

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

Г. П. Смойловська, О. В. Мазулін

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Частина I

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК
для самостійної роботи провізорів
передатестаційний цикл зі спеціальності «Загальна фармація»

Запоріжжя

2018

УДК 615.014(075.8)
С 51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол № ___ від «___» _____ 2018 р.)*

Автори:

Г. П. Смойловська, О. В. Мазулін

Рецензенти:

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

Олександр Іванович Панасенко - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

Смойловська Г. П., Мазулін О. В.

С51 Фармацевтична технологія : навчальний посібник для самостійної провізорів передатестаційного циклу підвищення кваліфікації за спеціальністю «Загальна фармація». Ч. 1 / Г. П. Смойловська, О. В. Мазулін. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. – 104 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**: І частина для самостійної роботи провізорів зі спеціальності «Загальна фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки провізорів на передатестаційних циклах зі спеціальності «Загальна фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочим навчальним планом та робочою програмою «Фармацевтична технологія». У посібнику надана інформація про сучасний стан та перспективи виробництва вітчизняних лікарських препаратів, новітні технології у фармацевтичному виробництві та раціональне застосування лікарських препаратів у похилому віці.

УДК 615.014(075.8)

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

©Запорізький державний медичний університет, 2018.

ЗМІСТ

Вступ	4
Перелік скорочень	5
Аналіз ринку ліків України.	6
Державна програма виробництва ліків. Законодавчі акти, що регламентують виробництво лікарських препаратів.	18
Міжнародні та національні вимоги до виробництва ліків.	33
Нові технології у фармацевтичному виробництві та їх можливості.	46
Лікарські препарати нового покоління. Нанотехнології у фармації.	62
Цілеспрямована доставка ліків.	76
Рациональне застосування лікарських препаратів у похилому віці	90

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» для самостійної роботи провізорів на передатестаційному циклі зі спеціальності «Загальна фармація» І частина розроблено згідно з типовим навчальним планом, затвердженим МОЗ України, робочим навчальним планом передатестаційних циклів зі спеціальності «Загальна фармація» та робочою програмою «Фармацевтична технологія». Навчальний посібник розроблений з урахуванням нормативної документації, що діє на даний час, та вимогами другого видання Державної фармакопеї України; Настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.0-2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика».

Сучасна фармацевтична технологія включає різні напрямки розвитку фармацевтичного виробництва, збагачується новітніми технологічними прийомами, апаратурою, впроваджуються допоміжні матеріали, які впливають як на якість фармацевтичної розробки, так й на її біодоступність та інші важливі параметри. Актуальним є подальше впровадження стандартів GMP у різних виробничих напрямках та введення належної аптечної практики. Навчальний посібник надає знання провізорам з питань щодо міжнародних та національних стандартів якості виробництва ліків, стан справ у сучасному виробництві ліків. Під час роботи з матеріалом провізори поглиблюють знання з предмету, що сприяє підвищенню їх творчої активності у засвоєнні нового матеріалу.

У кожній темі самостійної роботи визначені: тема, мета заняття, питання для самостійного вивчення та інформаційний матеріал, в якому стисло висвітлено вивчаємі питання, перелік основних літературних джерел, які рекомендуються для використання при підготовці до теми заняття. Для контролю освоєних знань запропоновані тестові завдання.

Перелік скорочень

АНД	–	аналітично-нормативна документація
АФІ	–	активний фармацевтичний інгредієнт
БАР	–	біологічно активна речовина
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГСТУ	–	галузевий стандарт України
ДСТУ	–	державний стандарт України
ДФУ	–	Державна фармакопея України
КМУ	–	Кабінет міністрів України
ЛЗ	–	лікарський засіб
МОЗУ	–	Міністерство охорони здоров'я України
НВЦ	–	науково-виробничий центр
НПЗЗ	–	не стероїдний протизапальний засіб
НТД	–	нормативно-технічна документація
ПАТ	–	публічне акціонерне товариство
ПДВ	–	податок на додану вартість
ПНП	–	потенційно невідповідний препарат
ППК	–	паспорт письмового контролю
СОП	–	стандартні операційні процедури
ТОВ	–	товариство з обмеженою відповідальністю
ТПР	–	технологічні промислові регламенти
ТС	–	терапевтична система
ТТР	–	технологічні тимчасові регламенти
ТТС	–	трансдермальні терапевтична система
ТУ	–	технологічні умови
ФС	–	фармакопейна стаття
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт
ЦНС	–	центральна нервова система

Тема 1. Аналіз ринку ліків України.

Форма проведення заняття: самостійне

Мета заняття: визначення сучасного рівень розвитку фармацевтичної галузі, зокрема виробництва лікарських препаратів, в Україні та у світі, рівень запровадження новітніх технологічних процесів при виготовленні ліків у сучасному виробництві.

Питання для самопідготовки

1. Загальний аналіз ринку лікарських засобів України.
2. Аналіз ринку гомеопатичних ліків в Україні.
3. Маркетинговий аналіз ринку лікувальної косметики.

Інформаційний матеріал

Загальний аналіз ринку лікарських засобів України.

На сучасному етапі розвитку, фармацевтичний ринок України є другим за обсягами серед країн ближнього зарубіжжя. Український ринок включає виробництво лікарських засобів і виробів медичного призначення, оптовий і роздрібний продаж продукції через аптечні мережі, зберігання, дистрибуцію, експорт та імпорт продукції.

В Україні зареєстровано близько 13 тис. лікарських засобів, що охоплюють усі фармакологічні групи. У тому числі близько 4 тис. вітчизняного виробництва та 9 тис. іноземного виробництва. Майже не існує зарубіжних ліків, аналоги яких не випускаються в Україні, окрім запатентованих (становлять менше 5%)

У загальному обсязі продажів фармацевтичної продукції в Україні на лікарські засоби традиційно припадає близько 65%, на вироби медичного призначення – близько 30%, решта – на лікувальну косметичну продукцію.

Український ринок лікарських засобів сформований госпітальним і роздрібним сегментами. Роздрібний сегмент представлений, насамперед, аптечними мережами. На госпітальний сегмент ринку припадає не більше 10% від загального обсягу продажів в Україні. Особливістю госпітального сегменту є залежність від виконання державних цільових програм розвитку та підтримки системи охорони здоров'я.

На сьогодні система охорони здоров'я України характеризується вкрай низьким рівнем державного забезпечення населення лікарськими засобами. Якщо у розвинутих європейських країнах частка державного забезпечення становить 60-80%, то в Україні лише 10-15%. Деяке покращення в забезпеченні окремих груп хворих специфічними для даної групи ліків пов'язана з введенням у дію Постанови КМУ від 9.11.2016 р. № 863 «Про запровадження відшкодування вартості лікарських засобів» згідно якої з 1 квітня 2017 р. запроваджено відшкодування вартості лікарських засобів під час амбулаторного лікування осіб, що страждають на серцево-судинні захворювання, цукровий діабет II типу, бронхіальну астму.

До переліку таких засобів входять більше 20 препаратів (за міжнародною непатентованою назвою) (<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/863-2016-%D0%BF>).

Український фармацевтичний ринок у більшості залишається імпортозалежним. Основними імпортерами є такі країни, як: Німеччина, Індія, Франція, Угорщина, Італія, Словенія та інші. Основними іноземними компаніями – виробниками є: «Berlin-Chemie/Menarini Group» (Німеччина), «KRKA» (Словенія), «Sanofi-aventis» (Франція) «Gedeon Richter» (Угорщина), «Sandoz» (Швейцарія).

На сьогодні промислове виробництво фармацевтичної продукції в Україні здійснюють близько 120 підприємств. Найбільшими

українськими виробниками фармацевтичної продукції є: ПАТ «Фармак», «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Корпорація «Артеріум» («Київмедпрепарат», «Галичфарм»), Корпорація «Стірол», «Дарниця», «Здоров'я», «Лекхім» тощо. На частку п'яти основних компаній-виробників припадає більше 50% виробленої у країні продукції.

Протягом останніх років українські підприємства-виробники фармацевтичної продукції поступово продовжували нарощувати обсяги експортних поставок (Узбекистан, Казахстан, Білорусь, Азербайджан). Концентрація експорту фармацевтичної продукції українського виробництва до даних країн пов'язана з дією жорсткої системи контролю якості продукції на європейських ринках, а також з необхідністю наявності у виробників відповідних GMP сертифікатів. Найбільшими українськими виробниками, які експортують свою продукцію є: ПАТ «Фармак», Корпорація «Артеріум», Корпорація «Здоров'я», ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Фармацевтична компанія «Дарниця».

Структура сировинної бази українських підприємств-виробників залишається залежною від імпорتنних поставок основної сировини та матеріалів. При цьому, сировина та матеріали українського виробництва представлені насамперед допоміжними матеріалами.

З основних тенденцій розвитку фармацевтичного ринку України необхідно також відзначити збільшення українськими підприємствами частки у структурі виробництва лікарських засобів, які відносяться до групи препаратів з більшою доданою вартістю (у т.ч. препарати – дженерики).

Згідно з Постановою КМУ від 08.08.2012 р. № 793 «Про внесення змін до Порядку здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну» фармацевтичні препарати не можуть бути імпортовані в Україну без підтвердження

відповідності умов їх виробництва вимогам належної виробничої практики (GMP).

Наказом МОЗУ від 27.12.2012 р. за №1130 було затверджено «Порядок проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP» (<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>). Порядок було розроблено у рамках дії Закону України «Про лікарські засоби», а також з урахуванням вимог директив Європейського Парламенту та Ради Європейського Союзу.

Сьогодні, на фоні нестабільності на зовнішніх фінансових ринках, ряд провідних українських банків суттєво скорочує обсяги кредитування корпоративного та реального секторів економіки. Крім того, до основних ризиків, які у короткостроковий період можуть обмежувати розвиток українських підприємств-виробників, слід віднести: посилення конкуренції з боку іноземних компаній; подальше зростання собівартості, здорожчення виробничого процесу у цілому; необхідність здійснення значних капіталовкладень; збільшення податкового навантаження, проблеми, пов'язані зі своєчасним відшкодуванням ПДВ тощо.

Аналіз ринку гомеопатичних ліків в Україні

Останніми роками в Україні спостерігається зростання уваги до нетрадиційних методів лікування, зокрема до гомеопатії. Фармацевтичний ринок інтенсивно поповнюється новими гомеопатичними препаратами, що використовуються хворими переважно з метою лікування різних хронічних захворювань, доля яких, за інформацією ВООЗ, безперервно зростає.

Сучасний арсенал становить 202 гомеопатичних препаратів з урахуванням усіх пропозицій. Оновлення номенклатури гомеопатичних засобів на вітчизняному ринку відбувається

переважно за рахунок реєстрації нових препаратів. Основними виробниками гомеопатичних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку є провідні фірми Німеччини, Австрії, Франції, Італії, Росії та України. Частка імпорту на ринку становить близько 75%, вітчизняних препаратів – 25%.

Більша частина номенклатури представлена німецькими компаніями («Heel», «DNU», «Ріхард Біттнер АГ»). Препарати, що випускаються «Національною Гомеопатичною Спілкою», «Українська фармацевтична компанія», «Матеріа Медика Україна», ТОВ «Меркурід» формують більшість асортименту вітчизняних гомеопатичних засобів.

При аналізі товарного асортименту гомеопатичних ліків на підставі АТС-класифікації, гомеопатичні препарати належать до 29 груп, що рекомендуються для лікування різних патологій. Вони ввійшли до 9 анатомічних груп, серед яких найбільшу кількість складають засоби, що впливають на респіраторну й сечостатеву систему, статеві органи, а саме 28% та 18% відповідно.

Гомеопатичні препарати за формами випуску представлені таблетками, гранулами, розчинами для ін'єкцій в ампулах, краплями пероральними, сиропами, супозиторіями ректальними, розчинами гомеопатичними у флаконах, спреями назальними, мазями (гелями), карамелями, драже. На тверді лікарські форми припадає найбільша частка препаратів – близько 50% від усього асортименту. На рідкі форми доводиться 46% номенклатури, м'які – 4%, спреї менш 1%.

Найбільше різномайття асортименту характерна для препаратів імпортного виробництва. Гомеопатичні препарати вітчизняних виробників представлені, переважно, твердими формами (гранули, крупка в пеналах або пакетах).

Маркетинговий аналіз ринку лікувальної косметики.

Лікувальна косметика – це клас косметики, який у своєму складі має активні компоненти, що позитивно впливають на біологічні функції людського організму. Основним критерієм належності до лікарських косметичних засобів є наявність у складі препарату діючих речовин, що мають терапевтично-лікувальний ефект. Вони діють не лише на поверхнені тканини, а й здатні проникати всередину тканин, змінюючи функціонування організму. Це означає, що продукт належить до лікарських засобів і його обіг слід регулювати згідно з вимогами, що висуваються до лікарських засобів.

Лікувальна косметика захищає шкіру від старіння, дерматологічних проблем, шкідливого впливу навколишнього середовища та ін. Сьогодні виробники лікувальної косметики вкладають кошти в наукові розробки, патенти, вдосконалення технології й заощаджують на упаковці та рекламі. При цьому ефективність підтверджується клінічними випробуваннями, а до виробництва ставляться високі вимоги як до фармацевтичних препаратів (суворий контроль якості, стерильності).

В останні роки в Україні ринок лікувальної косметики бурхливо розвивається. Вона має достатньо переваг, здатних зацікавити сучасного споживача. Це пов'язано з тим, що лікувальну косметику можна придбати лише в аптеці, що дуже важливо для покупця. В аптеці споживач зможе отримати кваліфіковану консультацію фахівців-провізорів та допомогу в обґрунтованому виборі лікувальних косметичних засобів.

Одним із рекомендованих інструментів впровадження косметичних препаратів є експрес-діагностика стану шкіри в аптеці. Провізор швидко і об'єктивно визначає тип шкіри за допомогою комплексної індивідуальної програми тестування, користуючись

електронною версією комп'ютерної програми у вигляді запитань-відповідей. Це так званий комп'ютерний підбір засобів індивідуальної програми догляду за шкірою з тих назв, що наявні в аптечному асортименті, а також порівняння результатів використання до і після проведення курсу оздоровлення шкіри. Серйозну увагу варто приділяти і сезонному перепрограмуванню та вносити регулярні корективи у програми догляду (наприклад, через 3 та 6 міс).

На сьогоднішній день в Україні майже 90% ринку лікувальної косметики обіймають іноземні фірми. Загалом український ринок лікувальних косметичних засобів містить 45 зареєстрованих торгових марок зарубіжного та вітчизняного виробництва. Найбільша частка на ринку України належить французькій лікувальній косметиці – 40% від загальної кількості лікувальних косметичних засобів. Вона представлена різноманітними лініями лікувальної косметики таких марок: Vichy, Avene, RoC, Uriage, Ducray, Lireac, Ozon, Galenic, Klorane, Елансил та ін. Лікувальна косметика Німеччини складає 15% та основними торговими марками є: Annemarie Borlind, KOKO GmbH & Co KG, Sebamed, Medopharm та WT – Methode Wewering & Thimbach GmbH. 11% – це лікувальні косметичні засоби Італії торгових марок: Nature's, Fanghi d'alga Guam, Terme di Chianciano, Cosmeci aromatica та Clinians.

Частка вітчизняного виробника складає 10%. Зараз нараховується близько 10 великих підприємств, які спеціалізуються на випуску парфумерно-косметичної продукції. Серед них найбільш значні «Алые паруса» (м. Миколаїв), «Ефект» (м. Харків), «Біокон» (м. Дніпро), «Зеленая аптека» (м. Київ).

Результати досліджень свідчать про те, що основними споживачами лікувальної косметики є жінки 31–40 років. Жінки майже у 3 рази частіше користуються лікувальною косметикою, ніж

чоловіки. Найчастіше споживачі купують в аптеці лікувальну косметику таких марок: Vichy, Avene, Uriage, RoC, Ducray. Ці ж марки найчастіше запитують покупці самостійно. Найбільш значна рекламна кампанія відзначена у торговій марці Vichy.

У жінок найбільша частка в асортименті лікувальної косметики по догляду за шкірою припадає на крем для рук (63,2%) та на денний крем для обличчя (62%), рівна кількість жінок користуються нічним кремом для обличчя та маскою (по 53,9%). Кремом для тіла користуються 43,4% жінок, гелем для очищення та зняття макіяжу (42%). 38,2% опитаних жінок відзначили, що вони користуються скрабами. Молочком для очищення та зняття макіяжу користуються 32,9%, лосьйоном для очищення та зняття макіяжу користуються по 31,6% відповідно, пілінгами – 30,3%.

У чоловіків найбільшу частку займають креми для гоління і після гоління. 41,7% чоловіків користуються кремами для рук, 16,7% – кремами для ніг, 12,5% – кремами для тіла, 8,3% і 4,2% – нічним та денними кремами відповідно.

Найбільше значення для споживачів при виборі лікувальних косметичних засобів мають рекомендації лікаря-дерматолога (8,9%) косметолога (8,5%), провізора (7,2%). Вирішальну роль має власний досвід споживачів (8,8%). Реклама у ЗМІ не відіграє значної ролі при покупці лікувальної косметики (3,2%).

Одним з найсучасніших видів косметики є нанокосметичні препарати. Нанокосметика заявлена як революційний метод омолодження, який здатний повернути зрілої шкірі еластичність і пружність, позбавити від зморшок, а також від мішків і темних кіл під очима.

Однак, при виборі лікувальної косметики споживачі, насамперед, прагнуть отримати якісну продукцію. Тому на перше місце ставиться ефективність та безпека лікарського косметичного засобу.

