

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Фармацевтичний факультет

Кафедра управління та економіки фармації з технологією ліків

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри
проф. Грошовий Т.А

«___» _____ 2021 р.

Індекс УДК: 615.454:339.138

МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА

На тему:

“Дослідження ринку м'яких лікарських форм промислового та екстемпорального виготовлення”

Виконала студентка 5 курсу

денної форми навчання

спеціальності 226 «Фармація»

_____ Блажко Іванна Василівна

Науковий керівник:

д.фарм.н., проф., завідувач кафедри Грошовий ТА _____

ТЕРНОПІЛЬ 2021

ЗМІСТ

Перелік умовних скорочень	4
Вступ	5
Розділ 1 Сучасний стан виробництва м'яких лікарських форм	8
1.1. Характеристика м'яких лікарських форм	8
1.2 Характеристика допоміжних речовин, які використовуються у технології м'яких лікарських форм	12
1.3 Сучасні реалії екстемпорального виготовлення м'яких лікарських форм в Україні	16
Розділ 2 Загальна методика та методи дослідження	21
2.1 Загальна методологія дослідження	21
2.2 Характеристика об'єктів та методів дослідження	23
Розділ 3 Аналіз ринку м'яких лікарських засобів промислового виробництва, особливості їх класифікації та характеристика показників якості	25
3.1 Дослідження асортименту лікарських засобів у м'яких лікарських формах, що зареєстровані на території України	25
3.2 Порівняльний аналіз зміни асортиментної структури лікарських засобів у м'яких лікарських формах, що зареєстровані в Україні, впродовж останніх 5-ти років	28
3.3 Фармакопейні вимоги до класифікації та контролю якості м'яких лікарських форм	32
Розділ 4 Вивчення сучасного стану екстемпоральної рецептури м'яких лікарських засобів	40
4.1. Аналіз екстемпоральних м'яких лікарських форм, що виготовляються в аптечних закладах Тернопільської області	40
4.2. Проведення анкетування щодо виписування лікарських засобів екстемпорального виготовлення лікарями	46
Висновки	54

Список використаних джерела	56
Додатки	65

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТЛЗ	аптечна технологія лікарських засобів
АФІ	активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	біологічно активні речовини
ГФРБ	Державна Фармакопея Республіки Білорусь
ГФРФ	Державна Фармакопея Російської Федерації
ГЛЗ	готові лікарські засоби
ДР	допоміжні речовини
ДФУ	Державна Фармакопея України
ЄС	Європейський союз
ЕЛЗ	екстемпоральні лікарські засоби
ЛЗ	лікарський засіб
ЛП	лікарський препарат
ЛРС	лікарська рослинна сировина
ЛФ	лікарська форма
МЛЗ	м'який лікарський засіб
МЛФ	м'яка лікарська форма
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МБЧ	мікробіологічна чистота
НФаУ	Національний фармацевтичний університет
ПАР	поверхнево-активна речовина
ПЕГ	поліетиленгліколь
АВДА	Federal Union of German Associations of Pharmacists
ВР	Британська Фармакопея
GPP	Належна аптечна практика
JP	Японська Фармакопея
Ph. Eur.	Європейська Фармакопея
PIC/S	Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme
USP	Фармакопея Сполучених Штатів Америки

ВСТУП

Актуальність теми. Серед усіх традиційних лікарських форм (ЛФ), м'які лікарські засоби (МЛЗ) займають одне із перших місць у лікуванні дерматологічних захворювань, а також часто використовуються в оториноларингології, офтальмології, гінекології, акушерстві, хірургії, проктології та інших галузях клінічної медицини.

На сьогоднішній день широко використовуються лікарські засоби (ЛЗ) у формі мазей, кремів, гелів, оскільки, вони мають меншу кількість побічних ефектів, в тому числі системного характеру. Завдяки цій особливості м'які лікарські форми (МЛФ) частіше вибирають для медикаментозної терапії цілого ряду захворювань. Серед м'яких лікарських засобів (МЛЗ) є препарати, які мають життєво необхідне значення, зокрема, гідрофільні мазі, які використовують в опіковій практиці, інтрацервікальні гелі, які застосовують в акушерстві.

Відповідно до класифікації, наведеної в Державній Фармакопеї України (ДФУ) (II видання), до МЛЗ для нашкірного застосування належать мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні та пластирі нашкірні. Лініменти відсутні у переліку МЛФ для нашкірного застосування, поданого у ДФУ. На сьогодні, з погляду фармакопейної класифікації лініменти розглядаються лише як вид екстемпоральних МЛФ, про що зазначено у монографії «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках (Unguenta ex tempore)» ДФУ (II видання), проте на фармацевтичному ринку України є зареєстровані ЛЗ промислового виготовлення у формі лініментів.

Відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 20.07.2006 р. № 500 «Про затвердження переліків назв лікарських форм та упаковок до лікарських засобів», ЛЗ різних груп можуть бути у вигляді м'яких форм, наприклад, МЛФ у групі ЛЗ для орального застосування є гелі та пасти, у групі ЛЗ для ротової порожнини (оромукозні ЛЗ) – оромукозні гелі та пасти, гелі гінгівальні; нашкірні та трансдермальні препарати можуть випускатися у вигляді таких МЛФ, як креми, мазі, пасти, гелі, пластирі лікувальні, припарки. Креми,

гелі та мазі є можливими формами для очних, вушних, назальних, вагінальних та ректальних ЛЗ.

Також, важливою складовою фармацевтичного ринку є ЛЗ аптечного виготовлення. На сьогодні актуальним питанням сучасної фармацевтичної технології є стрімке зменшення обсягів екстемпорального виготовлення в аптечних закладах всієї України. Проте, як відомо, екстемпоральні ліки вирішують проблему персоналізованого забезпечення пацієнтів, є необхідними для використання у педіатричній практиці та геріатричними хворими, є доступними та характеризуються значно меншою ймовірністю виникнення побічних реакцій в порівнянні з ЛЗ промислового виробництва, проте обсяги виготовлення таких ЛЗ стрімко зменшується, а кількість аптек, які мають ліцензію на виготовлення екстемпоральних ЛЗ, кожного року стає все меншою.

Мета і задачі дослідження. Метою даної магістерської роботи було дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ м'якої форми випуску, щодо зміни асортиментної структури ЛЗ в Україні станом на 2019 та 2014 роки, із діапазоном у 5 років. Аналіз асортименту екстемпоральної рецептури МЛФ, а також вивчення поглядів лікарів різних спеціальностей щодо сучасних реалій аптечного виготовлення. Порівняльний аналіз даних світових фармакопей щодо класифікації МЛФ та вимог щодо їх якості .

Для досягнення мети роботи необхідно було вирішити такі завдання:

- проаналізувати та систематизувати дані літературних джерел в Україні та в світі щодо сучасного стану виробництва МЛФ промислового та екстемпорального виготовлення;
- узагальнити інформацію щодо сучасних допоміжних речовин, які використовуються у технології МЛФ;
- дослідити асортимент ЛЗ м'якої форми випуску, що зареєстровані на території України;
- провести порівняльний аналіз щодо зміни асортиментної структури ЛЗ у МЛФ, що зареєстровані в Україні, впродовж останніх 5-ти років;

- опрацювати інформацію екстемпоральних прописів ЛЗ у м'яких формах, що виготовляються в аптечних закладах Тернопільської області;
- провести анкетування лікарів щодо виписування ними рецептів на екстемпоральні МЛФ, характеристик, переваг та недоліків ЛЗ аптечного виготовлення;
- порівняти вимоги провідних фармакопей світу щодо класифікації МЛФ та їх якості;

Об'єкти дослідження. Асортиментна структура ЛЗ м'якої форми випуску промислового виготовлення (понад 493 ЛЗ); екстемпоральні прописи МЛФ; фармакопейні статті та методики аналізу на МЛФ у Державній Фармакопеї України (ДФУ), Європейській Фармакопеї (Ph. Eur.), Британській Фармакопеї (BP), Фармакопеї Японії (JP), Фармакопеї Сполучених Штатів Америки (USP), Державній Фармакопеї Республіки Білорусь (ГФРБ) та Державній Фармакопеї Російської Федерації (ГФРФ); анкети для опитування лікарів (понад 80).

Предмет дослідження. Обґрунтування аспекту обігу та класифікації ЛЗ м'якої форми випуску промислового та екстемпорального виготовлення.

Методи дослідження. Для вирішення завдань магістерської роботи були використані з урахуванням мети, об'єктів та предмету дослідження, а також виходячи із комплексної проблеми, що розглядається, такі методи досліджень: інформаційний, системно-аналітичний – для аналізу асортименту ЛЗ на фармацевтичному ринку України промислового та екстемпорального виготовлення; ретроспективний – для дослідження змін асортиментної структури протягом 5 років; соціологічний (анкетне опитування лікарів) – з метою вивчення стану виписування ЛЗ екстемпорального виготовлення лікарями; групування, узагальнення, графічний та статистичний методи.

Публікації. За темою магістерської роботи опубліковано 6 наукових праць, у тому числі 2 статті у фахових журналах, з них 1 стаття в закордонному журналі (англійською мовою), 4 тез доповідей.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНИЙ СТАН ВИРОБНИЦТВА М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

1.1 Характеристика м'яких лікарських форм

МЛЗ займають вагоме місце в медичній, фармацевтичній, стоматологічній та косметичній галузях та застосовуються як засоби першої допомоги при ушкодженнях слизових оболонок та опіках, в лікуванні захворювань шкіри та її придатків, при лікуванні ран, виразок, оскільки безпосередньо впливають на збудник захворювання, усувають запалення і зменшують симптоми хвороби [1-2].

ЛЗ м'якої форми випуску займають 5-те місце серед інших ЛФ, які зареєстровані на фармацевтичному ринку України за кількістю зареєстрованих позицій [3].

На сьогоднішній день широко використовуються препарати у формі мазей, гелів а також кремів, адже дані засоби мають меншу кількість побічних ефектів, особливо системного характеру [4-6].

МЛФ є засобами невідкладної допомоги для місцевого лікування дерматологічних захворювань, поширеність яких за останні 15 років лише в Україні зросла на 17,3 %, відповідно вченими прогнозується і подальше зростання відсотка захворюваності до 34-36 % [7]. Стрімко зростає поширеність atopічного дерматиту, так в Європі у 15,6 % дітей віком до 14 років спостерігається дане захворювання, в Америці – у 17,2 %, в Японії – у 24 % та у Росії – до 15,5 %, що підтверджує зростання частоти виникнення atopічного дерматиту у дітей в цілому світі [8]. Питома вага контактного дерматиту та екземи складає 19,2 % від захворювань шкіри. Тому, слід відзначити, що саме засоби м'якої форми випуску є важливими для профілактики та в терапії таких захворювань як дерматомікози, дерматити, іхтіози, гіперкератози, пітиріази та інші [9-10].

Відповідно до ДФУ, ЛЗ м'якої форми випуску для зовнішнього застосування поділяються на: мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні і пластирі

нашкірні. А, відповідно до фармакопейної статті “М’які лікарські засоби, виготовлені в аптеках” до МЛЗ належать ще і лініменти. Також, ЛЗ м’якої форми випуску можна класифікувати за призначенням/способом введення, дана класифікація наведена у додатку Б.

Мазі – МЛФ, призначена для зовнішнього використання та утворює на поверхні шкіри несповзаючу суцільну захисну плівку. Мазі призначені для нанесення на шкіру та її придатки, а також на слизові оболонки. З погляду технології ліків мазі складаються із мазевої основи, у якій рівномірно розподіленні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), також при необхідності додатково вводяться стабілізатори, поверхнево-активні речовини (ПАР), консерванти та інші допоміжні речовини (ДР).

Гелі – засоби м’якої форми випуску для місцевого застосування, що являють собою одно-, дво- або багатофазові дисперсні системи з рідким дисперсним середовищем [11]. Гелі призначені для нанесення на шкіру та придатки, рани, виразки та на слизові оболонки. За призначенням гелі поділяють на: гелі для зовнішнього та перорального застосування (желе), назальні, вушні, очні, стоматологічні, вагінальні, цервікальні, ректальні, уретральні [12-13].

Креми – засоби м’якої форми випуску для місцевого застосування, що являють собою одно-, дво- або багатофазові дисперсні системи. Креми, зазвичай, містять одну або більше АФІ та ексципієнтів, що утворюють основу. Креми призначені для нанесення на шкіру та придатки, рани, виразки, певні слизові оболонки [11].

Пасти – засоби м’якої форми випуску для місцевого застосування, що являють собою суспензії, які містять значну кількість твердої дисперсної фази, розподіленої в основі [11]. Пасти, зазвичай, призначені для нашкірного та оромукозного застосування, а в деяких випадках – для приготування пероральних розчинів.

Припарки являють собою ЛЗ з гідрофільною, стійкою до впливу температури, основою, в якій диспергуються як тверді, так і рідкі діючі речовини. Застосовують їх в підігрітому вигляді шляхом нанесення на потрібну ділянку шкіри [11].

Медичні пластирі – ЛЗ, які є еластичними формами, що містять одну або більше діючих речовин, спеціально розроблені для того, щоб АФІ були у тісному

контакті зі шкірою, при цьому діючі речовини поміщають на липку підкладку з синтетичних або натуральних матеріалів [11].

Лініменти (рідкі мазі) – засоби м'якої форми випуску для зовнішнього застосування, що характеризуються як густа рідина або драглиста маса, яка плавиться при температурі тіла і використовується шляхом втирання у шкіру. Лініменти належать до екстемпоральних ЛЗ відповідно до класифікації ДФУ, проте на фармацевтичному ринку вони також представлені як засоби промислового виробництва.

В свою чергу, лініменти можуть класифікуватись за таким типом дисперсного середовища на жирні лініменти, які в своєму складі містять жирні олії; спиртові лініменти, в яких як основу використовують спирти та їх суміші; вазолініменти, основою яких є вазелінова олія; мильно-спиртові лініменти, в яких дисперсійним середовищем є спиртові розчини мила [14].

ЛЗ м'якої форми випуску можна також класифікувати за такими ознаками:

- методом отримання (формовані чи безформні системи);
- призначенням (очні, назальні, дерматологічні, ректальні, уретральні, вагінальні та стоматологічні);
- характером та типом дії (поверхнева та глибока дія);
- типом дисперсної системи (гомогенні та гетерогенні).

Залежно від медичного призначення розрізняють мазі поверхневої і глибокої дії. Мазі поверхневої дії погано всмоктуються в шкіру і тому їхня дія обмежується шаром епідермісу або поверхнею слизистої оболонки. Найчастіше їх використовують для живлення і пом'якшення поверхневих шарів шкіри. Такі мазі можуть застосовуватись як косметичні засоби для очищення, підсушування, усунення недоліків шкіри. З профілактичною метою також можуть застосовуватись захисні мазі для ізоляції певних ділянок шкіри від впливу пилу, мікроорганізмів, отруйних речовин, розчинів кислот та лугів [15].

Мазі глибокої дії всмоктуються в шкіру добре. Серед них виділяють мазі проникаючої дії, мазеві основи яких містять лікарські речовини, які розчиняються в ліпоїдах, і тому ця група мазей може проникати в глибокі шари шкіри. Також

виділяють мазі резорбтивної дії, відмінність яких полягає в тому, що вони здатні проникати не лише в глибокі шари шкіри, підшкірну клітковину, а й в кров'яне русло. До мазей, які мають резорбтивну дію, відносять мазі, що в своєму складі містять гормони, вітаміни, йод, сірку, ртуть, алкалоїди та інші речовини. Такі мазі застосовують переважно в тих випадках, коли необхідно підсилити чи доповнити дію ЛЗ, прийнятого перорально, або коли інший спосіб введення є незручним чи неможливим [15].

За характером розділення речовин в мазевій основі, МЛФ можна класифікувати на дві групи: гомогенні та гетерогенні.

Гомогенні мазі залежно від способу їх отримання поділяться на: мазі-розчини (лікарські речовини розчинні в основі), мазі-сплави (поєднання лікарських речовини, які є плавкими і взаємнорозчинними) та екстракційні мазі (отримуються шляхом екстрагування БАР з ЛРС) [16].

Гетерогенні мазі в свою чергу поділяться на: суспензійні (тритураційні) мазі (в склад входять нерозчинні в основі або в воді АФІ), емульсійні мазі (входять речовини, які розчинні в основі) та комбіновані мазі [17].

Також МЛФ можна класифікувати за типом основи на гідрофобні (ліпогелі, поліетиленові гелі, вуглеводневі, силіконові та суміші цих речовин); гідрофільні (поліетиленові основи, гліцерилстеарат, ефіри целюлози та ін.); адсорбційні (безводні суміші, що містять вазелін, вазелінову олію, рослинні олії, тваринні жири, силікони); емульсійні (типу о/в або в/о, емульсійно-суспензійні мазеві основи) [18].

Основа МЛФ залежно від її складу може впливати на вивільнення, біодоступність і терапевтичну дію препарату. Мазеві основи повинні добре змішуватись з лікарськими речовинами, бути індиферентними, плавитись при температурі тіла і не змінювати своїх властивостей під дією світла та повітря. Основами для паст також можуть бути ті ж речовини, що і для мазей [19].

МЛЗ зазвичай містять АФІ та ДР, які мають бути рівномірно розподілені в ЛФ. Тому, за складом МЛФ можна поділяти на прості ЛЗ, які в своєму складі мають лише один АФІ та відповідні ексципієнти (монопрепарати), і на складні ЛЗ, які в свою чергу мають більше як одну діючу речовину (комбіновані) [19-22].

