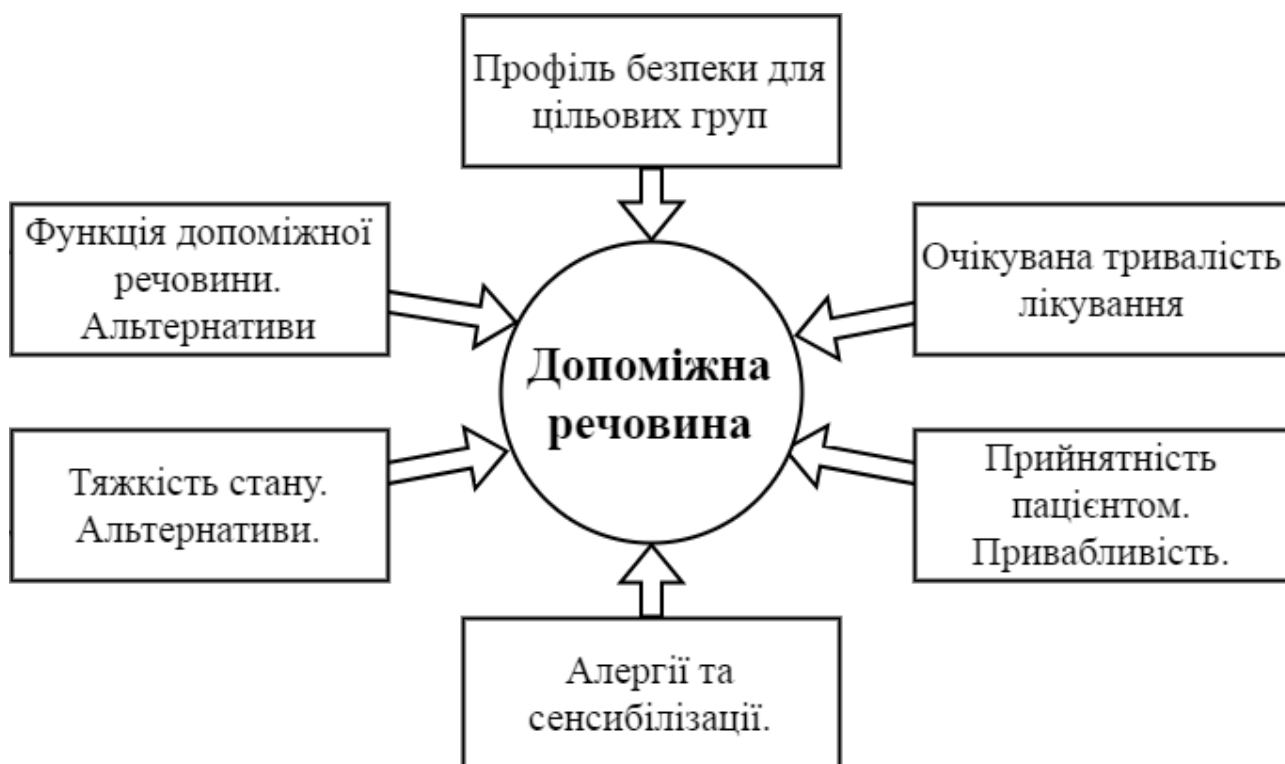


Рис. 4.5 Вибір допоміжної речовини - основні аспекти

Для оцінки профілю безпеки кожної допоміжної речовини у педіатричній композиції, щоб зробити загальний висновок про необхідність додаткових даних, слід користуватися в деяких випадках законодавством, що регулює випуск харчових продуктів. Усі допоміжні речовини, описані у Харчовому законодавстві як придатні для педіатрії, зазвичай вважаються прийнятними для використання у педіатричних лікарських засобах для перорального застосування, якщо у інших джерелах інформації немає додаткових відомостей щодо їх безпеки.



Рис. 4.6 Вимоги до допоміжних речовин.

