

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

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

**ФАРМАЦЕВТИЧНА
ТЕХНОЛОГІЯ**

Частина I

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК
для семінарських занять провізорів
передатестаційного циклу 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 № 2 від «30» листопада 2018 р.)*

Автори:

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

Рецензенти:

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

Сергій Іванович Коваленко - доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри органічної і біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету.

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

С51 Фармацевтична технологія : навчальний посібник для семінарських занять провізорів передатестаційного циклу підвищення кваліфікації за спеціальністю «Загальна фармація». Ч. 1 / Г. П. Смойловська, О.О. Малюгіна, Мазулін О.В.. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2018. – 91 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**»: І частина до семінарських занять провізорів зі спеціальності «Загальна фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки провізорів на передатестаційних циклах зі спеціальності «Загальна фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочим навчальним планом та робочою програмою «Фармацевтична технологія». У посібнику надана інформація про розвиток фармацевтичної галузі з позиції біофармації, про етапи розробки інноваційних та генеричних лікарських засобів, врахування взаємодій на усіх стадіях виробництва, зберігання та прийому лікарських засобів, а також вимоги належної аптечної практики.

УДК 615.014(075.8)

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

©Запорізький державний медичний університет, 2018.

ЗМІСТ

Вступ.....	4
Перелік скорочень.....	5
Тема 1. Інноваційні лікарські препарати та генерики.....	6
Тема 2. Біофармація – теоретичні основи оптимального виробництва лікарських засобів.....	21
Тема 3-4. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики GPP.....	43
Тема 5-6. Взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві), зберіганні та застосуванні. Можливі несумісності.....	66

Вступ

Навчальний посібник для семінарських занять на передатестаційних курсах провізорів зі спеціальності «Загальна фармація» розроблений у відповідності з планом та програмою, затвердженою МОЗ України, робочим навчальним планом ПАЦ зі спеціальності «Загальна фармація» та робочою програмою «Фармацевтична технологія».

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» складений з урахуванням статей другого видання Державної фармакопеї України та основних нормативних актів, що стосуються виготовлення лікарських засобів в Україні.

Сучасна фармацевтична технологія включає різні напрямки розвитку фармацевтичного виробництва. Біофармацевтична концепція сприяє розвитку різних наукових біологічних спрямувань, суттєво збагачує виробництво ліків новими теоретичними положеннями та ідеями, що дозволяє отримувати фармацевтичну продукцію класичних ліків, що за якістю відповідає вимогам фармакотерапії сьогодення. Актуальним є розробка нових лікарських засобів різних вікових груп, а також вивчення різних видів взаємодій при виробництві та застосуванні лікарських засобів, впровадження елементів належної аптечної практики при роботі у роздрібному сегменті фармації,

Навчальний посібник дисципліни «Фармацевтична технологія» надає знання провізорам з питань щодо міжнародних стандартів якості виробництва ліків, стану справ у сучасному виробництві ліків у цілому із ухилом на підвищення якості ліків при аптечному та заводському виробництві. Під час роботи з навчальним матеріалом провізори поглиблюють знання з предмету, що сприяє підняттю їх творчої активності при засвоєнні нового матеріалу.

Перелік скорочень

АНД	–	Аналітично-нормативна документація
АФІ	–	Активний фармацевтичний інгредієнт
ВМС	–	Високомолекулярні сполуки
ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЛЗ	–	Готовий лікарський засіб
ГРВІ	–	Гостра респіраторна вірусна інфекція
ДФУ	–	Державна фармакопея України
ЛЗ	–	Лікарський засіб
ЛП	–	Лікарський препарат
ЛР	–	Лікарська речовина
ЛРС	–	Лікарська рослинна сировина
ЛФ	–	Лікарська форма
МОЗУ	–	Міністерство охорони здоров'я України
МНН	–	Міжнародна непатентована назва
МФФ	–	Міжнародна фармацевтична федерація
НАП	–	Належна аптечна практика
НПЗП	–	Нестероїдний протизапальний препарат
ПАР	–	Поверхнево активні речовини
ФО	–	Фармацевтична опіка
ШКТ	–	Шлунково-кишковий тракт

Тема 1. Інноваційні лікарські препарати та генерики

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Мета заняття: провізор повинен мати поняття про інноваційний та генеричний лікарські препарати, основні вимоги щодо якості генеричних препаратів, поняття біоеквівалентності генеричних препаратів.

Питання для контролю знань

1. Інноваційні лікарські препарати
2. Препарати – генерики.

Інформаційний матеріал

Інноваційні лікарські препарати

У зв'язку з динамічним розвитком фармацевтичного ринку дедалі частіше постає питання щодо оригінальних і генеричних препаратів, їхніх спільних рис і відмінностей.

Оригінальним називається раніше невідомий, тобто вперше створений та випущений на фармацевтичний ринок фірмою-розробником або патентовласником лікарський препарат, який пройшов повний цикл доклінічних і клінічних випробувань та має патентний захист активних компонентів на певний період часу.

Згідно з Наказом МОЗУ від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення».

Оригінальний (інноваційний) лікарський засіб - лікарський засіб, що був уперше у світі зареєстрований на основі повного комплекту

документів щодо його якості, безпеки та ефективності (повної реєстраційної інформації).

Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими препаратами (FDA, США) класифікує інноваційний препарат з двох позицій:

- нова активна речовина (хімічна субстанція), яка раніше не використовувалась

- відома активна речовина, яка застосовується в іншій дозі або іншим способом надходить до організму (наприклад, модифіковані лікарські препарати).

Тому існує й інше визначення для оригінальних препаратів.

Інноваційний або оригінальний препарат (бренд) - це нова активна субстанція або вже відомий фармакологічний продукт при новому показанні до його застосування.

Прикладом є препарат «Аріфон ретард» (виробник «Серв'є»), який зарекомендував себе як ефективний антигіпертензивний препарат. В інноваційному препараті Аріфон ретард зменшено дозування і змінена лікарська форма. За рахунок гідрофільного матриксу активна речовина поступово надходить в плазму, забезпечуючи концентрацію активної речовини в крові, що дозволяє стабільно контролювати артеріальний тиск і уникати його коливань. Препарат знижує частоту дозозалежних побічних ефектів (на 62% ризик гіпокаліємії) при збереженні високої антигіпертензивної ефективності.

Оригінальний препарат найчастіше унікальний в своєму роді і не має аналогів у компаній-конкурентів. Коли ж патентний захист знімається і з'являються аналоги, цей препарат коштуватиме дорожче всіх інших (наприклад, Ренітек є найдорожчим з препаратів еналаприлу, так як є оригінальним препаратом).

Оригінальні препарати коштують дорого. Прогрес у створенні інноваційних препаратів йде в ногу з новітніми технологіями в галузі

неорганічної та органічної хімії, біотехнології, генної інженерії. Процес розробки та впровадження нового лікарського препарату потребує участі багатьох висококваліфікованих спеціалістів, великих коштів (1 млн доларів і більше) і часу (від 5 до 10 і більше років).

Першим етапом є пошук та отримання нових речовин (синтезованих або виділених із природних джерел) або їх комбінацій. У сучасних умовах особливе значення має цілеспрямований синтез біологічно активних речовин, використання комп'ютерного прогнозування видів їхньої фармакологічної активності.

Далі виконується комплекс доклінічних досліджень, які мають відповідати вимогам Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice / GLP) та починаються з фармакологічного скринінгу на тваринах та/або культурах тканин, клітин, що дає змогу виявити сполуки-лідери; визначення їх гострої токсичності; фармацевтичних досліджень фізико-хімічних властивостей.

Наступний етап доклінічного вивчення передбачає з'ясування специфічної фармакологічної дії на різних моделях захворювань у лабораторних тварин двох-трьох видів порівняно з відомими лікарськими препаратами; поглиблені токсикологічні дослідження (гострої токсичності для різних видів тварин; хронічної токсичності, зокрема загальної та специфічної: мутагенності, канцеро- та тератогенності, ембріо- та фетотоксичності, алергенних властивостей); фармакокінетичні дослідження; створення прийнятної лікарської форми, нормативно-технічної документації.

Якщо результати доклінічних досліджень «фармакологічних препаратів» переконують у нешкідливості та ефективності потенційного лікарського засобу в експериментальних тварин, результати передаються у Державний експертний центр МОЗ України (в інших країнах – у відповідні компетентні органи) для вирішення питання щодо проведення клінічних випробувань. Вони необхідні з

огляду на те, що є суттєві міжвидові відмінності чутливості до ліків у тварин в порівнянні з людиною. Тому потрібен обґрунтований клінічний висновок про ефективність, безпечність і переваги нового препарату над аналогами.

Клінічні випробування проводяться з дозволу МОЗ за принципами Належної клінічної практики (Good Clinical Practice / GCP) на підставі інформованої згоди пацієнтів і проходять 4 фази:

I фаза - на 20-80 здорових добровольцях;

II - на 200-600 пацієнтах із захворюванням, для лікування якого призначений препарат;

III - велике рандомізоване контрольоване плацебо або порівняльне дослідження на 2-10 тисячах і більш великих групах хворих, мета яких визначення ефективності та безпеки нового препарату. За результатами 3-ї фази (розширених клінічних випробувань), у разі високої ефективності та відсутності серйозних побічних реакцій, приймається рішення щодо дозволу застосування нового лікарського препарату.

Якщо препарат зареєстровано й він з'явився на полицях аптек, настає 4-та фаза, яка передбачає дослідження щодо розширення показань, удосконалення режимів дозування й схем лікування, а також уважне спостереження в рамках системи фармаконагляду за побічними реакціями за умов повсякденного клінічного використання.

Препарат має затверджену при реєстрації міжнародну непатентовану назву і торгову (фірмову) назву, під якою його випускає виробник.

Таким чином, створення та впровадження оригінального препарату потребує значних витрат. Вони віддзеркалюються у ціні оригінального препарату, яка зазвичай вища, ніж у генеричних препаратів.

У різних державах термін, протягом якого інші виробники не мають права випускати препарати, що містять оригінальні активні фармацевтичні інгредієнти, зазвичай становить від 12 до 25 років. У США діє 12-річний термін патентного захисту для лікарських засобів біологічного походження і 20-річний - для препаратів, отриманих шляхом хімічного синтезу. У країнах Євросоюзу термін дії патенту може бути збільшений до 25 років.

Патентне законодавство більшості країн передбачає патентний захист не тільки способу отримання нового лікарського засобу, але і патентний захист самого лікарського засобу.

Препарати – генерики

Після закінчення часу патентного захисту на фармацевтичному ринку з'являються препарати-генерики, які по суті своїй є препаратами-копіями оригінальних. Згідно з даними роздрібного аудиту (IMS Health і DSM Group) частка генериків в даний час складає від 77 до 88% в натуральному вираженні.

Виробникам таких препаратів не потрібно витратити кошти на їх розробку, вони працюють з вже готовим лікарським продуктом, немає необхідності проводити великі дослідження безпеки і ефективності. Саме тому ціна дженерика істотно нижче, хоча вимоги до виробничої частини і оригінала, і генерика повинні бути абсолютно однаковими, але на практиці це не завжди так.

Існує декілька визначень генеричних препаратів, які дещо відрізняються за вмістом.

Генеричним лікарським засобом є лікарський засіб, що має такий самий якісний та кількісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний лікарський засіб, та чия біоеквівалентність з референтним лікарським засобом доведена відповідними дослідженнями біодоступності (Директива 2001/83/ЄС

Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми).

Генеричний лікарський засіб (генерик, взаємозамінний) - лікарський засіб, який має такий самий кількісний та якісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний препарат, та чия взаємозамінність з референтним препаратом доведена на підставі відповідних досліджень (Наказ МОЗУ від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення»)

Генерики повинні мати доведену терапевтичну взаємозамінність із оригінальним препаратом аналогічного складу. Вимоги до якості і безпеки генериків в Європейському співтоваристві суворі. Щоб генерик був допущений на ринок як препарат з гарантованою якістю, ефективністю та безпекою, потрібно надати:

- повний склад препарату (активних та допоміжних речовин, комплексоутворювачів та інших інгредієнтів);
- опис методів виробництва і контролю, що використовувались виробником;
- результати фармакологічних тестів активної субстанції та кінцевого продукту;
- ліцензію на виробництво і сертифікат GMP;
- відомості про біоеквівалентності оригінального препарату - відсутність істотних відмінностей у швидкості і ступеня абсорбції в організмі людини (Європейська асоціація генеричних препаратів - EGA).

Центральним питанням проблеми порівняння генериків із оригінальним препаратом є гарантована взаємозамінність. Вона, у

свою чергу, базується на еквівалентності. Є три типи еквівалентності, які тісно пов'язані одна з одною: фармацевтична, фармакокінетична (біоеквівалентність) та фармакотерапевтична (терапевтична).

Лікарські засоби є **фармацевтично еквівалентними**, якщо вони містять ту ж саму кількість тієї ж самої діючої речовини (діючих речовин) в тих же лікарських формах та відповідають вимогам однакових або порівнянних стандартів (Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності»)

Біоеквівалентність - лікарські засоби біоеквівалентні, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними і якщо їх біодоступність після введення в одній і тій самій молярній дозі подібна до такого ступеня, що ефекти цих лікарських засобів щодо ефективності і безпеки є по суті однакові (Наказ МОЗУ від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення»).

Фармакокінетична еквівалентність означає, що оригінальний препарат і генерик однаково швидко створюють у тканинах організму аналогічні концентрації діючих речовин. Біоеквівалентність із референтним препаратом необхідна для прояву достатньої фармакологічної активності та є обов'язковою умовою реєстрації генерика. В Євросоюзі та США є негативне ставлення до фармакокінетичної еквівалентності як єдиного методу підтвердження взаємозамінності лікарських препаратів.

Фармакотерапевтична еквівалентність визначається однаковою терапевтичною ефективністю та переносимістю порівнюваних препаратів.

Іноді трапляються ситуації, коли генерики не є терапевтично еквівалентними оригінальному препарату. Незважаючи на те що інноваційний і відтворений лікарський засіб містять одну й ту ж діючу речовину в однаковому дозуванні і лікарській формі, ефективність і безпека генеричних препаратів можуть мати відчутні відмінності. Основними причинами цього є фармацевтична технологія виробництва лікарського препарату, різна ступінь очищення, види допоміжних речовин (наповнювачі, консерванти, барвники та ін.), їх природа і кількість, поліморфізм, умови зберігання та транспортування препарату. Тому ефективність генеричних препаратів і вираженість їх побічних ефектів може сильно варіювати.