ЛЗ м'якої форми випуску мають певні переваги та недоліки, як і будь-яка ЛФ. До переваг можна віднести: можливість введення до складу різних за агрегатним станом лікарських речовин (рідких, м'яких, твердих), можливість призначення ЛЗ з метою місцевої чи резорбтивної дії, досягнення високої концентрації лікарських речовин у шкірі, тканинах, біологічних рідинах організму, простота і безпечність при застосуванні у порівнянні з іншими ЛФ, точність дозування, стабільність форми, а також їх економічність і відсутність протипоказань до застосування. Окрім того, МЛФ є незамінними ЛФ при лікуванні дерматологічних захворювань.

До недоліків можна віднести лише, що деякі ЛЗ мають обмежений спектр фармакологічної дії, а МЛЗ на ліпофільних основах можуть спричиняти "парниковий" ефект, що обмежує їх застосування [1, 4, 24, 25].

1.2 Характеристика допоміжних речовин, які використовуються у технології м'яких лікарських форм

Створення ефективних ЛЗ на сьогодні вимагає не лише використання діючих речовин, але й великого асортименту ДР, які проявляють різні властивості. ДР мають різну хімічну структуру, фізико-хімічні властивості і використовуються за різними призначеннями (впливають на швидкість і повноту вивільнення та всмоктування АФІ, обумовлюють механізми взаємодії з рецепторами організму, впливають на фармакодинаміку і фармакокінетику препарату). Переоцінити роль ДР у виробництві ліків важко, адже інколи без них навіть неможливо отримати якісні засоби [22, 26,27].

За функціональними призначеннями у виробництві МЛЗ застосовують формоутворювальні ДР, які використовуються для отримання певної ЛФ (основи, гелеутворювачі, наповнювачі, розчинники). Необхідними є речовини, які застосовуються для продовження термінів зберігання – антимікробні консерванти, стабілізатори і антиоксиданти, а також ті, які подовжують термін дії препарату – пролонгатори. Для покращення смаку і вигляду ЛЗ застосовують: барвники, підсилювачі смаку, ароматизатори, підсолоджувачі. [21, 26, 28].

Також ДР використовують для покращення технологічних процесів (солубілізатори, піногасники, дисперганти, загущувачі та інші) [1]. В 70 % випадків на виробництві застосовують синтетичні та напівсинтетичні ДР, це обумовлено їхньою доступністю та стабільністю, в порівнянні з природними речовинами вони не псуються за короткий термін часу [13, 26].

Важливо підкреслити, що на вітчизняному фармацевтичному ринку присутні МЛЗ з лише дозволеними МОЗ України до застосування ДР, що затверджені відповідним наказом від 19.06.2007 року № 339. В переліку дозволених налічується 586 ексципієнтів та 38 барвників [29].

У складі МЛФ часто застосовують такі гідрофобні основи, як жиrowі, вуглеводневі та силіконові. Серед жирових основ використовують жири тваринного походження (свинячий, гусячий і інші) та олії рослинного походження (персикова, мигдалева, арахісова тощо). Вазелін є однією з найпопулярніших вуглеводневих основ у МЛФ, окрім нього, також використовують парафін, церезин, озокерит особливо як основи для мазей та паст [30]. Серед гідрофільних основ використовують поліетиленгліколі (поліетиленоксиди), гелі полісахаридів (целюлоза та її похідні), гелі сополімерів акрилової кислоти (карбомери різних марок), проксанолові основи, желатино-гліцеринові та інші [1, 21, 22, 31].

Окрім основи, у склад МЛФ додатково вводять розчинники, солубілізатори, стабілізатори, емульгатори (типу о/в чи в/о), гелеутворювачі, регулятори рН, консерванти, барвники, ароматизатори та інші ексципієнти [21]. Дані речовини впливають на стабільність ЛФ, покращують реологічні властивості, регулюють вивільнення АФІ, впливають на термін зберігання ЛЗ.

ПАР стабілізують МЛЗ, підвищують їх стійкість та збільшують проникність шкіри і, при необхідності, покращують зволоження поверхні. Зі всіх можливих речовин, які використовуються для стабілізації, вводять ті ПАР, в яких критична концентрація міцелоутворення є найменшою. Адже, окрім покращення розчинності і проникності лікарських речовин, ПАР можуть у своїх міцелах фіксувати АФІ та перешкоджати їхній дифузії до місця абсорбції [1, 22]

Для емульсій типу в/о найбільш часто використовують емульгатори вищих жирних спиртів та їх похідних (зокрема, емульсійний віск), високомолекулярні циклічні спирти та неповні естери сорбітану та вищих жирних кислот (спани). Серед емульгаторів типу о/в використовують неіоногенні та іоногені ПАР (твіни різних марок, які відрізняються між собою кислотою, яка вступила в реакцію естерифікації), наприклад, твін-20 – на основі лауринової кислоти, твін-40 – на основі пальмітинової кислоти, а твін-60 та твін-80 – на основі стеаринової та олеїнової кислоти відповідно [27, 32].

В складі МЛФ найбільш часто як гелеутворювачі використовують такі речовини як карбомери (особливо, карбомер 980 та 940), кислоту альгінову та її солі, аеросил, похідні целюлози, поліетиленгліколь (ПЕГ)1500–8000, желатин та інші [21].

Як розчинники, для прискорення і покращення розчинення АФІ, у виробництві МЛЗ використовують воду очищену, неводні гідрофільні розчинники (спирт етиловий, гліцерин, тощо), неводні гідрофобні розчинники (олія вазелінова, бензилбензоат та інші).

Для покращення розчинення та проходження АФІ крізь біологічні мембрани, використовують етиловий спирт, пропіленгліколь, гліцерин, цетилпальмітат та цетиловий спирт [1].

Для запобігання проходження окиснювальних процесів в склад ЛЗ додають антиоксиданти. В сучасній фармацевтичній промисловості найчастіше використовують аскорбінову кислоту та її солі, динатрію едетат, натрію метабісульфіт, бутилгідроксианізол та інші.

Для забезпечення мікробіологічної чистоти (МБЧ) ЛЗ використовують антимікробні консерванти, які забезпечують придатність ЛФ протягом усього терміну її застосування і зберігання. Асортимент цих речовин на сьогодні є досить широким, але найчастіше у виробництві використовують парабени (ніпагін та/або ніпазол), бензойну і сорбінову кислоти та їх солі [33].

Для надання МЛФ естетичного зовнішнього вигляду та аромату, до їх складу вводять барвники (тартразин (Е 102), хіноліновий жовтий (Е 104), кармоїзин (Е 122), барвник синій (Е 133), комплекс хлорофілів (Е 141), титану діоксид (Е 171) та

ароматизатори, а саме, речовини рослинного походження (ефірні олії м'яти, апельсину, хвої, спиртові витяжки лікарської рослинної сировини (ЛРС)), а також синтетичні речовини (ванілін, ментол, тимол). До МЛЗ, які застосовуються у стоматологічній практиці, додають підсолоджувачі, зокрема, аспартам, сахарин та його солі, сахарози кокоат, цукрозу і інші [31-33].

Оскільки ДР можуть проявляти не тільки позитивні властивості, але й негативні, на сьогодні у багатьох країнах світу існує системний підхід до оцінки їх безпечності. Нормативи щодо їх якості регулярно переглядаються з врахуванням новітніх інформаційних даних, результатів моніторингу небажаних ефектів, враховується їх фармакопейний статус у передових країнах світу (ВР, JP, Ph. Eur., USP) [34-36].

В зв'язку з цим, усі ДР повинні відповідати єдиним нормативним вимогам. Вони повинні мати дозвіл на використання в медичній практиці, бути біосумісними з тканинами організму, не проявляти токсичної чи алергічної дії у тій кількості, в якій використовуються, відповідати формоутворювальним фізико-хімічним, структурно-механічним, органолептичним та іншим властивостям, забезпечувати бажану біологічну доступність АФІ (з урахуванням їх фармакокінетики та фармакодинаміки) [37].

1.3 Сучасні реалії екстемпорального виготовлення м'яких лікарських форм в Україні

Фармацевтичний ринок на сьогодні пропонує великий асортимент МЛЗ як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва, але не дивлячись на це, приготування індивідуальних прописів лишається актуальним і досі. За даними Міжнародної фармацевтичної асоціації, в країнах Європейського Союзу (ЄС) обсяги приготування екстемпоральних лікарських засобів (ЕЛЗ) в останні роки мають тенденцію до зростання, завдяки створеним в цих країнах структурних підрозділів, які організовують, керують і відповідають за роботу аптечних закладів. Але в Україні з

кожним роком зберігається стійка тенденція, яка триває останні десятиріччя, щодо зменшення числа виробничих аптек [38-41].

На час набуття незалежності (станом на 1991 рік) в Україні налічувалось 6529 аптек, серед них 5519 аптек виготовляли ЛФ, що складало 84 % від загальної кількості аптек. Вже на початок 2003 року в Україні функціонувало 7783 аптеки (зростання 19 %), а приготуванням ЛЗ займались 1125 аптек, що складало 14,5 % від їх загальної кількості (зменшення на 75 % в основному за останні 4-5 років) [42].

Станом на 01.01.2004 р. ЕЛЗ виготовляли 1207 аптек, а вже станом на 01.01.2007 ЕЛЗ виготовляли лише 408 аптек, з яких займалися виготовленням стерильних ЛЗ та ЛФ в асептичних умовах лише 1,47 % всіх аптек [42].

Відповідно до відомостей ліцензійного реєстру, станом на 01.11.2010 р. виробництво ЛЗ в умовах аптеки здійснюють 593 аптеки, що становить близько 5 % загальної кількості аптек на той час в Україні (13 126) [43].

Екстемпоральне виготовлення ЛФ станом на 01.12.2013 р. здійснюють 426 аптек, що становить близько 3 % від загальної кількості аптеки (15 756). За 11 місяців 2013 р. кількість аптек, які виготовляють ЕЛЗ, зменшилося на 2 % та становила 417 аптек. В 2013 р. порівняно з 2010 р. кількість аптек, які займалися виготовленням ЛЗ зменшилась на 30 % [44]. В 2015 році нараховувалось лише 1,9 % аптек з функцією виготовлення ЛЗ (363). За останні 3 роки (2018-2020 р.р.) ця кількість невпинно зменшувалась і становила відповідно 327, 297 і 289 аптечних закладів, які виготовляють ЛЗ (рис. 1.1) [45-47]. Ця статистика може бути пов'язана із розширенням асортименту готових ЛЗ промислового виробництва, а також з суворими вимогами до виготовлення ЛЗ в умовах аптеки [47, 48].

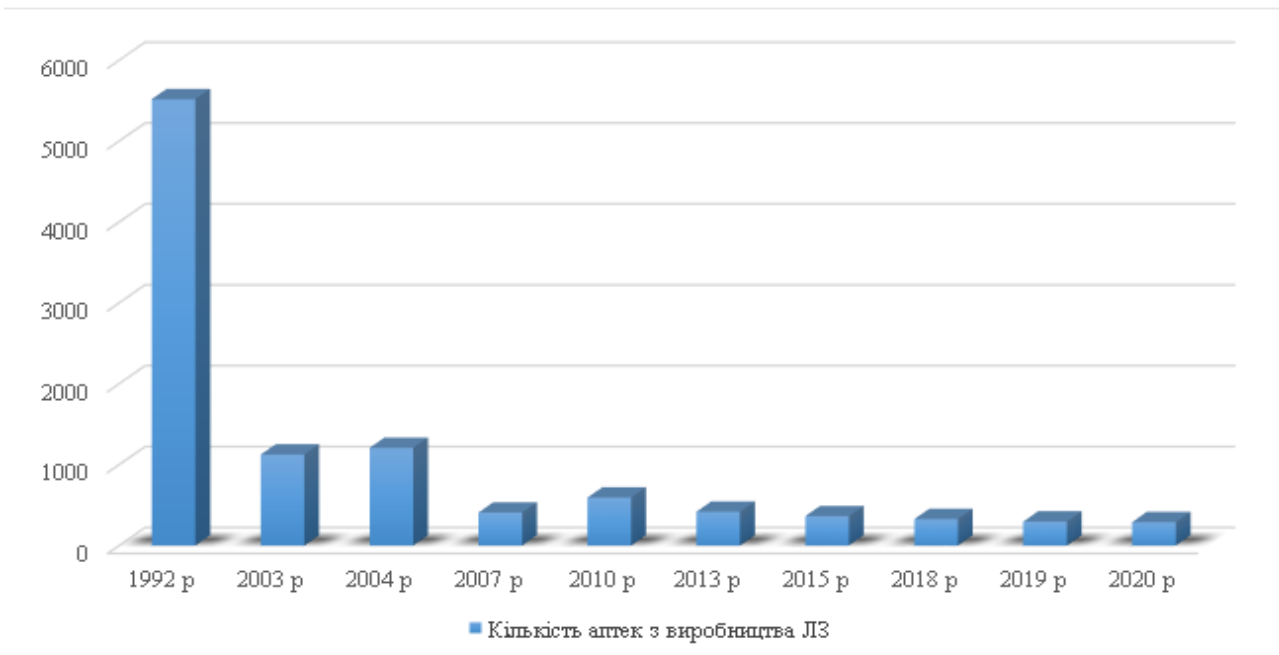


Рисунок 1.1 – Стан екстемпорального виготовлення лікарських форм впродовж 1992-2020 роки.

Проте варто зауважити, що загальна кількість аптек в Україні з кожним роком все збільшується. Наприклад в 2014-2015 роках загальна кількість торговельних точок склала відповідно 18572 і 19114, а в 2016 році цей показник збільшився до 19799 аптечних закладів, що на 6,2 % і 3,5 % більше [45].

В останні роки з 2017-2019 роки ця кількість перевищила більше ніж 20000 аптек, де здійснюється реалізація ліків. Однак, протягом 2019 року кількість аптек і аптечних пунктів сумарно зменшилась на 723 одиниці. І вже у 2020 році нараховувалось 19924 торгових точок реалізації ЛЗ, що може бути зумовлено конкуренцією на ринку і високою щільністю розташування аптечних закладів (рис.1.2), що становить 53 аптеки на 100 тис. жителів. Для порівняння, за даними Федерального союзу німецьких асоціацій фармацевтів (Federal Union of German Associations of Pharmacists — ABDA) середній показник по ЄС становить 31 аптека на 100 тис. жителів [45-48].

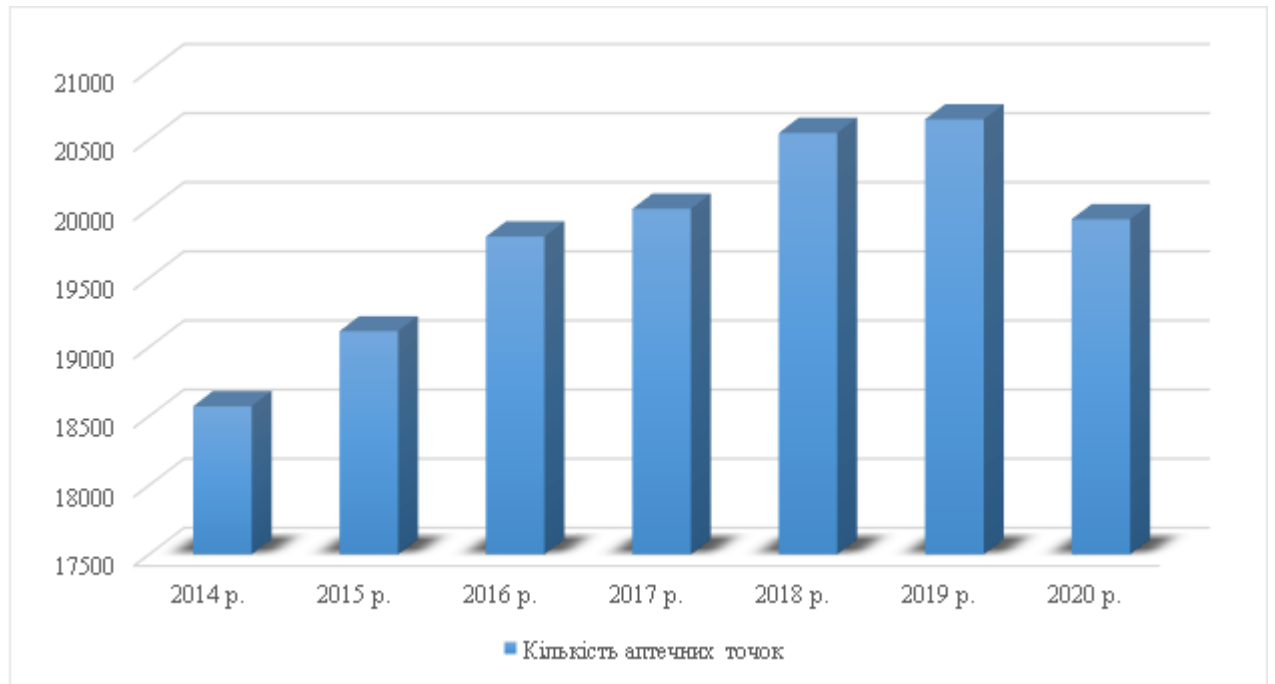


Рисунок 1.2 – Динаміка кількості торгових точок (аптек) станом на 2014-2020 роки.

Ця динаміка може пояснити суттєве щорічне зменшення обсягу продукції, виготовленої в умовах аптеки, оскільки багато суб'єктів господарювання відмовились від здійснення такого виду діяльності, розпочавши суто комерційну реалізацію препаратів. Основними причинами відмови аптек від виготовлення ЛЗ – необхідність закупівлі обладнання, субстанцій, допоміжних матеріалів, дезінфікуючих засобів, інвентарю, що робить збитковим цю діяльність. Окрім того, ще існує ряд причин:

- відсутність субстанцій, їх висока ціна;
- постійне зростання вартості оренди площ, комунальних послуг;
- пацієнти і медичні працівники стали віддавати перевагу ЛЗ промислового виробництва [42].