Допоміжні речовини, що використовуються при виробництві іммобілізованих ферментів, гормонів, та інших нестійких фармацевтичних інгредієнтів, повинні мати високу біологічну і хімічну стійкість, механічну цінність, високу гідрофільність і технологічність, що забезпечувало б можливість проведення реакції зв'язування ферменту з носієм у водному середовищі (рис. 4.6).

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1.

Візьми: Норсульфазолу 1,0

Цинку оксиду 2,0

Ланоліну безводного 5,0

Олії соняшникової

Вазеліну порівну по 25,0

Змішай, щоб утворилась мазь.

Дай. Познач. Для обробки шкіри (дитині 6 місяців).

Фармацевт в асептичних умовах у стерильну ступку помістив 1,0 норсульфазолу і подрібнив його у присутності спирту, як тяжкоподрібнюючу речовину, потім додав цинку оксид і продиспергував з частиною розплавленої основи, що складається з ланоліну, олії соняшникової і вазеліну. Відпустив у широкогорлій склянці, оформив етикеткою «Зовнішнє», «Приготовано асептично». Дайте критичну оцінку ситуації. Обґрунтуйте технологію виготовлення даної ЛФ.

Зразок вирішення завдання.

Rp: Norsulfazoli 0,2

Zinci oxydi 0,4

Lanolini anhydrici 1,0

Olei Helianti

Vaselini aa 5,0

Misce ut fiat unguentum

Da. Signa. Для обробки шкіри дитині 6 місяців.

Лікарська форма виготовлена незадовільно. Норсульфазол і цинку оксид не розчинні у воді речовини, їх загальна кількість перевищує 5%.

Характеристика лікарської форми. Стерильна суспензійна мазь для дитини 6 місяців зі змістом нерозчинних речовин більше 5%.

Технологія приготування. Мазь готують в асептичних умовах. Всі речовини з яких готують мазь повинні бути стерильними. Так як нерозчинних речовин більше 5%, то їх ретельно розтирають у ступці: спочатку відвішують окис цинку 0,4, норсульфазолу 0,2 ретельно перемішують спочатку у сухому стані, потім в присутності 0,3 г соняшникової олії (половинній кількості від маси лікарських речовин), попередньо відваженої у фарфоровій чашці. Соняшкову олію додають у декілька прийомів, потім додають 1,0 г безводного ланоліну, розтирають та вносять частинами 5,0 г вазеліну, все ретельно розтирають до отримання однорідної маси.

Готову мазь переносять в стерильну широкогорлу склянку для відпуску, оформлюють етикетками «Дитяче», «Зовнішнє», «Приготовлено асептично», «Зберігати у прохолодному місці».

ППК

Дата	№ рецепта
Взято:	Zinci oxydi 0,4
	Norsulfazoli 0,2
	Olei Helianti 5,0
	Lanolini anhydrici 1,0
	<u>Vaselini 5,0</u>
	$m_{\text{заг.}}=11,6$

Приготував: (підпис)

Перевірив: (підпис)

Завдання 2.

Візьми: Настояю коренів алтеї 100 мл

Натрію гідрокарбонату 2,0

Натрію бензоату 1,5

Сиропу сахарного 10 мл

Змішай. Дай. Познач. По 1 ч. л. 3 рази на день. Дитині 3 роки.

Фармацевт відважив 5,0 г коренів алтеї та залив 120 мл води очищеної. Настоявав у інфундирному апараті 15 хвилин. Профільтрував у склянку для відпуску. Додав 2,0 натрію гідрокарбонату, 1,5 г натрію бензоату, 10 мл сиропу сахарного. Оформив до відпуску етикеткою «Внутрішнє», «Зберігати у прохолодному місці», «Берегти від дітей». Дайте критичну оцінку ситуації. Обґрунтуйте вірну технологію виготовлення даної ЛФ.

Завдання 3.

До аптеки надійшов рецепт на виготовлення розчину для внутрішнього вживання для новонародженого наступного складу:

Візьми: Розчин глюкози 5% 100 мл

кислоти аскорбінової 1,0

Змішай. Дай. Познач. по 2 мл 3 рази на день.