Тестовий контроль

1. Яка кількість лікарських засобів зареєстровано в Україні:

- A. близько 5000
- B. близько 7000
- C. близько 10000
- D. близько 13000
- E. близько 17000

2. Яка Європейська країна є лідером серед імпортерів фармацевтичної продукції:

- A. Словачія
- B. Португалія
- C. Швеція
- D. Німеччина
- E. Польща

3. Які лікарські форми лідирують у аптечному асортименті ринку України:

- A. сублінгвальні лікарські форми
- B. ентеральні лікарські форми
- C. парентеральні лікарські форми
- D. ректальні лікарські форми
- E. інгаляційні лікарські форми

4. Основним виробником гомеопатичних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку є:

- A. «Biologische Heilmittel Heel GmbH»
- B. «Ріхард Біттнер ГмбХ»
- C. «Німецький Гомеопатичний Союз»

- D. «Матеріа медіка Україна»
- E. «Національний гомеопатичний союз»

5. Сучасний асортимент гомеопатичних ліків складає більше ніж 200 найменувань. Яка відсоткова частка з них є виробами українських підприємств:

- A. 10%
- B. 20%
- C. 25%
- D. 40%
- E. 50%

6. На які лікарські форми припадає найбільша частка зареєстрованих гомеопатичних препаратів:

- A. тверді лікарські форми
- B. рідкі лікарські форми
- C. м'які лікарські форми
- D. аерозолі
- E. оподельдоки

7. Косметичний засіб – це:

- A. речовина природного або синтетичного походження, здатна забезпечити певний косметичний ефект
- B. вітамінні, вітамінно-мінеральні або трав'яні добавки, поєднанні у формі таблеток, порошків, тощо
- C. біологічно активні добавки до їжі, що рекомендуються для зміцнення здоров'я
- D. речовини, що використовуються для виробництва базисних препаратів або для процесу потенціювання

Е. речовини або суміші речовин, що вживають для профілактики, діагностики, лікування захворювань

8. Який з перелічених засобів відносять до групи лікувальних косметичних засобів:

- А. маски
- В. пудри
- С. духмяні води
- Д. фарби для волосся
- Е. протигрибкові лаки

9. Асортимент лікувальної косметики для жінок та чоловіків дуже розрізняється. Які лікувальні косметичні засоби переважно застосовуються жінками:

- А. гель для очищення та зняття макіяжу
- В. пілінг
- С. шампунь лікувальний
- Д. крем для рук захистний
- Е. крем для захисту від УФ-промінів

10 На ринку України найбільша частка належить лікувальній косметиці, що виготовлена в:

- А. Україні
- В. Беларусі
- С. Німеччини
- Д. Італії
- Е. Франції

Рекомендована література

Основна:

1. Дослідження вітчизняного фармацевтичного ринку гомеопатичних лікарських засобів / В.О. Демченко, Н.О. Ткаченко, О.О. Майборода // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2010. - № 4. – С. 20 – 22.

Додаткова:

2. Державний реєстр лікарських засобів
<http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&query=%E1%F3%EF%F0%E5%ED%EE%F0%F4%B3%ED>

3. Маркетингові дослідження вітчизняного ринку лікувальної косметики / А.Б. Ольховська, М.М. Кобець, Л.С. Фелоненко // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. - 2011. - № 3(17). – С. 63 – 67.

4. Сравнительный анализ ассортимента гомеопатических, лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины, Российской Федерации и республики Беларусь / А.Н. Глущенко, Ж.Н. Полова, С.Л. Хоменко // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2014. - № 24 (195). – С. 151 – 156.

Тема 2. Державна програма виробництва ліків. Законодавчі акти, що регламентують виробництво лікарських препаратів.

Форма проведення заняття: самостійне

Мета заняття: ознайомлення з державною програмою виробництва ліків в Україні та нормативними актами, пов'язаними з виробництвом ліків в аптеці та на фармацевтичних підприємствах.

Питання для самопідготовки

1. Державне нормування виробництва лікарських засобів.
2. Законодавчі акти щодо виробництва лікарських препаратів.

Інформаційний матеріал

Державне нормування виробництва лікарських засобів

Фармацевтична галузь України інтенсивно розвивається, що потребує проведення змін на законодавчому рівні. Ці зміни, перш за все, стосуються державного контролю за виробництвом, реалізацією, рекламою фармацевтичної продукції та якістю лікарських препаратів і виробів медичного призначення у процесі їх виробництва та ввезення на територію України, підвищення конкурентоспроможності фармацевтичної продукції та проведення раціональної фармацевтичної політики.

Державне нормування виробництва лікарських препаратів – це комплекс вимог, узаконених відповідними документами, до якості лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів, технологічного процесу і лікарських препаратів як до готового продукту.

Нормування виробництва лікарських препаратів проводиться за такими напрямками:

1) Фармацевтична система якості - сукупність організаційних заходів, що вживаються з метою гарантії відповідності якості лікарських засобів їхньому призначенню. Включає нормування якості лікарських засобів, допоміжних речовин, пакувального матеріалу та інших матеріалів, що використовуються для виготовлення лікарських препаратів. Нормування якості лікарських засобів регламентоване фармакопеями та нормативно-технічною документацією (фармакопейна стаття, тимчасова фармакопейна стаття, державні та галузеві стандарти).

2) Вимоги до персоналу, якому дозволено готувати лікарські засоби (право на фармацевтичну роботу мають особи, які отримали відповідну вищу освіту або середню фармацевтичну освіту).

3) Вимоги до приміщення та обладнання, що мають звести до мінімуму ризик помилок і забезпечувати можливість ефективного очищення з метою недопущення перехресної контамінації, накопичення пилу або бруду.

4) Нормування складу пропису лікарських препаратів. Склад ліків нормується стандартними (офіційними) та магістральними (індивідуальними) прописами. Стандартні прописи – лікарські препарати, які готуються за стандартними, затвердженими державними органами, прописами і випускаються у великих кількостях. Магістральні прописи призначені для індивідуального користування, та виготовляються в аптеці.

5) Нормування технологічного процесу виробництва лікарських засобів. Нормування умов приготування включає дотримання санітарного режиму або умов асептики, дотримання правил роботи з отруйними, наркотичними та прирівняними до них речовинами, а також техніки безпеки. Нормування технологічного процесу приготування відбувається у відповідності з принципами

належної виробничої та аптечної практик або відповідними наказами МОЗ України, ДФУ, ФС.

Отже, висока якість лікарських засобів і сировини, а також способи приготування всіх лікарських форм повинні відповідати певним вимогам і нормам, які регламентуються відповідною нормативно-технічною документацією.

Державна політика у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів спрямовується на підтримку наукових досліджень, створення та впровадження нових технологій, розвиток виробництва високоефективних та безпечних лікарських засобів, забезпечення потреб населення ліками належної якості та в необхідному асортименті шляхом ведення Державного реєстру лікарських засобів України із забезпеченням публічного доступу до нього осіб, здійснення відповідних загальнодержавних програм, пріоритетного фінансування, надання пільгових кредитів, встановлення податкових пільг тощо.

На даний час розроблена «Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр.» (http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100913_769.html) згідно якої основними напрямками формування асортименту лікарських засобів для вітчизняного виробництва з врахуванням економічної доцільності та можливості є імпортозамінюючі лікарські засоби у вигляді генеричних або біологічно подібних лікарських засобів та розвиток напрямку щодо модифікованих лікарських засобів – створення препаратів другого, третього та четвертого поколінь з відомих діючих речовин.

Основними завданнями розвитку фармацевтичної промисловості є:

- підтримка вітчизняних виробників лікарських засобів, стимулювання створення технологічних парків з розробки та виробництва інноваційних лікарських засобів;
- стимулювання розробки та виробництва основних лікарських засобів та підтримка експорту вітчизняних ліків, в тому числі за рахунок відпрацювання додаткових механізмів фінансування вітчизняних розробок;
- запровадження механізму державного замовлення при закупівлях лікарських засобів за бюджетні кошти;
- гармонізація процедури реєстрації імунологічних та біотехнологічних препаратів та виробів медичного призначення з Європейською системою;
- вжиття заходів щодо мінімізації регуляторних процедур у фармацевтичному секторі шляхом скорочення платних послуг в сфері обігу лікарських засобів;
- внесення змін до законодавства, які передбачають можливість здійснення моніторингу цін та державного регулювання цін, лікарських засобів і медичної продукції, які придбаваються за державні кошти.

Законодавчі акти щодо виробництва лікарських препаратів.

Виробництво лікарських засобів здійснюється фізичними або юридичними особами на підставі ліцензії, що видається в порядку, встановленому законодавством. У додатку до ліцензії зазначається перелік форм лікарських засобів, дозволених до виробництва ліцензіату, а також особливі умови провадження діяльності (стаття 10 Закону України «Про лікарські засоби» <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>). Підставою для видачі ліцензії на виробництво ЛЗ є наявність відповідної матеріально-технічної бази, кваліфікованого персоналу, а

також умов щодо контролю за якістю лікарських засобів, що вироблятимуться.

Згідно статті 11 Закону України «Про лікарські засоби» (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/page2>) встановлені загальні вимоги до виробництва лікарських засобів, які дозволяють використовувати діючі, допоміжні речовини і пакувальні матеріали, дозволені до застосування центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я. Виробництво лікарських засобів повинно здійснюється за технологічним регламентом з додержанням вимог ФС та інших державних стандартів, технічних умов з урахуванням міжнародних норм щодо виробництва лікарських засобів. У разі зміни діючої, допоміжної речовини виробник лікарського засобу зобов'язаний здійснити реєстрацію ЛЗ.

Виробництво лікарських засобів здійснюється як серійно, що потребує державної реєстрації цих ліків, так і в умовах аптек, як за рецептами лікаря, так і за прописами, які затверджуються в установленому в Україні порядку. Правила, що нормують умови виготовлення лікарських препаратів в аптеках, регламентуються:

- статтями ДФУ:

- Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках
- Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках (з таблицями максимальних терапевтичних доз ФАІ для дорослих)
- М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках
- Порошки, виготовлені в аптеках
- Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках
- Монографії на концентровані розчини (калію броміду 20%, калію йодиду 20%, кальцію хлориду 20%, 50%, натрію броміду 20%).

- наказами МОЗ України:

- Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек» <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>
- Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.06 р. «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів» <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0642-06>
- Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів» <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03>
- Наказ МОЗ України № 460 від 17.08.2007 р. «Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів» <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1007-07>
- Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005р. «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і вироби медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень» http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050719_360.html

- Наставами МОЗ України:

- Настава СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек» http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod2_s.pdf
- Настава СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки» http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod1_ns.pdf

У державному нормуванні виробництва лікарських препаратів велика увага приділяється контролю якості готового продукту, який проводиться згідно з вимогами ДФУ, діючих наказів та інструкції.

Згідно наказу № 812 передбачено такі види контролю: письмовий, органо-лептичний, фізичний, хімічний контроль.

1. Письмовий контроль (оформлення паспорта письмового контролю – ППК, дата, номер рецепта, лікарські засоби, що використанні при виготовленні, їх кількість, число доз, підписи, хто виготовив, розфасував і перевірів лікарський препарат.)

2. Опитувальний контроль (проводиться у встановленому порядку полягає провізором-технологом після приготування фармацевтом не більше 5 лікарських препаратів).

3. Органолептичний контроль (перевірка зовнішнього вигляду, кольору, смаку, запаху, однорідності тощо).

4. Фізичний контроль (перевірка загальної маси чи об'єму лікарської форми, кількості і маси окремих доз).

5. Хімічний контроль (якісний аналіз (ідентифікація) та кількісного вмісту лікарських речовин, що входять до складу лікарської форми).

6. Контроль при відпуску:

- перевірка упаковки (її відповідність масі і виду лікарської форми, властивостям інгредієнтів) та герметичності укупорювання;

- перевірка оформлення (наявність основних і додаткових етикеток);

- аналіз документації (рецепта, сигнатури, паспорта письмового контролю), та контроль відповідності записів у ній.

При промисловому виробництві основним документом, що регламентує діяльність фармацевтичних підприємств є Настанова 42-4.0-2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика (http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf),

Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики» (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>) та інші накази МОЗУ, що регламентують деякі аспекти виготовлення лікарських засобів.

Також до нормативних документів, що регламентують виробництво в Україні відносять:

Закони України:

- Основи законодавства України про охорону здоров'я від 19.11.1992 № 2801-ХІІ (<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>)
- Про лікарські засоби від 04.04.1996 № 123/96-ВР (<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>)
- Про ліцензування видів господарської діяльності (<http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/222-19>)
- Про державну реєстрацію юридичних осіб, фізичних осіб - підприємців та громадських формувань (<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/755-15>)
- Про метрологію та метрологічну діяльність (<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/1314-18>)
- Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів (<http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/863-14>)
- Про дитяче харчування (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/142-16>)
- Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення (<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/4004-12>)
- Про загальну безпечність нехарчової продукції (<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/2736-17>)

Постанови Кабінету Міністрів України

- Постанова КМУ № 376 від 26.05.2005 р. «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)» (<http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/376-2005-%D0%BF>)
- Постанова КМУ № 260 від 03.02.2010р. «Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів» (<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/260-2010-%D0%BF>)

Знищення та утилізація неякісних лікарських засобів регламентована Наказом МОЗ України 24.04.2015 р. № 242 «Про затвердження Правил проведення утилізації та знищення неякісних лікарських засобів» (<http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0550-15>).

Нормативні документи, регулюючі діяльність уповноважених осіб в закладах охорони здоров'я:

- Наказ МОЗ України № 677 від 29.09.2014 р. «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі» (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>)
- Наказ МОЗ України № 809 від 22.11.2011р. «Про затвердження Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України» (<http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/z0126-12>)

Обіг наркотичних та психотропних лікарських засобів в закладах охорони здоров'я:

- Закон України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори» № 60/95-ВР від 15.02.1995 (<http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/60/95-%D0%B2%D1%80>)
- Постанова КМУ № 589 від 03.06.2009р. «Про затвердження Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та контролю за їх

обігом в лікувально-профілактичних закладах та установах»
(<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/589-2009-%D0%BF>)

➤ Постанова КМУ № 770 від 06.05.2000р. «Про затвердження Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів»
(<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/770-2000-%D0%BF>)

➤ Постанова КМУ № 1203 від 10.10.2007 р. «Про затвердження гранично допустимої кількості наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, що містяться в препаратах»
(<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/1203-2007-%D0%BF>)

➤ Постанова КМУ № 518 від 04.06.2008 р. «Деякі питання обігу наркотичних засобів і психотропних речовин»
(<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/518-2008-%D0%BF>)

➤ Постанова КМУ № 333 від 13.05.2013 р. «Про затвердження Порядку придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»
(<http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/333-2013-%D0%BF>)

➤ Наказ МОЗ України № 494 від 07.08.2015 «Про деякі питання придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»
(<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1028-15>)

Тестовий контроль

1. Комплекс вимог, узаконених відповідними документами, до якості лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів, технологічного процесу і лікарських препаратів, це:

А. державне нормування виробництва лікарських препаратів

В. нормування складу пропису лікарських препаратів

- С. нормування технологічного процесу виробництва лікарських засобів
- Д. нормування якості допоміжних речовин
- Е. аналіз ринку лікарських препаратів

2. Які вимоги включені до нормування умов приготування лікарських засобів:

- А. якість АФІ
- В. якість допоміжних речовин
- С. якість пакувального матеріалу
- Д. вимоги до обладнання
- Е. дотримання санітарного режиму

3. Який нормативний документ встановлює загальні вимоги до виробництва лікарських засобів:

- А. ДФУ
- В. Закон України «Про лікарські засоби»
- С. Постанова КМУ № 1419 «Про заходи щодо забезпечення якості лікарських засобів»
- Д. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг
- Е. Настанова 42-8.5:2015. «Лікарські засоби. Належні практики фармнагляду»

4. Який нормативний документ регулює питання знищення та утилізації лікарських засобів:

- А. ДФУ
- В. Наказ МОЗ України № 677 від 29.09.2014р. «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі»

С. Наказ МОЗ України 24.04.2015 № 242 «Про затвердження Правил проведення утилізації та знищення неякісних лікарських засобів»

Д. Наказ МОЗ України № 275 від 15.05.2006р. «Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів»

Е. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг

5. Який нормативний документ регулює вимоги до санітарно-протиепідемічного режиму у аптеці:

А. ДФУ

В. Наказ МОЗ України № 677 від 29.09.2014 р. «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі»

С. Наказ МОЗ України 24.04.2015 р. № 242 «Про затвердження Правил проведення утилізації та знищення неякісних лікарських засобів»

Д. Наказ МОЗ України № 275 від 15.05.2006 р. «Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів»

Е. Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробни медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень»

6. Який Закон України регулює питання виробництва дитячого харчування:

А. Про лікарські засоби від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР

В. Про дитяче харчування від 14.09.2006 р. № 142-V

С. Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення від 26.04.2014 р. № 4004-12

Д. Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів від 15.02.1995 р. № 60/95-ВР

Е. Про рекламу від 03.07.1996 р. № 270/96-ВР

7. Яким нормативним документом затверджується перелік наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів:

А. Закон України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори» № 60/95-ВР від 15.02.1995 р.