Якість дженериків в значній мірі визначається якістю субстанції. Оскільки вартість субстанції становить приблизно половину собівартості виробництва дженериків, виробники часто закупають дешевші субстанції в Китаї, Індії та інших країнах. Якість таких субстанцій може бути невисокою внаслідок змін у методах синтезу на менш затратні, що призводить до появи токсичних домішок і продуктів деградації. Наприклад, довгий час різні фірми не могли домогтися тієї ж ефективності ацетилсаліцилової кислоти, як у фірми Bayer AG - виробника оригінального препарату «Аспірин». Виявилося, що справа не тільки в чистоті сировини, але і в особливому способі кристалізації, що дає в результаті особливі, більш дрібні, кристали ацетилсаліцилової кислоти.

Еналаприлу малеат має дві поліморфні модифікації. Кристалічний склад субстанції залежить від технології синтезу, тому між генеричними препаратами можуть бути відмінності у дії. Крім того, еналаприлу малеат є лабільною речовиною, що може зазнавати гідролізу, рацемізації, циклізації з утворенням неактивних продуктів, а за впливу світла на цю речовину відбувається фотоліз. Це підвищує

вимоги до упаковки препарату. Недостатній захист субстанції від дії світла та інших чинників може зумовлювати меншу ефективність.

Фармакологічно активний інгредієнт, може існувати у вигляді кислот, основ, різних солей або ефірів («проста хімічна модифікація») та має різний фармакотерапевтичний ефект. Наприклад, метопролол може бути введеним до складу лікарських форм у вигляді сукцинату («Азопролретард», «Беталок ЗОК»), тартрату («Вазокардин», «Корвітол»), а також фумарату. На ранніх етапах розвитку фармацевтичного виробництва такі відмінності складу препаратів не брали до уваги, виходячи з повної ідентичності активного катіону або аніону. Однак це впливає на фізико-хімічні властивості речовини, може змінювати час розпаду лікарської форми та розчинність активної субстанції і, таким чином, визначати біодоступність при пероральному введенні. Крім того, різні солі можуть відрізнятися за гігроскопічністю, термічною стабільністю і шляхами перетворення. Так, заміна третбутиламінової солі периндоприлу на периндоприлу аргінін («Престаріум») дала змогу збільшити стабільність складу лікарської форми та подовжити термін зберігання.

Велике значення для еквівалентності препаратів має явище оптичної ізомерії. Більшість фармакологічно активних речовин є органічними сполуками, що містять асиметричні атоми вуглецю. Такі сполуки існують у вигляді декількох оптичних ізомерів із однаковим складом атомів однак із їх різним розташуванням у просторі. За традиційними технологіями одержують суміш ізомерів фармакологічно активних речовин. Оскільки оптичні ізомери не відрізняються за хімічними та фізичними властивостями (окрім напряму обертання площини поляризованого світла), склад суміші неможливо встановити традиційними методами фармацевтичного аналізу. Але можливі відмінності фармакокінетики оптичних ізомерів. Тому на сьогодні все більше препаратів одержують у вигляді певного

оптичного ізомеру, вдаючись до оригінальних технологій. Це позитивно позначається на ефективності та безпечності лікарських засобів. Наприклад, S-ізомер амлодипіну виявляє терапевтичну дію в дозі, вдвічі меншій за дозу суміші ізомерів (2,5 мг замість 5 мг). Також, розділення дало змогу позбутися специфічного побічного ефекту (розвитку набряків нижніх кінцівок через порушення поступального вазоконстрикторного рефлексу) у більшості пацієнтів.

Якість препарату залежить не тільки від активної субстанції, але і від допоміжних речовин, так як вони можуть впливати на біодоступність або призводити до розвитку токсичних або алергічних реакцій. Також інші поєднання речовин, використані при створенні відтворених препаратів, не можуть прирівнюватися за ефективністю і безпекою до оригінального препарату і вимагають додаткових досліджень з терапевтичної еквівалентності.

Обрання методу оцінки еквівалентності для конкретного лікарського препарату здійснюється на основі виду лікарської форми та біофармацевтичної характеристики діючої речовини (розчинність і ступінь проникнення).

На сьогодні наявна тенденція до заміни досліджень фармакокінетики *in vivo* на добровольцях випробовуваннями *in vitro* (тести розчинення, проникнення через моношар культури клітин або кишкової перфузії *in situ*) за процедурою «біовейвер». На даний час процедура «біовейвер» застосовується тільки для твердих лікарських форм орального застосування, не застосовується для сублінгвальних та букальних лікарських форм.

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1.

Доберіть оригінальні препарати та препарати-генерики за наведеною хімічною назвою.

Хімічна назва	МНН	Відомості про оригінальний препарат	Відомості про препарат-генерик
2-(ацетилоксі)-бензойна кислота.			
Колістиметат натрію			
1-бензил-3',4',6,7-тетраетокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін			

Зразок вирішення завдання 1.

Хімічна назва	МНН	Відомості про оригінальний препарат	Відомості про препарат-генерик
2-(ацетилоксі)-бензойна кислота.	Acetylsalicylic acid	АСПІРИН КАРДІО таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, по 100 мг № 28 Байєр Консьюмер Кер АГ, Швейцарія	АСПЕКАРД таблетки по 100 мг по 12 таблеток у блістері, по 10 блістерів у пачці з картону ТОВ «Стиролбіофарм» Україна
Колістиметат натрію			
1-бензил-3',4',6,7-тетраетокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін			

Завдання 2.

Лікар прописав хворому лікарський засіб «ВІАГРА» таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг № 4. Доберіть генеричну заміну до лікарського препарату.

Завдання 3.

В аптеку надійшов рецепт на лікарський засіб, що містить іміпенему 500 мг і циластатину натрію 500 мг. Доберіть оригінальний та генеричний препарати цього складу, представлені на ринку України. Зробіть висновок про їх біоеквівалентність.

Тестовий контроль

1. Нова активна субстанція або вже відомий фармакологічний продукт при новому показанні до його застосування - це:

- A. інноваційний препарат
- B. генеричний препарат
- C. міжнародна непатентована назва препарату
- D. генерична заміна
- E. біоеквівалентний препарат

2. Лікарський засіб, який має такий самий кількісний та якісний склад діючих речовин і таку саму лікарську форму, що й референтний препарат, та чия взаємозамінність з референтним препаратом доведена на підставі відповідних досліджень - це:

- A. інноваційний препарат
- B. генеричний препарат
- C. міжнародна непатентована назва препарату
- D. генерична заміна
- E. біоеквівалентний препарат

3. Терапевтична ефективність та переносимість порівнюваних препаратів визначають:

- A. генерична заміна
- B. біоеквівалентність
- C. фармакотерапевтична еквівалентність
- D. оригінальність

Е. фармацевтична еквівалентність

4. Препарати, які створюють однакові концентрації діючих речовин у тканинах організму, є:

- А. біоеквівалентними
- В. фармакотерапевтично еквівалентними
- С. фармацевтично еквівалентними
- Д. фармакодинамічно еквівалентними
- Е. фармакокінетично еквівалентними

5. До аптеки надійшов рецепт на лікарський засіб, який містить Амброксол. Який з перелічених препаратів є оригінальним:

- А. Амброксол
- В. Амбробене
- С. Бронховал
- Д. Лазолван
- Е. Флавамед

6. При реєстрації у Європейській країні препарата-генерика слід надати наведені документи, крім:

- А. повний склад препарату
- В. методика виробництва оригінального препарату
- С. опис методів виробництва, що використовувались виробником
- Д. ліцензія на виробництво і сертифікат GMP
- Е. відомості про біоеквівалентності оригінального препарату

7. Фармацевтична фірма проводить розробку генеричного препарату. Вкажіть один з етапів розробки:

- А. розробка наукової ідеї
- В. синтез АФІ
- С. проведення повних доклінічних досліджень
- Д. проведення повних клінічних досліджень
- Е. дослідження біоеквівалентності генеричного препарату

8. До аптеки надійшов рецепт на лікарський засіб, який містить Азитроміцин. Який з перелічених препаратів є оригінальним:

- А. Азимед
- В. Азицин
- С. Зиоміцин

- D. Ормакс
- E. Сумамед

9. Фармацевтична фірма проводить розробку інноваційного препарату. Вкажіть перший етап розробки:

- A. удосконалення режимів дозування й схем лікування
- B. проведення доклінічних досліджень
- C. проведення клінічних досліджень
- D. пошук та отримання нових речовин або їх комбінацій.
- E. дослідження біоеквівалентності препарату

10. До аптеки надійшов рецепт на лікарський засіб, який містить Метопролол. Який з перелічених препаратів є оригінальним:

- A. Беталок
- B. Вазокардин
- C. Егілок
- D. Карвітол
- E. Метокор

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи:

1. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2016. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20170112_22_dod_1.pdf
2. Лікарські засоби. Належна клінічна практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Режим доступу: <http://www.gmpua.com/World/Ukraine/nastanova42702008.pdf>
3. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/new_doc/nlp.doc
4. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного

посвідчення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 426 від 26.08.2005 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15>

Основна:

1. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. для студ., магістрів, асп., викл., наук. співроб. та спеціалістів фармації / І. М. Перцев, О. Х. Пімінов, М. М. Слободянюк [та ін.] ; за ред. І. М. Перцева; Нац. фармац. ун-т. - 2-ге вид., перероб. та доп. - Вінниця : Н. Кн., 2007. – 725 с.

Додаткова:

1. Господарсько-правові аспекти промислового виробництва інноваційних лікарських засобів / В. Пашков // Проблеми господарського права. – 2011. – Вип. 4 (67). – С. 126–136.

2. Розробка моделі організації клінічних випробувань генеричних лікарських засобів / І. А. Зупанець, М. Г. Старченко, В. Є. Доброва // Запорізький медичний журнал. – 2011. - № 4. – С. 23-27.

3. Створення інноваційних лікарських засобів (підходи і методологія) – одне з ключових питань сучасної фармацевтичної освіти / А.П. Крицишин, Д.В. Камінський, Р.Б. Лесик // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. –Т. 13, вип. 1 (49). – С. 49-58.

Тема 2. Біофармація – теоретичні основи оптимального виробництва лікарських засобів

Форма та тривалість заняття: семінарське (2 години)

Мета заняття: провізор повинен знати визначення поняття біофармації, основні фармацевтичні фактори, що впливають на біологічну дію речовин, види допоміжних речовин, їх вплив на біологічну доступність.

Питання для контролю знань

1. Основи біофармацевтичної концепції. Поняття про біодоступність ліків
2. Вплив фармацевтичних факторів на біодоступність, біоеквівалентність і стабільність лікарських препаратів.
3. Поєднання терапевтично активних інгредієнтів в одній лікарській формі.
4. Біофармацевтичні аспекти технології ліків.

Інформаційний матеріал

Основи біофармацевтичної концепції. Поняття про біодоступність ліків

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

Біофармація - це наукова дисципліна фармації, що займається вивченням впливу фізичних і фізико-хімічних властивостей лікарської речовини і лікарського препарату на кількісну характеристику терапевтичного ефекту в організмі людини чи тварини після прийому лікарської речовини у різних ЛФ.

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

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

Основні напрями сучасних біофармацевтичних досліджень:

1. Вивчення фармацевтичних чинників.
2. Вивчення біологічної доступності лікарських засобів.
3. Створення методів і приладів для визначення вмісту діючих речовин у біологічних рідинах.
4. Вивчення умов всмоктування, транспорту і виведення речовин у зв'язку зі змінними чинниками внутрішнього і зовнішнього середовища.
5. Розробка експериментальних та теоретичних засад біофармацевтичного скринінгу.
6. Створення нових лікарських форм із заданими біофармацевтичними властивостями.
7. Вивчення біоеквівалентності окремих препаратів.

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

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

На фармацевтичному ринку одна і та сама діюча речовина може бути представлена у великому асортименті дозувань, лікарських форм та торгових назв. Так, наприклад, в Україні зареєстровано близько 40 ГЛЗ різних торгових найменувань, дозувань та лікарських форм (не рахуючи ЛЗ in bulk та субстанції), діючою речовиною яких є парацетамол. При виборі між такими лікарськими засобами важливим є питання різниці їх лікувального ефекту. При порівнянні лікарських препаратів різних виробників основними моментами є не тільки різниця у лікарській формі та якісному та кількісному складі, але такі критерії як біоеквівалентність, фармацевтична еквівалентність та альтернативність, терапевтична еквівалентність.

Біоеквівалентність – рівність біодоступності у припустимих границях тих самих лікарських препаратів, виготовлених різними виробниками.

Фармацевтично еквівалентні лікарські препарати – препарати у однаковій лікарській формі, які містять одні й ті самі активні субстанції у однакових кількостях, та відповідають вимогам одних й тих самих або подібних стандартів.

Фармацевтично альтернативними лікарськими препаратами є такі препарати, які містять однакову лікарську речовину, але відрізняються за хімічною формою цієї речовини, лікарською формою або силою дії.

Біоеквівалентні лікарські препарати – це лікарські препарати, які дають однакову концентрацію діючих речовин у крові та тканинах організму при введенні препаратів в рівній дозі одним і тим самим шляхом.

В оцінці біоеквівалентних лікарських препаратів орієнтуються на максимуми їх концентрацій у крові, часи досягнення максимальної концентрації і площі під кривими зміни концентрації у крові.

Терапевтично еквівалентні лікарські препарати – це препарати, які містять однакову активну субстанцію (діючу речовину) та, за результатами клінічних досліджень, мають однакову ефективність та безпечність.

З поняттям біоеквівалентності тісно пов'язане поняття біодоступності.

Біодоступність - повнота та швидкість всмоктування лікарської речовини, які характеризуються його кількістю, що потрапила в організм після застосування лікарського засобу.

Розрізняють **абсолютну** та **відносну** біодоступність.

Абсолютна біодоступність – кількість лікарської речовини, введеної у лікарській формі внутрішньовенно або внутрішньосудинно, яка знаходить до кровообігу без впливу першого проходження через печінку або після кореляції на цей ефект, та швидкість протікання цього процесу.

Відносна біодоступність – виражена у відсотках кількість лікарської речовини, що вивільняється з лікарської форми, яке після введення досягає рецептора у кількості, достатній для викликання біологічного ефекту.

Саме від показника біодоступності залежить величина та швидкість настання терапевтичного ефекту, побічні та небажані ефекти та навіть токсичний вплив лікарського засобу. Наприклад, наскірні лікарські форми, особливо мазі, у дитячій практиці рекомендується застосовувати з обережністю та під наглядом лікаря – завдяки віковим особливостям шкірних покривів, біодоступність таких засобів підвищується та вони можуть виявити системний та токсичний ефект.

Вплив фармацевтичних факторів на біодоступність, біоеквівалентність і стабільність лікарських препаратів.