На відміну від України, в країнах з розвинутою економікою аптечне виробництво ліків завжди визнавалось як медичними спеціалістами, так і пацієнтами і всіляко підтримувалось з боку держави. Так, на сьогодні, майже усі аптеки США, Німеччини, Польщі, Великої Британії, Угорщини, Нідерландів, Швеції виготовляють ЛЗ в умовах аптеки. Ці аптеки не є конкурентами для промислових підприємств, тому що виготовляють ліки, які не виробляються в промислових умовах [45, 49].

В цих країнах розрізняють два види ЛЗ, які виготовляють в аптеках: власне екстемпоральні препарати негайного виготовлення – “extemporaneous preparations” та препарати для тривалого зберігання – “stock preparations” (у США ще використовують термін “pharmaceutical compounding”, в Україні – лікарські засоби, що виготовлені про запас). Згідно з літературними даними, асортимент ЛФ, що виготовляються в аптеках ЄС представлений таким відсотковим співвідношенням: розчини – 60,0 %, таблетки – 15,9 %, капсули – 6,8 %, порошки – 3,6 %, мазі – 3,2 %, супозиторії – 3,2 %, пасти – 0,9 %, суспензії – 0,5 %, краплі – 2,3 %, креми – 3,6 % [46, 50].

Нехарактерною екстемпоральною формою для України є ЛЗ, які виготовляються в Швеції, а саме, шприци, які наповнені антибіотиками, анальгетиками і анестетиками [46].

Проте, також є країни, наприклад Португалія і Ізраїль, в яких виробництво ЛЗ в умовах аптеки заборонено. Обґрунтовується це тим, що таке виробництво небезпечне і недоцільне при високому розвитку промислового виробництва ЛЗ [46].

Варто зауважити те, що виготовлення і контроль якості ЛЗ в умовах аптеки і промислового виробництва відрізняється:

- об'ємами виготовлення;
- складом ЛЗ;
- терміном зберігання;
- використанням різних методів контролю.

В Україні виготовлення ЕЛЗ контролюються Наказом МОЗ від 17.12.2012 № 812 “Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках” [51], Наказом МОЗ України від 01.07.2015 р. № 398 [52], який регламентує затвердження двох настанов щодо екстемпорального виготовлення ЛФ (“Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек” та “Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек”), належною аптечною практикою (GPP), відповідно Вимогами стандартів PIC/S (Додаток 2 до «Посібника PIC/S з належної практики виготовлення лікарських препаратів у закладах охорони здоров'я» має таку назву:

«Керівні вказівки щодо стандартів, обов'язкових для виконання при приготуванні нестерильних розчинів, кремів та мазей») [53, 54], а також ДФУ [55]. В другому виданні ДФУ (3 том) містяться фармакопейні статті, які стосуються екстемпоральних ЛЗ, а саме:

- нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках;
- м'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках;
- порошки, виготовлені в аптеках;
- супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках [55].

У доп. 5 до ДФУ введена стаття “Основні принципи виготовлення нестерильних фармацевтичних препаратів в аптеках”^N, яка є адаптованою статтею USP “795 Pharmaceutical Compounding”.

Також розроблені методичні рекомендації професорами НФаУ (Олександром Тихоновим і Тетяною Ярлик) “Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування” [17], які складаються з 2 частин. Перша частина містить великий перелік лікарських речовин, описані їх властивості, несумісності, способи введення їх в ЛЗ і наведені приклади прописів, в яких застосовуються ці речовини. В другій частині детально розглядається екстемпоральна рецептура, наведено більше 400 прописів з оптимальними варіантами виготовлення, оформленнями до відпуску і зазначеними умовами і термінами зберігання [25, 56-59].

Функція виготовлення ЛЗ в Україні стає незначущою, оскільки суттєво знижується кількість аптек з функцією виготовлення, але збереження екстемпорального виготовлення є важливим завданням фармацевтичної науки і практики. Звісно воно не зможе повністю замінити високотехнологічне і швидке промислове виробництво ЛЗ. Проте його переваги є суттєвими аргументами на користь того, що галузь аптечної технології ЛЗ в Україні потребує уваги, відродження та удосконалення. Незважаючи на ситуацію, аптечна технологія лікарських засобів (АТЛЗ) залишається однією із важливих дисциплін у навчальному плані підготовки провізорів та фармацевтів, проводяться конференції, наради з метою збереження екстемпоральної рецептури [60-63].

РОЗДІЛ 2

ЗАГАЛЬНА МЕТОДИКА ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За результатами огляду літератури (1 розділ) було узагальнено характеристику МЛЗ промислового виробництва, сучасні реалії екстемпорального виготовлення ЛЗ в Україні та в світі.

2.1 Загальна методологія дослідження

Визначення актуальності теми магістерської роботи дозволило обрати загальну методика та напрямки дослідження, які представлені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Основні напрями та загальна методика дослідження

Напрямок дослідження	Завдання	Методи	Об'єкти дослідження
Сучасний стан виробництва МЛФ (огляд літератури)	<ul style="list-style-type: none">▪ Провести ретроспективний аналіз щодо класифікації ЛЗ м'якої форми випуску та характеристики ДР▪ Дослідити особливості та актуальність екстемпорального виготовлення МЛФ в Україні та світу	Ретроспективні, інформаційні, статистичні,	Дані наукової літератури, патенти та інтернет-джерела; нормативно-директивні документи МОЗ України
Аналіз зареєстрованих ЛЗ м'якої форми випуску	<ul style="list-style-type: none">▪ Провести аналіз зареєстрованих ЛЗ м'якої форми випуску на фармацевтичному ринку України▪ Дослідити маркетингові параметри обігу ЛЗ за формою (мазі, креми, гелі пасти, лініменти), виробником, складом.	Маркетинговий, групування, узагальнення, графічний	Державний реєстр ЛЗ; нормативно-директивні документи МОЗ України; довідник ЛЗ Компендіум-онлайн, інструкції до медичного застосування ЛЗ

Продовження таблиці 2.1

<p>Порівняльні дослідження зареєстрованих ЛЗ м'якої форми випуску у діапазоні 5 років</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Порівняти асортиментну структуру зареєстрованих ЛЗ станом на 2019 та 2014 роки, у діапазоні 5 років. ▪ Визначити структурні зміни серед досліджуваних ЛЗ у діапазоні 5 років ▪ Дослідити відсоткові зміни маркетингових параметрів обігу ЛЗ за формою, виробником, складом. 	<p>Маркетинговий, групування, узагальнення, графічний</p>	<p>Державний реєстр ЛЗ; нормативно-директивні документи МОЗ України; довідник ЛЗ Компендіум-онлайн</p>
<p>Узагальнення даних екстемпорального виготовлення ЛЗ м'якої форми випуску</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Дослідити обсяги екстемпорального виготовлення ЛЗ у аптеках Тернопільської області ▪ Визначити асортимент ЕЛЗ за формою випуску, кількістю компонентів (АФІ), характером основи, галуззю застосування 	<p>Статистичний, інформаційний, узагальнення, групування</p>	<p>Журнали рецептурного відпуску ЕЛЗ з аптек міста Тернополя та області; рецептурні бланки</p>
<p>Порівняння фармакопейних вимог щодо класифікації та показників якості МЛФ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Вивчити класифікації ЛЗ м'якої форми випуску відповідно до фармакопей України та світу ▪ Дослідити показники якості МЛФ, представлені у фармакопейних стаття 	<p>Інформаційний, узагальнення</p>	<p>ДФУ; Ph. Eur.; ВР; JP; USP; ГФРБ; ГФРФ.</p>

Продовження таблиці 2.1

Анкетування лікарів	<ul style="list-style-type: none">▪ Розробити анкету та дослідити частоту виписування рецептів на ЕЛЗ лікарями▪ Проаналізувати дані анкетного опитування лікарів	Статистичний, графічний	Анкети для лікарів (86 анкет)
---------------------	---	-------------------------	-------------------------------

2.2 Характеристика об'єктів та методів дослідження

Об'єкти дослідження:

- зареєстровані ЛЗ м'якої форми випуску та інструкції до медичного застосування даних засобів (понад 493) [64-66];
- фармакопейні статті та показники якості на МЛФ у Державній Фармакопеї України (ДФУ), Європейській фармакопеї (Ph. Eur.), Британській фармакопеї (BP), фармакопеї Японії (JP), фармакопеї Сполучених Штатів Америки (USP), Державній фармакопеї Республіки Білорусь (ГФРБ) та Державній фармакопеї Російської Федерації (ГФРФ) [11, 34-36, 55, 67-69];
- прописи екстемпоральної рецептури із аптечних закладів м. Тернопіль та області;
- анкети для опитування лікарів (понад 80 анкет);
- джерела наукової літератури, патенти та інтернет-ресурси.

Методологія магістерської роботи базувалась на теоретичних принципах фармацевтичного маркетингу. На етапах вирішення поставлених завдань даної роботи було використано такі методи аналізу: інформаційний, ретроспективний, групування, узагальнення, графічний, статистичний.

Аналіз зареєстрованих ЛЗ м'якої форми випуску на фармацевтичному ринку України, а також порівняння асортиментної структури даних засобів у діапазоні 5 років було узагальнено та проаналізовано із використанням маркетингових методів дослідження щодо дії реєстраційних посвідчень, згрупування за виробником (іноземні та вітчизняні), формою випуску, кількістю

компонентів, отримані дані узагальнено та відображено з використанням графічних методів (діаграми), з використання Microsoft Excel.

Соціологічне опитування проведено методом рандомного анкетування лікарів. Анкети розроблені з врахуванням завдань магістерської роботи та містять питання щодо особливостей та частоти виписування рецептів на ЕЛЗ, переваг та недоліків даних ЛЗ. Анкетування відбувалося збиранням первинної інформації від лікарів шляхом заповнення відповідних google-анкет (онлайн).

Обсяг вибірки респондентів для анкетування визначали з використанням формули безповторного відбору за Колмогоровим А.Н. та співавторами [70]:

$$n \times \alpha \geq 4$$

де n – число спостережень; α – ймовірність помилки.

В соціологічних дослідженнях (анкетуванні) ймовірність помилки ($p \leq 0,05$) є допустимим. Таким чином, для оптимального опитування у дослідженні мали взяти участь щонайменше 81 респондент. Збір первинної інформації здійснено в період з лютого по квітень 2021 р. Отже, число опитаних лікарів у процесі дослідження можна вважати репрезентативними.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ РИНКУ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОВНИЦТВА, ОСОБЛИВОСТІ ЇХ КЛАСИФІКАЦІЇ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ

3.1 Дослідження асортименту лікарських засобів у м'яких лікарських формах, що зареєстровані на території України

Вивченню підлягали МЛЗ, які дозволені до застосування на території України, та відпускаються із аптек та їх структурних підрозділів. Для дослідження використовували офіційні джерела інформації про зареєстровані в Україні ЛЗ та попередні результати маркетингових досліджень.

За результатами аналізу Державного реєстру ЛЗ станом на грудень 2019 року зареєстровано 492 найменування МЛЗ. Найбільший відсоток із зареєстрованих ЛЗ м'якої форми випуску займають мазі – 42,89 %, гелі – 27,03 %, креми – 25,20 %, тоді як незначний відсоток займають лініменти – 2,85 % та пасти – 2,03 % (рис.3.1).

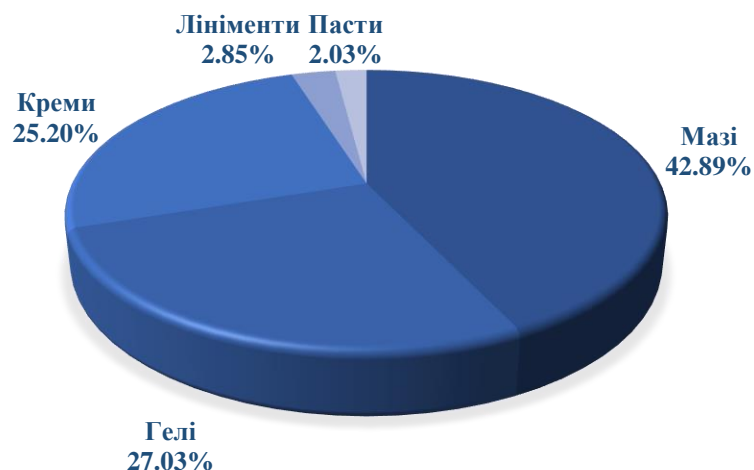


Рисунок 3.1 – Розподіл м'яких лікарських засобів за видом лікарської форми на фармацевтичному ринку України

Вивчаючи розподіл МЛЗ за складом компонентів встановлено, що на ринку домінують монокомпонентні препарати, частка яких становить 64,63 %, а

комбінованим препаратам належить 35,37 % досліджуваного сегменту ринку (рис. 3.2).

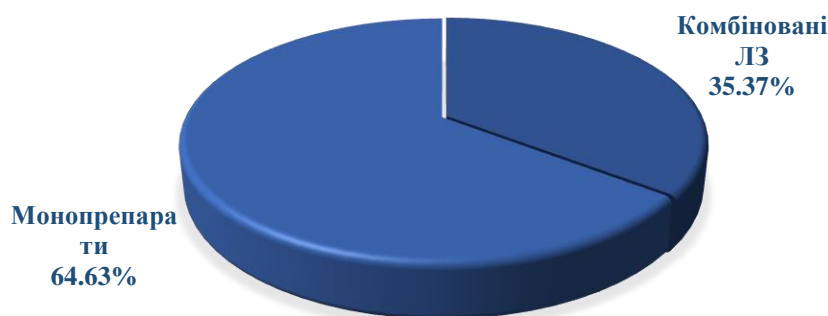


Рисунок 3.2 – Розподіл лікарських засобів м'якої форми випуску за складом препарату

Досліджуючи розподіл МЛЗ за походженням АФІ визначено, що більшість ЛЗ є синтетичного походження (61,99 %). Частки комбінованих ЛЗ у МЛФ та МЛЗ із АФІ рослинного походження складають 18,91 % та 12,60 % відповідно, а ЛЗ із АФІ біологічного походження представлені в значно меншій кількості (6,50 %) (рис. 3.3).



Рисунок 3.3 – Розподіл лікарських засобів за походженням/природою активних фармацевтичних інгредієнтів

Аналіз структури асортименту МЛЗ за походженням виробництва встановив, що на українському ринку переважають МЛЗ іноземного виробництва, частка яких становить 55,89 %, натомість частка вітчизняних препаратів у вигляді м'яких форм становить 44,11 % (рис. 3.4).

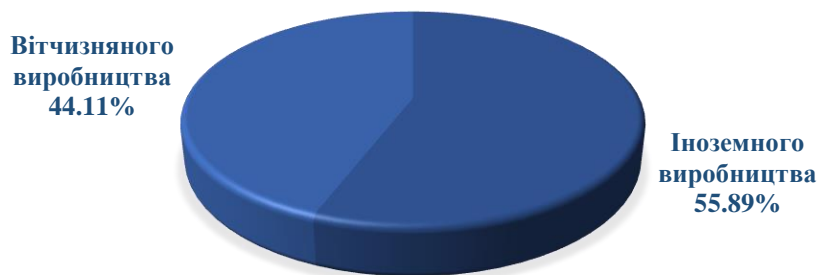


Рисунок 3.4 – Співвідношення м'яких лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва

В Україні МЛЗ випускають близько 18 фірм-виробників різної форми власності. Серед вітчизняних виробників лідируючі позиції займають ВАТ “Фітофарм” (м. Артемівськ, Донецька обл.), ВАТ “Лубнифарм” (м. Лубни, Полтавська обл.), ТОВ Фармацевтична компанія “Здоров’я” (м. Харків) та ФФ “Віола” (м. Запоріжжя) (рис. 3.5).



Рисунок 3.5 – Розподіл асортиментних позицій м'яких лікарських засобів, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України, між вітчизняними виробниками

МЛЗ широко застосовують в різних напрямках медицини, проте, незважаючи на популярність застосування МЛФ, їх використання в різних галузях медицини не є рівномірним. Так, станом на 2019 р. 50,60 % асортименту МЛЗ застосовується в дерматовенерології, значно менше МЛЗ використовується в хірургії та ревматології (по 16,87 %), частка МЛФ, що застосовується в інших галузях є порівняно незначною (рис. 3.6).



Рисунок 3.6 – Розподіл м'яких лікарських засобів за галузю застосування

Проведені дослідження показали, що актуальним залишається питання розширення асортименту вітчизняних МЛФ для застосування у різних галузях медицини.

3.2 Порівняльний аналіз зміни асортиментної структури лікарських засобів у м'яких лікарських формах, що зареєстровані в Україні, впродовж останніх 5-ти років.

Для дослідження зміни асортименту ЛЗ м'якої форми випуску проведено порівняльний аналіз зареєстрованих МЛЗ на території України станом на вересень 2014 року та станом на грудень 2019 року.

За результатами аналізу Державного реєстру ЛЗ станом на грудень 2019 року зареєстровано 492 найменування МЛЗ, тоді як у вересні 2014 року дана кількість складала 478 ЛЗ м'якої форми випуску. Із діапазоном спостережень у 5 років на фармацевтичному ринку України кількість МЛЗ зросла на 14 препаратів.

Прослідковується тенденція щодо збільшення кількості нових зареєстрованих МЛЗ при зменшенні кількості даних засобів іноземного виробництва, зокрема, російського, та збільшенні препаратів вітчизняного виробництва.

Порівняльний асортиментний аналіз МЛФ показав, що лідируючі позиції як у 2014 р., так і в 2019 р. займають мазі, гелі та креми, а лініменти та пасти представлені значно в меншій кількості (рис. 3.7).