В. Постанова КМУ № 518 від 04.06.2008 р. «Деякі питання обігу наркотичних засобів і психотропних речовин»

С. Постанова КМУ № 770 від 06.05.2000 р. «Про затвердження Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів»

Д. Постанова КМУ № 1203 від 10.10.2007 р. «Про затвердження гранично допустимої кількості наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, що містяться в препаратах»

Е. Наказ МОЗ України № 494 від 07.08.2015 р. «Про деякі питання придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»

8. Який нормативний документ регулює питання промислового виробництва лікарських засобів:

А. ДФУ

В. Наказ МОЗ України № 677 від 29.09.2014р. «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі»

С. Наказ МОЗ України № 275 від 15.05.2006р. «Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів»

Д. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг

Е. Настанова 42-4.0-2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика

9. Який нормативний документ регулює діяльність уповноважених осіб в закладах охорони здоров'я:

А. Наказ МОЗ України № 677 від 29.09.2014р. «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі»

В. Наказ МОЗ України № 275 від 15.05.2006р. «Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів»

С. Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005р. «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробни медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків та вимог-замовлень»

Д. Наказ МОЗ України № 460 від 17.08.2007 р. «Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів»

Е. Настанова 42-4.0-2016. Лікарські засоби. Належна виробнича практика

10. До якого виду контролю відноситься перевірка загальної маси чи об'єму лікарської форми:

А. письмового

В. опитувального

С. органолептичного

Д. фізичного

Е. хімічного

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи:

1. Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек» <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>
2. Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.06 р. «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів» <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0642-06>
3. Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів» <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0069-03>
4. Наказ МОЗ України № 460 від 17.08.2007 р. «Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів» <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1007-07>
5. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг. http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/897_009
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек» http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod2_s.pdf
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки» http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod1_ns.pdf

Тема 3. Міжнародні та національні вимоги до виробництва ліків

Форма проведення заняття: самостійне

Мета заняття: ознайомлення з міжнародними та національними вимогами щодо виробництва ліків та нормативно-технічною документацією, що використовується при промисловому виробництві лікарських засобів.

Питання для самопідготовки

1. Загальні принципи організації фармацевтичного виробництва.
2. Нормативно-технічна документація у промисловому виробництві ліків.

Інформаційний матеріал

Загальні принципи організації фармацевтичного виробництва.

Промислове виробництво передбачає серійний масовий випуск готових лікарських препаратів за стандартними прописами.

В основу фармацевтичного виробництва покладено широке використання машин, апаратів, потокових механізованих і автоматизованих ліній.

Особливістю виробництва ліків є профілізація його в межах галузі, тобто створення спеціалізованих підприємств з випуску обмеженої кількості типів продукції. Так, ФК «Здоров'я» (Харків) спеціалізується на таблетованих та ін'єкційних препаратах; «Галичфарм» (Львів) випускає мазі, таблетки. Спеціалізація підприємств дозволяє сконцентрувати увагу на розробці і впровадженні у виробництво новітніх досягнень науки і практики та удосконалювати якість продукції.

Організація виробництва на хіміко-фармацевтичних підприємствах має свої специфічні особливості. Воно організовується за цеховим принципом і складається зі спеціалізованих цехів, пов'язаних між собою.

Цех - основний виробничий підрозділ, призначений для виконання однорідних процесів (екстракційний, фасувальний та інші цехи) або випуску однотипної продукції (таблетковий, аерозольний, ампульний). Кожний цех має декілька дільниць, де здійснюються однотипні операції, що складають технологічний процес. Наприклад, таблетковий цех може мати дільниці для змішування інгредієнтів, гранулювання, сушіння грануляту, пресування та ін.

Залежно від характеру виконуваної роботи цехи поділяються на основні, допоміжні й підсобні.

В основних цехах займаються виготовленням основної продукції фармацевтичного підприємства (таблетковий, фітохімічний, мазевий та ін.).

Допоміжні цехи беруть участь у виробничій програмі підприємства і обслуговують основні цехи (ремонтні майстерні, лабораторії та ін.).

Підсобні цехи (підприємства) не мають прямого зв'язку з виробництвом, але їх продукція цілком або частково використовується виробництвом (картонажно-друкарський цех).

Виробництво лікарських засобів являє собою послідовність технологічних процесів та операцій у відповідних апаратах та машинах. Графічне зображення виробництва цих продуктів називається технологічною схемою. Розрізняють принципові та апаратурно-технологічні схеми.

На принциповій технологічній схемі в прямокутниках наводять назви основних технологічних стадій або операцій, а їх спрямування та послідовність зображують векторами (стрілками) із зазначенням

одержаних напівпродуктів, продуктів і відходів з їх основними параметрами. У технологічних схемах розрізняють такі стадії: основний технологічний процес, допоміжні роботи, переробка відходів, утилізація відходів, знешкодження викидів.

Принципова технологічна схема не дає уявлення про обладнання в якому відбуваються технологічні процеси, його розташування по висоті, а також про транспортні засоби, що використовуються для переміщення сировини, напівпродуктів і готової продукції. На апаратурно-технологічній схемі в певній послідовності (по ходу виробництва) зображують все обладнання, яке забезпечує хід технологічних процесів та пов'язане з ним інше заводське обладнання (наприклад транспортне), а також елементи самостійного функціонального призначення (насоси, арматура, датчики та ін.).

Схема повинна містити: а) графічно спрощене зображення обладнання у взаємопов'язаному технологічному та монтажному зв'язку; б) перелік всіх елементів схеми (експлікацію); в) таблицю точок замірювання та контролю параметрів процесу; г) таблицю умовних позначень комунікацій (трубопроводів).

Машини та апарати необхідно розташовувати таким чином, щоб за мінімальних витрат випуск готових лікарських препаратів був максимальним і здійснювався в короткі терміни. Для цього необхідно дотримувати певних умов: сировина, допоміжні матеріали, готові вироби мають рухатися найкоротшим шляхом і в одному напрямі (зустрічні потоки у технологічному процесі неприпустимі); виробничі потоки не повинні заважати один одному.

Машина та апаратура може бути розміщена у цеху за різними принципами:

- цехове розташування;
- розміщення за технологічним процесом;
- змішане розташування.

За цеховою організацією виробництва однорідне обладнання розміщується в одному цеху. Наприклад, усі дробильні машини розташовуються в дробильному цеху, фасувальні машини - у фасувальному. Таке розташування апаратури дуже незручне під час перевезень продукції з одного цеху в інший, що уповільнює виробничий цикл та призводить до збільшення вартості продукту.

Розташування машин і апаратів за технологічним процесом є найбільш вигідним і зручним. Відстань між ними така, що робота одного апарата не заважає іншому, шлях руху продукції організований, продукція випускається стандартною, якісною та в короткі терміни.

У виробництві хіміко-фармацевтичної продукції змішаний тип розташування машин і апаратів зустрічається найчастіше. Останнім часом широкої популярності набули потокові автоматизовані лінії. Це сполучені одна з одною групи машин і апаратів, які виконують послідовно технологічні операції. Наприклад, потокова лінія в ампульному цеху передбачає миття ампул, наповнення їх розчином, запаювання ампул, оцінку якості запаювання і чистоту розчину в ампулах тощо.

Технологічний процес викладають послідовно по стадіям відповідно до технологічної та апаратурної схем виробництва. В описі технологічного процесу повинні бути викладені спеціальні заходи безпеки. При описі технологічного процесу повинен бути вказаний порядок огляду, випробувань та підготовки обладнання перед завантаженням та пуском в експлуатацію. При викладенні технологічного процесу необхідно чітко описувати умови та способи завантаження, вивантаження та транспортування сировини, проміжних продуктів.

Нормативно-технічна документація у промисловому виробництві ліків

НТД має забезпечувати підвищення якості та ефективності лікарських препаратів, постійно удосконалюватися на основі досягнень науки і техніки та вчасно переглядатися з метою заміни застарілих показників відповідно до потреб охорони здоров'я населення, оборони країни та експорту.

В Україні існують однакові вимоги до змісту, порядку розробки, погодження і затвердження НТД на хіміко-фармацевтичну продукцію медичного призначення, продукцію ветеринарного призначення і харчові добавки, вироблені хіміко-фармацевтичними підприємствами й фармацевтичними фабриками.

НТД на продукти виробництва фармацевтичної продукції поділяють на зовнішні та внутрішні документи. До зовнішніх документів відносять Закони України про лікарські засоби, Постанови КМУ, Накази МОЗ, Стандарти, Технічні умови, Галузеві керівні документи (ДФУ, ДСТУ), Державний реєстр ЛЗ, інші. До внутрішніх – Стандарти підприємства, накази по підприємству, Настанови з виробництва, АНД, Реєстраційне досьє, Досьє виробничої дільниці, серії, Специфікації, СОП, Технологічні інструкції, Протоколи виробництва, Інструкції з медичного застосування, Валідаційна документація та інші.

Стандарт - нормативний документ, в якому встановлено для загального і багаторазового використання правила, вимоги, загальні принципи або характеристики, що стосуються різних видів діяльності або їх результатів для досягнення оптимального ступеня упорядкованості в зазначеній галузі.

Державний і галузевий стандарти (ДСТУ, ГСТУ) установлюють на додаткові технічні вимоги та групові характеристики, необхідні для виготовлення і постачання лікарських препаратів (технічні

терміни і позначення, загально-технічна документація, технологічні норми тощо). Державні стандарти затверджуються МОЗ України.

Державна фармакопея України - правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів.

Аналітична нормативна документація - фармакопейні статті, документи про методи аналізу, а також інша аналітична документація, яка дозволяє контролювати якість лікарського засобу. АНД є невід'ємною частиною реєстраційних документів. АНД повинна містити такі відомості:

- склад препарату із зазначенням точної кількості усіх інгредієнтів на одиницю лікарського засобу з посиланням на монографії з фармакопей, яким вони відповідають за якістю. Якщо діючу або допоміжну речовину не описано в фармакопеях, то потрібно надавати на них інші категорії АНД (ДСТ У, ТУ У і т. п.);
- для органопрепаратів, отриманих за допомогою генної інженерії або іншим оригінальним способом, необхідно вказати назву сировини, з якої виготовляють препарат, спосіб його одержання, а також АНД на сировину;
- специфікацію у вигляді таблиці, в якій у першій колонці перераховані всі показники якості препарату, у другій -- наведена регламентація за цими показниками, а в третій колонці вказані посилання на методи контролю за цими показниками;
- методики контролю якості препарату фірми-виробника за порядком, наведеним у специфікації;
- упаковку, маркування, транспортування, зберігання, термін придатності;
- відомості про основну фармакологічну дію лікарського засобу.

Затверджується АНД Наказом МОЗ України зі зазначенням номера реєстраційного посвідчення лікарського засобу і підписується

директором Фармакологічного центру МОЗ України. На підставі рішення про державну реєстрацію лікарський засіб вноситься до Державного реєстру лікарських засобів, що ведеться Міністерством охорони здоров'я України.

Робота фармацевтичних підприємств відзначається суворою регламентацією і плануванням виробництва. Усю нормативну документацію, яка має відношення до технологічного процесу, називають виробничою технологічною документацією. Вона включає виробничу рецептуру, технологічні інструкції (іноді об'єднують в технологічний регламент), інструкції з пакування та стандартні робочі методики.

Технологічний процес виробництва лікарських препаратів здійснюється на підставі нормативно-технічної документації, наданої у вигляді двох регламентів: технологічного, що має відношення до виробництва конкретного найменування продукції, та технічного, що містить вимоги до комплексу обладнання і його безпечної експлуатації на певній виробничій ділянці певного цеху. Вимоги цих регламентів гарантують якість продукції, що випускається, раціональне й безпечне здійснення технічних процесів, збереження обладнання, виключення причин виникнення аварій і забруднення навколишнього середовища.

Технологічний регламент - це нормативний документ, в якому викладено технологічні методи, технічні засоби, норми і нормативи виготовлення лікарського засобу.

Технічний регламент - це нормативний документ, в якому для конкретного комплексу технологічного устаткування викладено умови, що забезпечують випуск напівпродуктів або лікарських засобів окремої лікарської форми заданої якості.

Технологічний регламент поширюється на виробництво конкретного лікарського препарату в умовах, продиктованих технічним регламентом.

Дія технічного регламенту охоплює підготовку виробничих (лабораторних, дослідно-промислових та промислових) приміщень і персоналу до роботи; створення необхідних санітарно-гігієнічних умов виробництва; виконання вимог, пов'язаних з охороною праці, технікою безпеки, пожежною безпекою, охороною навколишнього середовища; кваліфіковану ефективну експлуатацію устаткування, що гарантує одержання лікарських засобів відповідно до вимог НТД.

Залежно від стадії розробки продукції, ступеня освоєння технології виробництва або мети здійснюваних робіт регламенти бувають двох категорій: технологічні тимчасові регламенти (ТТР) та технологічні промислові регламенти (ТПР).

За тимчасовими технологічними регламентами виконують лабораторні й дослідно-промислові роботи, виготовляють пробні партії лікарських засобів для проведення доклінічних і клінічних досліджень. ТТР є документом на право одержання дозволу до медичного застосування лікарських препаратів і затвердження тимчасової фармакопейної статті.

За ТТР дозволяється реєструвати і робити разові та промислові серії лікарських препаратів для оптової реалізації при невеликих обсягах виготовлення продукції. Термін дії ТТР до трьох років.

У відповідності з технологічними промисловими регламентами здійснюється серійне виробництво хіміко-фармацевтичної продукції; ТПР є основним документом для реєстрації лікарського препарату в Україні. Термін дії ТПР не більше п'яти років.

Технологічний регламент незалежно від типу має містити наступні розділи: Характеристика готової продукції. Схеми виробництва і технологічного процесу: блок-схема виробництва;

характеристика сировини, матеріалів і напівфабрикатів; опис стадій технологічного процесу; матеріальний баланс. Контроль виробництва. Додатки: перелік технологічних інструкцій виготовлення; перелік форм протоколів.

Технічний регламент має такі розділи: Загальна характеристика виробництва. Апаратурна схема, специфікація устаткування і контрольно-вимірювальних приладів. Експлуатація технологічного обладнання і контрольно-вимірювальних приладів. Загальна схема системи контролю якості. Безпечна експлуатація виробництва та охорона навколишнього середовища. Загальний перелік виробничих інструкцій. Інформаційні матеріали: додаток про технічний стан виробництва; інформаційний додаток про лікарський засіб; протоколи валідації виробництва.

Деякі види сировини, допоміжні речовини, тара та упаковка нормуються технічними умовами (ТУ). Подібно до статей у фармакопеї ТУ мають характер державного стандарту.

Технічні умови - нормативний документ, що встановлює вимоги до конкретної продукції чи послуг і регулює відносини між постачальником та споживачем продукції.

Технологічна інструкція - документ, що належить до категорії виробничих інструкцій і містить відомості про порядок проведення технологічного процесу (МВ 64У-1-97).

Технологічний процес (виготовлення) - усі операції, пов'язані з виготовленням лікарського засобу, які починаються з одержання сировини, продовжуються обробкою та пакуванням і завершуються одержанням готової продукції.

Технологічна операція - операція з виконання певного виду робіт і(або) обслуговування окремих видів обладнання, яка є частиною стадії технологічного процесу (МВ 64У-97).

Досьє виробничої дільниці - документ, що підготовлений виробником і містить спеціальну та фактичну інформацію про дотримання вимог GMP при виробництві і(або) контролі фармацевтичної продукції на даній дільниці, а також про будь-які тісно взаємопов'язані роботи в сусідніх спорудах і тих, що примикають (ГНД 09.001-98).

Тестовий контроль

1. Основний виробничий підрозділ, призначений для виконання однорідних процесів або випуску однотипної продукції, це:

- A. цех
- B. виробнича дільниця
- C. шлюз
- D. лабораторія
- E. робоче місто

2. Який з перелічених нормативних документів відноситься до зовнішніх:

- A. Настанови з виробництва
- B. Регламенти виробництва
- C. Протоколи виробництва
- D. Накази по підприємству
- E. Накази МОЗУ

3. Який з перелічених нормативних документів відноситься до внутрішніх:

- A. Постанови КМУ
- B. Накази МОЗУ
- C. ДСТУ
- D. Регламенти виробництва

Е. Технічні умови

4. Документи щодо методів аналізу, інша аналітична документація, яка дозволяє контролювати якість лікарського засобу, називається:

- А. Технічний регламент
- В. Технічні інструкції
- С. Технологічні інструкції
- Д. АНД
- Е. ДСТУ

5. Нормативний документ, в якому для конкретного комплексу технологічного устаткування викладено умови, що забезпечують випуск напівпродуктів або ЛЗ окремої лікарської форми, це:

- А. Технічний регламент
- В. Технічні інструкції
- С. Технологічні інструкції
- Д. Специфікація
- Е. СОП

6. Нормативний документ, що встановлює вимоги до конкретної продукції чи послуг і регулює відносини між постачальником та споживачем продукції, називається:

- А. Технічний регламент
- В. Технічні інструкції
- С. Технологічні інструкції
- Д. Технічні умови
- Е. Технологічна рецептура

7. Частиною якого документу є інструкція з пакування готового продукту:

- A. Технічний регламент
- B. Технічні інструкції
- C. Технологічні інструкції
- D. Технічні умови
- E. Технологічна рецептура

8. Який документ повинен мати опис виробничих приміщень, в яких здійснюється технологічний процес виробництва ЛЗ:

- A. Досьє виробничої ділянки
- B. Технічні інструкції
- C. Технічні умови
- D. Технологічна рецептура
- E. СОП

9. На фармацевтичному підприємстві проводять екстракцію лікарської рослинної сировини. До якого типу приміщень відносить екстракційних цех:

- A. приймальний
- B. основний
- C. допоміжний
- D. підсібний
- E. пакувальний

10. Правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, методики контролю якості лікарських засобів:

- A. Постанова КМУ
- B. Наказ МОЗУ
- C. ДСТУ
- D. ДФУ
- E. Технічні умови

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи:

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”. – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во „Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів”, 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. – Режим доступу: http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf
3. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1-2011. - Режим доступу: <http://gmpua.com/World/UA/nastanova42512011.pdf>

Основна:

4. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2012. – Ч. 1. – 694 с.