Фармацевтичні фактори, що впливають на біологічну дію лікарських препаратів, розділяють на 5 груп:

- 1) хімічна модифікація препарату (сіль, кислота, наявність ефірних зв'язків, комплексні з'єднання);
- 2) фізико-хімічні стани лікарської речовини (форма кристала, розміри, наявність або відсутність заряду на їх поверхні і т. п.);
- 3) допоміжні речовини, їх природа, кількість;
- 4) вид лікарської форми і шляхи введення;
- 5) фармацевтична технологія.

Під терміном проста хімічна модифікація лікарських засобів розуміють явище, коли одна і та ж речовина може бути використана у вигляді різних хімічних сполук (сіль, основа, кислота, ефір, комплексне сполука й ін.), у яких цілком зберігається відповідальна за фармакологічний ефект частина молекули речовини. Наприклад: новокаїн - основа і сіль новокаїну гідрохлориду; кодеїн - основа і кодеїну фосфат - сіль; кофеїн - основа і кофеїну-бензоат натрію – сіль.

Проста хімічна модифікація (заміна препарату у виді солі з одним катіоном аналогічним у хімічному відношенні препаратом у виді солі з іншим катіоном і т.п.) частіше є місце в заводському виробництві. Вона обов'язково повинна враховуватися при розробці нових лікарських препаратів.

Біофармація приділяє вивченню фактора простої хімічної модифікації серйозну увагу, тому що врахування його впливу на фармакокінетику лікарських речовин дозволяє значно підвищити ефективність лікарського втручання, зменшити витрату лікарських препаратів, різко підвищити стабільність багатьох лікарських речовин і їхніх препаратів.

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

Під фізичним станом лікарських речовин розуміють:

- Ступінь подрібнення або дисперсність лікарських речовин;
- Поліморфізм лікарських речовин;
- Агрегатний стан (аморфність, кристалічність, форма і характер кристалів).
- Фізико-хімічні властивості (рН, розчинність, оптична активність, електропровідність, температура плавлення).
- Поверхневі властивості лікарської речовини (поверхневий натяг, фільність тощо).
- Ступінь чистоти (вид і кількість забруднень, у тому числі наявність мікроорганізмів, алергенів, що зв'язують речовини і ін.).

За *ступеню дисперсності* лікарські дисперсні системи класифікуються на гомогенні та гетерогенні.

Гомогенні – однофазні іонно або молекулярно - дисперсні системи (розміри частинок для низькомолекулярних до 1 нм., а для ВМС від 1 до 100нм).

Гетерогенні – двофазні грубодисперсні системи з розміром частинок від 100 до 1000 нм і більше.

Питанням подрібнення у фармацевтичній технології надається особливе значення, так як це найпростіша, але в той же час одна з найбільш важливих технологічних операцій, виконувана фармацевтом при приготуванні різних лікарських форм. Дисперсність лікарської речовини впливає як на сипкість порошкоподібних матеріалів, насипну масу, однорідність змішування, точність дозування, так і на терапевтичну активність.

Вплив величини часток на терапевтичну активність доведено для великої кількості лікарських засобів. Наприклад, встановлено, що при використанні мікронізованого сульфадіазину, максимальна концентрація його в крові людей досягається на дві години раніше, ніж при призначенні його у вигляді порошку звичайного ступеня подрібнення. Проте, вибір ступеня подрібнення лікарської речовини має бути науково обґрунтований. Не можна вважати за правильне прагнення до отримання в кожному випадку мікронізованого порошку, тому що у ряді випадків різке зменшення розмірів часток речовини може викликати її інактивацію, швидке виведення з організму або може проявлятися токсична дія на організм, а також зниження стабільності препарату.

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

Поліморфізм спостерігається при заміні розчинників; при введенні в рідкі або м'які лікарські форми різних допоміжних речовин; при сушінні, очищенні, приготуванні лікарських препаратів і в процесі їх зберігання.

Явище поліморфізму серед лікарських речовин поширене серед саліцилатів, барбітуратів, сульфаніламідів, гормональних засобів. Для більшості модифікацій не існує спеціальних назв і їх позначають буквами *a*, *b* або цифрами *I*, *II* і т.п.

Поліморфні модифікації тої самої речовини характеризуються різними константами стабільності, температурою фазового переходу, розчинністю, що в остаточному підсумку і визначає як стабільність речовини, так і її фармакологічну активність. При цьому особливе значення має розчинність різних поліморфних модифікацій, тому що від неї залежить всмоктування лікарських речовин.

В порошкоподібному стані частинки лікарських речовин різні за будовою: *кристалічні* або *аморфні*, що залежить від особливості молекулярної структури речовини. Лікарські речовини в більшості випадків мають кристалічну будову, внаслідок фіксованого розташування атомів в молекулі і спрямованого росту кристалів в певних умовах в процесі кристалізації. Аморфний стан зустрічається рідше та характерний для невеликої кількості речовин. Також велике значення мають умови, в яких проводиться синтез речовин: температура, тиск і ін. При кристалізації в визначених схемах лікарських речовини мають певні фізико-хімічні характеристики (розчинність, температура плавлення, питома поверхня, міцність, форма і розмір часток і ін.). При зміні умов речовина кристалізується в іншій системі і має інші фізико-хімічні характеристики і, відповідно, показники біологічної доступності. Тому для проведення технологічного процесу обов'язково приводяться фізичні характеристики порошків: «кристалічний», «дрібнокристалічний», «аморфний».

Велику роль відіграє ступень розчинності лікарської речовини. Існує кілька шляхів підвищення розчинності важкорозчинних речовин і тим самим біодоступності.

1. За допомогою солюбілізації.

2. З використанням індивідуальних або змішаних розчинників (бензилбензоат, бензиловий спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, етилцелюлоза, димексид, гліцерин і ін.).

3. З використанням гідротропії, що забезпечує одержання гідрофільних комплексів з органічними речовинами, що містять електродонорні замісники - полярні радикали.

4. Синтетичний шлях - введення в структуру молекули гідрофільних груп: $-\text{COOH}$, CH_2-COOH , $-\text{HPO}_3\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}$. Приклад: унітіол.

5. Шляхом утворення солей і комплексів, що є добре розчинними у воді.

На терапевтичну активність лікарських речовин істотний вплив чинять також їх оптичні властивості. Серед оптичних ізомерів немає хімічної відмінності, але кожен з них обертає площину поляризованого променя в певному напрямі. Не дивлячись на те, що хімічний аналіз повністю підтверджує наявність однієї і тієї ж речовини в лікарських препаратах з різними ізомерами, вони не будуть терапевтично еквівалентні.

Створення лікарської форми практично у всіх випадках вимагає застосування допоміжних речовин. Допоміжні речовини не є індиферентними і у всіх випадках вони впливають на вивільнення лікарської речовини. Вони мають певні фізико-хімічні властивості, можуть вступати в взаємодії як із біологічно активними речовинами, так і з такими елементами зовнішнього середовища як вміст шлунково-кишкового тракту, лімфа, міжтканинна рідина та інші. Вибір допоміжних речовин вимагає ретельного дослідження для забезпечення як стабільності препарату, так і досягнення максимального терапевтичного ефекту.

Чисельні дослідження залежності впливу виду лікарської форми на біодоступність препарату встановили, що оптимальна активність досягається при прийомі препарату в найбільш раціональній лікарській формі, тобто такій ЛФ, при якій є оптимальні умови вивільнення та всмоктування лікарської речовини.

Лікарська форма – зручна для прийому та зберігання форма лікарської речовини, що забезпечує оптимальний терапевтичний ефект при мінімумі побічної дії.

Ступень впливу лікарської форми на всмоктування лікарської речовини пов'язано з здатністю вивільнення її з лікарської форми.

Пероральні лікарські засоби ранжуються за ступенем вивільнення: розчини, емульсії, суспензії, порошки, гранули, капсули, таблетки.

Кожний шлях введення має свої переваги та недоліки, при цьому необхідно враховувати ефективність шляху введення. Іноді навіть внутрішньовенне введення лікарського засобу може не забезпечити його біодоступність.

Розробка технологічних прийомів при виготовленні лікарських форм є дуже важливим етапом впровадження нових лікарських препаратів. Залежно від фізико-хімічних, фізико-механічних та інших характеристик застосовують специфічні методи приготування лікарського засобу, технологічні схеми, апаратуру та ін. На даний час доведено, що спосіб отримання лікарського препарату багато в чому визначає стабільність лікарської речовини, швидкість її вивільнення з лікарської форми, інтенсивність всмоктування і, в кінцевому підсумку, терапевтичну ефективність.

Поєднання терапевтично активних інгредієнтів в одній лікарській форм

Активний фармацевтичний інгредієнт (лікарська речовина, діюча речовина, субстанція) - будь-яка речовина чи суміш речовин, що призначена для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом. Такі речовини мають фармакологічну чи іншу безпосередню дію на організм людини, у складі готових форм лікарських засобів їх застосовують для лікування, діагностики чи профілактики захворювання, для зміни стану, структур або фізіологічних функцій організму, для догляду, обробки та полегшення симптомів.

Доволі широко використовуються лікарські засоби, які у своєму складі містять два або більше АФІ – **комбіновані лікарські засоби**. Частими прикладами таких ЛЗ є антибіотики, комбіновані лікарські

засоби від симптомів застуди, комбінації гіпотензивних ЛЗ з діуретиками та ін.

Створення комбінованих лікарських засобів – один зі шляхів пошуків нових ліків. Принципи створення ефективних комбінацій можуть бути різними, але, зазвичай, засновані на різних видах взаємодії АФІ.

Взаємодія лікарських засобів – це зміна ефективності та/або безпечності лікарського засобу під впливом іншого ЛЗ.

Розрізняють такі види взаємодій, як:

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

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

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

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

Так, у складі препарату «Каптопрес» міститься каптоприл – речовина групи інгібіторів АПФ, та гідрохлортіазид (гіпотіазид) – діуретик. Каптоприл пригнічує утворення ангіотензину II, через що зменшується його сосудозвужуюча дія та секреція альдостерону у надниркових залозах. Це призводить до зниження загального периферичного судинного опору, зменшує перенавантаження на міокард, знижує тиск у правому передсерді і малому колі кровообігу. Гіпотіазид спричинює діуретичну дію, збільшує виведення води та іонів натрію, хлору і калію. Через зниження вмісту іонів натрію у стінці судин зменшується чутливість судин до вазоконстрикторних впливів,

що посилює ефект каптоприлу. Таким чином, каптоприл і гідрохлортіазид, впливаючи на різні системи, посилюють ефект зниження АТ.

Зазвичай комбінації АФІ у складі такого ЛЗ засновуються на принципі синергізму, тобто взаємного доповнення та посилення дії.

Комбіновані препарати мають як суттєві переваги, так і суттєві недоліки (рис. 1).

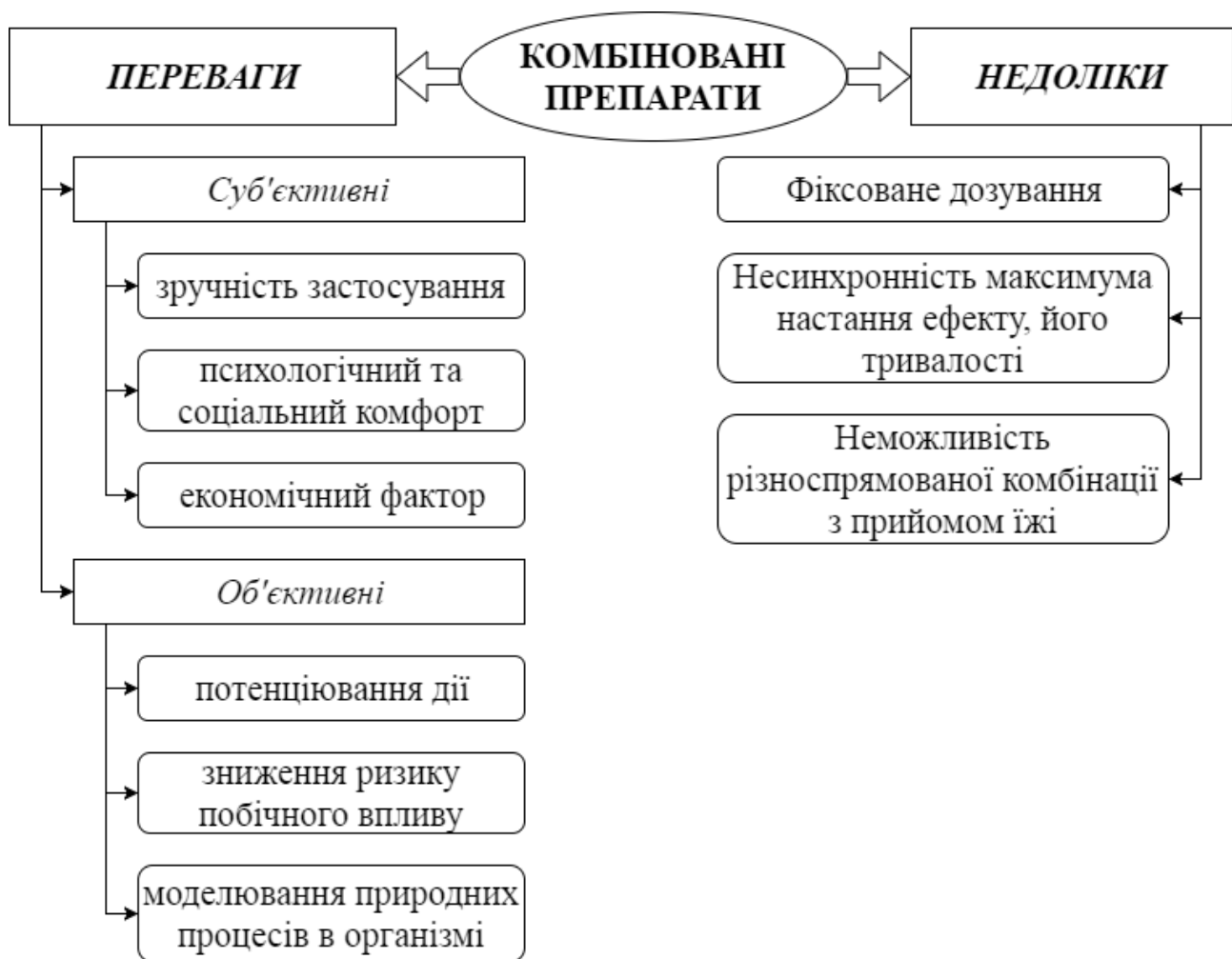


Рис. 1. Переваги та недоліки комбінованих препаратів

Створення лікарської форми практично у всіх випадках вимагає застосування тієї чи іншої допоміжної речовини.