Обґрунтуйте технологію приготування дитячої лікарської форми.

Тестовий контроль

1. На якому етапі відбувається вивільнення речовини з лікарської форми:

- А. фармакологічному
- В. фармакокінетичному
- С. фармакодинамічному
- Д. фармацевтичному
- Е. фармакоекономічному

2. До якого періоду дитячого віку відносять 2 річних дітей:

- А. немовля
- В. грудний вік

- C. ранній дитячий вік
- D. дошкільний вік
- E. молодший шкільний вік

3. До якого вікового періоду відноситься група довгожителі:

- A. 35-44 років
- B. 45-59 років
- C. 60-74 років
- D. 75-89 років
- E. понад 90 років

4. З чим пов'язана необхідність зниження дози лікарських засобів при застосуванні людьми похилого віку:

- A. зі змінами в психо-емоційній сфері
- B. зниження гемодинаміки нирок
- C. підвищення гемодинаміки нирок
- D. підвищення активності печінки
- E. підвищення секреторної функції ШКТ

5. Який оптимальний шлях введення лікарської форми у людей похилого віку:

- A. ректальний, інгаляційний
- B. пероральний
- C. буккальний
- D. внутрішньовенний
- E. внутрішньом'язовий

6. Основним нормативним документом, що регламентує виготовлення дитячих лікарських засобів в аптеках є:

- A. Наказ МОЗ України № 275 «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів»
- B. Наказ МОЗ України № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень»

С. Настанова 42-4.0-2016. «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»

Д. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек»

Е. Наказ МОЗ України № 41 від 19.01.2017 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів»

7. Згідно нормативної документації, фасування розчинів для внутрішнього застосування у немовлят і дітей до 1 року виконують в об'ємі :

А. до 100 мл

В. до 125 мл

С. до 150 мл

Д. до 200 мл

Е. до 250 мл

8. При якому температурному режимі стерилізують розчин перексиду водню 3% для новонароджених:

А. 100⁰ 8 хв.

В. 100⁰ 30 хв.

С. 120⁰ 8 хв.

Д. 120⁰ 30 хв.

Е. 180⁰ 30 хв.

9. Для надання приємного смаку дитячу лікарську форму корегують за допомогою:

А. фруктози

В. фруктових соків

С. фруктових сиропів

Д. цукрового сиропу

Е. цикламатів

10. Яку роль відіграють допоміжні речовини при виготовленні дитячих лікарських засобів:

А. впливають на швидкість і повноту вивільнення ЛР

В. використовують для покращення якості лікарських форм

С. використовують для покращення терапевтичного ефекту

- D. використовують для коригування смаку*
- E. для надання їм необхідних властивостей

Відповіді слухачів на питання для самоконтролю:

1. Вікові ліки, їх класифікація.
2. Визначення дитячих лікарських препаратів, класифікація.
3. Види взаємодії препарату з дитячим організмом, їх особливості.
4. Фактори, що впливають на всмоктування ЛР у ШКТ.
5. Шляхи введення дитячих ліків.
6. Геріатрія, особливості дії АФІ у старіючому організмі.
7. Особливості технології дитячих лікарських засобів.
8. Підбір допоміжних речовин при виготовленні ліків для дітей.

Перелік літературних джерел

1. Асептичні лікарські форми: Екстемпоральна рецептура : метод. рекомендації / О. І. Тихонов, Л. В. Бондарева, Т. Г. Ярних [та ін.] ; за ред. О. І. Тихонова, Т. Г. Ярних. – Х. : Вид-во НФаУ; Оригінал, 2005. – 184 с.
2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod2_s.pdf
3. Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.06 р. – Режим доступу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z0642-06>
4. Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. – Режим доступу : <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

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

6. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. - Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0069-03>

ВІДПОВІДІ НА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

Тема 1.

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

Тема 2.

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

Тема 3.

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

Тема 4.

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