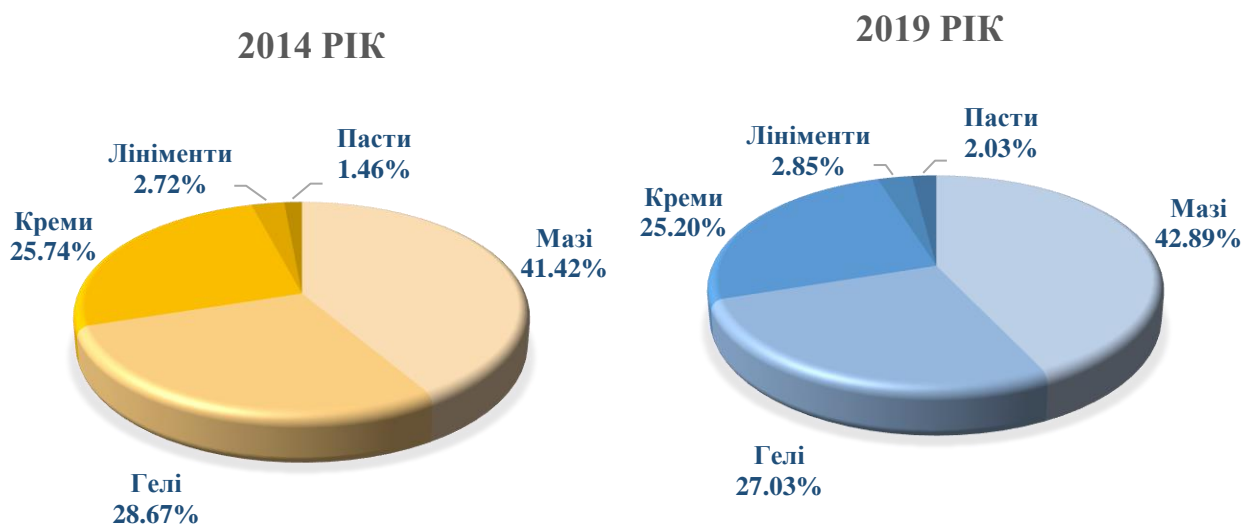


Рисунок 3.7 – Розподіл лікарських засобів м'якої форми випуску за видом лікарської форми у 2014 та 2019 роках

Визначено, що в 2019 р. препарати іноземного виробництва, частка яких становить 55,89 % домінують на фармацевтичному ринку України МЛЗ. Загальна кількість вітчизняних МЛЗ становить 217 найменувань (44,11 %), що на 51 ЛЗ більше, ніж у 2014 році (166 найменувань), що свідчить про зростання обсягів вітчизняного виробництва. Щодо препаратів іноземного виробництва, то їх кількість на фармацевтичному ринку України складає 275 ЛЗ (55,89 %), тоді як у 2014 році їх кількість складала 312 найменувань. Таким чином, результати порівняльного аналізу асортименту ЛЗ у МЛФ, які репрезентовані на фармацевтичному ринку України, в період 2014 р. – 2019 р., показують, що співвідношення між зареєстрованим МЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва дещо змінились: частка МЛЗ вітчизняного виробництва зросла

від 34,72 % (2014 р.) до 44,11 % (2019 р.); тоді як частка МЛЗ іноземного виробництва знизилась від 65,28 % (2014 р.) до 55,89 % (2019 р.) (рис. 3.8).

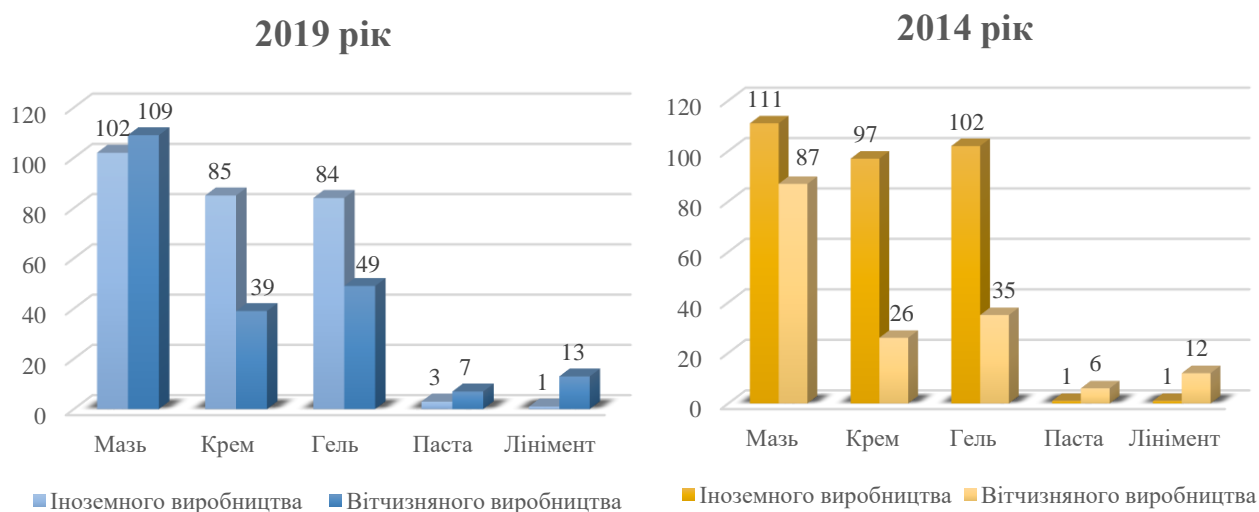


Рисунок 3.8 – Розподіл м'яких лікарських форми вітчизняного та іноземного виробництвом у 2014 та 2019 роках

На даному рисунку ми бачимо, що кількість мазей вітчизняного виробництва збільшилась з 87 (2014 р.) до 109 одиниць (2019 р.), а частка мазей іноземного виробництва, навпаки, знизилась з 111 до 102 одиниць. Кількість гелів в 2014 р. іноземного виробництва нараховувалось 102, тоді як в 2019 р. – 84, в свою чергу кількість вітчизняних гелів в 2019 році зросла на 14 позицій. Ситуація з кремами аналогічна, кількість вітчизняних кремів збільшилась в 2019 р. на 13 позицій, а кількість кремів іноземного виробництва зменшилась на 12 засобів у порівнянні з 2014 р. Паста та лініменти варіюються не так вагомо, кількість препаратів вітчизняного виробництва збільшилась лише на 1 позицію в порівнянні з 2014 р., кількість паст і лініментів була відповідно 6 і 12, а стала в 2019 р. 7 і 13 відповідно. Кількість лініментів іноземного виробництва не змінилась, а кількість іноземних паст порівняно з іншими МЛЗ, навпаки, збільшилась на 2 позиції, оскільки в 2014 р. було 1, а в 2019р. стало 3 позиції.

Аналіз асортименту ЛЗ у МЛФ за країнами-виробниками показав, що на українському ринку зареєстровані МЛЗ із 33 країн світу, що на 4 країни менше ніж у 2014 році, серед них лідерами є Німеччина – 64 МЛЗ (23,75 %), Індія – 37 МЛЗ (13,45 %), Польща – 25 МЛЗ (9,09 %), Франція та Італія по 17 МЛЗ (по

6,18 %), Хорватія – 13 МЛЗ (4,73 %). Інші країни, імпорту яких не перевищує 10 препаратів, займають разом 36,62 % українського ринку МЛЗ (рис.3.9).



Рисунок 3.9 – Розподіл асортиментних позицій м’яких лікарських засобів, що зареєстровані на фармацевтичному ринку України, між країнами-виробниками

Порівнявши асортимент ЛЗ у МЛФ, які репрезентовані на фармацевтичному ринку України, в період 2014 р. – 2019 р., визначено, що співвідношення між галузями застосування МЛФ практично не змінилося впродовж 5 років, дещо збільшилась частка МЛЗ, що використовуються у дерматовенерології та гінекології на 3,32 % і 1,29 % відповідно; незначно зменшилась кількість МЛФ, які застосовуються в хірургії та ревматології на 1,53 % і 1,95 % відповідно (рис. 3.10).

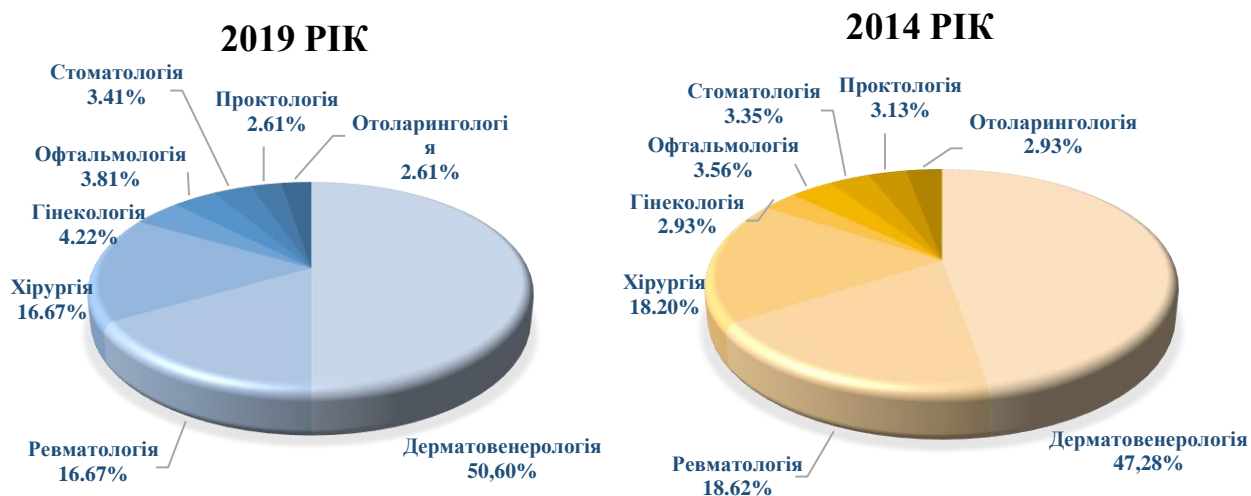


Рисунок 3.10 – Розподіл лікарських засобів м’якої форми випуску за галуззю застосування у 2014 та 2019 роках

На підставі отриманих результатів проведених комплексних досліджень можна зробити висновок про те, що актуальним на сьогодні є збільшення асортименту готових ЛЗ з можливим застосуванням у різних галузях медицини, оскільки деякі препарати іноземного виробництва не мають вітчизняних аналогів [71].

3.3 Фармакопейні вимоги до класифікації та контролю якості м'яких лікарських форм

Інтенсивний розвиток фармації та збільшення обсягів виробництва ЛЗ вимагає постійного удосконалення підходів та стандартів до якості ЛЗ, а саме їх уніфікації. Наявність фармакопеї, як основного правового документа, вимоги якого до ЛЗ є обов'язковими для всіх суб'єктів, що виробляють, зберігають, контролюють та реалізують ЛЗ, завжди визначала рівень національної фармацевтичної науки. А сама ж фармакопея як комплекс стандартів, вимог та положень забезпечує якість ЛЗ та має велике значення для контролю обігу ЛЗ на національних фармацевтичних ринках цілого світу. Дотримання норм та вимог фармакопеї у поєднанні з виконанням вимог належної виробничої практики (GMP) забезпечують належну якість, безпечність та ефективність ЛЗ. Тому, гармонізація вимог фармакопей різних країн до ЛЗ є необхідною умовою розвитку фармакопейних стандартів [72-75].

Враховуючи, що з 2013 р. Україна стала постійним членом Комісії Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.), матеріали II видання ДФУ та п'ятьох доповнень гармонізовані з ЄФ (видання 8) та відповідними доповненнями до неї. Окрім цього, при формуванні окремих монографій використовувалась також інформація з USP та BP [11, 55, 76, 77]. Тому, на даний час у світовій фармацевтичній практиці авторитетними для багатьох країн є Ph. Eur, USP, BP, а також фармакопея високорозвиненої країни Японії (JP) [34-36, 69]. Крім цього, цікавими для дослідження була інформація, що наведена в фармакопеях провідних пострадянських країн – Державній фармакопеї Російської Федерації (ДФРФ) та Державній фармакопеї Республіки Білорусь (ДФРБ) [67-68].

Тому, вивченню підлягала інформація, наведена у різних фармакопеях, щодо визначення, характеристики МЛФ та показників, за якими контролюється їх якість.

У ДФУ 2.0 [11] наведена загальна стаття на ЛФ “М’які лікарські засоби для нашкірного застосування”, відповідно до якої м’які форми для зовнішнього застосування поділяються на мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні і пластирі нашкірні.

У третьому томі ДФУ 2.0 [55] наведена ще одна стаття, що стосується МЛФ – “М’які лікарські засоби, виготовлені в аптеках”, відповідно до якої МЛЗ, що виготовлені в умовах аптеки класифікуються на мазі, гелі, пасти, лініменти та креми. Як бачимо, лініменти як м’яка форма описані лише в статті на МЛЗ екстемпорального виготовлення, а у загальній статті – їх немає. У попередньому видання ДФУ (1 видання) лініменти були внесені національним доповненням до МЛФ для зовнішнього застосування.

Також необхідно звернути увагу на те, що різні ЛЗ залежно від способу застосування також можуть бути у вигляді м’яких форм. У відповідних загальних статтях на ЛФ (“Очні ЛЗ”, “Назальні ЛЗ”, “Вушні ЛЗ”, “ЛЗ для вагінального застосування”, “ЛЗ для ректального застосування”, “Оромукозні ЛЗ”) зазначено, що ЛЗ для ректального та вагінального застосування також бувають у формі мазей, кремів та гелів; назальні, вушні та очні засоби можуть бути у вигляді МЛФ (в основному мазі, креми та гелі); м’які оромукозні засоби представлені гідрофільними гелями та пастами. Необхідно зауважити, що дані ЛЗ повинні відповідати вимог власної статті, а також вимогам статті щодо м’яких форм [11].

Аналогічні за змістом та суттю статті “Semi-solid preparations for cutaneous application” та “Topical semi-solid preparations” наведені у Ph. Eur. та ВР відповідно [34, 69].

На відміну від Ph. Eur., у ВР наявні монографії на ЕЛЗ (близько 120). Значну частину монографій ВР на ЕЛЗ становлять монографії на МЛЗ, які додатково містять відомості про мазеві основи, що можуть бути використані з метою розширення асортиментної номенклатури екстемпоральних МЛФ [34].

У ДФРБ вимоги до МЛЗ для зовнішнього застосування описані у статті на ЛФ “Мягкие лекарственные средства для наружного применения”, відповідно до якої такі ЛЗ призначені для місцевого або трансдермального вивільнення діючих речовин з метою одержання пом’якшувальної або захисної дії. Відповідно до поданої класифікації, до МЛЗ для зовнішнього застосування належать мазі, гелі, креми, пасти, припарки, пластирі медичні та шкірні, а також національним доповненням внесено до даного переліку лініменти та гідрогелеві пластини. Варто зазначити, що гідрогелева пластина є стерильною еластичною ЛФ фіксованого розміру, що вміщує один або декілька АФІ та призначена для аплікації на пошкоджену ділянку шкіри з метою створення захисного бар’єру та вивільнення лікарської речовини для її місцевої дії [67].

Також, у ДФРБ наведена стаття щодо МЛФ екстемпорального виготовлення, в якій охарактеризовано технологічні аспекти виготовлення мазей (окремо виділяють очні та мазі з антибіотиками) та лініментів як МЛФ аптечного виготовлення [67].

У відповідних статтях на очні, назальні, вушні, вагінальні, ректальні ЛЗ, а також на ЛЗ для слизової оболонки ротової порожнини розглянуто м’які форми, у вигляді яких можуть вироблятися дані ЛЗ певного способу застосування, наприклад, вагінальні, очні мазі, креми та гелі; ректальні лініменти, креми, гелі та мазі; гелі та пасти для ясен та слизової оболонки ротової порожнини [67].

У ДФРФ наведена загальна фармакопейна стаття на мазі як ЛФ “Мазі”, відповідно до якої мазі – МЛФ, призначені для нанесення на шкіру, рани і слизові оболонки, та за консистенцією поділяються на мазі, креми, гелі, пасти і лініменти. У даній статті зазначається, що залежно від способу введення розрізняють МЛФ для зовнішнього застосування, ректальні, вагінальні, вушні та назальні засоби. До МЛФ, які наносяться на слизову оболонку ротової порожнини та ясна належать гелі, лініменти та пасти, виділяють також зубні та стоматологічні гелі та пасти, які зазвичай є гідрофільними в даному випадку. Також, гелі (як правило, гідрофільні) та пасти можуть застосовуватись самостійно або призначені для приготування суспензій для перорального використання. В межах даної статті виділяють також ЛЗ

у вигляді МЛФ, які вводяться за допомогою відповідних аплікаторів залежно від сфери застосування (наприклад, ендоцервікальні, уретральні, інтестинальні гелі), та окремо розглядають мазі для інгаляцій, при додаванні яких до гарячої води утворюється пара, призначена для вдихання з метою отримання місцевої дії [68]. Також, у загальній фармакопейній статті “Глазные лекарственные формы” зазначено, що м’якими формами очних ЛЗ є мазі та гелі [68].

Японська Фармакопея на відміну від інших має другу структуру, а саме, наявна одна монографія “Monographs for Preparations”, у якій наводиться характеристика, випробування, способи отримання різних ЛФ, залежно від шляхів їх застосування. Так, у підпункті “Preparations for Cutaneous Application” даної статті поряд з твердими формами, рідинами та розчинами, спреями для нашкірного застосування розглядаються мазі, креми, гелі та пластирі (поділяються на власне пластирі та желатинові пластирі) як окремі ЛФ, які не є об’єднані в групу м’яких форм. Також відмінністю даної класифікації ЛЗ для нашкірного застосування від інших є те, що лініменти розглядаються як ЛФ для нашкірного застосування, проте належать до групи рідин та розчинів, які призначені для зовнішнього застосування (включаючи шкіру голови та нігті).