Допоміжна речовина (ексципієнт) - будь-яка речовина лікарської форми, яка не є АФІ або готовим лікарським засобом та відповідно не

здійснює фармакологічної, імунологічної або діагностичної дії, входить до лікарського засобу та необхідна для його виробництва (виготовлення), зберігання та/або застосування.

З точки зору біофармації, допоміжні речовини – повноправні учасники процесу впливу лікарської форми на організм людини, більш впливові, ніж будь який інший фармацевтичний фактор. При виготовленні лікарських форм використовують велику кількість допоміжних речовин: розчинників, солюбілізаторів, стабілізаторів, основ, емульгаторів, консервантів, корригентів, барвників та ін.

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

Залежно від типу взаємодії між АФІ та допоміжними речовинами можливі:

- Зміна терапевтичної ефективності ліків;
- Зміна місця локалізації та терміну дії;
- Виникнення нехарактерних для основної субстанції ефектів.

Також допоміжні речовини мають вплив на економічні та фармацевтичні показники ліків: підвищують ефективність, стабільність, зручність застосування, збільшують термін придатності, покращують якісні показники та технологічні процеси виготовлення ліків. Саме завдяки властивостям допоміжних речовин можливі такі терапевтичні ефекти, як контрольоване вивільнення АФІ та пролонгація дії, адресна доставка АФІ та ін.

У кожному окремому випадку вибір допоміжної речовини повинен бути індивідуальним стосовно конкретної лікарської речовини. Так, наприклад, мазі з антибіотиками (зокрема, з пеніциліном), виготовлені на вазеліні, через погану резорбцію малоефективні. У даному випадку необхідна основа, яка включає 6 ч. вазеліну і 4 ч. ланоліну, що і

використовують зараз для виготовлення багатьох мазей з антибіотиками. Кислота борна не має бактеріостатичної дії при виготовленні мазі на жирових основах, але ефективна у мазах на гідрофільних основах, в яких міститься велика кількість води. Йод, навпаки, малоактивний в мазах на основах, що містять велику кількість води. Таким чином, введення речовин у різні типи емульсійних основ дає можливість одержати мазі, що мають різний ступінь всмоктуваності.

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

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

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

Допоміжні речовини, що застосовуються у фармацевтичній практиці, повинні відповідати вимогам чинного законодавства.

Бажаними якостями допоміжних речовин є економічна доступність та відсутність широкого використання у інших галузях народного господарства, у т. ч. як харчові продукти.

Допоміжні речовини повинні забезпечувати усю гаму терапевтичних властивостей діючої речовини, найкращу біодоступність, технологічні властивості та безпечність лікарської форми.

Біофармацевтичні аспекти технології ліків

Технологія ліків - це наука про теоретичні основи та виробничі процеси переробки лікарських засобів у лікарські препарати (ліки) шляхом надання їм певної лікарської форми на основі встановлених фізичних, хімічних, механічних та інших закономірностей.

Теоретичною основою технології ліків є біофармація. Саме на основі відомостей про вплив фізичних та фізико-хімічних властивостей АФІ та ЛЗ на кількісні характеристики терапевтичного ефекту в організмі людини або піддослідних тварин після застосування лікарської речовини у різних лікарських формах можливо створення оптимальних лікарських засобів для вирішення конкретних задач.

Після проведення численних клінічних досліджень причин терапевтичної нееквівалентності фармацевтичних препаратів виникає поняття **фармацевтичного розроблення ліків**, яке передбачає обґрунтування оптимального складу ліків на етапі їх створення та вибору технології виробництва.

Конструювання лікарських препаратів потребує різнопланових фармакологічних, фармацевтичних та інших досліджень (рис. 2)

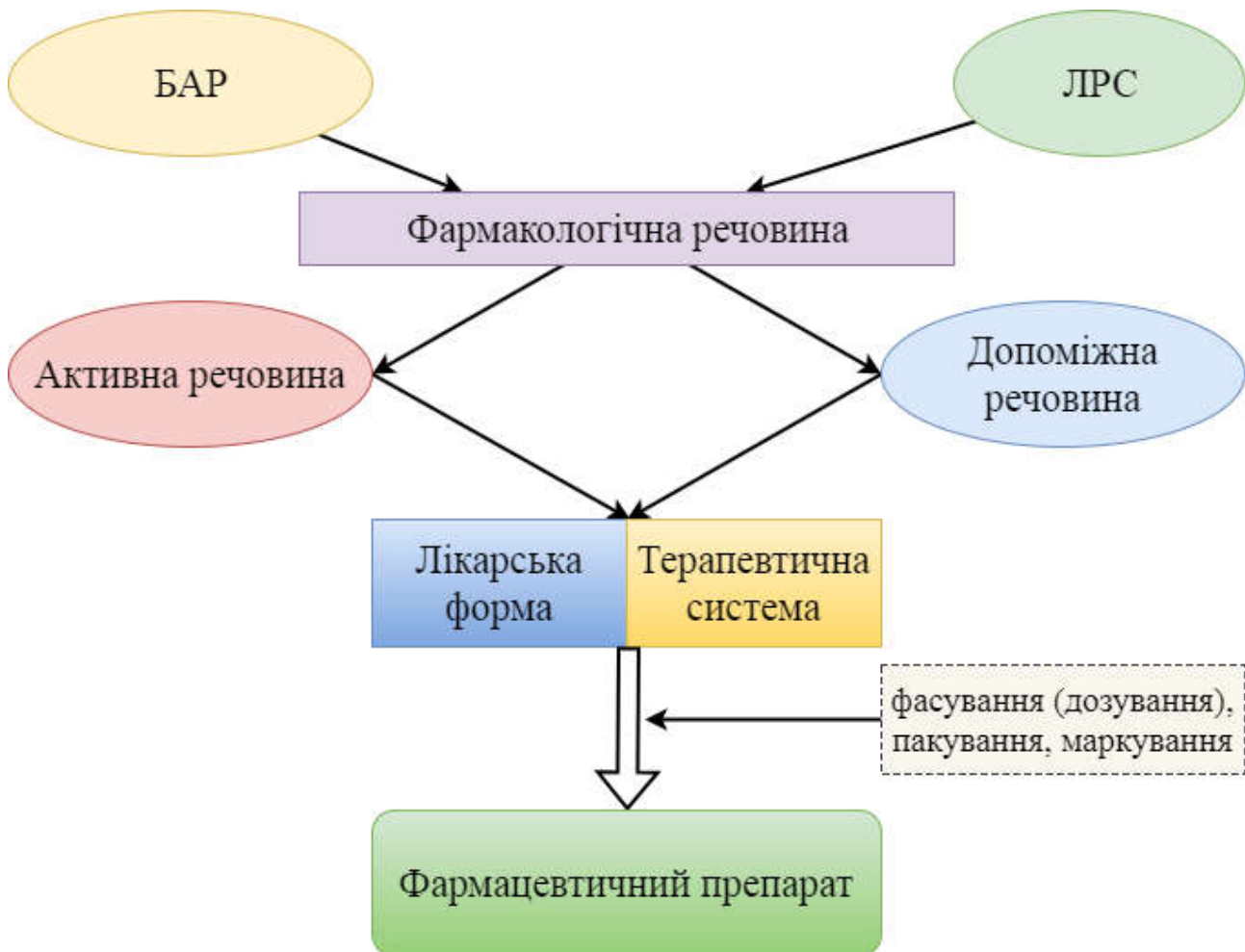


Рис. 2. Приблизна схема отримання фармацевтичного препарату

При розробленні складу фармацевтичних препаратів слід враховувати:

- відповідність лікарської форми призначенню препарату;
- біодоступність АФІ та його фармакокінетику;
- сумісність усіх компонентів системи;
- бажані властивості майбутньої фармацевтичної системи та її можливу взаємодію з тканинами макроорганізму;
- рівномірність розподілу АФІ у системи, що обумовлює точність дозування;
- стабільність системи протягом певного терміну;
- відповідність нормам мікробної контамінації системи та можливе додавання консервантів;

- бажані споживчі характеристики та необхідність додавання коригувальних речовин;
- нормування виробництва ліків відповідно до вимог ДФУ та АНД.

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1.

При визначенні розчинності порошку:

тіаміну броміду 0,02,

рибофлавіну 0,02,

глюкози 0,2

через 30 хвилин було визначено кількість інгредієнтів: тіаміну броміду 18 мг, рибофлавіну 17 мг, глюкози 197 мг. Визначить константу швидкості розчинення компонентів.

Зразок вирішення завдання 1.

При визначенні розчинності порошку:

тіаміну броміду 0,02,

рибофлавіну 0,02,

глюкози 0,2

через 30 хвилин було визначено кількість інгредієнтів: тіаміну броміду 18 мг, рибофлавіну 17 мг, глюкози 197 мг. Визначить константу швидкості розчинення компонентів.

Константа швидкості розчинення розраховується на формулою:

$$K_{\text{вивільнення}} = \frac{2,303}{t} \cdot \lg \frac{C_o}{C_o - C_t};$$

$$K_{\text{вивільнення тіаміну броміду}} = \frac{2,303}{30} \cdot \lg \frac{0,02}{0,02 - 0,018} = 0,077 \cdot 1 = 0,077 \text{ хв.}^{-1}$$

$$K_{\text{вивільнення рибофлавіну}} = \frac{2,303}{30} \cdot \lg \frac{0,02}{0,02 - 0,017} = 0,077 \cdot 0,824 = 0,063 \text{ хв.}^{-1}$$

$$K_{\text{вивільнення глюкози}} = \frac{2,303}{30} \cdot \lg \frac{0,2}{0,2 - 0,197} = 0,077 \cdot 1,824 = 0,14 \text{ хв.}^{-1}$$

Завдання 2.

Визначить константу швидкості розчинення та час напіврозчинення супозиторіїв з новокаїном по 0,1 г, якщо у приборі з кошиком через 10 хвилин встановлено - 0,009 г речовини, через 15 хвилин – 0,016 г, через 20 хвилин – 0,025 г.

Завдання 3.

Розрахувати $T_{50\%}$ для 3% мазі тетрацикліну 3%, якщо $K_{\text{вивільнення}}$ складає 0,025.

Тестовий контроль

1. Наукова дисципліна, що займається вивченням впливу фізичних і фізико-хімічних властивостей лікарської речовини і лікарського препарату на кількісну характеристику терапевтичного ефекту в організмі людини після прийому лікарської речовини у різних лікарських формах – це:

- A. Біофармація
- B. Біологія
- C. Фармацевтична хімія
- D. Технологія ліків
- E. Фармакогнозія

2. Сучасні біофармацевтичні дослідження не включають:

- A. Маркетингові дослідження
- B. Вивчення фармацевтичних чинників.
- C. Вивчення біологічної доступності лікарських засобів.
- D. Створення методів і приладів для визначення вмісту діючих речовин
- E. Створення нових лікарських форм із заданими властивостями

3. Кількість лікарської речовини, що введена у лікарській формі внутрішньовенно або внутрішньосудинно, яка знаходить до кровообігу

без впливу першого проходження через печінку або після кореляції на цей ефект, та швидкість протікання цього процесу – це:

- A. Біоеквівалентність
- B. Абсолютна біодоступність
- C. Відносна біодоступність
- D. Терапевтична еквівалентність
- E. Ізомерія

4. Виражена у відсотках кількість лікарської речовини, що вивільняється з лікарської форми, яке після введення досягає рецептора у кількості, достатній для викликання біологічного ефекту – це:

- A. Біоеквівалентність
- B. Абсолютна біодоступність
- C. Відносна біодоступність
- D. Терапевтична еквівалентність
- E. Ізомерія

5. Препарати у однаковій лікарській формі, які містять одні й ті самі активні субстанції у однакових кількостях, та відповідають вимогам одних й тих самих або подібних стандартів є:

- A. Ефективними
- B. Безпечними
- C. Плацебо
- D. Фармацевтично еквівалентними
- E. Фармацевтично альтернативними

6. Препарати, які містять однакову лікарську речовину, але відрізняються за хімічною формою цієї речовини, лікарською формою або силою дії, є:

- A. Ефективними
- B. Безпечними
- C. Плацебо

- D. Фармацевтично еквівалентними
- E. Фармацевтично альтернативними

7. Зміна ефективності та/або безпечності лікарського засобу під впливом іншого лікарського засобу – це:

- A. Біоеквівалентність лікарських засобів
- B. Ізомерія лікарських засобів
- C. Поліморфізм лікарських засобів
- D. Токсичність лікарських засобів
- E. Взаємодія лікарських засобів

8. Підчас виготовлення лікарської форми, до складу якої входять ментол, тимол, фенілсаліцилат та фенол, утворюється евтектична суміш. До якого виду взаємодії відноситься утворення евтектичної суміші?

- A. Фармацевтична
- B. Фармакодинамічна
- C. Фармакокінетична
- D. Фізіологічна
- E. Антагонізм

9. На якому виді взаємодії лікарських засобів заснована дія препарату «Каптопрес»?

- A. Фармацевтична
- B. Фармакодинамічна
- C. Фармакокінетична
- D. Фізіологічна
- E. Антагонізм

10. Речовина, що входить до складу лікарської форми, необхідна для її виробництва, але не здійснює фармакологічної, імунологічної або діагностичної дії – це:

- A. Діюча речовина
- B. Допоміжна речовина

- C. Екстракт
- D. Суспензія
- E. Готовий лікарський засіб

Рекомендована література

Основна:

1. Біофармація : учеб. для студ. фарм. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец и др.; под ред. А. И. Тихонова. - Х. : Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. - 240 с.
2. Біофармація : учебник / В. В. Гладышев [и др.]. - Запорожье : ЗГМУ, 2015. - 124 с.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
4. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
5. Практикум по біофармації : учеб. пособие для студентов вузов / А. И. Тихонов, Е. Е. Богуцкая, Т. Г. Ярных и др.; под ред. А. И. Тихонова. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые станицы, 2003. - 96 с.
6. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев [та ін.]. ; за ред. І. М. Перцева. - 2-е вид., перероб. та доп. - Вінниця : Нова книга, 2007. - 728 с.

Додаткова:

1. Биотехнология: введение в специальность / Ю. А. Кошелев, В. В. Россихин, Г.С. Башура и др. – Бийск: Алтайвитамины, 2005. – 240 с.
2. 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.
3. Методические рекомендации по освоению дисциплины «Технология получения лекарств» Образовательная программа «Технология получения лекарств». Направление подготовки 33.06.01. Фармация. Раздел: «Биофармация как теоретическая основа разработки лекарственных форм»/ Л. П. Лежнева, З. Д. Хаджиева О. В. Мичник, и др. – Пятигорск: ПМФИ-филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ, 2015.- 57 с.