Додаткова:

5. Кузьміна Г.І. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Г.І. Кузьміна, А.П. Строкань. - Вісник Хмельницького національного університету. – 2013. - № 3. – С. 144 -147.
6. Технологічне обладнання фармацевтичних і мікробіологічних виробництв. Метод. вказівки до ум.-граф. зображ. в апаратур.-технолог. схемах для студ. спец. 7.090226 "Технологічне обладнання фармацевтичної і мікробіологічної промисловості" денної форми навчання та «Устаткування галузі» для студентів спеціальності 6.091600 "Біотехнологія" денної та заочної форм навчання. /Уклад.: О.М.Прохоров, В.Ю.Сухенко, Л.В. Марцинкевич. - К: НУХТ, 2008. - 28 с.

Тема 4. Нові технології у фармацевтичному виробництві та їх можливості.

Форма проведення заняття: самостійне

Мета заняття: ознайомлення з сучасними напрямками розвитку промислової біотехнології при виробництві імунобіологічних та високотехнологічних ліків із застосуванням сучасних методів культивування клітин, ферментної та генної технологій.

Питання для самопідготовки

1. Промислова біотехнологія.
2. Виробництво імунобіологічних препаратів.
3. Генна інженерія.

Інформаційний матеріал

Промислова біотехнологія

Біотехнологія – наука про використання живих організмів і біологічних процесів у техніці та промисловому виробництві. Біотехнологія виникла на стику біологічних, хімічних і технічних наук. Існує кілька напрямків біотехнологічних виробництв:

- виробництво препаратів на основі мікробіологічного синтезу (вітаміни, антибіотики, ферменти);
- культивування клітин і тканин тварин та людини (інтерферон, інсулін, гормони росту, вірусні вакцини);
- культивування клітин і тканин рослин (полісахариди, алкалоїди);
- інженерна ензимологія (ферментна технологія).

Мікробіологічний синтез – це отримання корисних для людини речовин на основі культивування мікроорганізмів. Така методика застосовується для отримання алкалоїдів, амінокислот, антибіотиків, антиоксидантів, вітамінів, білків, ліпідів, нуклеїнових кислот, коферментів, органічних кислот, пігментів, полісахаридів, ростових гормонів рослин, стероїдів, ферментів та багато інших.

Для вирощування мікроорганізмів-продуцентів застосовують два способи культивування: поверхневий і глибинний. При поверхневому культивуванні мікроорганізми культивуються на поверхні твердих (агаризовані середовища або сипкі субстрати пшона, ячміння тощо) або рідких живильних середовищ. Вирощування триває за оптимальних умов кілька днів та мікроорганізми виділяють кінцевий продукт. Процес є періодичним. При глибинному способу вирощування відбувається в усьому об'ємі рідкого живильного середовища в ферментаторі. Процес може бути періодичним, напівперіодичним і безперервним. Умови росту мікроорганізмів при цьому дуже відрізняються.

Основні стадії мікробіологічного синтезу включають:

- отримання посівного матеріалу з чистої культури;
- приготування живильного середовища;
- підготовка приміщення та стерилізація повітря;
- засів середовища;
- культивування (ферментація);
- виділення, концентрування, очищення;
- стандартизація.

При періодичній ферментації вирізняють два етапи: інтенсивне розмноження культури, при якому відбувається поступова асиміляція джерел вуглецю і азотовмісних речовин, накопичення продуктів окиснення вуглеводів, та інтенсивний синтез потрібного метаболіту. Ферментацію припиняють при накопиченні максимальної кількості корисного продукту.

Культивування клітин і тканин тварин та людини є сучасною наукоємкою технологією, що застосовується в генній інженерії (застосування моноклональних антитіл, отриманих методами гібридомної технології), біотехнології (отримання противірусних препаратів, вакцин, діагностикумів, клітин-продуцентів).

Системи культивування тваринних клітин і тканин можуть бути моношаровими, коли клітини розвиваються на поверхні скла, пластика або спеціальних носіїв, та суспензійними, при яких клітини ростуть вільно (подібно до мікроорганізмів) у суспензії. Для культивування тваринних клітин використовують ті ж технічні засоби, що і для культивування мікроорганізмів, але необхідно створювати більш щадливі умови стосовно механічних пошкоджень клітин, які є менш міцними, ніж мікроорганізми. Усі культивовані клітини спочатку отримують від тварин механічною або ферментативною дезагрегацією. Тканинні експланти або клітини, поміщені у відповідне середовище, розвиваються в первинній культурі з нормальним (діплоїдним) або ненормальним (трансформованим) каріотипом.

Розрізняють первинні культури клітин (взяті безпосередньо з організму) і клітинні лінії (клітини, здатні субкультивуватися поза організму протягом необмеженої кількості посівів).

Первинні культури зазвичай отримують трипсинізацією тканин курячих ембріонів або тканин, узятин від інших видів здорових тварин. При культивуванні клітин необхідно враховувати такі умови як компонентний склад поживних середовищ (низькомолекулярні сполуки та ростові чинники), мікроелементний, амінокислотний, вітамінний склад, наявність гормонів та факторів росту, температура, осмотичний тиск середовища, концентрація водневих іонів, гозове середовище та ін.

Культивування клітин і тканин рослин здебільшого відбувається із застосуванням калусів. У культурі ізольованих тканин при приміщенні фрагмента тканини на живильне середовище його клітини недиференціюються, переходять до поділу, утворюючи однорідну недиференційовану масу – калус. В асептичних умовах калус відокремлюють і поміщають на поверхню агаризованого живильного середовища для подальшого зростання. У результаті одержують культуру калусної тканини, яку можна підтримувати необмежено довго, періодично розділяючи її на трансплантати і пересаджуючи на свіже живильне середовище.

Культивування калусних клітин проводять головним чином двома способами: на щільних поживних середовищах або різних гелеутворюючих підкладках (силікагель, біогелі, поліакриламідні гелі, пінополіуретан та ін.) та у рідкому поживному середовищі. У рідкому поживному середовищі калус легко розпадається на окремі агрегати клітин і дає початок так званій суспензійній культурі.

У розробці клітинних технологій важливе місце займають живильні середовища. Вони повинні забезпечити потреби культури тканини продуцента у хімічних компонентах, необхідних для біосинтезу цільового продукту. До складу середовищ входять суміші мінеральних солей, фітогормони (регулятори процесів клітинного ділення і диференціації), джерела вуглецю у вигляді сахарози. Мають значення температура, освітлення, вміст газів та інші умови. Одна з особливостей культури тканин – збереження здатності до синтезу продуктів вторинного метаболізму, властивих інтактним рослинам даного виду (алкалоїдів, глікозидів, стероїдів).

Інженерна ензимологія (ферментна технологія) – гілка біотехнології, що вивчає біотехнічні процеси, в яких використовується каталітична дія ферментів в ізольованому стані або в складі клітин для отримання відповідних цільових продуктів.

Основний напрямок інженерної ензимології - застосування іммобілізованих ферментів, що підвищує їх стійкість до нагрівання, збільшує термін дії, полегшує відділення їх від продуктів реакції, дає можливість використовувати багаторазово. Даний метод застосовують для отримання антибіотиків, наприклад на основі іммобілізованого ензиму - пеніцилінамідази. Такі ензими перспективні при виробництві цукру для діабетиків, деяких гормональних препаратів. У медицині іммобілізовані ензими перспективні в боротьбі з пухлинами, тромбами.

Виробництво імунобіологічних препаратів.

Медичними імунобіологічними препаратами називають вакцини, анатоксини, імуноглобуліни, сироватки, бактеріофаги, інтерферони, бактерійні препарати та інші лікарські засоби, що застосовуються в медичній практиці задля специфічної профілактики та діагностики інфекційних, паразитарних захворювань або ж алергічних станів. Одержують їх шляхом культивування штамів мікроорганізмів і клітин еукаріотів, екстракції речовин з біологічних тканин і крові, включаючи тканини та кров людини, тварин і рослин (алергени), також шляхом застосування технології рекомбінантної ДНК, гібридомної технології або ж репродукції живих агентів в ембріонах чи організмі тварин.

До 2012 року вітчизняні виробники (ПАТ «Фармстандарт Біолік», ТОВ «Фарма Лайф», ПАТ «Фармак», ТОВ «Медтурконсалт») сукупно виробляли 13 найменувань вакцин від інфекційних хвороб, вакцинація проти яких передбачена Календарем щеплень (кір, епідпаротит, краснуха, туберкульоз, гепатит В, кашлюк, поліомієліт, дифтерія, правець, гемофільна інфекція). У 2013 році з введенням в Україні Європейських вимог GMP до виробництва лікарських засобів деякі вітчизняні підприємства не змогли підтвердити відповідність умов виробництва сучасним вимогам GMP і вимушені були зупинити

виробництво для його підготовки до міжнародних вимог. У 2015 році із запровадженням в Україні році міжнародних закупівель за участі спеціалізованих організацій, обов'язковою умовою для цих організацій стала закупівля виключно препаратів прекваліфікованих ВООЗ. Після цього держава перестала закуповувати вакцини вітчизняного виробництва навіть у тих виробників, які підтвердили відповідність виробництва міжнародним вимогам GMP. На даний час в Україні відновляється виробництво вакцин.

Існуючі на сьогодні імунобіологічні препарати для проведення активної імунізації поділяють на три основні категорії:

1. «Живі» вакцини, що містять живий ослаблений (атенуйований) мікроорганізм, що при введенні в організм розмножується, не викликаючи захворювання.

2. Інактивовані вакцини містять інактивовані мікроорганізми або їх окремі компоненти.

3. Вакцина на основі нуклеїнових кислот (ДНК-вакцини). При введенні такої вакцини відбувається відтворення вакцинального антигену самим організмом щепленої особи.

Мікроорганізми для живих вакцин отримують шляхом атенуації (ослаблення). На сьогодні існує декілька методів атенуації мікроорганізмів для створення таких вакцин:

- отримання живих атенуйованих штамів мікроорганізмів шляхом проведення серії пасажів (класична методика);
- атенуація шляхом отримання вакцинальних штамів при розмноженні в гетерологічному організмі. Для цього використовують для щеплення людей мікроорганізми, патогенні для тварин, із метою створення імунітету проти інфекцій у людей;
- інженерна атенуація досягається шляхом дії на патогенний штам мікроорганізму різних зовнішніх факторів, що здатні викликати мутації (наприклад, дія низьких температур при реплікації збудника

або ж множинні пасажі *in vitro*), з подальшою селекцією атенуйованого штаму. Таким чином була отримана жива вакцина для профілактики грипу: для отримання вакцинального штаму вірусу грипу пасаж патогенного вірусу в клітинах курячого ембріону відбувається при температурі +25°C. Отриманий таким шляхом вакцинальний вірус погано реплікується при температурі тіла.

Інактивовані вакцини можуть містити цільний інактивований мікроорганізм або його окремі компоненти, що були отримані хімічним, фізичним чи молекулярним шляхом:

- вакцини, що містять цільний мікроорганізм. Інактивація мікроорганізмів можлива як хімічними речовинами (наприклад, формалін, формальдегід), так і за рахунок фізичних факторів (дія високих температур);
- субодиничні вакцини містять один або більше антигенів мікроорганізмів, отриманих різними шляхами, що при введенні в організм призводять до формування імунітету. Інактивація токсину відбувається хімічним шляхом (інактивація формальдегідом або глютаральдегідом);
- кон'юговані вакцини для профілактики інфекції, зумовлених *Str.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis* та *S.typhi*, та є полісахаридним антигеном, виділеним із капсули цих мікроорганізмів;
- використання ДНК-рекомбінантних технологій. Завдяки ДНК-рекомбінантним технологіям були створені вакцини, що містять вірусоподібні частинки. Існує багато варіантів синтезу таких частинок. Для цього можна використовувати культури клітин ссавців, комах, рослин, дріжджів й бактерій. Це забезпечує можливість підбору умов виробництва відповідно до специфічних вимог, що пред'являються до кожного конкретного продукту.

При ДНК-вакцинації в організм вводять не білок-антиген, а нуклеїнову кислоту (ДНК або РНК), у якій закодована інформація про білок-протективний антиген. Розроблені відносно безпечні системи, що забезпечують ефективну доставку нуклеїнових кислот у тканини. Потрібний ген вставляють у плазмиду (кільце з ДНК) або безпечний вірус. Такий носій-вектор проникає в клітину й синтезує потрібні білки. Трансформована клітина перетворюється на фабрику з виробництва вакцини прямо усередині організму. Вакцинна «фабрика» здатна працювати тривалий період - до року. ДНК-вакцинація викликає повноцінну імунну відповідь і забезпечує високий рівень захисту від вірусної інфекції та є одним із найперспективніших напрямків у боротьбі з раком.

Нові технології створення вакцин розширили галузь застосування від профілактики інфекційних хвороб до профілактики їх наслідків (вакцинація проти гепатиту В запобігає розвитку гепатоцелюлярної карциноми як наслідку перебігу хронічного гепатиту В).

Ряд вакцин зараз перебувають на стадіях доліцензійних досліджень, метою їх створення є профілактика та лікування неінфекційних захворювань, таких як аутоімунні захворювання, рак, алергія, наркоманія. Вчені зі Стенфордського (США) й Лейденського (Нідерланди) університетів розробили ДНК-вакцину ВНТ-3021 на основі плазмиди, яка кодує проінсулін. Це вакцина зворотної дії: якщо звичайні вакцини повинні активувати імунні реакції, то ВНТ-3021, навпаки, нейтралізує цитотоксичну дію Т-кілерів, направлену проти острівців Лангерганса та поступово відбувається відновлення функції β -клітин.

На ринку України виробництво імуноглобулінів здійснюють ТОВ «Біофарма плазма» (9 найменувань), ПАТ «Фармстандарт Біолік» (4) та Хмельницька станція перелівання крові (2).

Виготовлення препаратів на основі інтерферону проводиться 9 підприємствами України по 86 позиціям. Найбільшими виробниками є ТОВ «Валартін Фарма» (32), ТОВ «Біофарма» (21) та ін.

Розрізняють три класи інтерферонів: α -, β -, γ -. α -Інтерферон (лейкоцитарний) одержують у культурі лейкоцитів у присутності вірусу Сендай з крові донорів; β -інтерферон (фібробластний) одержують у культурі курячих фібробластів; γ -інтерферон (імунний) синтезується сенсibilізованими Т-лімфоцитами при повторному контакті з антигеном під впливом мітогенів. α -інтерферон отримують з клітинних культур лейкоцитів. Основний технологічний процес виробництва складається:

- виділення лейкоцитів з донорської крові;
- праймінг;
- індукція лейкоцитів вірусом;
- біосинтез інтерферону;
- отримання розчинну інтерферону;
- отримання готового продукту.

Набирають певний обсяг крові в ємність з цитратним буфером, проводять фракціонування (осадники лейкоцитів – декстрини) при низькій температурі $+4^{\circ}\text{C}$ 30-40 хв. Фракції еритроцитів та лейкоцитів розділяють. Отриману лейкоцитну масу витримують від 18 годин до 3 діб при $+4^{\circ}\text{C}$. Паралельно проводять отримання індуктору (вірус хвороби Ньюкасла). Вірус культивують у 9-10 денних курячих ембріонах, які заражають через поверхневу порожнину, інкубують при $+37^{\circ}\text{C}$ 2 доби, охолоджують до $+4^{\circ}\text{C}$ та через 2 доби вилучають алантоїсну рідину, що містить віруси. Наступну стадію праймінг (активація лейкоцитів) здійснюють в ємностях з середовищем 199 додатково додаючи плазму, гепарин, вірусну алантоїсну рідину та лейкоцитарну масу. Витримують при температурі $+37,5^{\circ}\text{C}$ 1 год. Відділяють ті віруси, що не адсорбувалися. Культивують у

стаціонарній культурі, в ролерній установці (при невеликій швидкості перемішування, щоб клітини прикріпилися до поверхні), використовують також моношар або суспензійні культури. Напрацьовані лейкоцити відділяють центрифугуванням, інактивують вірус за допомогою HCl при рН=2,5, після інактивації рН доводять до 6,5-7, перистальтичним насосом розчин перекачують на наступну стадію. Розливають в ампули, висушують на сублімаційній сушарці.

Генна інженерія.

Генна інженерія є розділом молекулярної генетики та з'явилась завдяки розшифровки генетичного коду та виявлення його властивостей. У генній інженерії застосовуються методи, що дозволяють *in vitro* (поза організмом) переносити генетичну інформацію з одного організму в інший, створюючи таким чином нові комбінації генетичного матеріалу.

На даний час вчені можуть поза організмом розрізати молекули ДНК в потрібному місці, ізолювати окремі її фрагменти. Методами генної інженерії можна також синтезувати фрагменти ДНК з її нуклеотидів і зшивати їх у потрібній послідовності. У результаті подібних операцій виникають рекомбінантні (гібридні) ДНК, яких до цього не існувало в природі.

Основні принципи генної інженерії були розроблені в 60-70-х роках ХХ сторіччя та включають три основних етапи:

- отримання генетичного матеріалу (штучний синтез або виділення природних генів);
- включення цих генів у генетичну структуру, яка реплікується автономно (векторну молекулу ДНК), тобто створення рекомбінантної молекули ДНК;
- введення векторної молекули (з включеним у неї геном) у клітину-реципієнта, де вона вмонтовується в хромосомний апарат.

Для отримання генетичного матеріалу використовуються два способи синтезу генів поза організмом: хімічний і ферментативний. Для хімічного синтезу необхідно мати повністю розшифровану послідовність нуклеотидів ДНК. Таким способом можна синтезувати невеликі за розміром гени прокаріотів. Синтез генів еукаріотів, які складаються з тисячі й більше нуклеотидів, шляхом хімічного синтезу створити не вдалося.

Ферментний синтез відбувається за допомогою різних типів ферментів. Вони знаходять певні послідовності нуклеотидів, «розрізають» там молекулу або, навпаки, «штопають» дірку в ланцюзі ДНК. Ці ферменти працюють у клітці, виконуючи роботи по реплікації (подвоєнню) ДНК при поділенні клітини, відновленню цілісності молекули, у процесах зчитування і перенесення генетичної інформації з клітини в клітину або в межах клітини. Завдання генного інженера - підібрати фермент, який виконав би поставлені завдання, тобто зміг би працювати з певною ділянкою нуклеїнової кислоти.