Відповідно до вимог даної фармакопеї, у групі оромукозних, ректальних та вушних ЛЗ також розглядаються креми, гелі та мазі як можливі МЛФ, очні ЛЗ представлені лише очними мазями [36].

Структура Американської фармакопеї також по-іншому виглядає. Усі ЛФ незалежно від шляху їх застосування розглядаються в загальній статті “Pharmaceutical dosage forms”. Так, наведена детальна характеристика, з описом випробувань та виробництва конкретно кожної форми – мазей, гелів та паст. Відповідно до наведеного у фармакопеї опису, креми разом з лосьйонами розглядаються в складі емульсій. Особливістю даної фармакопеї є те, що наявна окрема стаття “Excipient performance”, у якій наводиться характеристика, функціональне призначення усіх допоміжних речовин, що використовуються у складі та технології різних ЛФ, зокрема у підпункті “Semisolids, topicals,

suppositories” детально розглядаються, наприклад, мазеві основи, емоменти, тощо [35].

Вагома частка монографій USP стосується ЛФ аптечного виготовлення, зокрема, наведені статті щодо питання приготування ЛЗ в умовах аптеки, стабільності в аптечній практиці, тощо. У статті “Pharmacy compound practices” поряд з іншими формами наводиться характеристика та опис технології екстемпоральних мазей, кремів, гелів та паст [35].

Підсумовуючи опрацьовану інформацію можемо зробити висновок, що у різних фармакопях немає єдиного підходу до класифікації та характеристики МЛФ. У ДФУ, Ph. Eur., ВР та ДФРБ наводиться загальна стаття на МЛФ для нашкірного застосування, в межах якої розглядається конкретно кожна ЛФ, що призначена для такого шляху застосування, окрім цього, в статтях на ЛЗ іншого призначення описуються також МЛФ; у ДФРФ розглядаються вцілому мазі як МЛФ у загальній статті на ЛФ; в USP охарактеризовано конкретні форми (мазі, гелі, пасти) в загальній фармакопейній статті на дозовані ЛФ не об’єднуючи їх у групу МЛФ; в JP також розглядаються індивідуально мазі, гелі, креми в загальній монографії на ЛЗ, проте об’єднуючи їх за шляхом застосування (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Підходи до класифікації МЛФ для нашкірного застосування за даними світових фармакопей

Назва фармакопеї	Назва статті	Визначення	Класифікація
ДФУ, Ph. Eur., ВР, ДФРБ	М’які ЛЗ для нашкірного застосування	МЛФ, що призначені для місцевої дії, або трансдермальної доставки діючих речовин, або для зм’якшувальної або захисної дії.	Мазі, креми, гелі, пасти, припарки, пластирі лікувальні та нашкірні
			Мазі, гелі, креми, пасти, припарки, пластирі медичні та шкірні, лініменти та гідрогелеві пластини

Продовження таблиці 3.1

ГФРФ	Мазі	МЛФ, призначені для нанесення на шкіру, рани і слизові оболонки	За консистенцією поділяються на: мазі, креми, гелі, пасти і лініменти
JP	Загальна монографія до ЛЗ за шляхом застосування	Мазі – МЛФ, що призначені для нашкірного застосування Креми – МЛФ, що призначені для нашкірного застосування, які є гідрофільними або гідрофобними. Гелі – желатинова МЛФ, що призначені для нашкірного застосування які є гідрофільними або гідрофобними. Пластирі – ЛФ, що призначені для прикріплення на шкіру.	–
USP	Дозовані ЛФ	Мазі – МЛФ, призначена для зовнішнього нанесення на шкіру або слизові оболонки. Пасти – МЛФ щільної консистенції, що містять високий відсоток дрібнодисперсних речовин. Гелі – МЛФ, що складаються з дрібних неорганічних або органічних речовин, що пронизані водою. Можуть бути одно- або двофазними системами. Креми – емульсійні МЛФ.	–

Наступним етапом наших досліджень було проведення аналізу вимог фармакопей щодо показників якості, за якими повинні контролюватися МЛФ, призначені для різного способу застосування. Результати дослідження показують, що основними показниками якості, які визначаються для різних

МЛФ, є опис, ідентифікація як АФІ, так і антимікробних консервантів (при потребі – також інших ДР), однорідність дозованих одиниць (окрім, ЛЗ рослинного походження) / однорідність вмісту (вміст АФІ менше 2 % або 2 мг) / однорідність маси, рН або кислотне та перекисне число, в'язкість, герметичність контейнера, мікробіологічна чистота або стерильність, кількісне визначення (табл. 3.2.). Необхідно зазначити, що для очних МЛФ необхідним показником якості є розмір частинок, відповідна методика визначення наведена у статті на очні ЛЗ. МЛФ, які призначені для нанесення на пошкоджену поверхню, очні МЛЗ мають витримувати випробування на стерильність. Варто відмітити, що важливим випробуванням для пластирів є дослідження вивільнення АФІ із форми, яке проводиться за методикою тесту “Розчинення” для трансдермальних пластирів. Також визначається вивільнення АФІ з класичних МЛФ за відповідною методикою з наступним кількісним визначенням АФІ у діалізаті. Дане випробування є надзвичайно актуальним для МЛФ на етапі розробки складу та технології.

Таблиця 3.2 – Показники якості МЛФ різного способу застосування за даними світових фармакопей

№ з/п	Назва показника якості	Наявність в Фармакопеї						
		ДФУ	Ph.Eur.	JP	ГФРФ	ГФРБ	BP	USP
1	Опис	+	+	+	+	+	+	+
2	Ідентифікація (АФІ, антимікробні консерванти, при потребі – ДР)	+	+	+	+	+	+	+
3	Однорідність дозован. одиниць / однорідність маси / однорідність вмісту	+	+		+	+	+	+
4	Розмір частинок	+	+	+	+	+	+	+
5	рН	+	+	+	+		+	+
6	Кисле і перекисне число	+	+		+		+	
7	В'язкість	+	+	+	+	+	+	+

Продовження таблиці 3.2

8	Вивільнення АФІ	+	+			+	+	
9	Кількісне визначення	+	+	+	+	+	+	+
10	Мікробіологічна чистота/ стерильність	+	+	+	+	+	+	+
11	Герметичність контейнера	+	+	+	+	+	+	+

Таким чином, перелік показників якості, за якими контролюються МЛФ залежить від виду ЛФ, складу АФІ та ДР, призначення засобу.

Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок про деякі відмінності даних досліджуваних фармакопей щодо характеристики, класифікації МЛФ та показників їх якості, що свідчить про доцільність гармонізації фармакопейних вимог до ЛФ.

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ СУЧАСНОГО СТАНУ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ РЕЦЕПТУРИ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

4.1. Аналіз екстемпоральних м'яких лікарських форм, що виготовляються в аптечних закладах Тернопільської області

Окрім ЛЗ м'якої форми випуску промислового виробництва існують також МЛФ екстемпорального виготовлення. Тому для більш цілісного аналізу МЛЗ, які представлені на фармацевтичному ринку України доцільним було проаналізувати також екстемпоральні прописи МЛФ, за якими виготовляються МЛЗ в умовах аптеки. У зв'язку із відсутністю єдиного реєстру екстемпоральної рецептури нами розглянуто лише прописи, за якими виготовляються ЛЗ у аптеках міста Тернополя та Тернопільської області. Для визначення асортименту актуальних ЕЛЗ м'якої форми було проаналізовано стандартні прописи наявні у аптеках, також проведено аналіз рецептів, які надходили у аптеку від лікарів, та аналіз рецептурних журналів.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що в асортименті екстемпоральної рецептури МЛЗ, левову частку складають мазі (66,7 %), які були одними із перших ЛЗ м'якої форми випуску, до складу яких вводили лікарські речовини в різному агрегатному стані (рідкі, м'які і тверді). Друге місце займають лініменти, які досить часто виготовляють в умовах аптеки (13,9 %), та все рідше – в умовах промислового виготовлення. Паста та креми виготовляються дещо менше, а саме, їх частки становлять 10,8 % і 8,6 % відповідно. Рецепти на ЛЗ екстемпорального виготовлення у формі гелів відсутні, хоча дані форми не вимагають спеціалізованого обладнання для аптек та є економічно вигідними, а субстанції для їх виготовлення є доступними на фармацевтичному ринку та безпечними (рис 4.1). Причинами відсутності гелів в структурі екстемпоральних МЛФ та прописів на них може бути сучасність даної форми у порівнянні із мазями та пастами, які доступні на ринку тривалий час,

великі обсяги промислового виробництва даних форм, та, як додатковою причиною відсутності даних форм екстемпорального виготовлення є, відсутність готових прописів для лікарів.



Рисунок 4.1 – Співвідношення різних форм екстемпоральних м'яких лікарських засобів

Наступним етапом наших досліджень було проведення аналізу складу рецептур екстемпоральних м'яких форм за кількістю компонентів (рис.4.2).

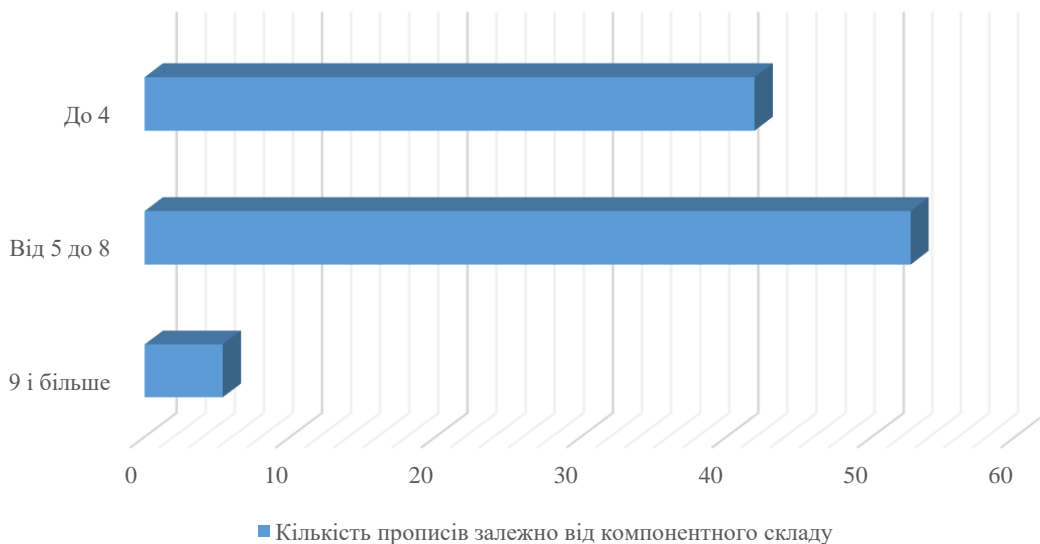


Рисунок 4.2 – Розподіл екстемпоральних лікарських засобів за кількістю компонентів у їх складі

Як бачимо з рисунка 4.2, основну частину займають складні прописи, до складу яких входить від п'яти і більше компонентів (52,7 %) та прописи, що містять до чотирьох компонентів (41,9 %). Перевагами виробничих аптек

є те, що вони мають змогу виготовляти ЛФ за прописами, в склад яких входить дев'ять, десять і навіть дванадцять компонентів. Частка таких прописів становить 5,4 % від загальної кількості рецептів на МЛФ, проаналізованих у аптеках Тернополя та області. Така кількість компонентів відсутня у ЛЗ промислового виготовлення.

Наявність та досить велика популярність багатокomпонентних ЛЗ, виготовлених за екстемпоральними прописами, можна пояснити тим, що фармацевтична промисловість не може забезпечити повністю та цілком потреби в деяких ліках (наприклад, для лікування специфічних хвороб) з багатокomпонентним складом та індивідуальними дозами. Так, наприклад, аптеками виготовляється ЛЗ за рецептурою, який не випускається промисловістю, зокрема:

- цинк-желатинова паста (пов'язка Унна);
- кверцетинова мазь;
- мазь “Симановського” та інші.

Також під час дослідження було встановлено, що до складу екстемпоральних форм, які виготовляються у спеціалізованих аптеках, наприклад, дерматологічні мазі, вводять вже готові ЛЗ промислового виробництва, які використовуються одночасно як основа, а також і як активний фармацевтичний інгредієнт. Частка таких прописів становить 37,63 % серед загальної кількості досліджуваних ЕЛЗ (62,37 %).

В основному як готові засоби м'якої форми випуску промислового виробництва використовуються гормональні мазі (77,1 %). Найчастіше в прописах зустрічались мазь “Сінофлан”, “Триакутан”, “Елоком”, “Дермовейт”. Дещо менше використовують антибактеріальні мазі (мазь “Офлоксацин”, “Левосин”) та мазі місцевої дії (“Саліцилова”, “Цинкова”, “Етоній”) – 8,6 % і 11,4 % відповідно. Також, наявні прописи у яких зустрічається поєднання гормональних ЛЗ разом із антибіотиками, частка таких рецептів становить 2,9 % (рис.4.3).

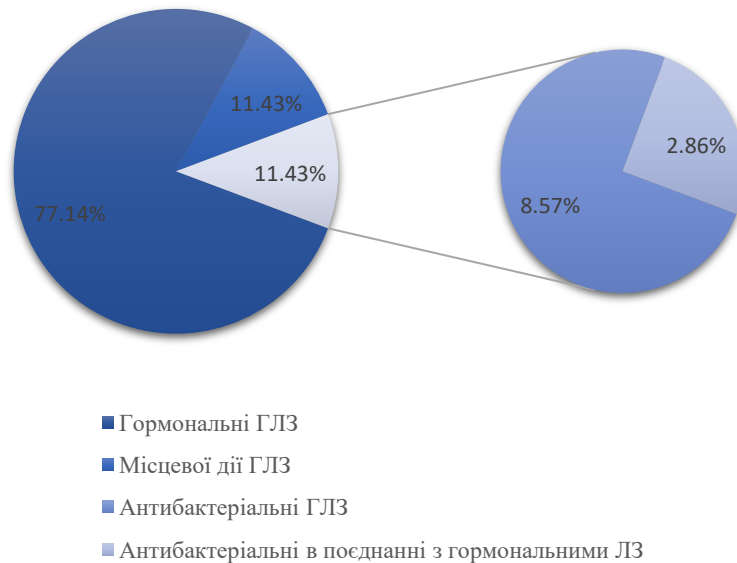


Рисунок 4.3 – Співвідношення лікарських засобів промислового виробництва в складах екстемпоральних м'яких лікарських форм

Метою використання ГЛЗ в складі пропису є розширення спектру фармакологічної дії ЛЗ, або ж покращення фармако-терапевтичного ефекту ЛП. Окрім цього, використання в технології готової ЛФ економить час фармацевта/провізора на виготовлення ЛЗ, а наявність консервантів та стабілізаторів у складі промислового ГЛЗ покращує стабільність розробленої форми за даним прописом при зміні умов зберігання. Також, використання в аптечній технології МЛФ вже ГЛЗ пояснюється відсутністю субстанцій на фармацевтичному ринку або ж особливостями їх закупівлі, адже доступні вони лише у великих об'ємах, що є збитковим для аптеки.

У ЛЗ промислового чи екстемпорального виготовлення використовують різні основи – гідрофільні, гідрофобні та дифільні, а також інші ДР для забезпечення необхідної консистенції ЛЗ, покращення терапевтичного ефекту, забезпечення необхідного рН, тощо.

До групи гідрофобних основ відносяться: жирові, вуглеводневі та силіконові основи. З-поміж усіх гідрофобних основ у технології МЛФ найчастіше застосовують вуглеводневі основи, до яких належать вазелін, рідкі і тверді парафіни, тощо. Вазелін широко використовується у

екстемпоральних прописах як мацева основа для поверхнево діючих дерматологічних мазей, проте для застосування на слизові оболонки або ж для збільшення резорбтивної дії мазі вазелін комбінують з ланоліном. Серед жирових основ використовуються жири тваринного та рослинного походження (мигдальна, абрикосова, персикова, соняшникова, оливкова і інші олії), а також продукти їх промислової переробки. Жири виявляють індиферентні властивості, добре всмоктуються, змішуються з лікарськими речовинами і забезпечують рівномірне їх вивільнення з форми. Але разом з тим вони нестійкі, швидко розкладаються і гіркнуть, що і унеможлиблює їх широке використання в складі сучасних екстемпоральних м'яких форм, при наявності більш стійкіших основ. У даний час вітчизняна промисловість виробляє достатню кількість силіконових рідини, які використовуються як основи для МЛФ, але переважно для промислових ЛЗ. На відміну від жирних основ, силіконові і вуглеводневі основи при зберіганні не гіркнуть, нейтральні і сумісні з великою кількістю лікарських речовин та забезпечують тривалий термін зберігання ЛФ [33].

Гідрофільні основи складаються із води, розчинника та гідрофільного гелеутворювача. У якості гелеутворювачів найчастіше використовують синтетичні карбомери, похідні целюлози, колаген та інші речовини. ЛЗ, розробленим на гідрофільних основах властива охолоджувальна, зволожувальна дія, яка нагадує дію вологої пов'язки. Характерним є використання гідрофільних основи для розробки ЛЗ у формі гелів, а також дані основи широко використовуються для розробки ЛЗ у офтальмології, комбустіології, гінекології та інших галузях медицини [78]. При аналізі екстемпоральних прописів на ЛЗ м'якої форми випуску визначено, що гідрофільні основи практично не використовуються.

Дифільні або ж ліпофільно-гідрофільні основи характеризуються складними композиціями та поєднанням великої кількості ДР, завдяки чому, даним основам притаманні одночасно гідрофобні та гідрофільні властивості. До даної групи належать як абсорбційні, так і емульсійні основи. ДР, які

використовують у технології ЛЗ на даних основах, мають різноманітне функціональне призначення та відіграють роль гелеутворювачів, емульгаторів, стабілізаторів та інше [32].