Тема 3-4. Вимоги та основні елементи належної аптечної практики (GPP)

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Мета заняття: вивчити основні вимоги та елементи належної аптечної практики в Україні. Сформувати у провізорів знання про нормативні та законодавчі акти, що прийняті в Україні для забезпечення належної аптечної практики.

Питання для контролю знань

1. Вимоги належної аптечної практики (GPP).
2. Основні елементи GPP.
 - 2.1 Діяльність провізора, що пов'язана з забезпеченням населення, лікувально-профілактичних закладів лікарськими препаратами та іншими товарами медичного призначення.
 - 2.2 Чинні законодавчі та нормативні акти, що регламентують права та обов'язки фахівця з перевірки правильності прописування рецептів і відпуску ліків різних фармакотерапевтичних груп.
 - 2.3 Експертиза рецептів, що містять наркотичні, психотропні речовини, їх аналоги та прекурсори, отруйні та сильнодіючі речовини.

Інформаційний матеріал

Вимоги належної аптечної практики (GPP)

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

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

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

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

До вимог належної аптечної практики відноситься:

- НАП вимагає від фармацевта за любых обставин керуватися насамперед міркуваннями благополуччя пацієнта.
- НАП наголошує, що принципова сутність фармацевтичної діяльності полягає у наданні лікарських засобів та інших продуктів для здоров'я підтвердженої якості, відповідної інформації та рекомендацій пацієнтові, а також у моніторингу ефектів застосування.
- НАП підкреслює, що інтегральною складовою внеску фармацевта є сприяння раціональному й економічно обґрунтованому призначенню та належному використанню лікарських засобів.

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

Правила GPP передбачають підвищення вимог до фармацевтичного персоналу. Провізори грають важливу роль в поліпшенні доступу до охорони здоров'я і усунення розриву між користю від ліків і реальною цінністю. Крім того, все більш складна роль фармацевтичних працівників у системі охорони здоров'я і вимагає постійного підтримання компетенцій провізорів як професіоналів, які володіють сучасними навичками і досвідом. Фармацевтичні фахівці повинні володіти інформацією про основні медичні та фармацевтичні особливості кожного пацієнта. Тому провізору необхідна незалежна, всебічна, об'єктивна та свіжа інформація про методи лікування та лікарські засоби, що застосовуються. Отримання такої інформації суттєво полегшується у випадках, коли пацієнт обирає собі для користування одну певну аптеку або має на руках своє фармакотерапевтичне досьє.

У якому б закладі не практикував фармацевт, він бере на себе персональну відповідальність за підтримання на належному рівні та оцінку власної кваліфікації протягом усього професійного життя.

Повинна існувати система, яка уповноважує фармацевта звітувати про побічні явища, помилки фармакотерапії, недоліки у якості препаратів або виявлення фальсифікованих продуктів. Ці звіти мають містити інформацію щодо використання ліків, отриману від пацієнта або медичного працівника, безпосередньо або через фармацевта.

НАП складається з чотирьох основних видів діяльності:

1. Діяльність, пов'язана зі сприянням поліпшенню стану здоров'я, з попередженням захворювань та досягненням цілей охорони здоров'я.

2. Діяльність, пов'язана з постачанням та застосуванням лікарських засобів та пристроїв для їх використання або з іншими аспектами лікування.

3. Діяльність, пов'язана з самолікуванням, у тому числі консультування щодо ліків та, за необхідності, надання ліків та/або інших видів лікування пацієнтів з симптомами та розладами, які припустимо лікувати амбулаторно.

4. Діяльність, зумовлена впливом на призначення та застосування лікарських засобів.

Основні елементи GPP

Основні елементи GPP пов'язані з виконанням фармацевтичними працівниками їх професійних обов'язків та допомогти пацієнтам з проблемами здоров'я.

1. Пропаганда здорового способу життя (валеологія).

2. Вирішення питання виявлення та управління проблемами, що пов'язані зі здоров'ям. Поради щодо звернення до лікарів.

3. Самолікування. Поради щодо вибору ліків при симптомах нездужання, які можна усунути без звернення до лікаря.

4. Вплив на призначення й застосування препаратів. Поради та взаємодія з медичними працівниками.

5. Забезпечення раціонального застосування рецептурних препаратів і виробів медичного призначення. Поради пацієнту щодо застосування лікарських засобів, запобігання шкоди від застосування ліків.

6. Розповсюдження компетентної інформації про лікарський препарат та з питань охорони здоров'я.

Для кожного з основних елементів GPP розрізняють види діяльності, вимоги, кваліфікацію працівників, методи оцінки, для яких мають бути розроблені стандарти. Настанови ВООЗ та МФФ не

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

Впровадження GPP служить інструментом зміни аптечної практики і має велике значення, оскільки воно:

- зосереджене на профілактиці захворювань більше, ніж на лікуванні;
- орієнтовано на пацієнта;
- вимагає дотримання професійної етики;
- акцентує увагу на значенні інформування пацієнтів щодо правильного застосування ліків;
- заохочує раціональне виписування лікарських засобів;
- забезпечує високий професіоналізм фахівців.

Діяльність провізора, що пов'язана з забезпеченням населення, лікувально-профілактичних закладів лікарськими препаратами та іншими товарами медичного призначення.

У рамках концепції GPP наголошується більш інтенсивне співробітництво «лікар – хворий – провізор», що дозволяє оптимізувати використання ЛП і покращити результати лікування. Провізори повинні бути визнані медичними професіоналами, які допомагають пацієнтам впоратися з проблемами зі здоров'ям.

Провізор - спеціаліст охорони здоров'я, чия професійна відповідальність і підзвітність включає забезпечення того, щоб люди отримували максимальну терапевтичну користь від лікування лікарськими препаратами.

Провізори разом з іншими працівниками охорони здоров'я та з хворими беруть на себе колективну відповідальність за результат лікування. Вони несуть відповідальність за багатьма аспектами

процесу використання лікарських засобів, кожен з яких важливий для досягнення результатів лікування.

Гарантування якості починається з поставок ліків, включаючи виявлення неправдивих / фальсифікованих / підроблених ліків. Це сприяє протидії проникненню фальсифікованих і субстандартних препаратів на фармацевтичний ринок. Гарантією якості є чітке виконання професійних обов'язків фармацевтичними працівниками.

Провізори повинні забезпечувати належне зберігання лікарських засобів і якісне приготування ліків, у відповідності до основних законодавчих норм, які діють в країні. Також діяльність фармацевтичних працівників включає забезпечення належного застосування ліків таким чином, щоб схеми дозування і лікарські форми були доцільними; інструкції для використання пацієнти добре розуміли; проводити запобігання медико-харчових взаємодій; обов'язково інформувати щодо несприятливих медикаментозних реакціях, включаючи алергію та інші протипоказання, рекомендувати ліки з вартістю що є прийнятною для пацієнта.

Провізори відіграють важливу роль в розширенні доступу до охорони здоров'я та в скороченні розриву між потенційною користю ліків і їх фактичною вартістю. Крім того, все більш складна і різноманітна роль провізора в системі охорони здоров'я і потребах здоров'я населення вимагає безперервної підтримки компетенції фармацевтів як працівників охорони здоров'я, які мають сучасні навички і досвід. Це потребує бути в курсі подій у фармацевтичній науці і практиці, професійних стандартах, законах та лікарських засобах, досягненнях в галузі знань і технологій, пов'язаних з використанням лікарських засобів.

Фармацевтична опіка – це частина медичного забезпечення, яке в рамках своєї компетенції здійснюють провізори, покращуючи якість життя пацієнтів.

Збільшення тривалості життя, збільшення затрат на медичне забезпечення при невисоких економічних показниках сприяють самолікуванню (лікуванню легких захворювань або підтримці здоров'я за допомогою безрецептурних ліків за своєю ініціативою, при цьому відповідальність лягає на пацієнта, який може звертатися за консультацією до лікаря або провізора). Щоб пацієнт, затративши мінімальні кошти, одержав максимальну користь, провізор виступає у ролі консультанта і контролера самолікування, тобто здійснює фармацевтичну опіку.

У рамках фармацевтичної опіки провізор:

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

Головною метою є оптимізація ефективного лікування пацієнтів, особливо тих, що потребують тривалого застосування медикаментів.

Чинні законодавчі та нормативні акти, що регламентують права та обов'язки фахівця з перевірки правильності прописування рецептів і відпуску ліків різних фармакотерапевтичних груп

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

Забороняється реалізація (відпуск) громадянам неякісних лікарських засобів або таких, термін придатності яких минув або на які відсутній сертифікат якості, що видається виробником.

Реалізація (відпуск) громадянам лікарських засобів за рецептом лікаря здійснюється у порядку, встановленому центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я.

Правила приписування лікарських засобів, а також перелік лікарських засобів, які можуть реалізовуватись без рецептів лікарів,

затверджуються центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я.

Як відомо, центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я, є Міністерство здоров'я України (МОЗ України).

Наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 затверджені:

1. Правила виписування рецептів на лікарські засоби і вироби медичного призначення

2. Порядок відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділі

3. Інструкція про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків

4. Установлена Форма журналу обліку отруйних, сильнодіючих та комбінованих лікарських засобів, що підлягають предметно-кількісному обліку в закладах охорони здоров'я.

Також порядок відпуску лікарських засобів з аптек та їх структурних підрозділів регламентується:

Закон України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори»

Закон України «Про захист прав споживачів»

Постанова Кабінету Міністрів України від 6 травня 2000 року № 770 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів»

Постанова Кабінету Міністрів України від 10 жовтня 2007 року № 1203 «Про затвердження гранично допустимої кількості наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, що містяться в препаратах»

Постанова Кабінету Міністрів України від 13 травня 2013 року № 333 «Про затвердження Порядку придбання, перевезення,

зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»

Наказ МОЗ України від 7 серпня 2015 року № 494 «Про деякі питання придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я.

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

- правомірність виписування рецепту (чи мала ця особа право виписувати рецепт на цей лікарський засіб);
- відповідність форми чинному законодавству;
- відповідність прописаного лікарського засобу стану, віку та статі пацієнта.

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

1) Лікарі закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності та підпорядкування згідно видами медичної практики, на які було видано ліцензію МОЗ України, та відповідно до лікарських посад – мають право виписувати рецепти на лікарські засоби та вироби медичного призначення, що відпускаються за повну вартість;

2) Лише лікарі державних та комунальних ЛЗ мають право виписувати рецепти на лікарські засоби, вироби медичного призначення, які відпускаються на пільгових умовах чи безоплатно;

3) Лікарі закладів охорони здоров'я незалежно від форм власності згідно видам медичної практики, на які було видано ліцензію МОЗ України, та відповідно до лікарських посад за узгодженням зі структурними підрозділами охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій - лікарські засоби, вартість яких підлягає державному відшкодуванню;

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

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

Рецепт повинний мати такі реквізити:

1. Кутовий штамп закладу охорони здоров'я та завірятися підписом і особистою печаткою лікаря, а у випадках, передбачених п. 1.14 Наказу МОЗ України № 360, додатково - круглою печаткою суб'єкта господарювання, що провадить діяльність, пов'язану з медичною практикою. Рецепти на лікарські засоби, вартість яких підлягає державному відшкодуванню, додатково завіряються печаткою червоного кольору «Вартість підлягає відшкодуванню».

2. Лікарі, які займаються приватною медичною практикою, на рецептурних бланках у верхньому лівому куті зазначають свою адресу, номер ліцензії та дату її видачі.

3. ПІБ та вік хворого

4. Адреса хворого або номер медичної картки амбулаторного хворого.

5. Номер та дату виписування рецепту.

6. ПІБ лікаря, що виписав рецепт.

7. Прописані лікарські засоби.

8. Підпис та особиста печатка лікаря.

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

Забороняється нанесення на рецептурний бланк будь якої інформації (у тому числі і рекламної), за винятком номера страхового поліса (за необхідності).

На рецептурних бланках ф-1 дозволяється виписувати не більше трьох найменувань лікарських засобів.

Одне найменування лікарського засобу виписується у разі:

- призначення пільговим категоріям населення на бланку ф-1;
- які підлягають предметно-кількісному обліку;
- призначення лікарських засобів, вартість яких підлягає державному відшкодуванню.

Рецепти на лікарські засоби, які підлягають предметно-кількісному обліку, що відпускаються на пільгових умовах чи безоплатно, крім наркотичних (психотропних) лікарських засобів, виписуються у 2 примірниках на бланку ф-1.

У разі виписування безоплатно чи на пільгових умовах наркотичних (психотропних) лікарських засобів поряд з виписуванням Рецепта на бланку ф-3 виписуються додатково Рецепти на бланку ф-1.

Рецепти виписуються на лікарські засоби, зареєстровані в Україні, крім випадків, передбачених чинним законодавством

Рецепти обов'язково виписуються на:

- рецептурні лікарські засоби;
- безрецептурні лікарські засоби, вироби медичного призначення у разі відпуску їх безоплатно чи на пільгових умовах;
- лікарські засоби, які виготовляються в умовах аптеки для конкретного пацієнта.

Торговельна назва зазначається, якщо лікарський засіб не має міжнародної непатентованої назви, належить до лікарських засобів біологічного походження, подібних біологічних лікарських засобів (біосимілярів), відпускається на пільгових умовах чи безоплатно, підлягає предметно-кількісному обліку.

Спосіб застосування ліків пишеться державною мовою або мовою міжнаціонального спілкування відповідно до чинного законодавства із зазначенням дози, частоти, часу та умов прийому. Забороняється обмежуватися загальними вказівками типу «Зовнішне», «Відомо» тощо.

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

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

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

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

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

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

Перелік лікарських засобів, що дозволено відпускати з аптечних підрозділів без рецепта, постійно корегується. На даний час регулюється Наказом МОЗ України № 41 від 19.01.2017 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» та включає 3114 найменування лікарських

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

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

Наркотичні лікарські засоби – речовини природні чи синтетичні, препарати, рослини, включені до Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

Психотропні лікарські засоби – речовини природні чи синтетичні, препарати, природні матеріали, включені до Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

Прекурсори – речовини, які використовуються для виробництва, виготовлення наркотичних засобів, психотропних речовин, включені до Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів.

Отруйні речовини (отруйні лікарські засоби)

1) лікарські засоби, віднесені до отруйних центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я;

2) засоби, призначення, застосування, дозуванні і зберігання яких у зв'язку з високою токсичністю повинно проводитись з особливою обережністю.

До особливо отруйних лікарських засобів відносять миш'яковистий ангідрид, натрію арсенат кристалічний, стрихніну нітрат, ртуті дихлорид (сулема), ртуті ціанід і оксидціанід.