Ферменти, що застосовуються при конструюванні рекомбінантних ДНК, можна розділити на кілька груп:

- ферменти, за допомогою яких отримують фрагменти ДНК (рестріктази);
- ферменти, які синтезують ДНК на матриці ДНК (полімерази) або РНК (зворотні транскриптази);
- ферменти, що з'єднують фрагменти ДНК (лігази);
- ферменти, що дозволяють здійснити зміну структури решт фрагментів ДНК.

Ферментативний синтез генів здійснюють за допомогою процесу зворотної транскрипції. У пробірці на матриці РНК за допомогою ферменту зворотної транскриптази (ревертази) синтезується комплементарна до неї нитка ДНК, потім утворюється двониткова молекула ДНК, після чого РНК руйнується ферментом рибонуклеазою. Отриману ДНК називають ДНК-копією (кДНК). Така

кДНК не має вставок-інтронів, тобто схема її будови не відрізняється від бактеріального гена. Матричну РНК (мРНК) виділяють із клітин або тканин, в яких експресується потрібний ген. Так, для клонування проінсулінового гена використовують В-клітини підшлункової залози, тому що саме для них характерний високий вміст проінсулінової мРНК. Ген, отриманий внаслідок ферментативного синтезу, може функціонувати в бактеріальній клітині. На ньому синтезується ІРНК, а потім білок.

Ферментативний синтез генів має велике значення, тому що принципово можливо проводити штучний синтез будь-яких індивідуальних генів шляхом транскрибування їх із відповідних мРНК. Перешкодою є синтез не структурних, а регуляторних частин генів, необхідних для їх нормальної роботи, що обмежує використання штучно синтезованих генів.

У генній інженерії широко використовують так само і виділення природних генів з метою створення рекомбінативних молекул ДНК. За допомогою рекомбінантної ДНК-технології можна виробляти різні білки для медичної практики. Такі ліки більш безпечні, ніж аналогічні білки, отримані безпосередньо з організмів. Першим таким рекомбінантним препаратом став інсулін.

Інсулін людини можна виробляти двома способами: модифікацією свинячого інсуліну синтетико-ферментативним методом і генно-інженерним способом. При виробництві препаратів рекомбінантних інсулінів найбільш поширеною є схема експресії *E.coli*. Технологічний процес виробництва інсуліну відбувається за наступною схемою:

- Отримання посівного матеріалу штаму-продуцента (відновлення консервованої культури; вирощування маточної культури; вирощування інокулята).
- Біосинтез рекомбінантного білка (вирощування продуцента в ферментері (ферментація); отримання біомаси (сепарування));

дезінтеграція клітинної суспензії; виділення і відмивання тілець включення (центрифугування)).

➤ Виділення і очищення рекомбінантного білка (солюбілізація тілець включення і відновлення; ренатурація і подальша хроматографічна очистка).

➤ Ферментативне розщеплення рекомбінантного білка.

➤ Хроматографічна очистка інсуліну.

➤ Отримання кристалів інсуліну.

На сьогоднішній день отримано дозвіл на застосування більше 30 препаратів, створених методами генної інженерії. Крім інсуліну, за допомогою генетично модифікованих організмів виробляють гормон росту, інтерферон, препарати для лікування інфаркту міокарда, препарати для лікування муковісцидозу, низки форм раку та інших захворювань.

Тестовий контроль

1. Наука про використання живих організмів і біологічних процесів у техніці та промислового виробництва:

A. біологія

B. біофармація

C. біотехнологія

D. фармацевтична технологія

E. промислова технологія

2. На фармацевтичному виробництві отримують препарати з групи пробіотиків. Який напрямок біотехнологічного виробництва при цьому використовують:

A. культивування клітин тварин

B. культивування клітин рослин

C. культивування тканин тварин

D. мікробіологічний синтез

Е. інженерна ензимологія

3. Клітини організму, здатні субкультивуватися поза організмом протягом необмеженої кількості посівів, називають:

- А. клітинні лінії
- В. первинні культури клітин
- С. вторинні культури клітин
- Д. калусні клітини
- Е. посіви

4. На фармацевтичному виробництві отримують ферментні препарати. Який напрямок біотехнологічного виробництва при цьому використовують:

- А. культивування клітин тварин
- В. культивування клітин рослин
- С. культивування тканин тварин
- Д. мікробіологічний синтез
- Е. інженерна ензимологія

5. Яка з перелічених груп препаратів не відноситься до імунобіологічної:

- А. анатоксини
- В. антибіотики
- С. вакцини
- Д. інтерферони
- Е. імуноглобуліни

6. При створенні вакцин користуються сучасними технологічними прийомами. Які типи вакцин використовують для профілактики наслідків інфекційних хвороб:

- А. живі вакцини

- В. вакцини, що містять цільний компонент
- С. субодиничні вакцини
- Д. кон'юговані вакцини
- Е. ДНК-вакцини

7. При виробництві препаратів α -інтерферону першим етапом технологічного процесу є:

- А. праймінг
- В. біосинтез інтерферону
- С. отримання розчинну інтерферону
- Д. виділення лейкоцитів з донорської крові
- Е. отримання готового продукту

8. Для отримання генетичного матеріалу використовують різні способи синтезу генів. Який спосіб найбільш результативний:

- А. холодний синтез
- В. фізико-хімічний синтез
- С. ферментний синтез
- Д. мікробіологічний синтез
- Е. імунобіологічний синтез

9. Який фермент застосовують у генній інженерії для синтезу комплементної нитки ДНК:

- А. ревертаза
- В. рестриктаза
- С. лігаза
- Д. рибонуклеаза
- Е. ендонуклеаза

10. Який фермент застосовують у генній інженерії для з'єднання фрагментів ДНК:

- A. ревертаза
- B. рестриктаза
- C. лігаза
- D. рибонуклеаза
- E. ендонуклеаза

Рекомендована література

Основна:

1. Калініченко, С. В. Сучасні напрямки створення та удосконалення пробіотиків [Текст] / С. В. Калініченко, О. О. Коротких, І. Ю. Тіщенко // Укр. біофармац. журн. - 2016. - N 1. - С. 4-10.
2. Обладнання технологічних процесів фармацевтичних та біотехнологічних виробництв : навч. посіб. для студ. "Фармація" і "Біотехнологія" вищ навч. закл. / М. В. Стасевич, А. О. Милянч, І. О. Гузьова [та ін.] ; за ред. : В. П. Новікова ; Нац. ун-т "Львів. політехніка", Нац. фармац. ун-т. - Вінниця : Нова книга, 2012. - 408 с.
3. Получение очищенного рекомбинантного $\alpha 2b$ -интерферона человека [Текст] / А. И. Мельник [и др.] // Мікробіол. журн : наук. журн. - 2012. - Т. 74, № 3. - С. 72-78 .
4. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.

Додаткова:

1. Чернишова Л.І. Сучасні технології виготовлення вакцин // Л.І. Чернишова, Ф.І. Лапій. - Газета «Новости медицины и фармации». – 2015. - №6 (535).
2. Биотехнология [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.biotechnolog.ru/acell/acell1_1.htm

Тема 5. Лікарські препарати нового покоління. Нанотехнології у фармації.

Форма проведення заняття: самостійне.

Мета заняття: ознайомлення провізорів із сучасними препаратами нового покоління та застосування нанотехнологій при виробництві ліків на фармацевтичних підприємствах.

Питання для самопідготовки

1. Лікарські препарати нового покоління.
2. Застосування нанотехнологій у фармації.
3. Ліпосоми. Механізм утворення та особливості взаємодії з клітинними мембранами.

Інформаційний матеріал

Лікарські препарати нового покоління.

За останній час широко застосовується впровадження нових технологій при виробництві лікарських засобів. На даний час розрізняють 5 поколінь ліків:

Традиційні лікарські форми – препарати з короткою біофармацевтичною фазою, невисокою біодоступністю, висока частота прийомів.

Пролонговані лікарські форми – препарати, що повільно вивільняють діючі речовини та відповідно забезпечують більш тривалий терапевтичний ефект, створюючи депо препарату в організмі.

Лікарські форми з контрольованим вивільненням активних речовин необхідні для застосування протягом тривалого часу (тижні,

місяці). Лікарські форми третього покоління застосовують системи-резервуари з програмним вивільненням лікарських речовин.

Лікарські форми для спрямованого транспорту і доставки лікарських речовин дозволяють значно підвищити терапевтичну ефективність та знизити токсичність АФІ. До таких систем відносять ліпосоми, наночастинки, нанокапсули. За допомогою таких систем ЛР може бути доставлена в певний орган (легені) або в спеціальні клітини (ендотеліальні клітини) та, навіть, у специфічні структури клітини (лізосоми, цитоплазму).

До ліків п'ятого покоління відносять препарати, створенні за допомогою генної інженерії та нанотехнологій. Ці препарати мають можливість доставляти терапевтичні агенти у генетично уражені клітини.

Істотна відмінність нових типів лікарських форм від стандартних полягає у можливості реалізації на їх основі технологій адресної доставки ліків до певних тканин, клітин та внутрішньоклітинних органел.

Застосування нанотехнологій у фармації.

Нанотехнології базуються на вивченні та застосуванні структур, які мають розміри порядку 1–100 нм. До нанооб'єктів, що застосовують у медицині та фармації, відносяться:

- окремі утворення (наночастинки, нановолокна, наносфери, нанокапсули, ліпосоми, дендримери, нанотрубки, наноплівки тощо);
- біологічні молекули, що мають розміри наночастинок. Наприклад, лінійні розміри інсуліну близько 2,2 нм, гемоглобіну та фібронектину – від 4,5 до 7,0 нм, ліпопротеїнів – близько 20 нм, фібриногену – від 5 до 70 нм;
- нанокompозити – матеріали, що складаються з макроскопічної полімерної матриці і диспергованих в ній нанорозмірних утворень.

Наноматеріали - нанорозмірні штучно синтезовані матеріали, модифіковані з метою надання їм біосумісності з живими середовищами. Основними вимогами до наночастинок стосовно використання їх у медицині є низька чи відсутня токсичність, висока біосумісність, здатність до біодеградації чи виведення з організму натуральним шляхом.

Нанокapsули (коллоїдосоми) - наночастки, що складаються з полімерної, ліпідної або іншої оболонки (рис. 1), яка оточує її внутрішню порожнину або вміст. Зазвичай нанокapsули являють собою сферичні порожні частинки, оболонка яких утворена полімерами або фосфоліпідами (в цьому випадку вони називаються ліпосомами), а всередині знаходиться низькомолекулярна речовина. Оболонка нанокapsул може бути виготовлена з інших матеріалів, наприклад, гідроксиapatиту або силікату кальцію.

Нанокapsули повинні бути хімічно стабільні, біоактивні, біосумісні з організмом, захищати капсульовану речовину від небажаного впливу. Розміри нанокapsул зазвичай не виходять за межі 100 нм. Нанокapsули мають високу проникаючу здатність і можуть проходити навіть у головний мозок.

Нанокapsули застосовують для контрольованого введення інкапсульованих БАР: лікарських препаратів, пептидів і білків (що мають функції гормонів та цитокінів), а також генетичних конструкцій, що несуть гени ферментів, гормонів та цитокінів.

Діапазон застосування капсульованих речовин від засобів протипухлинної терапії та морфогенетичних білків кісткової тканини до засобів косметології. Для цільової доставки, поверхня нанокapsул може бути модифікована специфічними антигенами, рецепторами або лігандами.

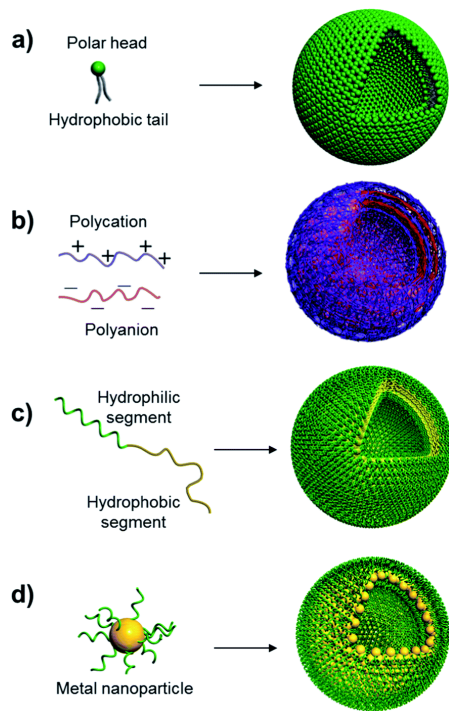


Рис. 1. Типи оболонок нанокапсул

Нанокапсули складаються з полімерної оболонки, що охоплює наповнену рідиною порожнину. Наносфери представляють собою суцільні полімерні матриці, на яких розподіляється активна речовина. Ці види наночастинок розрізняються по вивільненню активного лікарського речовини: з наносфер (рис. 2) вивільнення протікає по експоненті, а з нанокапсул - протягом тривалого часу константно.

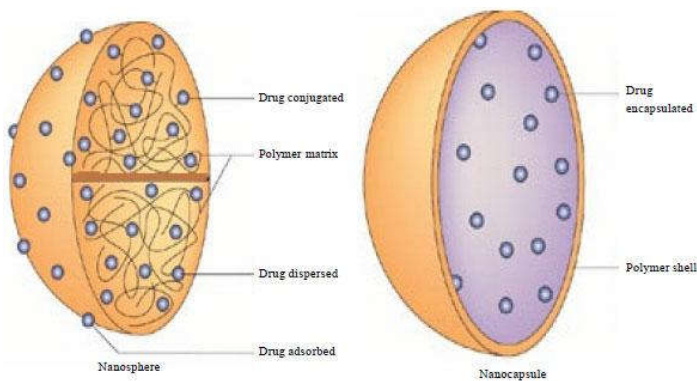


Рис. 2. Відмінності у будові нанокапсул та наносфер.

Для застосування у медицині також привертають увагу багатофункціональні наночастинки (динамічні наноплатформи) - наночастинки та їх комплекси, які можна використовувати в якості діагностичних контрастних агентів, біосенсорів, векторів для цільової спрямованої доставки ліків. Ці тектодендримери (рис. 3) складаються зі з'єднаних один з одним наномодулей, кожен з яких виконує певну функцію. Одні наночастинки можуть нести лікарські речовини, інші - молекули розпізнавання та адресної доставки, треті наноструктури в складі наносом можуть виконувати роль біосенсорів (рН, редокс-потенціалу, мембранного потенціалу тощо), четверті можуть бути оснащені наноантенами з нанокристалів золота, що викликають нагрівання наносом при вміщенні в електромагнітне поле певної частоти. Застосування суперпарамагнітних наночастинок у складі наносом дозволяє візуалізувати їх місцезнаходження у організмі за допомогою томографічних методів.

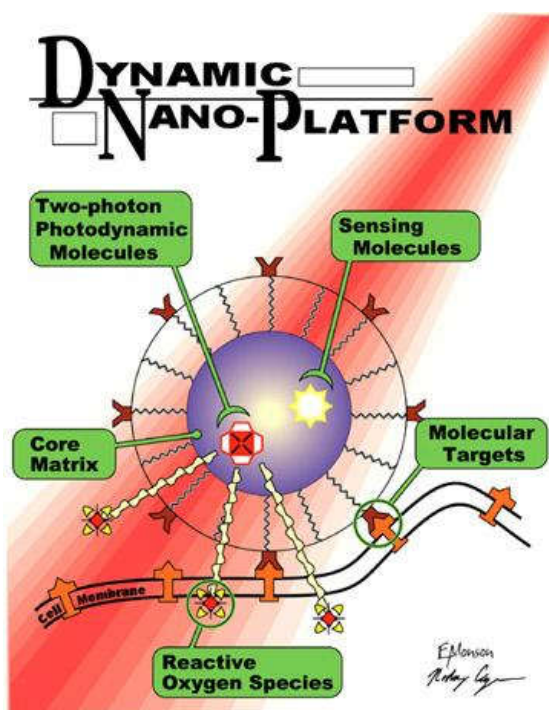


Рис. 3. Схематичне зображення динамічної нано-платформи

Нанометрові молекули можуть застосовуватися безпосередньо в якості активних речовин. Так застосовують дендримери. Вони мають таку перевагу, що можна контролювати їх синтез із заданими властивостями, тобто запрограмувати для певного медичного застосування. Крім того, на поверхні можна розташувати специфічним чином певні функціональні групи, так що вони будуть особливо ефективно взаємодіяти з вірусами і клітинами. Прикладом створення активної речовини на основі дендримеру є препарат Vivigel - гель, здатний захистити від ВІЛ-інфекції.

На даний час досягнуті успіхи у виготовленні наноматеріал, що імітує природну кісткову тканину. Розроблені нанокомпозити, що імітують природні волокна колагену, з подальшою мінералізацією і освітою нанокристалів гідроксиапатиту, орієнтованих уздовж волокон. До отриманого матеріалу добре прикріплюються власні кісткові клітини, що дозволяє використовувати його як «клей» для кісткової тканини.

Введення в полімерні матриці спеціальних нанонаповнювачів з поверхнею, модифікованою біологічно активними речовинами, може забезпечити композиту специфічні фармакологічні властивості. Адсорбційна модифікація поверхні пірогенного нанокремнезему дає змогу перевести біологічно активні речовини в високодисперсний стан і отримати мономолекулярні та полімолекулярні шари біологічно активних речовин на поверхні наночастинок. Це значно знижує міграцію біологічно активних речовин у полімерній матриці і створює умови для їх депонування.

Ліпосоми. Механізм утворення та особливості взаємодії з клітинними мембранами.