У досліджуваних ЛЗ, які виготовляються в умовах аптек, найчастіше використовують дифільні основи, які є характерними для ЛЗ у формі кремів та мазей, а також особливо часто зустрічаються у препаратах промислового виготовлення. Згідно аналізованих прописів, МЛФ, які містять у складі дифільні основи займають 67,1 % досліджуваного асортименту, МЛФ з гідрофобними основами – 30,26 % та незначну частку займають ЛФ на гідрофільних основах (2,64 %), що власне, також пояснює відсутність гелів як екстемпоральної ЛФ (рис.4.4).

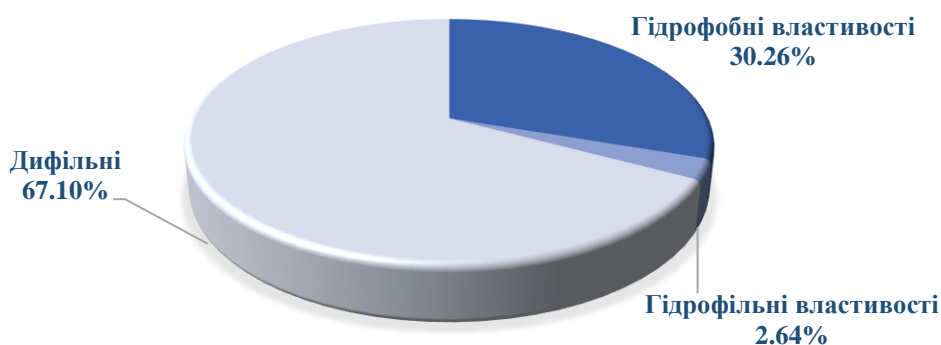


Рисунок 4.4 – Розподіл екстемпоральних лікарських засобів за характером основ

Хронічний перебіг багатьох дерматологічних захворювань вимагає індивідуального підходу до лікування, і для цих випадків актуальним є застосування ЕЛЗ. Можливо саме тому, серед МЛФ екстемпорального виготовлення частка дерматологічних ЛФ нашкірного застосовування є найбільшою (88,2 %). Значно меншою є частка МЛЗ для назального застосування (5,4 %), частка МЛФ, що виготовляють для офтальмологічного, стоматологічного та проктологічного застосування є однаковою (порівно по 2,1 %) (рис.4.5).

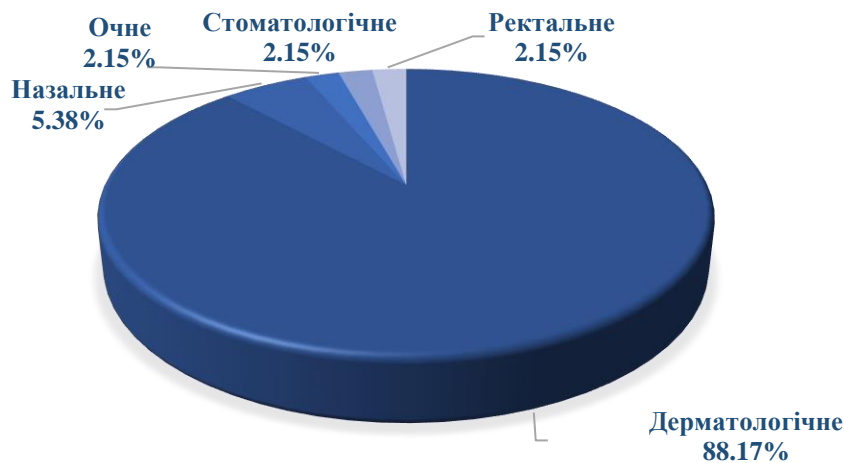


Рисунок 4.5 – Класифікація екстемпоральних лікарських засобів за галуззю застосування

Таким чином, на підставі аналізу рецептурних прописів на екстемпоральні МЛЗ, за якими виготовляють відповідні ЛФ аптечні заклади Тернопільщини, можна зробити висновок, що досліджувані ЕЛЗ мають широке застосування в різних галузях медицини, особливо, як антисептичні, антимікробні, адсорбуючі та підсушуючі засоби для лікування опіків, поверхневих ран, при пролежнях, псоріазі і дерматитах, при виразкових ураженнях шкіри.

4.2. Проведення анкетування щодо виписування лікарських засобів екстемпорального виготовлення лікарями

У сучасних умовах стрімкого розвитку фармацевтичної галузі в Україні гостро постає питання необхідності збереження екстемпорального виготовлення ЛЗ. Для з'ясування реального стану виписування рецептів на МЛФ, а також поглядів лікарів щодо переваг та недоліків ЕЛЗ над препаратами промислового виробництва було вирішено провести анкетне опитування лікарів різних спеціальностей м. Тернопіль та області, адже саме лікарі відіграють важливу роль в забезпеченні пацієнтів ЛЗ за індивідуальними прописами. Зразок анкети наведено у додатку В. Усі лікарі проходили анкетування анонімно в онлайн

режимі за допомогою google-анкет, розісланих на електронні скриньки чи у соціальні мережі лікарів.

В анкетному опитуванні взяли участь 86 респондентів, в тому числі: 23-и лікарі сімейної практики (27 %), 17-ть педіатрів (20 %), 16-ть отоларингологів (19 %), 12-ть терапевтів (14 %), 6-ть дерматологів (7 %), 4-ри інфекціоністи (5 %), 3-и офтальмологи та 3-и хірурги (по 3,5 %) і 1-ин невропатолог (1,2 %).

У опитуванні взяли участь лікарі різних вікових категорій із діапазоном професійного досвіду роботи від 1 року до понад 20 років. Адже, як наведено у розділі 1.3 фармацевтична галузь зазнала стрімких змін за останні 20 років, тому саме така варіація професійного досвіду на нашу думку дає можливість більш детального аналізу, щодо актуальності ЕЛЗ з погляду медичних працівників.

Найбільшу частку опитуваних склали лікарі, стаж роботи яких становить від 5 до 10 років – 41,9 %; частка лікарів, стаж яких перевищував 20 років складає 23,3 %, також нараховувалась рівна кількість опитуваних, які мають стаж роботи до 5 років та від 10 до 20 років – по 17,4 % відповідно.

Також нам було цікаво вивчити дані щодо місця роботи опитаних респондентів, а саме, в закладах якої форми власності вони працюють. Розподіл закладів охорони здоров'я, а саме лікарень, поліклінік та амбулаторій за видом власності був таким: державна форма власності – 66,3 %, приватна форма власності – 24,4 %, та 8 опитаних (9,3 %) вибрали два варіанти відповідей, це означає, що дані лікарі одночасно працюють у двох закладах охорони здоров'я (приватній та державній), результати анкетування представлені у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1 – Розподіл лікарів за спеціальністю, професійним стажем та місцем роботи

Характеристика респондента	Кількість	Питома вага, %
Спеціальність		
Лікар сімейної практики	23	27 %
Педіатр	17	20 %

Продовження таблиці 4.1

ЛОР	16	19 %
Терапевт	12	14 %
Дерматолог	6	7 %
Інфекціоніст	4	5 %
Офтальмолог	3	3,5 %
Хірург	3	3,5 %
Невропатолог	1	1,2 %
Професійний стаж		
До 5 років	15	17,4 %
Від 5 до 10 років	36	41,9 %
Від 10 до 20 років	15	17,4 %
Понад 20 років	20	23,3%
Форма власності закладу		
Державна	57	66,3 %
Приватна	21	24,4 %
Державна+приватна	8	9,3 %

Перш за все нами було визначено частку опитаних лікарів, які виписують рецепти на ЕЛЗ та за результатами опитування встановлено, що більше половини лікарів не виписують ЛЗ екстемпорального виготовлення – 66,3 %.

Лише трішки більше третини респондентів (33,7 %) виписують ЕЛЗ для лікування хворих. Більш детально було проаналізовано саме анкети лікарів, які відповіли, що виписують рецепти на ЕЛЗ. Частота виписування таких рецептів варіювалась від менше 5 і більше 20 прописів на місяць. Так, за результатами анкетування 13 опитаних лікарів виписує до 5 рецептів на місяць (44,8 %), до 10 рецептів щомісячно виписує 9 опитаних (31 %), менше 20 рецептів – 4 лікарі (13,8 %) і більше як 20 рецептів виписує лише 3 лікарі (10,3 %) (рис. 4.6).

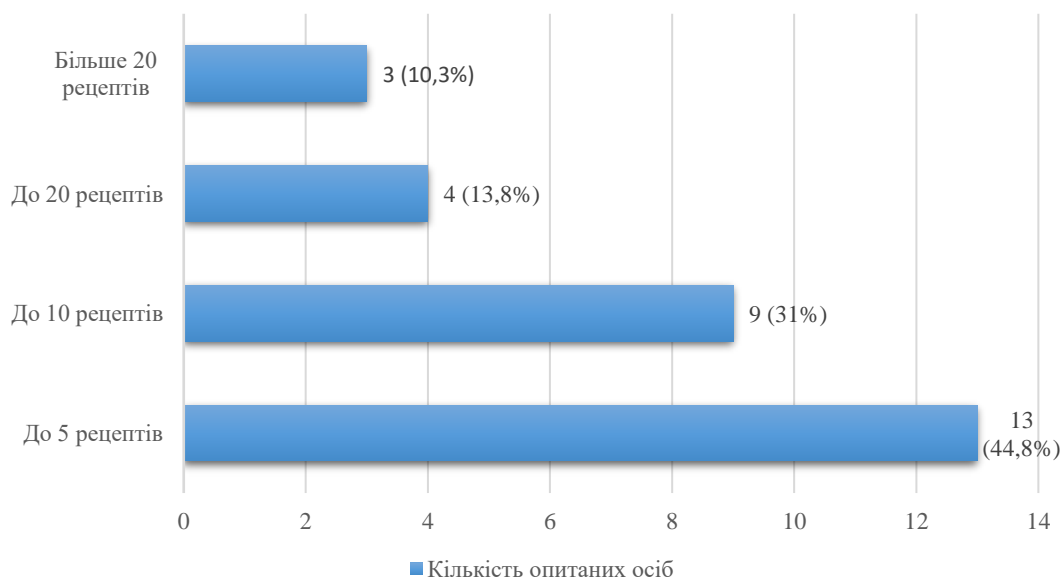


Рисунок 4.6 – Кількість рецептів на екстемпоральні лікарські засоби, які виписують лікарі щомісячно

Під час аналізу анкет опитаних респондентів було встановлено, що саме досвід лікарів прямопропорційно впливає на кількість виписування рецептів на ЕЛЗ. Також встановлено, що молоді лікарі із досвідом роботи менше 5 років не виписують дані рецепти, що відповідно може вплинути на розвиток аптечної технології ліків у майбутньому. Так як, вже зараз спостерігається стрімке зменшення кількості аптек, що виготовляють ЕЛЗ, а першопрчиною цього є стрімке зменшення кількості даних рецептів від лікарів.

Наступним етапом анкетного опитування став розподіл лікарських форм, яким надають перевагу лікарі. Опитування показало, що лікарі-дерматологи виписують рецепти в формі мазей, лініментів, паст, розчинів, порошків і мікстур для лікування різних дерматологічних захворювань таких як, дерматити різної етіології, екземи, псоріаз, акне, іхтіоз, ксероз. Педіатри виписують найчастіше порошки, мікстури, розчини, краплі, супозиторії і мазі. Виписують дані ЛЗ для лікування ЛОР-захворювань та хвороб верхніх органів дихання (риніти, гайморити, фарингіти, риносинуситах, бронхітах, ГРВІ), при порушеннях травлення, при прорізуванні зубів у дітей, а також для місцевого лікування шкірних захворювань (атопічні дерматити). Сімейні лікарі виписують мазі, розчини і краплі, найчастіше для лікування стоматитів, синуситів і інших

захворювань органів дихання. Терапевти для захворювань шкіри і дихальних шляхів (риносинусити, алергічні риніти) виписують розчини, мазі, краплі і мікстури. Інфекціоністи виписують ЛЗ в формі мазей, порошків, супозиторіїв, мікстур, розчинів, крапель для лікування ГРВІ, риносинуситів, стрептодермій. Отоларингологи виписують мікстури, розчини, краплі, пасти і мазі для лікування запальних процесів ЛОР-органів (отомікоз, синусити, фронтити, гайморити, риніти, в тому числі алергічні риніти), також дані лікарі найчастіше виписують назальні краплі з протарголом. Невропатолог виписує порошки, мікстури, розчини і краплі для лікування захворювань неврологічного характеру як у дітей, так і у дорослих.

Отже, можна зробити висновок, що лікарі найчастіше виписують такі ЛФ, як мазі та краплі, адже більше половини опитаних лікарів вказали саме ці форми. Третину лікарів виписують мікстури та порошки і менше 20 % респондентів виписують лініменти, пасти і супозиторії. Більш детальних аналіз частоти виписування рецептів на конкретні ЛФ представлено на рисунку 4.7.

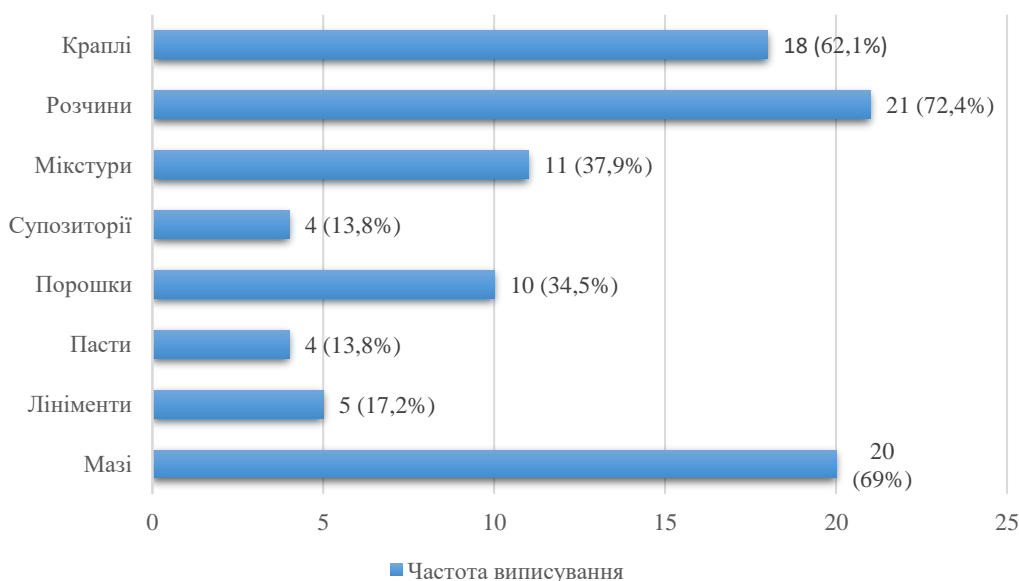


Рисунок 4.7 – Розподіл екстемпоральних лікарських засобів за видом лікарської форми, якій надають перевагу лікарі при виписуванні рецептів

Також під час анкетування лікарів важливим було з'ясування питання щодо актуальності та важливості ЕЛЗ, а також завдяки яким характеристикам,

притаманним ЕЛЗ, надають їм перевагу лікарі-практики. Як виявилось причинами виписування лікарями рецептів на ЕЛЗ є: можливість індивідуального підходу до пацієнта – 82,2 %, відсутність аналога промислового виробництва – 65,5 %, можливість коригування дози – 48,3 %, низька вартість лікування такими засобами – 20,7 %, низька частота прояву алергічних реакцій та відсутність фальсифікації – по 10,3 % відповідно. Також лікарі додатково відзначають високу терапевтичну ефективність, що є великою перевагою лікування саме ЕЛЗ (6,8%). Деталізований опис причин виписування саме ЕЛЗ для лікування хворих представлений на рисунку 4.8.

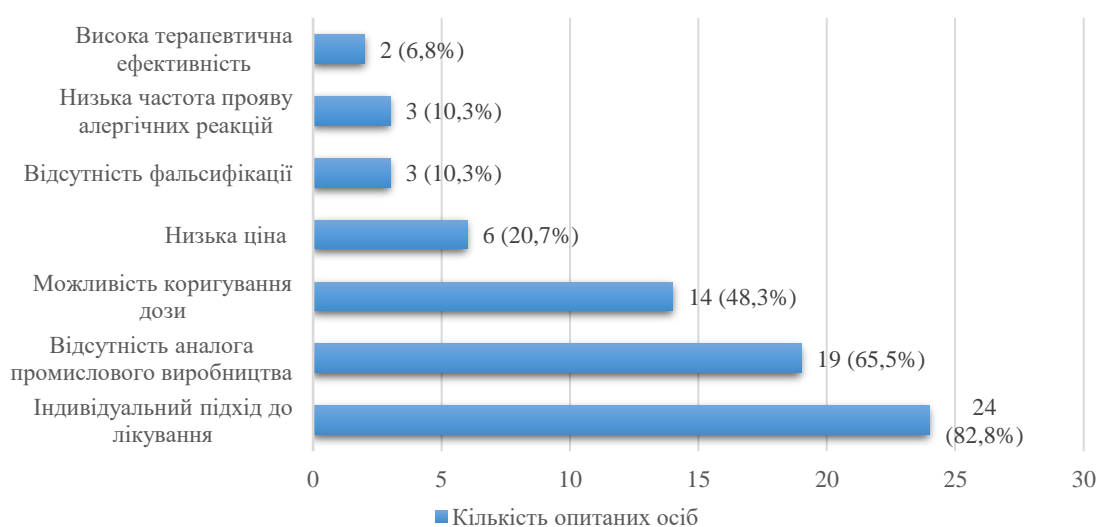


Рисунок 4.8 – Результати оцінювання причин виписування лікарями рецептів на екстемпоральні лікарські засоби

Головним завданням та метою, виконаного нами, опитування лікарів було визначення сучасних недоліків ЕЛЗ, отримані результати представлені на рисунку 4.9. Як бачимо найбільш вагомими є три недоліки, а саме: мала кількість спеціалізованих аптек, які виготовляють ЕЛЗ (94,2%), короткий термін їх придатності (54,7%) і необхідність дотримання особливих умов зберігання екстемпоральних форм (25,6%). Також серед недоліків було відзначено: можлива несумісність компонентів (10,5 %), а також респонденти відмітили те, що на сьогодні немає сучасних розроблених прописів для лікарів, які унеможливають виписування ЕЛЗ (2,4 %). І саме цих два недоліки були у лікарів із стажем роботи

до 10 років, що відповідно додатково підтверджує основну проблему зменшення кількості рецептів від лікарів на ЕЛЗ.