Сильнодіючі лікарські засоби 1) лікарські засоби, віднесені до сильнодіючих центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я; 2) це

засоби, призначення, застосування і зберігання яких повинно проводитись з обережністю.

Рецепти на наркотичні та психотропні ЛЗ в чистому вигляді або у суміші з індіферентними речовинами виписуються згідно до чинного законодавства України на спеціальному рецептурному бланку форми ф-3. Спеціальні рецептурні бланки форми № 3 (ф-3) виготовляються на папері рожевого кольору, розміром 75 x 120 мм, мають наскрізну нумерацію. Контроль за їх обліком та використанням покладається на відповідальну особу, яка призначається наказом керівника закладу охорони здоров'я.

Рецепти на отруйні, сильнодіючі лікарські засоби, а також комбіновані препарати, що містять у своєму складі наркотичні, психотропні лікарські засоби та прекурсори, виписуються на рецептурному бланку форми ф-1.

Рецепт ф-3 додатково підписується керівником закладу охорони здоров'я або його заступником з лікувальної роботи (а в разі їх відсутності підписом завідувача відділення цього закладу, на якого покладена відповідальність за призначення наркотичних (психотропних) лікарських засобів) і завіряється печаткою суб'єкта господарювання, що провадить діяльність, пов'язану з медичною практикою.

Що стосується кількості найменувань, то на рецептурних бланках форми ф-3 виписується завжди тільки одне найменування лікарського засобу. На рецептурних бланках ф-1 виписують не більше одного найменування ЛЗ, що підлягає предметно-кількісному обліку.

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

Обов'язковим етапом експертизи рецептів, що містять наркотичні, психотропні речовини, їх аналоги та прекурсори, отруйні та сильнодіючі речовини, є етап перевірки дозувань.

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

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

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1.

Визначити категорію відпуску перелічених лікарських препаратів:

Назва препарату	форма відпуску	Фармакотерапевтична група	категорія відпуску
Долгіт® Гель	Гель 50 мг/г по 20 г в тубі, по 1 тубі в картонній коробці	Засоби для місцевого застосування при суглобовому та м'язовому болю	
Лідокаїн	спрей 10 % по 38 г у флаконах № 1 + 1 пластмасовий клапан-дозатор у картонній коробці	Препарати для місцевої анестезії.	
Левомак	таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 250 мг № 5	Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони.	
Орліп	капсули тверді по 120 мг № 30	Засоби з периферичним механізмом дії, що застосовуються для лікування ожиріння.	
Квертин	таблетки жувальні по 40 мг № 30 у блістерах в пачці	Ангіопротектори. Інші капіляростабілізуючі засоби.	

Гексавіт	драже № 50	Вітаміни. Полі-вітамінні комплекси без домішок.	
Венофер	розчин для В\В ін'єкцій, 20 мг/мл по 5 мл в ампулі № 5	Антианемічні засоби. Препарати заліза.	
Олікліномель N4-550e	емульсія для інфузій, по 300 мл 10% ліпідної емульсії, 600 мл 5,5% розчину амінокислот з електролітами та 600 мл 20% розчину глюкози з кальцієм у трикамерному пластиковому пакеті об'ємом 1500 мл; по 4 пакети	Розчини для внутрішньовенного введення. Розчини для парентерального харчування. Комбінації.	
Мовипреп®	порошок для орального розчину, по 1 саше А і 1 саше В у пакеті, по 2 пакети в коробці	Осмотичні проносні засоби.	
Периочип	вкладки дентальні, по 2,5 мг № 20 (10x2) в блістерах	Засоби для застосування в стоматології. Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування у стоматології. Хлоргексидин.	

Зразок вирішення завдання 1.

Назва препарату	форма відпуску	Фармакотерапевтична група	категорія відпуску
Долгіт® Гель	Гель 50 мг/г по 20 г в тубі, по 1 тубі в картонній коробці	Засоби для місцевого застосування при суглобовому та м'язовому болю	без рецепта
Лідокаїн	спрей 10 % по 38 г у флаконах № 1 + 1 пластмасовий клапан-дозатор у картонній коробці	Препарати для місцевої анестезії.	за рецептом
Левомак	таблетки, вкриті плівковою оболонкою по 250 мг № 5	Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони.	
Орліп	капсули тверді по 120 мг № 30	Засоби периферичним механізмом дії, що застосовуються для лікування ожиріння.	3
Квертин	таблетки жувальні по 40 мг № 30 у блистерах в пачці	Ангіопротектори. Інші капіляростабілізуючі засоби.	
Гексавіт	драже № 50	Вітаміни. Полівітамінні комплекси без домішок.	
Венофер	розчин для ВВ ін'єкцій, 20 мг/мл по 5 мл в ампулі № 5	Антианемічні засоби. Препарати заліза.	
Олікліномель N4-550e	емульсія для інфузій, по 300 мл	Розчини для внутрішньовенного	

	10% ліпідної емульсії, 600 мл 5,5% розчину амінокислот з електролітами та 600 мл 20% розчину глюкози з кальцієм у трикамерному пластиковому пакеті об'ємом 1500 мл; по 4 пакети	введення. Розчини для парентерального харчування. Комбінації.	
Мовипреп®	порошок для орального розчину, по 1 саше А і 1 саше В у пакеті, по 2 пакети в коробці	Осмотичні проносні засоби.	
Периочип	вкладки дентальні, по 2,5 мг № 20 (10x2) в блистерах	Засоби для застосування в стоматології. Протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування у стоматології. Хлоргексидин.	

Завдання 2.

До аптеки звернувся пацієнт з проханням порадити лікарський засіб для симптоматичного лікування дитини 12 років від болю в горлі

та підвищеної температури. Які дії провізорf згідно протоколів відпуску без рецептурних лікарських засобів?

Завдання 3.

При прийманні товару уповноважена особа аптеки виявила невідповідність зовнішнього вигляду лікарського препарату «Но-шпа». Які повинні бути дії уповноваженої особи у даній ситуації.

Тестовий контроль

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

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

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

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

3. Згідно чинного законодавства України, правом виписувати рецепт на лікарські засоби для застосування людиною наділені лише певні категорії фахівців. Який з фахівців не має права виписувати рецепт на лікарський засіб для застосування людиною?

- A. Лікар-стоматолог
- B. Педіатр
- C. Сімейний лікар
- D. Фельдшер
- E. Ветеринар

4. Лікар виписує лікарські засоби, що містять фенобарбітал. Який з перелічених препаратів потрібно виписати на рецептурному бланку форми Ф-3?

- A. Етилового ефіру α -бромізовалеріанової кислоти – 8,2 мг; фенобарбіталу – 7,5 мг; олії м'ятної – 0,58 мг
- B. Фенобарбіталу - 18,4 мг; етилового ефіру альфа-бромізовалеріанової кислоти - 18,4 мг
- C. Теофіліну безводного 100 мг, ефедрину гідрохлориду 12 мг, фенобарбіталу 10 мг
- D. Парацетамолу 210 мг, пропіфеназону 210 мг, кофеїну 50 мг, фенобарбіталу 20 мг, кодеїну фосфату 10 мг
- E. Фенобарбіталу 50 мг, глюкози безводної 100 мг

5. Речовини, які використовуються для виробництва, виготовлення наркотичних засобів, психотропних речовин, включені до Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів – це:

- A. Наркотичні лікарські засоби
- B. Психотропні лікарські засоби
- C. Прекурсори
- D. Сильнодіючі лікарські засоби
- E. Отруйні лікарські засоби

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

- A. Якісному лікуванні
- B. Профілактиці захворювань

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

7. Яким наказом потрібно керуватися провізору під час відпуску лікарських препаратів за рецептом лікаря:

- A. Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р.
- B. Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.1993 р.
- C. Наказ МОЗ України № 283 від 18.05.2015 р.
- D. Наказ МОЗ України № 275 від 15.05.2006 р.
- E. Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р.

8. В аптеку звернувся пацієнт с проханням порекомендувати препарат від кашлю. Який з перелічених нижче препаратів потрібно порекомендувати провізору згідно з принципами фармацевтичної опіки при симптоматичному лікуванні кашлю:

- A. Бромгексин
- B. Макропен
- C. Декваліній
- D. Сумамед
- E. Біопарокс

9. Яким наказом потрібно керуватися провізору під час відпуску лікарських препаратів без рецепта лікаря:

- A. Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р.
- B. Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.1993 р.
- C. Наказ МОЗ України № 41 від 19.01.2017 р.
- D. Наказ МОЗ України № 275 від 15.05.2006 р.
- E. Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р.

10. В аптеку звернувся пацієнт с проханням порекомендувати препарат від головного болю. Який з перелічених нижче препаратів потрібно порекомендувати провізору згідно з принципами

фармацевтичної опіки при симптоматичному лікуванні головного болю:

- A. Найзилат
- B. Диклак
- C. Ібупрофен
- D. Катафаст
- E. Гомеовокс

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи:

1. Закону України про «Лікарські засоби» від 04.04.1996 р. [Електронний ресурс] : – Режим доступу: <http://pda.apteka.ua/article/63850>
2. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) [Електронний ресурс] : Міжнародний документ від 01.01.2011. – Режим доступу: http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897_009
3. Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.2006 р. – Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z0642-06>
4. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 41 від 19.01.2017. – Режим доступу: zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0194-17
5. 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 [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. – Режим доступу:

<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

6. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу:

<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

7. Про затвердження протоколів провізора (фармацевта) [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 284 від 16.05.2011 р. – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110516_284.html

8. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.1993 р. – Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/91510>

9. Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів [Електронний ресурс] : Постанова Кабінету Міністрів України № 770 від 06.05.2000 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/770-2000-%D0%BF>.

Основна:

1. Фармацевтична опіка: навч. посіб. для студ. фарм. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. закл. IV рівня акредитації спец. "Клін. фармація" та інтернів-клінічних провізорів / О. С. Хухліна [та ін.] ; рец. В. Й. Мамчур [та ін.] ; МОЗ України. - 2-ге вид., допов. та випр. - Вінниця : Нова книга, 2014. - 520 с.

Тема 5-6. Взаємодії лікарських речовин при виготовленні (виробництві), зберіганні та застосуванні. Можливі несумісності.

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

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

Питання для контролю знань

1. Характеристика взаємодій лікарських речовин, їх класифікація
2. Характеристика та методи усунення фармацевтичних несумісностей.
 - a. Визначення поняття «несумісність».
 - b. Фізичні несумісності в лікарських формах.
 - c. Хімічна несумісність в лікарських формах.
 - d. Фармакологічна несумісність в лікарських формах.
3. Небезпечні взаємодії ліків при комбінованій терапії

Інформаційний матеріал

Характеристика взаємодій лікарських речовин, їх класифікація

У загальному випадку, **взаємодія лікарських речовин** - це зміни у силі, тривалості або характері дії АФІ при застосуванні його одночасно (у комбінації) з іншою лікарською речовиною.

Залежно від типу взаємодії між складовими лікарського засобу або окремими лікарськими засобами, що застосовуються у складі комбінованої терапії, можливі:

- зміна терапевтичних показників, у тому числі утворення неактивних або токсичних продуктів, спотворення ефекту, непередбачувані зміни часу настання ефекту, терміну та сили дії;
- зміна фізичних та хімічних властивостей.

На рис. 3 наведені основні типи взаємодій лікарських засобів. Як видно зі схеми, взаємодія може відбуватися на будь-якому етапі життєвого циклу лікарського засобу.

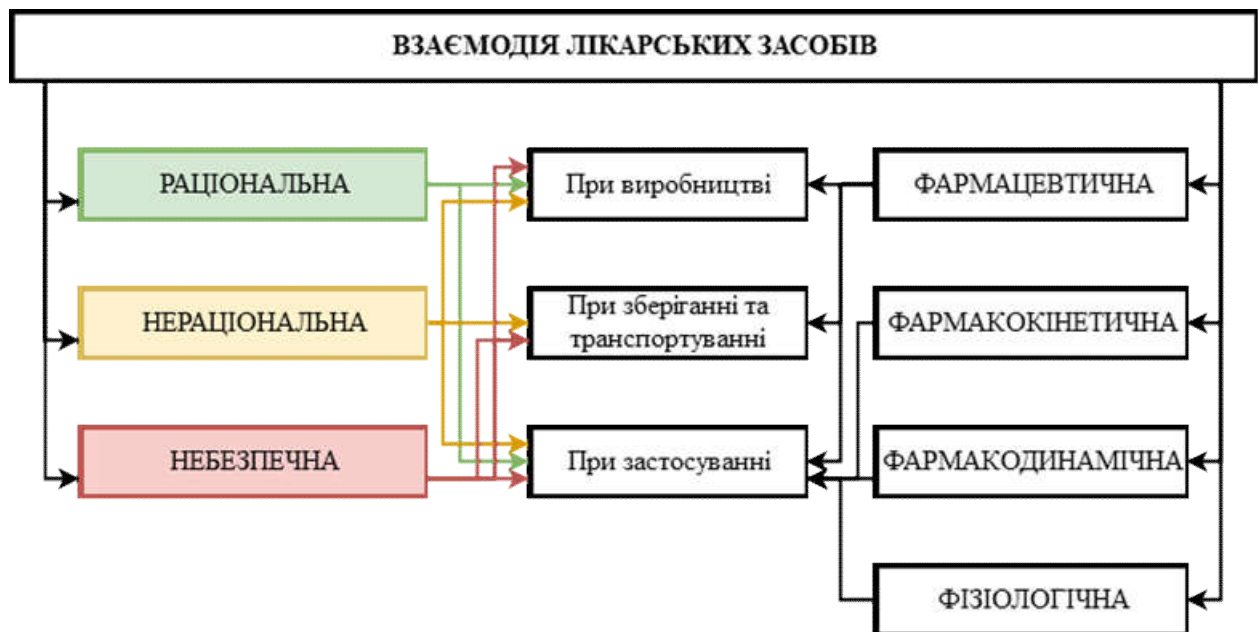


Рис. 3. Взаємодія лікарських засобів

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

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

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

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

Також усі лікарські засоби, що взаємодіють, можна розділити на лікарські засоби, що взаємодіють за типом **синергізму** та за типом **антагонізму**.

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

Антагоністична дія у виготовленні лікарських засобів на наш час практично не використовується і може бути доцільною переважно як засіб зменшення побічних ефектів (антагоністична взаємодія буде відбуватися відносно побічної дії, а не відносно основної).

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

Виділяють такі види синергізму, як:

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

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

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

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

Як вже було сказано, існують раціональні, нераціональні та небезпечні види взаємодії лікарських засобів.

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

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

(Потенційно) небезпечна взаємодія – взаємодія лікарських засобів, яка призводить до зниження безпечності фармакотерапії.