Ліпосоми представляють собою мікроскопічні сферичні ліпідні везикули з рідким вмістом, оточені однією або кількома ліпідними бішаровими мембранами. Мембрану ліпосом зазвичай формують з

тих самих фосфоліпідів, що входять до складу біологічних мембран (фосфатидилхоліну, фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину), специфічних глікопептидів, а також холестерину. Це дозволяє досягти їх повної біосумісності.

Незважаючи на молекулярну товщину (близько 4 нм), ліпідний бішар відрізняється механічною міцністю та гнучкістю. Гнучкість бішару додає ліпосомам високої пластичності. Але при сильному осмотичному стресі цілісність бішару може порушитися, і ліпосоми можуть роздрібнитися на частинки менших розмірів. При правильному доборі ліпідних компонентів утворюються стабільні пухирці, які тривалий час за температури тіла не ушкоджуються в сироватці, зберігаючи фармакологічно активний вміст. Другою важливою властивістю біомембран, яку добре модулюють ліпосоми, є проникність для різних сполук. Коло речовин, що можуть бути включеними до ліпосом, надзвичайно широке – від неорганічних іонів і низькомолекулярних органічних сполук до великих білків і нуклеїнових кислот.

Формування ліпосом відбувається таким чином: фосфоліпіди при диспергуванні у воді (або органічних розчинниках) утворюють гетерогенну суміш везикулярних структур, що складається з декількох бішарових концентричних оболонок. Молекула фосфоліпіду складається з полярної (голівки) та неполярної (хвіст жирної кислоти) частин. У водному розчині голівки фосфоліпідів експонуються назовні (у водний розчин), а хвости обернені всередину, у результаті чого утворюються мембранні везикули.

Ліпосоми готують різними способами, наприклад, піддаючи суміш фосфоліпідів та води впливу ультразвуком, заморожуванням та відтаюванням, екструзією через фільтри з нанорозмірними порами. Останнім часом для отримання ліпосом використовують технологію суперкритичних розчинів. За допомогою цих методів можна

отримати багатошарові ліпосоми, а також великі й дрібні одношарові ліпосоми.

Якщо при виготовленні ліпосом використовується водний розчин лікарської речовини, то частина цього розчину виявляється замкнутою всередині ліпосомального контейнера і у вигляді такої лікарської форми вводиться у організм людини. Це важливо в тих випадках, коли вводять токсичну сполуку (протираковий агент) або якщо лікарську речовину необхідно захистити від руйнування до моменту її доставки до цілі.

Неполярні органічні лікарські сполуки вбудовуються в мембрану ліпосоми і також можуть доставлятися спрямовано. Для спрямованої доставки до поверхні ліпосом ковалентно пришивають адресні молекули, наприклад, антитіла до поверхневих білків клітин-мішеней. Пришивки молекул поліетиленгліколю захищає самі ліпосоми від захоплення клітинами імунної системи і, таким чином, збільшує час перебування ліпосом в кровотоці.

Сьогодні відомо декілька способів уведення ліпосом до організму (оральний, парентеральний, внутрішньом'язовий), але у будь-якому разі ліпосоми будуть взаємодіяти з мембранами клітин різних тканин. Залежно від цього ліпідний склад ліпосом може варіювати. Методи реконструкції мембранних систем базуються на їх злитті та утворенні міжклітинних контактів. Встановлено, що ліпідні бішари можуть мимовільно зливатися, якщо вони перебувають у щільному контакті. Процес «перезамкнення» мембран проходить у дві стадії: у першій виникає перемичка (сталк) між найближчими моношарами, яка розширюється, формуючи контактний бішар. На другій стадії відбувається перехід від напівзлиття до повного злиття в результаті руйнування контактного бішару, чому сприяє позитивна спонтанна кривизна віддалених моношарів і підвищений поверхневий натяг.

Мембрани ліпосоми можуть взаємодіяти з іншими бішаровими ліпідними мембранами за такими принципами:

- шляхом неповного злиття ліпосом із бішаровими ліпідними мембранами з утворенням бішару-гібриду (зовнішня мембрана ліпосоми та моношар БЛМ);
- шляхом повного включення ліпосом та їх ділянок у бішарову мембрану;
- вмонтовуванням ліпосом до бішару;
- за рахунок адгезії.

Адсорбція ліпосом на мембранних бішарах відбувається за рахунок електростатичних сил. Під час злиття між контактуючими мембранами виникає перемичка або відбувається руйнування моношарів усередині утвореної структури.

Результат взаємодії ліпосом із тканинами організму багато в чому залежить від способу введення. При пероральному введенні ліпосоми руйнуються у травному тракті при низьких значеннях рН, ліпазами та детергентною дією жовчних солей. При введенні у кров відбувається їх захоплення клітинами ретикуло-ендотеліальної системи, переважно макрофагами печінки та селезінки.

При парентеральному введенні розподіл ліпосом у організмі залежить від складу ліпосомальної мембрани, їх розміру, заряду, інших хімічних і фізичних параметрів везикул та іммобілізованих у них речовин, а також від способу введення.

Після підшкірного введення значна кількість ліпосом депонується в місці введення та елімінується звідти переважно лімфогенним шляхом. Такий шлях є оптимальним способом доставки до регіонарних лімфовузлів.

При внутрішньом'язовому введенні ліпосоми здатні створювати депо препарату у місці введення, швидкість елімінації з депо залежить від розміру та властивостей ліпосом і складає період від

декількох годин (якщо ліпосоми дрібні) до декількох діб (якщо великі). Дрібні бішарові ліпосоми, на відміну від великих, при внутрішньом'язовому введенні значно швидше проникають у кровообіг, що вказує на обмежену здатність останніх проходити крізь капіляри та мембрани судин. При внутрішньовенному введенні дрібні ліпосоми виводяться з кровообігу повільніше, ніж великі.

Для підвищення тропності ліпосом до певних органів і тканин їх виготовляють із фосфоліпідів, ізольованих із цих органів, або фіксують на поверхні специфічні антитіла проти відповідних тканинних антигенів, чи застосовують так звані молекули-посередники, що мають два типи спорідненості: з одного боку – до клітин макроорганізму, а з іншого – до ліпосоми. Ліпіди беруть певну участь у «розпізнаванні» клітин, оскільки кожному типу мембран відповідає визначене, характерне лише для нього співвідношення полярних ліпідів.

У процесі «розпізнавання» важливу роль відіграють також гліколіпіди, що беруть участь у міжклітинних взаємодіях і є специфічними рецепторами ряду біологічно активних сполук. Тобто механізм взаємодії ліпосом із клітинами визначають не лише фосфоліпіди, але і гангліозиди, що входять до складу ліпосом. Вивчення розподілу ліпосом, які містять фосфатидилхолін, холестерин і гліколіпід, при внутрішньовенному введенні в організм показало, що найкращими гліколіпідами для ліпосом відносно їх переносу в тканини головного мозку та печінки є сульфатид, у тканини селезінки – гангліозиди, у тканини легень – сфінгомієлін. Наприклад, людський α -інтерферон, іммобілізований у ліпосоми, мембрана яких побудована з фосфатидилхоліну, холестерину та сульфатиду, після внутрішньочеревного введення переважно буде знайдений у крові, печінці, селезінці й пухлинній тканині мозку.

Тестовий контроль

1. Препарати, що повільно вивільняють діючі речовини та відповідно забезпечують більш тривалий терапевтичний ефект, створюючи депо препарату в організмі, називаються:

- A. традиційні лікарські форми
- B. пролонговані лікарські форми
- C. лікарські форми з контрольованим вивільненням
- D. лікарські форми спрямованого транспорту
- E. нанотехнологічні лікарські форми

2. До якого покоління препаратів відносять ліпосоми:

- A. традиційні лікарські форми
- B. пролонговані лікарські форми
- C. лікарські форми з контрольованим вивільненням
- D. лікарські форми спрямованого транспорту
- E. нанотехнологічні лікарські форми

3. Які лікарські форми мають можливість доставляти терапевтичні агенти у генетично уражені клітини:

- A. традиційні лікарські форми
- B. пролонговані лікарські форми
- C. лікарські форми з контрольованим вивільненням
- D. лікарські форми спрямованого транспорту
- E. нанотехнологічні лікарські форми

4. Наночастки, що складаються з полімерної, ліпідної або іншої оболонки, яка оточує її внутрішню порожнину або вміст, називають:

- A. нанокапсули
- B. наносфери
- C. наноплатформи

- D. тектодендримери
- E. нанокомпозити

5. Яка з перелічених груп препаратів застосовують для відновлення та імітації кісткової тканини:

- A. ліпосоми
- B. мікросфери
- C. нанокомпозити
- D. нанокапсули
- E. гідрогелі

6. Ліпосоми транспортують лікарські речовини до клітини організму людини. Якими речовинами забезпечується цей транспорт?

- A. спиртом етиловим
- B. колагеном
- C. ліпідами
- D. поліетиленгліколем
- E. фосфоліпідами

7. Ліпосоми як лікарська форма нового покоління вимагають специфічних методів приготування. Від чого залежить швидкість вивільнення діючих речовин з ліпосоми?

- A. від товщини мембрани
- B. від кількості активного фармацевтичного інгредієнту
- C. від способу отримання ліпосом
- D. від розміру ліпосоми
- E. від способу введення до організму

8. Фармацевтичне підприємство виготовляє сучасні лікарські форми з використанням ліпосом. Який простір знаходиться всередині

ліпосоми, до якої можуть бути включені водорозчинні лікарські засоби, а в ліпідний шар мембран – гідрофобні:

- A. водний
- B. ліпідний
- C. водно-спиртовий
- D. полімерний
- E. сульфатид

9. При розробці інноваційного препарату для цільової доставки препарату використовували нанокапсули. Максимальний розмір нанокапсули складає:

- A. 1 нм
- B. 10 нм
- C. 100 нм
- D. 1 мкм
- E. 1 мм

10. Які компоненти можуть пришиватися до поверхні ліпосом для адресної доставки препарату:

- A. поліетиленгліколь
- B. холестерин
- C. олігонуклеотид
- D. антитела
- E. електроліти

Рекомендована література

Основна:

1. Федонюк, Л. Я. Нанотехнології в медицині. Сучасність та перспективи [Текст] / Л. Я. Федонюк, Д. І. Остафійчук, М. О.

Шаповалов // Буковин. мед. вісн : Український науково-практичний журнал. - 2015. - Т. 19, N 3. - С. 267-269.

2. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.

Додаткова:

1. Арчаков А. И. Нанотехнологии в диагностике и терапии / Арчаков А. И., Иванов Ю. Д. // Медико-социальные аспекты отечественного здравоохранения. Актуальные вопросы диагностики и лечения в клинике внутренних болезней. - М.: Общероссийский общественный фонд "Здоровье человека", 2007. - С. 10-18.

2. Гусев А. И. Наноматериалы, наноструктуры, нанотехнологии / Гусев А. И. -[2-е изд., испр.]. - М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. - 416 с.

3. Жоаким К. Нанонауки. Невидимая революция / Жоаким К., Плевер Л. ; [пер. с фр. А. Кавтаскина]. - М.: КоЛибри, 2009. - 240 с.

4. Кобаяси Н. Введение в нанотехнологию / Кобаяси Н. ; [пер. с японск.]. - М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2007. - 134 с.

5. Нанотехнологии и перспективы их использования в медицине и биотехнологии / В. М. Лахтин, С. С. Афанасьев, М. В. Лахтин [и др.] // Вестн. РАМН. -2008. - № 4. - С. 50-55.

6. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації / В.Ф. Москаленко, В. М. Лісовий, І. С. Чекман [та ін.] // Вісник Національного медичного університету. - 2009. - № 2. - С. 17-31.

7. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження в медичну практику / В. Ф. Москаленко, Л. Г. Розенфельд, Б. О. Мовчан [та ін.] // 1 національний конгрес "Человек и лекарство - Украина". Київ, 2008. - С. 167-168.

Тема 6. Цілеспрямована доставка ліків.

Форма проведення заняття: самостійне

Мета заняття: ознайомлення з сучасними напрямками розробки нанотехнологічних ліків при їх спрямованій доставці.

Питання для самопідготовки

1. Цілеспрямована доставка ліків.
2. Носії для систем спрямованої доставки ліків.
3. Терапевтичні системи з адресною доставкою АФІ.

Інформаційний матеріал

Цілеспрямована доставка ліків.

Розвиток біомедичної науки і біотехнологій призвели до створення нових способів доставки лікарських речовин при застосуванні терапевтичних систем, ліпосом, наносом та інших.

Терапевтичні системи - ліки нового типу, які, на відміну від традиційних, характеризуються пролонгованою дією, контрольованим вивільненням діючих речовин та їх цільовим транспортом до мішені. Іншими словами, це пристрої, що містять АФІ, елемент, що контролює їх вивільнення за повною терапевтичною програмою, та платформу, на якій розміщена система.

Суть адресної доставки полягає у тому, що лікарська речовина та/або спосіб її доставки (вектор, контейнер) модифікуються молекулами, що можуть розпізнати рецептори на клітинах-мішенях. Універсальними молекулами, що розпізнають поверхню клітини-мішені, можуть бути антитіла. В якості векторів для доставки лікарських препаратів також застосовують гормони, ферменти, пептиди, глікопротеїди, гліколіпіди, віруси. Доставка речовини

всередину клітин складається з наступних стадій: локалізація АФІ на клітині-мішені; розпізнавання та взаємодія зі специфічними рецепторами; доставка всередину клітини-мішені.

Завдяки широкому розвитку фундаментальних біомедичних досліджень, антигенні портрети клітин стають все більш детальними, що дозволяє знаходити відмінності одних клітин від інших на підставі характеристик їхньої поверхні. Присутність молекул, здатних до розпізнавання на поверхні вектора, дозволяє йому сконцентруватися в заданій ділянці (пухлині, вогнищі запалення, біля зони ішемії) і доставити саме туди лікарську речовину.

Існує чотири покоління системи спрямованого транспорту:

- перше покоління забезпечує проникнення лікарських речовин крізь ендотеліальні тканини;
- системи другого покоління призначені для цільового транспорту і забезпечення транспаренхімальної міграції лікарських речовин;
- терапевтична ефективність систем третього і четвертого поколінь забезпечується на рівні лізосомального транспорту.

З урахуванням механізму вивільнення АФІ системи спрямованого транспорту поділяють на:

- пасивні, в яких вивільнення речовин здійснюється за рахунок дифузії відповідно до градієнта концентрації. Прикладом пасивних ТС є Окусерт, Прогестасерт, Трансдерм та ін.
- активні, в яких вивільнення АФІ здійснюється під дією набухання чи біодеструкції в організмі.

У самотійну групу можна виділити системи, що само програмуються та вивільнення з яких відбувається за ендосигналом (інсуліновмісні системи, що реагують на рівень глюкози в крові).

На відміну від звичайного введення лікарської речовини та її поширення по всьому організму, спрямована доставка дозволяє знизити дозу ліків і мінімізувати їх вплив на інші клітини. Під час

агресивної терапії пухлин, аспект адресної доставки високотоксичних онкологічних препаратів набуває особливого значення. Додатково з'являється можливість управляти вивільненням ліків з контейнера.

ТС з контрольованим вивільненням забезпечують швидке досягнення й тривале підтримання на одному рівні терапевтичної концентрації АФІ у плазмі крові, сталість фармакологічного ефекту. У системах з регульованим вивільненням використовують полімерні матриці або насоси як пристрої, що забезпечують задану швидкість вивільнення АФІ.

Перевага ТС полягає у забезпеченні пролонгованої дії. У той же час застосування деяких ТС пов'язано з певними проблемами: токсичність або біологічна несумісність; необхідність хірургічного втручання при введенні та видаленні імплантатів; висока вартість, зумовлена вартістю полімеру та складністю процесу виготовлення; необхідність застосування спеціальних заходів безпеки, щоб уникнути витікання АФІ.

Транспортні системи, що забезпечують спрямовану доставку речовини, повинні відповідати таким вимогам:

- мати субмікроскопічні розміри
- мати добру проникну здатність
- органоспецифічність
- акумулюватися у місці вивільнення протягом заданого часу
- носії повинні виготовлятися з біологічно інертного або полімерного матеріалу, який піддається біоруйнуванню
- мати високу ємність по відношенню до різних активних речовин
- тривалий час зберігання
- стабільність системи
- відсутність алергійності та токсичності.

Носії для систем спрямованої доставки ліків.

На сьогодні існують три покоління носіїв систем цілеспрямованого транспорту ліків:

- мікрокапсули і мікросфери (першого покоління);
- ліпосоми, наносфери і нанокапсули (другого покоління);
- колоїдні носії з моноклональними антитілами як векторами з молекулярною підкладкою та інші (третього покоління).

У мембранних (резервуарних) системах, якими є мікрокапсули, ядро активної речовини оточують полімерною плівковою оболонкою-мембраною. У деяких випадках полімерна мембрана може бути однією зі стінок резервуарної системи. Контрольоване вивільнення АФІ досягається добиранням складу мембрани (для кожної конкретної речовини), враховуючи її проникність, розміри, однорідність пор, гідрофільність чи ліофільність мембрани та інші параметри. Як матричний матеріал для виготовлення мікрокапсул використовують зазвичай природні й синтетичні високомолекулярні речовини, надаючи перевагу синтетичним і природним біодеградуючим матеріалам (лактоза, альбумін, фібриноген та ін.).

Системи доставки першого покоління зазвичай уводять до організму поблизу мішені. Основна перевага подібних систем - легкість досягнення постійної швидкості вивільнення АФІ. Мікрокапсули як носії також працюють у терапевтичних системах із зворотнім зв'язком. Основним компонентом такої системи є макромолекулярна полімерна мембрана, що регулює віддачу і фіксацію лікарської речовини залежно від її вмісту в крові. Розроблені такі системи для регулювання вмісту інсуліну в крові. Система складається з полімерної матриці, інсуліну і ферменту, який сприяє перетворення глюкози на кислоту глюкуронову.