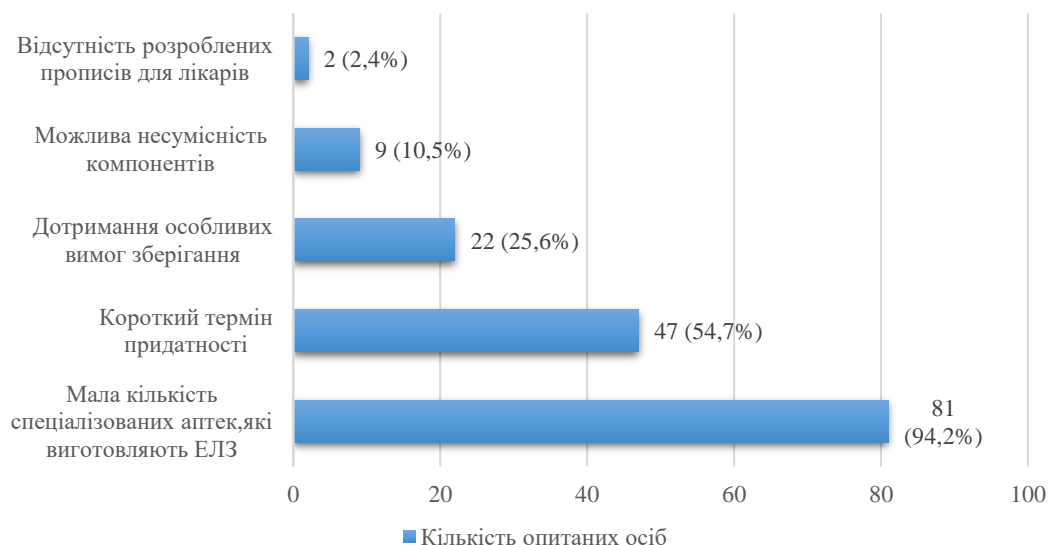


Рисунок 4.9 – Результати оцінювання недоліків екстемпоральних лікарських засобів

Досить цікавим і головне актуальними на сьогодні є відповіді респондентів на питання: “Чи вважають вони доцільним відновлення виготовлення ЛФ в аптеках за оригінальними прописами?” та “Чи готові вони виписувати ЕЛЗ на фоні сучасних ліків промислового виробництва?”. Одержані відповіді свідчать про безперечну доцільність відновлення екстемпоральної рецептури в Україні – 77 осіб із 86 опитаних (89,5 %) і більше 90 % респондентів готові виписувати ЕЛЗ на фоні наявності сучасних ЛЗ промислового виробництва.

Також 57,1 % опитаних лікарів вважає, що ЕЛЗ є ефективнішими в лікуванні, ніж ЛЗ промислового виробництва, відповідно 42,9 % не розділяють такої думки.

Дане анкетне опитування показало готовність медичних працівників (лікарів різних спеціальностей) брати активну участь в процесі відновлення екстемпорального виготовлення ЛЗ та готовність виписувати рецепти на дані засоби. Це підтверджує проведене нами опитування, а також дослідження проведені і іншими вченими, щодо актуальності та проблематики сучасного виготовлення ЕЛЗ [79]. Можливим вирішенням даної проблеми залишається

запровадження на державному рівні комплексу заходів, які допоможуть змінити теперішню ситуацію, а саме: стимулюючий вплив на процес регулювання виготовлення екстемпоральних ліків, включення ЕЛЗ у Державний формуляр і включення екстемпоральних прописів до освітніх програм спеціальності «Медицина» [79,80].

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що станом на грудень 2019 року, в Україні зареєстровано 492 найменування МЛЗ, серед яких домінують монокомпонентні препарати, частка яких становить 64,63 %. Найбільший відсоток із зареєстрованих МЛФ займають мазі – 42,89 %. На українському ринку переважають МЛЗ іноземного виробництва (55,89 %). Вітчизняні МЛФ випускають близько 18 фірм-виробників різної форми власності.

2. На підставі проведених комплексних досліджень встановлено, що 50,6 % асортименту МЛЗ застосовується в дерматовенерології, що підтверджує актуальність питання розширення асортименту вітчизняних МЛФ для застосування у різних галузях медицини.

3. Із діапазоном спостережень у 5 років (2014 р. та 2019 р.) встановлено, що на фармацевтичному ринку України кількість МЛЗ зросла на 14 препаратів. Порівняльний асортиментний аналіз МЛФ показав, що лідируючі позиції як у 2014 р., так і в 2019 р. займають мазі, гелі та креми. Співвідношення між зареєстрованими МЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва дещо змінилися: частка МЛЗ вітчизняного виробництва зросла від 34,72 % (2014 р.) до 44,11 % (2019 р.); тоді як частка МЛЗ іноземного виробництва знизилась від 65,28 % (2014 р.) до 55,89 % (2019 р.). Збільшилась кількість мазей вітчизняного виробництва з 87 (2014 р.) до 109 одиниць (2019 р.). Кількість вітчизняних гелів та кремів також зросла на 14 та 13 позицій відповідно.

4. Відповідно до аналізу провідних фармакопей світу немає єдиного підходу до класифікації та характеристики МЛФ. Фармакопейні класифікації та вимоги до контролю якості МЛФ не є гармонізованими.

5. Досліджено асортимент МЛЗ екстемпорального виготовлення в аптеках м. Тернополя та області, та встановлено, що найбільший відсоток належить мазям (66,7 %), а на другому місці лініменти. Основну частину ЕЛЗ займають складні прописи, до складу яких входить від п'яти і більше компонентів (52,7 %). Серед МЛЗ екстемпорального виготовлення частка дерматологічних засобів є найбільшою (88,2 %). Встановлено, що до складу

ЕЛЗ, вводять вже готові засоби промислового виробництва. Також, наявні ЕЛЗ, які не випускаються промисловістю.

6. При анкетному опитуванні лікарів різних спеціальностей (86 респодентів) м. Тернополя та області встановлено, що більше половини лікарів не виписують ЛЗ екстемпорального виготовлення – 66,3 %. Основними причинами виписування лікарями рецептів на ЕЛЗ є: можливість індивідуального підходу до пацієнта – 82,2 %, відсутність аналога промислового виробництва – 65,5 %, можливість коригування дози – 48,3 %. Серед недоліків лікарі виділили: малу кількість спеціалізованих аптек, які виготовляють ЕЛЗ (94,2%), короткий термін їх придатності (54,7%) і необхідність дотримання особливих умов зберігання (25,6%). Також, 57,1 % опитаних лікарів вважає, що ЕЛЗ є ефективнішими, ніж ЛЗ промислового виробництва,

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Коритнюк РС, Загорій ГВ, Тарасенко ВО, Укадіке Ч. Технологія та фізико-хімічна характеристика гелів. Фармацевтичний журнал. 2012;3:38-42.
2. Глущенко ОМ, Полова ЖМ. Аналіз м'яких лікарських засобів, що сприяють загоєнню ран. Фармацевтичний часопис. 2019;4:51-56.
3. Вонс БВ, Чубка МБ, Грошовий ТА, Стечишин ПІ. Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для місцевого лікування опіків на національному та закордонних ринках. Фармацевтичний журнал. 2019;(4):4-11.
4. Patel P, Tyagi S, Patel CJ, Patel J, Chaudhari B, Kumar U. Recent advances in novel semisolid dosage forms: An overview. Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research. 2013; 2(1): 9-14.
5. Савченко ЛП, Георгіянц ВА, Умінська КА, Донченко НВ. Обґрунтування підходів до стандартизації мазей аптечного виготовлення. Український медичний альманах. 2013;16(1): 98-99.
6. Maqbool MA, Mishra MK, Pathak S, Kesharwani A, Kesharwani A. Semi solid dosage forms manufacturing: tools, critical process parameters, strategies, optimization and recent advances. Indo American Journal of Pharmaceutical Research, 2017;7:882-893.
7. Резніченко НЮ, Турсунов РА, Резніченко ГІ. Хронічні алергічні захворювання шкіри - проблема сучасної дерматології. Газета «Новини медицини та фармації».2019; 3(685):18-28.
8. Охотнікова ОМ, Яковлева НЮ. Атопічний дерматит у дітей: епідеміологія, етіологія, патогенез, клініка і діагностика. Журнал «Ліки України». 2018; 217(1):39-44.
9. Дуллах Арам. Розробка складу та технології м'якого лікарського засобу комплексної дії для лікування грибкових уражень шкіри.[автореферат в Інтернеті]. Київ: НМАПО ім. П. Л. Шупика; 2016.[цитовано 2021 Лют. 18]. Доступно: <https://nmapo.edu.ua/zagruzka/DrAr/ArDulah.pdf>
10. Савчак ВІ, Ковальчук МТ. Хвороби шкіри в практиці сімейного

- лікаря: посібник. Тернопіль: Укрмедкнига; 2005. 398 с.
11. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Т. 1. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2015. 1128 с.
 12. Блажко ІВ, Грошовий ТА, Павлюк БВ, Чубка МБ. Дослідження асортименту гелів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. В: Буковинський міжнар. мед.-фарм. конгрес студ. і молод. уч.: зб. матеріалів [Інтернет]; 2021 Квіт. 6-9; Чернівці. Чернівці: БДМУ; 2021 [цитовано 2021 Бер. 12]; с. 265 Доступно: https://bim.co.ua/?page_id=786
 13. Rathod H, Mehta D. A Review on Pharmaceutical Gel. Acta Scientifica International Journal of Pharmaceutical Science. 2015;1:33-47.
 14. Тихонов ОІ, Ярних ТГ. Аптечна технологія ліків. Вид. 3. Вінниця: Нова Книга; 2019. 536 с.
 15. Мазулін ОВ, Андреева ГТ, Фуклева ЛА, Малюгіна ОО. Фармацевтична технологія: навч. Посіб. Для пр. зн. пр. за спец. «Загальна фармація». Запоріжжя: ЗДМУ; 2018. 81 с.
 16. Половко НІ, Вишнева ЛІ, Богуцька ЕЕ, Марченко МВ. Технологія гомогенних жидких лікарських засобів в умовах аптек. Харків: Оригінал; 2018. 144 с.
 17. Ярних ТГ. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): метод. рек. Харків: НФаУ; 2015. 379 с.
 18. Rowe RS, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009. 521 p.
 19. Логвицька ЕО. Принципи підбору мацевих основ для приготування мазей [курсова робота]. Київ: НМУ ім. акад. О.О. Богомольця; 2006. 31 с.
 20. Шматенко ВВ. Обґрунтування складу основи з метою створення м'якого лікарського засобу для лікування раневого процесу. Вісник фармація; 2(78):20-24.
 21. Блажко ІВ, Ширко АЮ, Павлюк БВ, Чубка МБ. Асортимент м'яких лікарських засобів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. В:

- Матеріали XXIV Міжнар. мед. конгрес студ. та молод. вч. [Інтернет]; 2020 Квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль:Укрмедкнига; 2020[цитовано 2021 Бер. 12]; с.141. Доступно: <https://rmv.tdmu.edu.ua/kongres-2021/materialy>
22. Joshi V, Yashaswini G, Acharya A, Bheemachari, Annegowda HV, Niraula B. Formulation and evaluation of semisolid dosage forms of an anti-inflammatory drug.3 Biotech. 2019;9: 248.
 23. Коритнюк РС, Загорій ГВ, Тарасенко ВО, Чинамере Укадіке. Технологія та фізико-хімічна характеристика гелів. Фармацевтичний журнал. 2012;3:38-42.
 24. Савченко ЛП, Георгіянц ВА, Умінська КА, Донченко НВ. Обґрунтування підходів до стандартизації мазей аптечного виготовлення. Український медичний альманах. 2013;16(1): 98-99.
 25. Умінська КА. Розробка методик для контролю якості та визначення стабільності комбінованих екстемпоральних мазей з компонентами рослинного походження.[дисертація]. Харків: НФаУ. 2018. 193с.
 26. Перцев ІМ, Рубан ОА. Допоміжні речовини у виробництві ліків–2 [Інтернет].19 Січ. 2015. [цитовано 2021 Бер. 12]. Доступно: <https://www.apteka.ua/article/320536>
 27. Гуреєва СМ, Лукашів ОІ, Грошовий ТА. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовуються у лікарських засобах, зареєстрованих на території України. Фармацевтичний часопис. 2012; 4:148-183.
 28. Shostak TA, Bilous SB, Gudz' NI, Kalynyuk TG. Features of the excipients selection for semi-solid dosage forms. Pharmaceutical review. 2015;1:19-21.
 29. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Переліків назв допоміжних речовин та барвників, що входять до складу лікарського засобу. [Інтернет]. 2007 [цитовано 2021 Бер. 14]. Наказ № 339. 2007 червень 19. Доступно: <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=7108>.
 30. Тихонов ОІ, Ярних ТГ. Аптечна технологія ліків. 3-тє вид. Вінниця: Нова Книга; 2019. 536 с.

31. Bhasha SA, Khalid SA, Duraivel S, Bhowmik D, Kumar KS. Recent trends in usage of polymers in the formulation of dermatological gels. *Indian J Res Pharm Biotec.* 2013;1(2):161-8.
32. Перцев ІМ, Дмитрієвський ДІ, Рибачук ВД. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. Харків : Золоті сторінки; 2010. 600 с.
33. Самойлова ГП, Малюгіна ОО, Мазуріна ОВ, Дуюн ІФ. Фармацевтична технологія: навчальний посібник до самостійної роботи провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація». Запоріжжя: ЗДМУ; 2017. 97с.
34. The British Pharmacopeia 13th ed. London: The Stationery Office.2016;1276 p.
35. United State Pharmacopeia 36: The National Formulary 31. Rockville: The United State Pharmacopeia.2013;1317 p.
36. The Japanese Pharmacopeia 17th ed. Tokio. 2016; 2618 p.
37. Савченко ЛП, Вракін ВО, Кухтенко ГП, Георгіянц ВА. Дослідження реологічних властивостей мазі з гідрокортизону бутиратом. *Фармацевтичний журнал.* 2014;1:44-48.
38. Мороз СГ, Сагайдак-Нікітюк РВ. Дослідження сучасних тенденцій розвитку фармацевтичної галузі України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я.* 2016;2(4):32-38.
39. Литвиненко ЛЛ, Собкова АО, Перспективи розвитку фармацевтичного ринку України і умовах поглиблення процесів євроінтеграції. *Проблеми підвищення ефективності інфраструктури.* 2015;40:51-56.
40. Доровський ОВ. Світовий фармацевтичний ринок: структура, тенденції розвитку, точки зростання. *Науковий вісник Херсонського державного університету.* 2014;9(3):34-38.
41. Назаров ДС. Тенденції розвитку внутрішнього ринку фармацевтичної продукції України та перспективи створення вітчизняних

- високотехнологічних фармацевтичних виробництв. Актуальні проблеми міжнародних відносин. 2014; 119(1):170-179.
42. Бріль УВ. Стан та перспективи розвитку екстемпоральної рецептури в Україні [дипломна робота]. Тернопіль: ТДМУ;2010.76 с.
 43. Дмитрик К. Виробництво в умовах аптеки сьогодні, проблеми та перспективи розвитку [Інтернет]. Щотижневик Аптека. 2010;50(771). [цитовано 2021 Бер. 12]. Доступно:<https://www.apteka.ua/article/66452>
 44. Заліська О, Парновський Б, Бик Н, Худз'як І. Екстемпоральне виготовлення ліків: традиції і проблемні аспекти [Інтернет]. Щотижневик Аптека. 2014;22(943). [цитовано 2021 Бер. 12]. Доступно: <http://www.apteka.ua/article/293675>
 45. Самборський ОС, Євтушенко ОМ, Слободянюк ММ. Організація фармацевтичної допомоги в Україні: реалії аптечного виготовлення лікарських засобів. Фармацевтичний часопис. 2017;4:87-98.
 46. Самборський ОС. Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном. Фармацевтичний часопис. 2018;1:102-112.
 47. Дмитрик К. Інфраструктура роздрібного сегмента фармринку: підсумки 2019 р. та ключові тенденції [Інтернет]. Щотижневик Аптека. 2020;3(1224).[цитовано 2021 Бер. 12]. Доступно:<https://www.apteka.ua/article/531126>
 48. Малишко ЮД, Скрипник НЄ. Проблеми та перспективи розвитку аптечного бізнесу України. В: Формування ефектичної моделі підприємства в умовах ринкової економіки: матеріали ІV Міжнар. наук.-практ. конф. [Інтернет]; 2016 Лист. 24-25; Житомир.Житомир: ЖДТУ; 2016 [цитовано 2021 Лют. 26]; с.115-117. Доступно: <https://conf.ztu.edu.ua/wp-content/uploads/2017/01/tezy-24112016format-a4-ostannya.pdf>
 49. Данькевич ОС, Орловецька НФ. М'які лікарські засоби в сучасній рецептурі аптек. Український журнал клінічної та лабораторної медицини. 2017;12(2):75-81.