Широко розповсюдженим випадком нераціональної та потенційно небезпечної взаємодії є взаємодія лікарських засобів «у одному шприці» та у місці введення. Зазвичай це саме фармацевтична взаємодія, зумовлена фізико-хімічними властивостями лікарських засобів. Так, при застосуванні сорбентів лікарські засоби, які застосовуються разом з ними, також частково чи повністю абсорбуються, що знижує терапевтичний ефект.

За клінічною значимістю виділяють такі типи взаємодій:

Клас А – взаємодія не є клінічно значимою;

Клас В – клінічно значима взаємодія не описана;

Клас С – змінюється терапевтичний ефект, необхідне корегування дози;

Клас Д – зміна терапевтичного ефекту або розвиток тяжких наслідків, комбінацію застосовувати не можна.

Характеристика та методи усунення фармацевтичних несумісностей.

Визначення поняття «несумісність».

Несумісність є окремим випадком нераціональної (небезпечної) взаємодії, під час якої відбуваються істотні зміни фізико-хімічних

властивостей, якісного та кількісного складу, а також терапевтичного ефекту лікарських засобів або одного з них. Зміни можуть відбуватися під час виготовлення, зберігання та застосування ЛП.

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

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

Фармацевтичні несумісності - такі поєднання інгредієнтів, при яких внаслідок взаємодії змінюється фізичний стан, хімічні та фармакологічні властивості, що призводить до зниження або втрати терапевтичного ефекту, посилення токсичної дії, що не передбачено лікарем.

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

Розрізняють три типи несумісностей:

1. фізичні (фізико-хімічні);
2. хімічні;
3. фармакологічні.

Фізичні несумісності в лікарських формах.

Фізичні несумісності – це несумісності, за яких відбуваються зміни фізичного стану лікарських речовин у препараті.

Розрізняють такі причини їх виникнення:

- нерозчинність або погіршення умов розчинності лікарської речовини;
- незмішуваність інгредієнтів;
- відволожування й розплавлення суміші твердих речовин;
- коагуляція колоїдних систем і розчинів ВМС;
- розшарування емульсій;
- адсорбція діючих речовин.

На виникнення несумісностей впливають й інші чинники, наприклад, світло, температура, леткість інгредієнтів. Відволожування порошоків залежить від вологості лікарських речовин і відносної вологості приміщення, температури повітря, характеру і тривалості перемішування, ступеня дисперсності, типу пакування. Разом з фізичними явищами можуть відбуватися й хімічні реакції (фізико-хімічні несумісності). На швидкість виникнення евтектики впливає природа речовин, площа поверхні зіткнення між частинками речовин, температура навколишнього середовища, механічна взаємодія та інше.

Нерозчинність інгредієнтів спостерігається в тому випадку, якщо прописана нерозчинна лікарська речовина, у якій перевищена межа розчинності чи ж неправильно підібраний розчинник.

Незмішуваність інгредієнтів. Є цілий ряд речовин, які не можна сполучити один з одним, тому що вони не утворюють гомогенної системи. У практичній роботі необхідно пам'ятати, що касторова олія не змішується з вазеліном, парафіном і ін. нафтопродуктами, етиловим спиртом концентрації менше 90°.

Відволоження й розплавлення суміші твердих речовин часто спостерігається при прописуванні порошоків. Причинами можуть бути:

гігроскопічність порошкової суміші сухих лікарських речовин більша, ніж її окремих компонентів; відволоження спостерігається у випадку утворення подвійних солей з меншим вмістом кристалізаційної води; виділення води у результаті реакції нейтралізації чи утворення гігроскопічних продуктів (фізико-хімічна несумісність).

Евтектичний сплав - це суміш сполук з постійною температурою правління, більш низькою, ніж кожної речовини окремо. У результаті взаємодії між речовинами утворюються густі малорухомі рідини, що важко кристалізуються і схильні до значного переохолодження. Легко утворюють евтектичні суміші при кімнатній температурі антипірин, бромкамфора, камфора, ментол, резорцин, тимол, хлоралгідрат, фенілсалицилат, фенол, ін.

До фізико-хімічних несумісностей відноситься також коагуляція колоїдних розчинів і ВМС. Процес коагуляції колоїдних часток у розчинах можуть відбуватися під впливом різних факторів. Найчастіше зустрічаються випадки висолювання колоїдних часток, що відбуваються під впливом електролітів, кислот, основ і спирту. Ці процеси залежать від природи речовини і концентрації колоїдного розчину.

Розшарування емульсій відбуваються під впливом електролітів, температурних умов, концентрованих сиропів і інших речовин.

Явище адсорбції діючих речовин спостерігається при сполученні солей алкалоїдів і рослинних порошоків. Рослинні порошки з лікарськими речовинами утворюють важкорозчинні сполуки, в результаті чого також втрачаються лікувальні властивості препаратів. Це небажане явище легко усунути, якщо замінити рослинні порошки сумішшю цукру, глюкози і крохмалю. Також адсорбція може бути при виділенні в мікстурах неотруйних осадів, що на своїй поверхні можуть адсорбувати вхідні до складу мікстури цінні лікарські речовини. Це

особливо небезпечно, коли до складу лікарського препарату входять отруйні чи сильнодіючі речовини.

Хімічна несумісність в лікарських формах.

Хімічними несумісностями називаються поєднання ЛП, які супроводжуються непередбаченими хімічними реакціями між інгредієнтами і призводять до зниження фармакологічного ефекту, утворення неактивних сполук або збільшення чи появи побічної дії.

Класифікація хімічних несумісностей:

а) за візуальними ознаками хімічних реакцій, що протікають:

- утворення осадів;
- зміна кольору;
- зміна запаху лікарського препарату і виділення газів;
- зміни, що протікають без видимих зовнішніх проявів.

б) за типом хімічної реакції:

- окислювально-відновні.
- обміну;
- гідролізу;
- витиснення;
- нейтралізації.

Утворення осадів. Дана група несумісностей є найчастішою і виявляється в рідких лікарських формах. Причини утворення осадів:

- осадження алкалоїдів, азотистих основ, серцевих глікозидів, дубильних речовин, похідних барбітурової кислоти, сульфаніламідних препаратів, сполук важких металів, антибіотиків;

- витиснення слабких кислот із солей сильнішими основами, реакції окислення-відновлення, нейтралізації, обміну.

Несумісність лікарських речовин у ряді випадків є відносною, тому що небажана взаємодія між ними може протікати тільки за певних умов. Використовуючи раціональні технологічні прийоми, можна попередити несумісність.

Фармакологічна несумісність в лікарських формах

Фармакологічні несумісності - поєднання лікарських речовин, що призводить до зменшення або повної втрати фармакологічної дії, до прояву або посилення побічного ефекту.

Фармакологічна дія проявляється у вигляді синергізму та антагонізму.

Частіше спостерігаються явища антагонізму. Прикладом терапевтичної раціональної комбінації ЛР, які діють антагоністично на організм, є мікстура Павлова. До її складу входять кофеїн-бензоат натрію, який збуджує кору головного мозку, і натрію бромід, що пригнічує ЦНС.

Види антагонізму: прямий, непрямий, односторонній, двосторонній, конкурентний, частковий.

Прямий антагонізм – односистемний, бо при цьому протилежна дія ЛР реалізується в межах однієї і тієї ж системи. Наприклад, застосування атропіну сульфату при отруєнні мухоморами – грибна отрута мускарин збуджує М-холінорецептори, атропін діє навпаки, блокуючи їх.

Непрямий антагонізм – ЛР діють на різні фармакорекцептори і діють при цьому цілеспрямовано. Наприклад, поєднання кураре зі стрихніном для купірування судом при гострому отруєнні стрихніном. Судомна реакція, викликана збудженням однієї системи знімається за рахунок пригнічення іншої.

Прямий одно- і двосторонній антагонізм відбиває результат протилежних впливів різних речовин на одні й ті ж рецептори. **Односторонній** – застосування однієї ЛР виключає можливість наступної дії іншої. **Двосторонній** – ефект послаблюється незалежно від черговості приймання ЛР. Особливо яскраво це виражено на прикладі речовин, які збуджують і пригнічують ЦНС, наприклад, при

отруєнні снодійними застосовують для лікування кофеїн, коразол, фенамін.

Конкурентний антагонізм демонструє різний ступінь спорідненості різних речовин з одними й тими ж рецепторами. Проявляється в тому випадку, якщо в організмі одночасно знаходяться дві сполуки, близькі за хімічною природою і просторовою структурою, внаслідок чого обидві речовини можуть зв'язуватися з одним і тим самим рецептором клітини. У такій конкурентній боротьбі перемагає речовина, яка або має велику хімічну спорідненість з рецепторами, або знаходиться в організмі в великій концентрації.

Частковий антагонізм – коли одна з речовин знімає не всі, а тільки окремі ефекти. Це позитивний момент медичної практики для зниження побічних ефектів деяких ЛП.

Причини фармакологічних несумісностей залежить не тільки від неправильного поєднання ЛЗ, які входять до складу ЛП, а також залежать від хімічного середовища ШКТ, куди потрапляє ЛП.

Крім справжніх несумісностей, розрізняють «уявні» несумісності, в яких зміни фізичного стану лікарських речовин, хімічні реакції між ними, антагоністична дія препаратів передбачаються лікарем як лікувальний чинник. Розрізняють фізичні, хімічні та фармакологічні «уявні» несумісності. Прикладами є застосування евтектики в краплях, фармакологічна дія металевої ртуті в мазі Дар'є та ін.

Небезпечні взаємодії ліків при комбінованій терапії

Сучасна фармакотерапія за своїм складом та призначенням є багатокomпонентною. Дуже часто має місце одночасне або послідовне застосування двох або більше лікарських засобів. Нераціональні застосування лікарських засобів, клінічно значимі лікарські взаємодії при комбінованій фармакотерапії мають суттєві медичні та економічні наслідки. Проблема раціональної та безпечної фармакотерапії є

однією з найбільш актуальних практичних проблем медицини та фармації.

Виділяють дві групи небажаних лікарських реакцій – *передбачувані* (такі, які можна попередити) та *непередбачувані* (часто це «побічні реакції»). Небажані реакції першої групи часто є наслідком помилкових призначень.

Факторами ризику виникнення небажаної лікарської реакції, у тому числі у наслідок взаємодії ЛЗ, є:

- поліпрагмазія;
- похилий вік;
- жіноча стать;
- генетичні особливості пацієнтів;
- супутні захворювання;
- використання ЛЗ з вузьким терапевтичним діапазоном.

Взаємодія призначених лікарських препаратів є основною ятрогенною подією під час проведення терапії. Вона призводить до виникнення небажаних реакцій та ускладнень фармакотерапії, є однією з причин госпіталізації, інвалідизації та навіть летальних випадків.

Найчастіше лікарські засоби взаємодіють у таких групах пацієнтів, як немовлята (особливо недоношені новонароджені) та пацієнти літнього та старечого віку. Високу частоту взаємодій у цих групах можна пояснити віковими особливостями фармакокінетичних та фармакодинамічних процесів, а також більшою необхідністю проведення комбінованої терапії або терапії декількох захворювань.

Як відомо, одночасне призначення двох лікарських препаратів призводить до розвитку небажаних реакцій у 6% пацієнтів, призначення п'яти препаратів значно підвищує частоту небажаних взаємодій – до 50%, десяти – до 100%. Проте у окремих випадках можуть призначатись 8 і навіть 12 препаратів. Досі зустрічаються випадки

призначення «один симптом – один препарат». До 23% комбінації ЛЗ, що призначаються, є потенційно небезпечними і не завжди ризик застосування таких комбінацій є виправданим.

Основну роль у виникненні негативних наслідків під час терапії декількома лікарськими засобами грає взаємодія лікарських засобів поза організмом пацієнта («у одному шприці» або у екстемпоральній лікарській формі) та у організмі пацієнта (взаємодія в місці введення, фармакокінетична, фармакодинамічна взаємодія).

У лікарській практиці часто зустрічається введення ліків у одному шприці або одній інфузійній системі. При цьому безпосередньо у розчині, а також у плазмі крові і міжтканинній рідині можуть відбуватися фізико-хімічні взаємодії (гідроліз, окисно-відновні процеси, нейтралізація, полімеризація, конденсація, сполучення, обмін, коагуляція та ін.) між компонентами складної системи, що утворилась, зі змінами активності препаратів або утворення токсичних сполук. Фізико-хімічна сумісність складної інфузійної суміші залежить від кількісного співвідношення інгредієнтів, рН середовища, тривалості введення розчину та ін.

«В одному шприці» не можна комбінувати:

- кров і плазму крові з гіпертонічними розчинами солей і концентрованих розчинів глюкози, маніту, сорбіту, кальцію хлориду, кальцію глюконату, натрію тіосульфату, натрію гідрокарбонату, натрію хлориду, гексаметилентетраміну, магнію сульфату й інших речовин, що мають дегідратуючі властивості;
- кровозамінники, що є розчинами ВМС, з концентрованими електролітами та спиртами;
- плазму крові, розчини альбуміну, білкові гідролізати, розчини амінокислот, сироватки, жирові емульсії з антибіотиками, вітамінами, концентрованими сольовими розчинами;

- окиснювачі з розчинами ВМС, кров'ю, плазмою крові, препаратами, що містять елементи крові;
- речовини з підвищеною реакційною здатністю (похідні фенотіазіну, вітаміни групи В, вікасол, кислота аскорбінова, амфотерицин В, лазикс, етамзилат, ампіциліну натрієва сіль, адреноміметики, гепарин, еуфілін та ін.) з іншими речовинами;
- лікарські речовини, відомості про сумісність яких відсутні.

На фармацевтичному ринку широко розповсюджені ліофілізовані форми препаратів, особливо антибіотики та концентровані розчини. Перед введенням їх слід розчинити або змішувати з певною кількістю відповідного розчинника. Щоб уникнути несумісності, важливим є вірний підбір розчинника.

Найбільш використовуваними розчинниками є:

- вода для ін'єкцій – для чутливих до рН середовища та лікарських засобах, що вводяться у невеликих кількостях (великі кількості водних розчинів можуть викликати гемоліз);
- ізотонічний розчин натрію хлориду;
- ізотонічний розчин глюкози.

Для зменшення больових відчуттів при введенні деяких ліків використовують у якості розчинника 0,5-1 % розчини новокаїну, стабілізований хлористоводневою кислотою (рН = 3,8-4,5). Деякі лікарські засоби рекомендується вводити із кров'ю пацієнта («Ессенціале»). При змішуванні препарату «Ессенціале» з розчинами глюкози або натрію хлориду 0,9% утворюються опалесцентні суміші, які вводити пацієнту не можна.

Крім фізико-хімічних взаємодій, можливі фармакодинамічні й фармакокінетичні взаємодії.