Носії другого покоління мають розміри менше 1 мкм та є, в більшості, пасивними колоїдними носіями. Вони можуть

застосовуватися як для перорального, так і парентерального, інгаляційного, інтраокулярного, трансдермального введення.

Наносії можуть бути двох типів:

- наночастинки на основі природних або синтетичних полімерів;
- нанокапсули та ліпосоми.

Взаємодія наносіїв з клітинами залежить від багатьох факторів, перш за все від матеріала з якого вони виготовлені (фосфоліпіди, полімеризовані ліпіди, модифікований сироваточний альбумін, модифіковані полісахариди, біодеградуючі полімери).

Одним з напрямків розвитку нанотехнологій у фармації є використання наночастинок магнітного матеріалу для створення фармацевтичних препаратів з магнітокерованими властивостями, що збільшує ефективність та безпечність лікування.

Феромагнітні наночастинки або магнітні терапевтичні наночастинки; суперпарамагнітні наночастинки - наночастки, які мають постійний або наведений магнітний момент і застосовуються у медицині для діагностики та лікування захворювань. Їхня основна перевага - це можливість безконтактного управління їх переміщенням у організмі із застосуванням зовнішнього магнітного поля. Серед феритів найбільш вивченим є магнетит (FeFe_2O_4), який досить часто використовують як магнітний наповнювач у лікарських засобах. Введення до складу фериту катіонів інших металів призводить до утворення часток з новими властивостями.

Магнітні наночастки з терапевтичною метою рідко застосовують у чистому вигляді. Зазвичай їх інкапсулюють або поміщають у біоінертні матриці (різні органічні сполуки або полімери, у тому числі природного походження) з метою зниження можливого токсичного впливу магнітної фази, підвищення її фізико-хімічної стійкості і створення можливості іммобілізації на поверхні таких капсул або матриць лікарських препаратів. Капсулювання зазвичай

проводять у суспензіях ультрадисперсних феро-, феррі- та суперпарамагнітних частинок, що містять стабілізуючі реагенти і одержали назву «магнітні рідини».

Важливою властивістю магнітних наночастинок є можливість здійснювати їх локальний нагрів високочастотним магнітним полем для ініціації механізму десорбції/декапсулювання ліків або для проведення магнітної гіпертермії.

До носіїв третього покоління відносять антитела, глікопротеїди та інші. Антитіла – це білки глобулярної фракції сироватки крові людини і теплокровних тварин, що утворюються у відповідь на введення в організм різних антигенів. Антитіла використовують в комплексі з протипухлинними і противірусними засобами для розпізнавання антигенів на поверхні злокачественних клітин або клітин, пошкоджених вірусом. Глікопротеїди – це білкові комплекси з углеводопептидним зв'язком. Вуглеводна частина пов'язана з функцією векторів протеїдів. Рецептори, що взаємодіють з глікопротеїдами, локалізуються в гіпоцітах, лейкоцитах, щитовидній залозі, фібробластах, макрофагах, а також ретикулоцитах.

Терапевтичні системи з адресною доставкою АФІ.

Системи спрямованого транспорту АФІ складаються з 3 основних компонентів: компонента-носія (біосумісного природного або синтетичного полімеру), діючої речовини, приєднаної до носія чи включеної до нього та специфічної речовини, що забезпечує власне процес спрямованого транспортування, специфічного «впізнавання» і зв'язування речовин. При спрямованому транспортуванні АФІ не лише досягає заданого органа (тканини), але й концентрується в ньому. Вибіркове накопичення АФІ в осередку ураження дозволяє підвищити ефективність, знизити їх витрачання, усунути можливий небажаний вплив на здорові органи і тканини.

При створенні систем для цілеспрямованого введення АФІ використовують такі підходи: біохімічний (введення АФІ безпосередньо у хворий орган (тканину) і фізіологічний (використання різних кон'югатів АФІ, застосування зовнішніх впливів на речовину після введення системи). При біохімічному підході шукають можливі шляхи модифікації молекули АФІ з утворенням її попередника - проліків, що в організмі перетворюються на активну речовину.

Для ефективної реалізації такого принципу необхідне легке транспортування попередника до місця дії, швидке всмоктування у місці дії; селективне і швидке перетворення його на активну речовину в заданій ділянці; тривала наявність активної речовини в місці дії з метою забезпечення необхідного фармакодинамічного ефекту.

При фізіологічному підході використовується можливість досягнення селективного введення АФІ за рахунок варіювання розмірів їх носіїв. При в/в введенні колоїдних носіїв (ліпосом, наночастинок) можна підібрати розміри частинок так, щоб понад 90% уведеної ЛР буде потрапляти в певний орган (легені або печінку).

Використовуючи кон'югати АФІ, при розробленні систем доставки, застосовують системи медіаторів різних рецепторів організму. Специфічні процеси, що проходять на клітинному рівні (взаємодія системи антитіло - антиген), можна використовувати для приєднання АФІ до розчинних макромолекул і колоїдних часток - носіїв лікарських речовин. Цей підхід базується на забезпеченні селективного поглинання носія тканиною або вивільнення АФІ з носія в заданій ділянці. З цією метою використовують підвищену температуру, світло, магнітне поле, електромагнітне випромінювання. Наприклад, світло може використовуватися для активації проліків, що містяться в шкірі або прилеглих тканинах.

Застосування місцевої гіпертермії можливе з метою вивільнення протипухлинної речовини, введеної у ліпосоми. Впливом магнітного поля можна створити умови для накопичення магнітокерованих частинок у певних органах і тканинах.

З розроблених терапевтичних пероральних систем найбільш перспективною є оральна осмотична система «Орос» - таблетка, вкрита перфорованою оболонкою з ацетату целюлози. Вивільнення лікарської речовини із неї здійснюється наступним чином: вода проникає всередину таблетки крізь напівпроникну мембрану (швидкість проникнення визначається структурою та властивостями мембрани). Потім відбувається розчинення лікарської речовини, що знаходиться в ядрі. Осмотичний тиск, що виникає при цьому, збільшується пропорційно кількості молекул або іонів в одиниці об'єму розчину. Під дією осмотичного тиску насичений розчин лікарської речовини викидається через невеликий отвір у мембрані. Доки підтримується насичена концентрація лікарських речовин у системі, швидкість проникнення розчинника в таблетку і швидкість вивільнення розчиненої лікарської речовини залишаються постійними. При повному розчиненні лікарської речовини, відбувається поступове зниження швидкості вивільнення речовини. Якщо отвір у мембрані досить малий, то осмотичний тиск, що виникає при розчиненні лікарської речовини, певною мірою підвищується. При застосуванні добре розчинної лікарської речовини відбувається швидке розведення насиченого розчину і різке зниження швидкості вивільнення. Важливим критерієм осмотичних пероральних терапевтичних систем є вибір полімеру для виготовлення напівпроникної мембрани. Мембрана не тільки контролює швидкість вивільнення лікарських речовин, але й забезпечує постійний об'єм розчинника в процесі розчинення ядра. Мембрана повинна мати достатню механічну щільність і бути

стійкою до дії вмісту ШКТ. Для виготовлення мембран найчастіше використовують ацетат целюлози. Проникність мембрани регулюють за допомогою пластифікаторів або інших допоміжних речовин гідрофільної природи. Розмір отвору мембрани становить 250–500 мкм, який роблять за допомогою лазерної техніки. Осмотична система «Орос», що містить 85 мг індометацину, забезпечує відносно постійну концентрацію лікарської речовини у крові хворих протягом 18 год.

При використанні трансдермальних терапевтичних систем уся доза речовини, що знаходиться поза організмом, лише контактує з ним, тому цю лікарську форму можна розглядати як одну з найбільш простих і безпечних. Процес абсорбції речовини через шкіру залежить від інтенсивності кровопостачання й хімічного складу поверхні шкіри. При використанні ТТС необхідно враховувати фізико-хімічні властивості лікарських речовин, фізіологічний стан поверхні шкіри (запалення, ступінь ушкодження рогового шару, проникність) та інші чинники. Каротин, який утворюється в клітинах епідермісу, визначає його стійкість до різних механічних, фізичних і хімічних впливів. Він є основним чинником «непроникності» шкіри для більшості речовин, що існують у природі. Ліпіди, що викидаються сальними залозами, змішуючись з ліпідами кератиноцитів, утворюють на поверхні шкіри жирову плівку, яка забезпечує непроникність і бактерицидність шкіри. Обмеженням для використання ТТС є те, що лікарські речовини повинні в низьких концентраціях виявляти терапевтичну активність і легко проникати через шкіру, при цьому швидкість і ступінь їх проникнення залежить від її функціонального стану.

Номенклатура АФІ, що вводяться в ТТС, з кожним роком розширюється. Фірмою «Алза» (США) розроблена ТТС для застосування при пародонтозі, що містить тетрациклін. Фірмою

«Циба-Джейджи» розроблені ТТС з блокаторами β -адренорецепторів (окспренололом, метопрололом), тривалість дії яких перевищує 24 год. Створені ТТС, що містять похідні бензодіазепіну (діазепам, нітрозепам, медазепам, німетазепам, лоразепам та ін.). ТТС Дурогесин (Бельгія) містить 0,1-2% фентанілу в 40% водному розчині етанолу, загущеному гідроксипропілцелюлозою.

ТТС Трансдерм-Нітро і Нітро-Дур - це багат шарова ламінована система мембран товщиною 0,2 мм. Зовнішній шар цих систем складається з алюмінізованого поліетілену, що запобігає потраплянню у ТТС вологи і випаровуванню нітрогліцерину. Резервуар містить нітрогліцерин і лактозу у в'язкій силіконовій рідині. Мембрана виготовлена із співполімеру етилен-вінілацетат і проникна для нітрогліцерину. Адгезивний шар виготовлений із силіконового каучуку. Кількість нітрогліцерину, доступна для шкірної абсорбції, визначається розміром ТТС. Терапевтичною дозою вважають вивільнення нітрогліцерину, що дорівнює $0,5 \text{ мг/см}^2$ за 24 год.

Отже, цілеспрямоване постачання ЛР в організм хворого у формі ТТС забезпечує оптимальний прояв їх фармакологічного впливу і дозволяє проводити індивідуальну терапію.

Тестовий контроль

1. Яке покоління систем направленного транспорту призначене для цільового транспорту лікарських речовин:
 - А. першого покоління
 - В. другого покоління
 - С. третього покоління
 - Д. четвертого покоління
 - Е. п'ятого покоління

2. При адресній доставці лікарського препарату в якості векторів застосовують різні платформи. Яка з нижчеперелічених не застосовується в якості векторів:

- A. антитела
- B. гормони
- C. глікопротеїди
- D. віруси
- E. антибіотики

3. До якого покоління систем цілеспрямованого транспорту ліків відносять мікрокапсули:

- A. першого покоління
- B. другого покоління
- C. третього покоління
- D. четвертого покоління
- E. не застосовують при адресній доставці препаратів

4. Транспортні системи з контрольованим вивільненням ліків забезпечують тривале підтримання на одному рівні терапевтичної концентрації АФІ. За рахунок чого досугається така діє терапевтичних систем:

- A. концентрації АФІ
- B. способу введення терапевтичної системи
- C. швидкості акумуляції
- D. складу мембрани
- E. стабільності системи

5. Яка основна перевага застосування магнітокерованих фармацевтичних препаратів:

- A. не токсичність

- В. стабільність терапевтичних систем
- С. можливість застосування АФІ з різними хімічними властивостями
- Д. безконтактне управління
- Е. простий шлях приготування

6. Наночастинки, що мають магнітний момент і застосовують у медицині для діагностики та лікування захворювань, називають:

- А. антитела
- В. колоїди
- С. ліпиди
- Д. мікрокапсули
- Е. магнітні наночастки

7. Ліпосоми як лікарська форма нового покоління вимагають специфічних методів приготування. Від чого залежить швидкість вивільнення діючих речовин з ліпосоми?

- А. від товщини мембрани
- В. від кількості активного фармацевтичного інгредієнту
- С. від способу отримання ліпосом
- Д. від розміру ліпосоми
- Е. від способу введення до організму

8. Який матеріал застосовується при створенні оболонок для пероральних осмотичних систем «Орос»:

- А. ацетат целюлози
- В. крохмаль
- С. желатин
- Д. поліетиленгліколь
- Е. сульфатид

9. За рахунок яких речовин можливо регулювати проникність мембран в пероральних терапевтичних системах:

- A. стабілізаторів
- B. дезінтегрантів
- C. пластифікаторів
- D. плівкоутворювачів
- E. розчинників

10. Який із перелічених препаратів відноситься до трансдермальних терапевтичних систем:

- A. «Естрадіол»
- B. «Сигетін»
- C. «Евра»
- D. «Клімонорм»
- E. «Естрокад»

Рекомендована література

Основна:

1. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.
2. Чекман, І. С. Нанотехнології у розробці систем доставки лікарських засобів [Текст] / І. С. Чекман, А. О. Прискока // Укр. мед. часопис : наук.-практ. загальномед. часопис. - 2010. - N 1. - С. 14-18 .

Додаткова:

1. Головенко М. Адресна доставка наносистемами лікарських засобів до головного мозку / М. Головенко, В. Ларіонов // Вісник фармакології та фармації. -2008. - № 4. - С. 8-16.

2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. / [Перцев І. М. , Дмитрієвський Д. І., Рибачук В. Д. та ін.] ; за ред. І. М. Перцева. - Х: Золоті сторінки, 2010. - 600 с.
3. Использование процессов внутриклеточного транспорта для доставки лекарств в заданный компартмент клетки. Обзор / А.А. Розенкранц, А.В. Уласов, Т.А. Сластиникова, Ю.В. Храмцов, А.С. Соболев // Биохимия. – 2014. – Т. 79, вып. 9. – С. 1148 – 1168.
4. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов / В. Н. Постнов, Е. Б. Наумышева, Д. В. Королев, М. М. Галагудза // Биоэлектроника и биосенсорика. – 2013. – № 6 (30). – С. 16 – 27.
5. Флотирующие системы доставки лекарств: рафт-технология / М.В. Макаренко, С.А. Усанов // Труды БГУ 2014. – Т. 9, ч. 1. – 33 – 44.

Тема 7. Раціональне застосування лікарських препаратів у похилому віці.

Форма проведення заняття: самостійне

Мета заняття: ознайомлення з сучасними підходами до раціонального застосування ліків у пацієнтів похилого віку.

Питання для самопідготовки

1. Біофармацевтичні аспекти геріатричних ліків.
2. Особливості дії ліків у геронтології, побічні дії. Список Біра.
3. Інші методи оцінки призначення ліків у пацієнтів старших вікових груп.

Інформаційний матеріал

Біофармацевтичні аспекти геріатричних ліків.

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

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

Геріатрична фармація вивчає специфіку та можливості лікарського забезпечення осіб похилого та старечого віку, розробляє основні принципи технології геріатричних лікарських форм, займається інформаційним забезпеченням раціональної фармакотерапії геріатричних хворих.

Геріатричні препарати - біологічно активні речовини або комбінації ЛР, які проявляють загальну стимулюючу дію на

старіючий організм, сприяють нормалізації порушеного обміну і функцій, тонізують стан за наявності нефротичного синдрому і підвищують трофічну функцію організму.

Геріатричні препарати поділяють на дві великі групи: лікарські засоби, які застосовують для гострого фармакологічного тесту, та засоби, що призначаються для профілактики передчасного старіння.

Основними групами лікарських засобів, що використовуються в геріатрії є кардіотонічні препарати (серцеві глікозиди), антиангінальні засоби (нітрати), антиаритмічні препарати, блокатори кальцієвих каналів, гіпотензивні засоби, діуретики, анальгетики, антибіотики, психотропні препарати (нейролептики та антидепресанти), геропротектори та ін. Для кожної групи препаратів є свої особливості дозування та застосування в геріатричній практиці.

До засобів, що застосовуються для профілактики старіння відносять геропротектори, що виявляють загальностимулюючу дію на старіючий організм та спрямовані на нормалізацію порушеного обміну і функцій, тонізують нервову систему і підвищують її трофічну функцію.

До цих речовин в першу чергу відносяться вітаміни, які застосовуються в різних поєднаннях як профілактичні ліки, так і для лікування передчасного старіння і різних хвороб в похилому віці. Вітамінні комплекси мають позитивний вплив на стан кисневого обміну у літніх людей: поліпшують функції апарату зовнішнього дихання, тканинне дихання, знижується тканинна гіпоксія. Сучасні геріатричні засоби поряд з комплексами вітамінів нерідко включають мікроелементи, які, входячи до складу багатьох ферментів і активуючи ряд ферментних реакцій, беруть участь в складних біохімічних процесах тканинного дихання і обміну речовин. Мікроелементи в біотичних дозах посилюють імуногенез, гемопоетичну функцію кісткового мозку, стимулюють синтез

вітамінів, гормонів, нуклеїнових кислот, нормалізують вуглеводний, білковий, жировий обмін. У геріатричні препарати включаються біодози міді, цинку, кобальту, марганцю, калію, мідь.

Гормональна терапія в геріатричній практиці вимагає особливої обережності. Анаболітичні стероїди отримують все більш широке поширення в геріатричній практиці як фактор загальної стимуляції, замісної терапії, що сприяє нормалізації білкового, вуглеводного і мінерального обмінів. Надаючи виражене вплив на обмін, ці препарати стимулюють синтез білка, обумовлюючи затримку азоту в організмі і зменшення виділення нирками сечовини, сірки, калію, фосфору, сприяють утилізації глюкози тканинами, відкладенню глікогену в печінці, збільшення відкладення солей кальцію в кістках, тому їх застосовують для лікування інволютивних остеопорозів у людей похилого віку.