50. Половко НП, Зуйкіна ЄВ. Стан екстемпоральної рецептури України та проблеми сьогодення. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2018;32: 294-307.
51. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках. [Інтернет]. 2012 [цитовано 2021 Бер. 18]. Наказ № 812. 2012 грудень 17. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12#Text>.
52. Міністерство охорони здоров'я України. Про затвердження Про затвердження документів з питань виготовлення лікарських засобів в умовах аптек. [Інтернет]. 2015 [цитовано 2021 Бер. 18]. Наказ № 398. 2015 липень 1. Доступно http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ24944.html
53. Савченко ЛП. Оцінка невизначеності приготування м'яких лікарських форм аптечного виготовлення. Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. 2013;22(4): 313-317.
54. Катинська МГ, Сергійчук НМ. Сучасні тенденції розвитку біотехнології в біології та фармації. В: Матеріали 9th International scientific and practical conference.[Інтернет];2020 Жовт 1-2; Копенгаген. Копенгаген ;2020[цитовано 2020 Лист 20] 40-43 с. Український, Англійський. Доступно: <http://el-conf.com.ua/>.
55. Державна Фармакопея України: в 3 т. 2-е вид. Т. 3. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»; 2014. 732 с.
56. Здорик ОА. Стратегія забезпечення якості лікарських засобів виготовлених в аптеках. Фармацевтичний журнал. 2019;2:66-72.
57. Соловійов ОС, Тихонов ОІ, Ярних ТГ, Гудзенко ОП, Рухмакова ОА. Ретроспективний погляд на аспекти уніфікації екстемпоральної рецептури. Фармацевтичний журнал. 2014;1:3-21.
58. Савченко ЛП, Георгіянц ВА, Умінська КА, Донченко НВ. Обґрунтування підходів до стандартизації мазей аптечного виготовлення. Український медичний альманах. 2013;16(1): 98-99.

59. Ярних ТГ, Данькевич ОС. Нормативна база, яка регламентує роботу аптек з виготовлення ліків: проблемна лекція для студ. спец. «Фармація». Харків:НФаУ. 2011; 40с.
60. James R Falconer, Kathryn J Steadman. Extemporaneously compounded medicines. Aust Prescr, 2017;40(1):5-8.
61. Compounded Preparation Monographs of Germany and USA. Medicina (Kaunas). 2020;56(1):29.
62. Staubach P, Salzmann S, Peveling-Oberhag A, Weyer V, Zimmer S, Gradl G, Berenice M Lang. Extemporaneous formulations in Germany - relevance for everyday clinical practice. J Dsch Dermatol Ges.2018;16(5):566-574.
63. Коритнюк РС, Гудзь НІ, Фетько ММ, Вишневецький ЛІ, Георгієвський ГВ. Виготовлення лікарських засобів в умовах аптеки і госпітальна фармація в країнах Європейського Союзу. Фармаком. 2015;3(4):73-77.
64. Міністерство охорони здоров'я України. Нормативно-директивні документи МОЗ України [Інтернет]. [цитовано 2021 Бер. 28]. Доступно: <http://mozdocs.kiev.ua>
65. Державний реєстр лікарських засобів України [Інтернет]. [цитовано 2020 Бер. 28]. Доступно: <http://www.drlz.kiev.ua/>
66. Довідник «Компендіум» [Інтернет]. [цитовано 2020 Бер. 28]. Доступно: <http://compendium.com.ua>
67. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т., Т.1. Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. Молодечно : Тип. «Победа», 2012. 1220 с.
68. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 3 т., Т. 2. МЗ РФ. XIV изд. Москва, 2018.1449 с.
69. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: Council of Europe, 2019. 4370 p.
70. Случанко И. Санитарная статистика. Ч.1: Методика статистического исследования; Москва., 1981. 118 с.
71. Vons BV, Chubka MB, Groshovyi TA. Market analysis of semisolid dosage

- forms registered in Ukraine and research of excipients included to their formulas. Фармацевтичний часопис. 2015;1:55-61.
72. Андрюкова ЛМ, Фетісова ОГ, Русанова СВ, Яковенко ВК, Доровський ОВ. Оцінка сучасних вимог провідних фармакопей світу до якості очних лікарських засобів. Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. 2018;56(4):4-10.
73. Алейник СЛ, Полова ЖМ. Вимоги до якості супозиторіїв як лікарської форми відповідно до світових фармакопей. Фармацевтичний часопис. 2019;3:123-130.
74. Соловійов ОС, Тихонов ОІ, Ярних ТГ, Гудзенко ОП, Рухмакова ОА. Порівняльний аналіз сучасних фармакопейних вимог до технології і контролю якості екстемпоральних лікарських засобів. Фармацевтичний журнал. 2014;2:3-10.
75. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Київ; 2016: 357 с. Доступно: http://airm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf
76. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Державна Фармакопея України. 2-е вид. Т.1. Харків, 2014. 1126 с.
77. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" [Інтернет]. [цитовано 2020 Бер. 28]. Доступно: <http://sphu.org/viddil-dfu/informaciya-pro-dfu>
78. Пелех ІР, Білоус СБ. Сучасні підходи до застосування емульгаторів та консервантів у складі дерматологічних лікарських засобів. Фармацевтичний часопис. 2018;(3):52-7.
79. Немченко АС, Царьова КО, Хоменко ВМ. Аналіз сучасного стану та проблем аптечного виготовлення ліків в Україні. Фармацевтичний журнал. 2020;75(3):29-38.
80. Дмитрик К. Аптечний ринок України- 2020: фактори впливу та можливі вектори розвитку. [Інтернет]. Щотижневик Аптека. 2020;30/31(1251/1252).

[цитовано 2021 Квіт. 26]. Доступно: <https://www.apteka.ua/article/559475>

ДОДАТКИ

Додаток А

1. Грошовий ТА, Блажко ІВ, Ширко АЮ, Павлюк БВ, Чубка МБ. Порівняльний аналіз асортименту м'яких лікарських засобів на фармацевтичному ринку України. Фармацевтичний часопис. 2020;4:42-46.
2. Blazhko I, Groshovyi T, Chubka M, Pavliuk B. Analysis of the range of semisolid medicines in the form of gels on the pharmaceutical market of Ukraine and excipients in their compositions. Sciences of Europe. 2021;63:39-43.
3. Блажко ІВ, Ширко АЮ, Павлюк БВ, Чубка МБ. Асортимент м'яких лікарських засобів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. В: Матеріали XXIV Міжнар. мед. конгрес студ. та молод. вч. [Інтернет]; 2020 Квіт. 13-15; Тернопіль. Тернопіль:Укрмедкнига; 2020[цитовано 2021 Бер. 12]; с.141. Доступно: <https://rmv.tdmu.edu.ua/kongres-2021/materialy>
4. Блажко ІВ, Павлюк БВ. Підходи різних фармакопей до класифікації м'яких лікарських форм. В: Матеріали XXV Міжнар. мед. конгрес студ. та молод. вч. [Інтернет]; 2021 Квіт. 12-14; Тернопіль. Тернопіль:Укрмедкнига; 2021[цитовано 2021 Бер. 12]. с.188. Доступно: <https://rmv.tdmu.edu.ua/kongres-2021/materialy>
5. Блажко ІВ, Грошовий ТА, Павлюк БВ, Чубка МБ. Вивчення асортименту екстемпоральних м'яких лікарських форм. В: Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали V Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. [Інтернет]; 2020 Лист. 26; Харків. Харків: НФаУ; 2020[цитовано 2021 Бер. 12]; с.104. Доступно: <https://ztl.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2020/11/Технологічні-та-біофармацевтичні-асспекти-створення-лікарських-препаратів-2020.pdf>
6. Блажко ІВ, Грошовий ТА, Павлюк БВ, Чубка МБ. Дослідження асортименту гелів, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України. В: Буковинський міжнар. мед.-фарм. конгрес студ. і молод. уч.: зб. матеріалів [Інтернет]; 2021 Квіт. 6-9; Чернівці. Чернівці: БДМУ;2021 [цитовано 2021 Бер. 12]; с. 265 Доступно: https://bim.co.ua/?page_id=786

Додаток Б

Таблиця Б – Класифікація м'яких лікарських форм по застосуванню

№ п/п	Класифікація м'яких лікарських форм/по застосуванню	Визначення
1	Гель	М'яка лікарська форма для місцевого застосування, що являють собою одно-, дво- або багатофазові дисперсні системи з рідким дисперсним середовищем, реологічні властивості яких обумовлені присутністю гелеутворювачів у невеликих концентраціях.
1.1	Вагінальний гель	Гель призначений для введення в вагіну, який має місцеву дію.
1.2	Ректальний гель	Гель призначений для введення в пряму кишку, який має місцеву дію.
1.3	Стоматологічний гель	Гель призначений для періодонтального, зубного введення, а також нанесення на ясна і слизову оболонку порожнини рота.
1.4	Трансдермальний гель	Гель, призначений для нанесення на шкіру з метою надання системної дії за рахунок проникнення діючих речовин в кровообіг через шкірний бар'єр.
1.5	Назальний гель	Гель, призначений для введення в порожнину носа або нанесення на слизову оболонку порожнини носа.
1.6	Інтестинальний гель	Гель, призначений для введення в кишківник (дванадцятипалу кишку, тонку кишку, клубову кишку, товсту кишку).
1.7	Очний гель	Стерильний гель, призначений для нанесення на слизову оболонку ока (кон'юнктиву).
1.8	Гель для ін'єкцій	Стерильний гідрофільний гель, призначений для ін'єкційного введення в певні тканини і органи.
1.9	Гель для місцевого застосування	Гель, призначений для місцевого застосування.
1.10	Гель для підшкірного введення	Стерильний гідрофільний гель, призначений для введення безпосередньо під шкіру.
1.11	Уретральний гель	Гель, призначений для введення в уретру за допомогою аплікатора.

Продовження таблиці Б

1.12	Вушний гель	Гель, призначений для введення в слуховий прохід за допомогою тампона.
1.13	Ендоцервікальний гель	Гель, призначений для введення в шийку матки за допомогою аплікатора.
2.	Крем	М'яка лікарська форма для місцевого застосування, що являють собою одно-, дво- або багатофазові дисперсні системи, дисперсне середовище яких при певній температурі зберігання має, як правило, ньютонівський тип перебігу і низьке значення реологічних параметрів.
2.1	Вагінальний крем	Крем, призначений для введення в вагіну, який проявляє місцеву дію.
2.2	Очний крем	Стерильний крем, призначений для нанесення на слизову оболонку ока(кон'юктиву).
2.3	Назальний крем	Крем, який наносять на слизову оболонку носа або в носові ходи.
2.4	Стоматологічний крем	Крем, призначений для нанесення на слизову оболонку рота.
2.5	Ректальний крем	Крем, призначений для введення в пряму кишку, який проявляє місцеву дію.
2.6	Вушний крем	Крем, призначений для введення в слуховий прохід за допомогою тампона.
3.	Мазь	М'яка лікарська форма для місцевого застосування, дисперсійне середовище якої при певній температурі зберігання має не ньютонівський тип перебігу і високе значення реологічних параметрів. Мазь містить одну або більше діючих речовин та допоміжні речовини, що утворюють просту або складну основу.
3.1	Очна мазь	Стерильна мазь, призначена для нанесення на слизову оболонку ока(кон'юктиву).
3.2	Вагінальна мазь	Мазь, призначена для введення в вагіну, яка проявляє місцеву дію.
3.3	Ректальна мазь	Мазь, призначена для введення в пряму кишку, яка проявляє місцеву дію.

Продовження таблиці Б

3.4	Вушна мазь	Мазь, призначена для введення в слуховий прохід за допомогою тампона.
3.5	Назальна мазь	Мазь, яку наносять на слизову оболонку носа або в носові ходи.
3.6	Мазь для місцевого застосування	Мазь, призначена для місцевого застосування.
3.7	Мазь для інгаляцій	Мазь, що утворює пари при додаванні в гарячу воду або за допомогою спеціального пристрою (наприклад, інгалятора і ін.), призначена для вдихання з метою надання місцевої дії.
3.8	Мазь для порожнини рота	Мазь, призначена для нанесення на слизову оболонку порожнини рота.
4.	Лінімент	М'яка лікарська форма для місцевого застосування, яка містять до 5% твердих речовин. Лінімент містить одну або більше діючих речовин та допоміжні речовини, які утворюють основу.
4.1	Лінімент вагінальний	Лінімент, призначений для введення в вагіну, має місцеву дію.
4.2	Лінімент періодонтальний	Лінімент, призначений для введення в кишеню між зубом і яснами.
4.3	Лінімент ендocerвікальний	Лінімент, призначений для введення в канал шийки матки з використанням аплікатора.
4.4	Лінімент для місцевого застосування	Лінімент, призначений для місцевого застосування.
5.	Паста	М'яка лікарська форма для місцевого застосування, що являє собою суспензію, яка містять значну кількість (понад 20%) твердої дисперсної фази, розподіленої в основі. Паста містить одну або більше діючих речовин та допоміжні речовини, що утворюють основу.
5.1	Паста для ясен	Паста, призначена для нанесення на ясна з метою надання місцевої дії.

Продовження таблиці Б

5.2	Паста для слизової оболонки рота	Паста, призначена для нанесення на слизову оболонку рота.
5.3	Стоматологічна паста	Паста, призначена для трьох і більше шляхів введення: періодонтальний, зубний, нанесення на ясна, нанесення на слизову оболонку порожнини рота, тощо.
5.4	Паста для приготування суспензії внутрішнього застосування	Паста, призначена для приготування суспензії для прийому всередину шляхом її диспергування у відповідному розчиннику
6.0	Пластир	М'яка лікарська форма у вигляді пластичної маси, яка має здатність розм'якшуватися при температурі тіла і прилипати до шкіри або у вигляді маси, нанесеної на носій (тканину).
6.1	Пластир нашкірний	Пластир, призначений для наклеювання на пошкоджену або непошкоджену поверхню шкіри.
6.2	Пластир трансдермальний	Пластир, призначений для контрольованої доставки діючої речовини в системний кровобіг шляхом пасивної дифузії через неушкоджену шкіру.
7.0	Припарки	Припарки складаються з гідрофільної основи, що втримує тепло, в якій дисперговані тверді або рідкі діючі речовини. Ними зазвичай густо змащують підходящу пов'язку і підігрівають перед аплікацією на шкіру.

Додаток В

АНКЕТА № ____

Доброго дня! Кафедрою управління та економіки Тернопільського національного медичного університету вивчається актуальність виготовлення екстемпоральних лікарських засобів за рецептами лікарів. Екстемпоральним виготовленням лікарських форм станом на 1991 рік займалися всі функціонуючі на території України аптеки (6500). З роками при збільшенні кількості аптек до 18000, кількість аптек, які мають ліцензію на екстемпоральне виготовлення ліків зменшилась до 600. Досвід зарубіжних країн (найближчого сусіда Польщі) засвідчує, що кожна аптека виготовляє екстемпоральні ліки. В США, Німеччині та інших країнах функціонує розгалужена сітка госпітальних аптек.

Просимо Вас дати відповіді на запитання нашої анкети, яка є цілком анонімною і жодних особистих даних зазначати непотрібно. Позначте у кожному запитанні той варіант відповіді, який найбільше збігається з Вашою думкою.

1. Яка Ваша спеціальність?

2. Який Ваш професійний стаж роботи?

До 5 Від до 10 Від 10 до Понад 20

3. У закладі якої форми власності Ви працюєте ?

Державна Приватна

4. Чи виписуєте Ви рецепти на лікарські засоби, що виготовленні в умовах аптеки?

Так Ні

5. Якщо так, то скільки рецептів на місяць Ви виписуєте?

До 5 До До 20 Більше 20

6. В якій лікарській формі Ви виписуєте екстемпоральні лікарські засоби? (можливо декілька варіантів відповіді)

М'які лікарські форми	Тверді лікарські форми	Рідкі лікарські форми
<input type="checkbox"/> Мазі	<input type="checkbox"/> Порошки	<input type="checkbox"/> Мікстури
<input type="checkbox"/> Лініменти	<input type="checkbox"/> Супозиторії	<input type="checkbox"/> Розчини
<input type="checkbox"/> Креми	<input type="checkbox"/> Песарії	<input type="checkbox"/> Краплі
<input type="checkbox"/> Паста		

7. Для лікування яких захворювань Ви виписуєте дані рецепти ?

8. Вкажіть причини виписування Вами рецептів на екстемпоральні лікарські засоби?
(можливо декілька варіантів відповіді)

- Низька ціна
- Індивідуальний підхід до лікування
- Відсутність фальсифікації
- Низька частота прояву алергічних реакцій
- Відсутність аналога промислового виробництва
- Можливість коригування дози

Ваш варіант

9. На Вашу думку, екстемпоральні лікарські засоби є ефективнішими за препарати промислового виробництва?

- Так Ні

10. На Вашу думку, які недоліки мають екстемпоральні лікарські засоби? (можливо декілька варіантів відповіді)

- Короткий термін придатності
- Дотримання особливих умов зберігання
- Мала кількість спеціалізованих аптек, які виготовляють такі ліки
- Можлива несумісність компонентів

Ваш варіант

11. Чи вважаєте Ви доцільним відновлення екстемпорального виготовлення лікарських форм в аптеках за оригінальними прописами?

- Так Ні

12. Чи готові Ви виписувати екстемпоральні ліки на тлі сучасних ефективних ліків промислового виробництва ?

- Так Ні

Магістерська робота захищена

“ _____ ” _____ 2021 року

з оцінкою _____

Голова

екзаменаційної комісії

Тернопільського національного медичного

університету імені І. Я. Горбачевського

МОЗ України

кандидат фармацевтичних наук, доцент

Г. Р. Козир