У геріатричній практиці з успіхом застосовуються адаптогенні препарати, що підвищують опір організму до негативних чинників. Препарати женьшеню і елеутерококу призначають при гіпотензії, загальної слабкості, перевтомі. Їх не слід застосовувати при стенокардії, спазмах судин головного мозку, спазмах порожнистих органів черевної порожнини.

Перспективи розвитку фармацевтичної технології визначаються вимогами сучасної фармакотерапії, які передбачають створення максимально ефективних з лікувальної точки зору лікарських препаратів при вмісті в них мінімуму лікарських субстанцій, що не володіють побічними діями. Тому складання композицій комбінованих препаратів - один з шляхів пошуку нових ліків. Принципи, на основі яких створюються ці ліки, можуть бути різними. Найчастіше у комбіновані препарати включають лікарські речовини, які надають адекватну дію на причину захворювання і основні ланки патогенезу хвороби.

У комбінований препарат зазвичай включають лікарські речовини в малих або середніх дозах, коли між ними існують явища синергізму - взаємного посилення дії у вигляді потенціювання або підсумовування. Також комбіновані препарати цікаві тим, що принципи синергізму, на основі яких вони створені, дозволяють добитися лікувального ефекту при відсутності або мінімумі негативних явищ.

Іншим шляхом вирішення проблеми запобігання побічних явищ при прийомі ліків є розробка нових лікарських засобів з підвищеною специфічністю - направлена доставка ліків до органів мішеней, яка дозволяє значно знизити дозування і зменшити ризик розвитку лікарської інтоксикації. Адресна доставка особливе значення має при лікуванні важких, онкологічних, генетичних захворювань та паразитарних інфекцій, нові системи доставки імуномодуляторів, факторів росту кісткової тканини, інтерферону.

У геріатричній практиці особлива увага приділяється прийому ліків, оскільки пацієнти старечого віку забувають прийняти ліки або приймають їх повторно, що небезпечно.

Для запобігання помилкам в прийомі та дозуванні ліків окрім надання вичерпної інформації про правила прийому і дозування, використовуються піктограми - кольорові застережливі малюнки для інформації хворих про особливості прийому або зберігання ліків. Для забезпечення точного прийому декількох лікарських препаратів в різних проміжках часу протягом тижня використовується диспенсер «Дозет R», який заряджається раз на тиждень самим хворим або медперсоналом. У США застосовуються упаковки ліків, забезпечені звуковим пристроєм. Раціональне використання для осіб старшого віку одноразової упаковки ліків в блістерах, окремих упаковок порошків в перфорованих стрічках та ін.

На даний час проводяться науково-дослідні роботи в області створення «біологічних запчастин» для «ремонту» людського організму, які мають за мету як заміну різних органів і частин тіла людини, так і посилення його фізичних можливостей і функцій. Серед підходів, що одержали практичну реалізацію, є такі як інжиніринг тканин та біогерентологія.

Інжиніринг тканин людини пов'язаний зі створенням органічних і штучних тканин, органів і матеріалів для заміни втрачених, лікування хворих органів людського тіла, розробка нанопокриттів для імплантатів, вирощування хрящових тканин для «ремонту» і заміни вражених хрящових з'єднань.

Біогерентологія займається вивченням «клітинної і молекулярної основи захворювань і процесу старіння організму». Всесвітньо відомі дослідження, пов'язані з тіломірами (кінцевими ділянками хромосом), які при діленні клітини запобігають пошкодженню геному і впливають на механізм старіння. Ці відкриття дозволять продовжувати життя людини і скоротити терміни втрати її працеспроможності. Завдяки відкриттю тіломерази з'явилася змога регенерації тканин і приведення їх до більш здорового стану. Конвергенція і інтеграція нано-, біо-, інфо- і когнотехнологій розширюють можливості біотехнологій, якісно змінюючи їх спрямування і напрями застосування.

Особливості дії ліків у геронтології, побічні дії. Список Біра.

Важливою проблемою фармакотерапії геріатричних хворих з комплексною хронічною патологією є взаємодія лікарських засобів. Наявність одночасно декількох захворювань, хронічний перебіг і тяжкість патологічного процесу потребують одночасного призначення хворим цієї вікової категорії лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп, кількість яких досягає 8-10 препаратів на одного хворого. Внаслідок медикаментозної взаємодії може

підвищуватися токсичність або знижуватися фармакологічна активність взаємодіючих препаратів, і можуть розвиватися побічні реакції.

Високий рівень розвитку побічних реакцій на ліки у хворих старших вікових груп обумовлений як віковими структурно-функціональними змінами органів і систем, що призводять до порушень фармакокінетики і фармакодинаміки ліків, так і вікової поліморбідності і викликаної нею полипрагмазией.

Основними причинами є вікові зменшення ферментативної активності печінки та швидкості метаболізму препаратів; зменшення проникнення препаратів у тканини; зниження функціональних можливостей нирок; зменшення зв'язування препаратів з білками крові; зміни чутливості рецепторів.

Згідно з даними епідеміологічного дослідження, проведеного в лікувальних установах України, кількість захворювань у одного хворого збільшується з 3-4 у сьомому десятиріччі до 5-6 у дев'ятому, що зумовляє одночасне призначення цим хворим декількох лікарських препаратів різних фармако-терапевтичних груп (від 5 на одного хворого). Внаслідок цього збільшується ризик розвитку побічних реакцій у результаті як взаємодії ліків, так і небажаної їх дії на окремі ланки патологічного процесу. Використання окремих фармакологічних груп ЛЗ у людей похилого віку викликає прискорений розвиток побічних реакцій. До них відносять нестероїдні протизапальні засоби (27%), антибіотики - 23%, кислота ацетилсаліцилова та інші антиагреганти - 22%, діуретики - 17%, антигіпертензивні засоби (бета бета-блокатори та інгібітори АПФ) - 9%. Виходячи з потенційної можливості розвитку побічних реакцій у хворих похилого віку, деякі лікарські препарати були віднесені до непоказаних для призначення хворим старших вікових груп. Сформовані досить чіткі уявлення про заходи щодо підвищення

безпеки і зниження побічних ефектів в старості та один із шляхів підвищення безпеки лікування, який має чітко виражену геронтологічну специфіку, оформився в концепцію «потенційно невідповідних препаратів» (ПНП).

До теперішнього часу для оцінки призначення ПНП у пацієнтів старших вікових груп сформовані чотири методи:

- 1) критерії М. Beers;
- 2) поліпшення призначення препаратів у літніх пацієнтів (IPET - Improved Prescribing in the Elderly Tool);
- 3) скринінговий інструмент у людей похилого віку (STOPP - the Screening Tool of Older Person's Prescriptions);
- 4) індекс відповідності медикаментів (MAI - Medication Appropriateness Index).

У 1991 р М. Beers в співавторстві з колегами опублікував початковий перелік критеріїв - список ПНП. Згодом на основі консенсусу думок експертів-геріатрів, фахівців геріатричної і психogerіатрической фармакології і фармакоепідеміології, фахівців з тривалого догляду було визначено список з 30 груп препаратів (психотропних, антигіпертензивних, пероральних гіпоглікемічних, нестероїдних протизапальних, аналгетических), прийому яких слід уникати в будинках для людей похилого віку незалежно від діагнозу і дози. У 1997 р М. Beers представив переглянуту комбінацію критеріїв ПНП, орієнтовану на амбулаторне лікування геріатричних пацієнтів, незалежно від місця їх перебування і ступеня постаріння.

Виходячи з потенційної можливості викликати розвиток несприятливих реакцій у хворих старших вікових груп, деякі лікарські препарати були віднесені до непоказаних в геріатрії. Він складається з двох груп препаратів. До першої групи входять лікарські засоби, призначення яких небажано хворим старшого віку

незалежно від діагнозу, у другу - препарати, призначення яких обмежується при певних клінічних ситуаціях.

Початковий список Біра включав 28 окремих препаратів і груп ЛЗ. Пізніше цей перелік періодично переглядався в залежності від змін номенклатури ЛЗ. Згідно з даними перегляду, проведеного в США в 2003 році, до нього входять 48 ЛЗ першої групи і 20 препаратів - другий. Критерії М. Веєрс були розділені на три категорії:

- 1) препарати, яких слід уникати при лікуванні хворих старше 65 років;
- 2) препарати, дози, частота і тривалість прийому яких відрізняються від зазвичай рекомендованих при терапії;
- 3) препарати, не показані при коморбідних станах.

Оригінальний перший список критеріїв М. Веєрс включає не тільки перелік не рекомендованих препаратів, а й обґрунтування. Наприклад, бензодіазепіни тривалої дії - мають великий період напіввиведення у старих пацієнтів, внаслідок чого відбувається їх накопичення в організмі, посилення седативного дії і збільшення ризику падіння і переломів; застосування ніфедипіну короткої дії викликає розвиток гіпотензії; індометацин викликає негативні ПР з боку ЦНС; неселективні НПЗЗ (напроксен, піроксикам) при тривалому застосуванні великих доз можуть викликати порушення з боку ШКТ, ниркову недостатність, підвищення артеріального тиску, серцеву недостатність та інші.

Друга група включає препарати, призначення яких літнім людям небажано при наявності певної супутньої патології. Зокрема не показані при серцевій недостатності - дизопірамід і натрій препарати, так як вони можуть викликати негативний інотропний ефект, а також затримку рідини і посилення серцевої недостатності; при гастритах і виразці дванадцятипалої кишки - НПЗЗ і аспірин (> 325 мг) внаслідок

можливості загострення виразкового процесу; при порушеннях згортання крові і антикоагулянтної терапії - аспірин, нестероїдні протизапальні засоби, персантин, тиклід - можуть подовжувати час кровотечі, пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

На даний час критерії Біра широко використовуються як в США, так і в країнах Європи для вирішення проблем, пов'язаних з медикаментозною терапією хворих старших вікових груп при вивченні призначень ЛЗ, оцінці результатів лікування.

Раціональне використання ЛЗ з виключенням зі схем лікування препаратів, які входять в список Біра, підвищує безпеку медикаментозної терапії хворих похилого віку. Це дозволяє розглядати критерії Біра як інструмент оптимізації фармакотерапії в геріатричній клініці. В цілому такий список медикаментів, як критерії М. Beers, не можна розглядати як єдиний інструмент контролю при призначенні ПНП. Це пов'язано, перш за все, з відсутністю доказової бази та не регламентованістю процесу складання списку.

Інші методи оцінки призначення ліків у пацієнтів старших вікових груп.

Другий метод оцінки призначення ліків IPET або Канадські критерії. Вони являють собою список 14 найбільш поширених помилок при виписці препаратів, розроблений експертами Canadian Consensus Panel в 1997 р.: β -блокатори при хронічному обструктивному захворюванні легень; β -блокатори при застійної серцевої недостатності; кальцієві антагоністи (за винятком амлодипіну і фелодипіну) при застійної серцевої недостатності; діуретики при подагрі; бензодіазепіни тривалої дії (хлордіазепоксид, клоразепат, діазепам, флуразепам, клоназепам, нітразепам); трициклічні антидепресанти при глаукомі; трициклічні антидепресанти при блокадах серця; трициклічні антидепресанти з активними метаболітами (доксепин, амітриптилін); метилфенидат

при депресії; НПЗП (аспірин > 1300 мг) при виразковій хворобі; НПЗП при гіпертензії; тривале використання НПЗП при остеоартриті; антихолінергічні препарати в лікуванні побічних ефектів антипсихотичних засобів; тривале використання діфеноксілат у лікуванні діареї.

Метод IPET був спочатку валидизировать в проспективному дослідженні, що включало госпіталізованих у зв'язку з ургентними показаннями старих хворих: було встановлено, що ПНП призначалися у цій категорії хворих з частотою 12,5%. У цілому, метод мало використовувався за межами Канади. Аналогічно критеріям M. Veers, немає переконливих свідчень про ефективність IPET в зниженні ризику ПР, смертності або економічних та інших витрат. Сама система не позбавлена істотних недоліків. Так, з 14 зазначених препаратів, 3 відносяться до трициклічних антидепресантів. Застарілими і, більш того, такими, що суперечать сучасним рекомендаціям є вказівки про небажаному використанні β-блокаторів при серцевій недостатності: ця група препаратів довела свою високу ефективність у поліпшенні клінічного перебігу, зниженні інвалідизації і смертності, в тому числі і щодо хворих літнього і старечого віку. Крім того, IPET не знайшла втілення у відповідних організаційних структурах і документах.

Скринінговий інструмент у людей похилого віку індивідуумів (STOPP) - методика, розроблена в Ірландії міждисциплінарної групою, яка включала геріатрів, фармацевтів, фармакологів, терапевтів первинної медичної допомоги. Особливістю цієї системи є те, що кожен із критеріїв ранжований за фізіологічними системам організму, при цьому дані обґрунтування причин віднесення препаратів до числа ПНП. До переліку включено пункти, що стосуються взаємодії ліки-ліки і ліки-хвороба, акцент зроблений на

препаратах, ПР яких виражаються в підвищенні ризику падінь, і, відповідно переломів, а також на дублюючої рецептурою.

Індекс відповідності медикаментів (МАІ) принципово відрізняється від трьох обговорюваних вище методів і є багатокомпонентною рейтинговою системою. Спочатку розроблений J. Hanlon з співробітниками, МАІ став використовуватися як валідний інструмент для оцінки ПНП, який враховує 10 елементів, у тому числі показання, ефективність, дози, межлекарські взаємодії, тривалість, вартість. Оскільки ця модель вимагає клінічної оцінки, вона забезпечена відповідними дефініціями і інструкціями, що дозволяють стандартизувати рейтинговий процес оцінки. У результаті формується сумарна оцінка з діапазоном значень від 0 до 18: 0 означає, що препарат неприйнятний ні по одному пункту, 18 - відповідає всім регламентуються пунктами. Три компонента МАІ (показання, ефективність, дублювання) використовуються з метою встановлення необґрунтованої поліфармація при призначенні ПНП.

Незаперечними достоїнствами системи МАІ є те, що вона з успіхом може використовуватися в амбулаторних і госпітальних умовах, демонструє гарну відтворюваність, надійність. Оскільки оцінка ПНП заснована на множинних параметрах, вона може бути застосована до будь-якого препарату в контексті специфічних для кожного пацієнта характеристик. У той же час методика МАІ більш трудомістка: на оцінку одного препарату потрібно не менше 10 хвилин. Також вона не передбачає аналізу такого показника, як відсутність необхідного лікування.

Тестовий контроль

1. Галузь клінічної медицини, яка вивчає хвороби людей літнього й старечого віку, називається:

А. педіатрія

- В. терапія
- С. геріатрія
- Д. функціональна діагностика
- Е. відновна медицина

2. Біологічно активні речовини, що проявляють загальну стимулюючу дію на старіючий організм та сприяють нормалізації порушеного обміну і функцій, це:

- А. дієтичні добавки
- В. спеціальні харчові продукти
- С. гігієнічні засоби
- Д. оригінальні лікарські препарати
- Е. геріатричні препарати

3. Який з нижченаведених препаратів використовують для профілактики гіповітамінозу у людини (при незбалансованому харчуванні, в період фізичних навантажень) старше 50 років?

- А. Піковіт
- В. Алфавит
- С. Кіддіфарматон
- Д. Полівітгеріатрік
- Е. Вітрумкідс

4. Препарати якої групи застосовуються у геріатричній практиці як фактор загальної стимуляції, замісної терапії, що сприяє нормалізації білкового, вуглеводного і мінерального обміну:

- А. анаболітичні стероїди
- В. адаптогени
- С. протизапальні препарати
- Д. ангіопротектори
- Е. кардіопротектори

5. Яку кількість препаратів включав початковий список Біра:

- A. 5
- B. 10
- C. 14
- D. 28
- E. 68

6. Який препарат з групи неселективних НПЗЗ при тривалому застосуванні у великих дозах може викликати порушення з боку ШКТ, ниркову недостатність, підвищення артеріального тиску, серцеву недостатність:

- A. Напроксен
- B. Аспірин
- C. Ібупрофен
- D. Брустан
- E. Нурофен

7. Біогерентологія – це наука, що займається:

- A. -вивченням безпеки лікарських речовин
- B. діагностикою захворювань людини в залежності від характеру і генетики
- C. створенням нанотехнологічних розробок у сфері медицини
- D. вивченням «клітинної і молекулярної основи захворювань і процесу старіння організму»
- E. створенням органічних і штучних тканин, органів і матеріалів для заміни втрачених

8. Який препарат не рекомендований згідно списку Бера порушеннях згортання крові:

- A. Аспірин

- В. Ніфедипін
- С. Теофілін
- Д. Резерпин
- Е. Дігосин

9. Який метод оцінки призначення ліків у пацієнтів старших вікових груп застосовують у Канаді:

- А. критерії Біра
- В. IPET
- С. STOPP
- Д. MAI
- Е. жоден з цих методів не застосовується

10. Який метод оцінки призначення ліків у пацієнтів старших вікових груп застосовують у Ірландії:

- А. критерії Біра
- В. IPET
- С. STOPP
- Д. MAI
- Е. жоден з цих методів не застосовується

Рекомендована література

Додаткова:

1. Безопасность лекарств в гериатрии: концепция потенциально несоответствующих препаратов / Л.М. Ена, В.О. Артеменко, Е.В. Купраш. – Рациональная фармакотерапия. – 2010. - № 2 (15). – С. 20-23.
2. Безруков В. В. Вікові аспекти взаємодії фармакокінетики та фармакодинаміки ліків, Рациональна фармакотерапія - 2012 - №2 - с. 38 - 41.

ВІДПОВІДІ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

Тема 1.

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

Тема 2.

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

Тема 3.

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

Тема 4.

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

Тема 5.

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

Тема 6.

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

Тема 7.

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