Серед фармакокінетичних взаємодій найбільше значення мають метаболічні, що виникають у результаті конкуренції двох субстратів за один фермент або у результаті того, що один з препаратів посилює

(індуктор) або пригнічує (інгібітор) активність ензиму, субстратом якого є інший препарат, що призводить до прискорення або сповільнення метаболізму останнього та зниженню або підвищенню його системної дії. Наприклад, комбінуючи тіриодазин та трициклічні антидепресанти (інгібують активність ізоформи цитохрому CYP2D6) можна очікувати суттєвого збільшення концентрації обох засобів з взаємним збільшенням вірогідності виникнення побічних та токсичних ефектів.

Відомим є взаємодія антибіотиків групи макролідів з лікарськими засобами інших груп, що є субстратами для ізоформи цитохрому CYP3A4. Так, еритроміцин продовжує ефекти опіоїдного анальгетика алфентанілу, сприяє зростанню седативної дії, виникненню атаксії при сумісному застосуванні з анксиолітиками бензодіазепінового ряду, збільшенню максимальної концентрації антагоністів кальцієвих каналів, що може обумовити гіпертензію та аритмію. Макроліди підвищують концентрацію у крові та знижують кліренс теофіліну, що збільшує вірогідність токсичних ефектів.

Особливо уважно слід ставитися до попередження взаємодії при призначенні лікарських засобів з незначною терапевтичною широтою (як теофілін), тому що навіть незначне підвищення концентрації внаслідок фармакокінетичної взаємодії може викликати токсичні ефекти.

За можливості необхідно уникати ситуацій, коли виникає комбінація лікарських засобів, що взаємодіють на фармакокінетичному і фармакодинамічному рівні, потенціюючи небажані ефекти один одного. Так, при одночасному призначенні оланзапіну та сульпіриду, хоча не спостерігається конкуренції цих препаратів за ферментативні системи (фармакокінетичний рівень), суттєво зростає ризик цукрового діабету.

Слід пам'ятати, що процес взаємодії може бути не миттєвим. Наприклад, при приєднанні до антипсихотичної терапії індукторів ферментів, через певний час виникає необхідність збільшити дозу препарату. При припиненні терапії індуктором ферменту також необхідна оперативна корекція дозування з метою запобігання виникненню токсичних ефектів.

Лікарські рослинні препарати, біологічні домішки та трав'яні чаї є предметом без рецептурного відпуску, тому потребують уваги спеціалістів, особливо під час комбінованої терапії. За даними досліджень біля 20-30% населення одночасно приймають фітопрепарат та лікарський засіб. При цьому лише 25% з них повідомляє про це лікарю. Біологічні добавки та рослинні чаї часто застосовуються безконтрольно. Велика кількість біологічно активних речовин рослинного походження має вплив на метаболізм ізоферментів цитохрому P450 та на транспортери ліків, виступаючи у ролі їх індукторів та інгібіторів. При застосуванні певних фітопрепаратів та лікарських засобів, що метаболізуються CYP P450, може спостерігатися як зниження терапевтичного ефекту, так і передозування або виникнення токсичних ефектів. Практично невивченим є процес індукції ксенобіотиками ізоформ цитохрому P450 у позапечінкових клітинах. Зауважимо, що при відсутності контролю застосування вказаних засобів з боку лікаря, ефект такої взаємодії може бути помилково прийнятий за симптом хвороби.

Слід розрізняти терміни «комбінована терапія» та «поліпрагмазія (поліфармація)».

Комбінована терапія – це застосування декількох лікарських засобів (два, три або більше) при лікуванні певного захворювання. Іноді до цього поняття включають також застосування декількох методів терапії, у тому числі не медикаментозні та фізіотерапевтичні.

Під час призначення комбінованої терапії лікар повинний керуватися принципом поєднання високої ефективності та безпечності фармакотерапії, можливості впливу на основні ланки патогенезу, а також прогнозуванням взаємодії та метаболізму лікарських засобів.

Під час призначення комбінованої терапії слід дотримуватися таких принципів, як:

1. Простота призначення та зручність для лікаря та пацієнта
2. Простота процесу зміни дозування
3. Підвищення у пацієнта схильності до лікування
4. Потенціювання ефектів
5. Зменшення побічних ефектів

Для перевірених комбінацій лікарських засобів можуть випускатися готові лікарські форми, що містять схеми комбінованої терапії або можуть випускатися готові лікарські форми, що вже містять у одній (у разі можливості) лікарській формі усі потрібні компоненти.

Створення комбінованих препаратів є одним зі шляхів оптимізації сучасної фармакотерапії. Створення раціональних лікарських комбінацій ґрунтується на спільності фармакологічних ефектів їхніх компонентів щодо патологічного процесу і на фармакокінетичній сумісності.

Поліпрагмазія (поліфармація) – одночасне та необґрунтоване призначення великої кількості лікарських засобів.

Іноді поняття «**поліфармація**» відділяють від терміну «поліпрагмазія», визначаючи як одночасне застосування лікарських засобів для терапії захворювання.

Частіше за все від неї страждають люди літнього віку, які потребують призначення терапії з приводу декількох захворювань (основного та супутнього, декількох хронічних захворювань та ін.). За даними статистики, у пацієнтів літнього та старечого віку виявляють у

середньому близько 8 значимих хронічних захворювань одночасно, що призводить до «неминучої» поліпрагмазії з непрогнозованою взаємодією лікарських препаратів.

Проблема одночасного застосування двох та більшої кількості лікарських засобів обтяжується тим, що велика кількість лікарських засобів є широко доступними і часто застосовуються пацієнтами без консультації з лікарем.

Дуже широко зустрічається призначення декількох препаратів у випадках, коли необхідним є лікування больового синдрому, особливо болю у спині або голові. При цьому можливі такі нераціональні комбінації, як:

- комбінація двох нестероїдних протизапальних препаратів – підвищує ризик ускладнень з боку ШКТ;
- заміна неефективного НПЗП на інший;
- комбінації НПЗП з глюкокортикостероїдами (підвищується ризик ускладнень з боку ШКТ);
- застосування препаратів з недоведеною ефективністю.

Гостро стоїть питання поліпрагмазії у дитячому віці. За деякими даними дітям з діагнозом ГРВІ призначають до п'яти лікарських засобів одночасно. Неадекватне використання медикаментів, особливо антибіотиків, призводить до множинних побічних ефектів. Призначення антибактеріальної терапії практично завжди супроводжується призначенням пробіотиків для попередження порушення нормальної мікрофлори. Але результати сучасних досліджень використання пробіотиків є суперечливими, у деяких випадках (застосування еритроміцину та клавуланату) призначення не є необхідним. У той же час лікарські засоби, що містять живі мікроорганізми, мають суттєвий біологічний потенціал для розвитку інфекційного процесу або синтезу токсинів, також існує можливість передачі генів антибіотикорезистентності від «корисних»

мікроорганізмів лікарського засобу до патогенних штамів. Призначення пробіотиків знаходиться на тонкій межі між комбінованою терапією та поліпрагмазією. Тому кожний випадок застосування декількох лікарських засобів потребує уваги для зниження можливості виникнення небажаних явищ.

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1.

Візьми: Натрію бензоату 2,5

Кальцію хлориду 3,5

Води очищеної 100 мл

Змішай. Дай.

Познач. По 1 столовій ложці 3 рази на день.

Фармацевт в аптеці приготував лікарську форму наступним чином: у підставку відмірив води очищеної 93 мл, додав 7 мл концентрованого розчину кальцію хлориду, а потім розчинив 2,5 г натрію бензоат. Утворилась каламуть з наступним виділенням осаду за рахунок утворення важкорозчинної сполуки кальцію бензоату. Як технологічно правильно приготувати лікарську форму? Виписати рецепт та паспорт письмового контролю.

Зразок вирішення завдання 1.

Rp.: Natrii benzoatis 2,5

Calcii chloridi 3,5

Aquae purificatae 100 ml

Misce. Da.

Signa. По 1 столовій ложці 3 рази на день.

Якщо розчиняти інгредієнти кожний окремо в половинній кількості води, а потім розчини злити, то мікстура залишиться прозорою. Для приготування пропису готують два розчини.

У підставку відважують 2,5 г натрію бензоату та відмірюють до нього 50 мл води очищеної, збовтують до розчинення та проціджують у склянку для відпуску. Кальцію хлорид в аптеці є у вигляді 50% розчину (1:2), тому відмірюють 7 мл 50% розчину кальцію хлориду у підставку та додають 45 мл води очищеної, перемішують та проціджують у склянку для відпуску. Оформлюють до відпуску етикетками «Внутрішнє», «Зберігати у прохолодному, темному місці», «Берегти від дітей».

ПШК

Дата № рецепта

Взято: Natrii benzoatis 2,5

Aquae purificatae 50 ml

Sol. Calcii chloridi 50% (1:2) – 7 ml

Aquae purificatae 45 ml

V = 100 ml

Приготував:

Перевірив:

Завдання 2.

До аптеки надійшов рецепт:

Rp.: Dimedroli

Paraverini hydrochloridi ana 0,03

Natrii nitritis 0,02

Acidi ascorbinici 0,3

Misce, fiat pulvis.

Da tales doses numero 10.

Signa. По 1 порошку 3 рази на день.

При приготуванні порошків фармацевт помітив, що відбувається зволоження порошків з поступовою зміною кольору. Якого типу несумісність характерна для даного пропису? За рахунок чого

відбувається зміна кольору порошку? Яким чином можливо попередити дану несумісність.

Завдання 3.

До аптеки надійшов рецепт з наступною рецептурною прописю:

Rp.: Benzylpenicillini-natrii 100 000 ED

Sol. Acidi ascorbinici 5% 10 ml

Misce. Da. Signa. По 2 краплі 3 рази на день у ліве око.

Опишіть дії провізора при прийомі рецепта.

Тестовий контроль

1. Взаємодія ЛЗ, при якій фармакологічний ефект комбінації лікарських засобів більший за ефект кожного ЛЗ, але менший за математичну суму ефектів лікарських засобів, що входять до комбінації – це:

- A. Адитивна дія
- B. Сенсibilізація
- C. Синергізм
- D. Антагонізм
- E. Сумація ефектів

2. Який з видів взаємодії лікарських засобів лежить в основі комбінованої терапії?

- A. Нераціональна взаємодія
- B. Раціональна взаємодія
- C. Сумація ефектів
- D. Потенціювання
- E. Взаємодія «в одному шприці»

3. Поєднання інгредієнтів, при яких внаслідок взаємодії змінюється фізичний стан, хімічні та фармакологічні властивості, що призводить

до зниження або втрати терапевтичного ефекту, посилення токсичної дії – це:

- A. Фармацевтична несумісність
- B. Фармакологічна несумісність
- C. Фармакокінетична несумісність
- D. Фармакодинамічна несумісність
- E. Утруднений випадок виготовлення

4. При приготуванні пілюль зі срібла нітратом забороняється використовувати рослинні екстракти. Через яку причину введено таке обмеження?

- A. Окисно-відновна реакція між компонентами
- B. Реакція гідролізу при змішуванні компонентів
- C. Відволоження суміші
- D. Утворення евтектичної суміші
- E. Випадіння осаду

5. Який вид взаємодії широко використовується у медичній практиці для зниження побічних ефектів лікарських препаратів?

- A. Синергізм
- B. Потенціювання
- C. Частковий антагонізм
- D. Сенсibiliзація
- E. Адитивна дія

6. Застосування декількох лікарських засобів (два, три або більше) при лікуванні певного захворювання – це:

- A. Поліпрагмазія
- B. Поліфармація
- C. Антагонізм
- D. Комбінована терапія
- E. Самолікування

7. Відомо, що при одночасному застосуванні лікарських засобів, діючими речовинами яких є амантадин та леводопа, спостерігається взаємне підсилення терапевтичної дії. Взаємодія якого характеру відбувається?

- A. Фізико-хімічна
- B. Синергізм
- C. Поліфармація
- D. Антагонізм
- E. Хімічна

8. Розчин амброксолу для ін'єкцій не слід змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами, якщо це призводить до утворення сумішей з $pH > 6,3$, через випадіння основи амброксолу. Взаємодія якого характеру відбувається?

- A. Синергізм
- B. Антагонізм
- C. Фармакодинамічна
- D. Фармакологічна
- E. Хімічна

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

- A. Перевищення меж розчинності лікарських речовин, реакція нейтралізації, коагуляції колоїдних розчинів
- B. Окислювально-відновні реакції
- C. Реакції полімеризації
- D. Реакції коалесценції
- E. Реакції гідролізу

10. Під впливом яких факторів відбувається розшарування емульсій:

- A. Вплив світла
- B. Температурні умови
- C. Вплив каталізаторів

- D. Вологість сировини
- E. Характер пакування

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи:

1. 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 [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. – Режим доступу : <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>
2. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

Основна:

1. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск дев'ятий / ДП «Державний експертний центр МОЗ України». – Київ, 2017. – 1889 с.
2. Лікарська взаємодія та безпека ліків : посібник / за заг. ред. Л. Л. Давтян, Г. В. Загорія, Ю. В. Вороненка та ін.- Київ : ЧП «Блудчий М. І.», 2011.-744 с.
3. Несумісності та нераціональні сполучення лікарських засобів для парентерального застосування : довідник – учбовий посібник / за ред. Л. Л. Давтян, Р. С. Коритнюк, Г. М. Войтенко та ін. – Київ : «НВП Інтерсервіс», 2012. – 76 с.
4. Фармацевтическая технология экстенпоральных лекарственных средств : учеб. для фармац. вузов и фак. / В.А. Головкин, В.В.

Гладышев, Л. Л. Давтян и др.; под ред. В. В. Гладышева. – Тернополь: Изд-во ТГМУ им. И.Я. Горбачевского, 2012.- 312 с.

Додаткова:

1. Бронхообструктивный синдром у детей первого года жизни и полипрагмазия [Электронный ресурс] / Е. И. Юлиш, Ю. А. Сорока, С. И. Вакуленко // Здоровье ребенка. – 2010. - № 2 (23). – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12695>
2. Дворецкий Л. Ятрогенные события у пожилых больных / Л. Дворецкий // Врач. – 2012. - № 5. – С. 14-17.
3. Клиническое значение фармакокинетического взаимодействия лекарственных средств и фитопрепаратов / Д. А. Сычев, В. Г. Кукес, Е. В. Ших [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. –№ 2. – С.75-79.
4. Коваленко В. М. Изоформы цитохрому Р-450 в механізмах токсичної дії лікарських засобів / В. М. Коваленко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. - № 5 (24). – С. 159-160
5. Овчаренко Л. С. Дополнительное медикаментозное сопровождение антибактериальной терапии: необходимость или полипрагмазия? Часть 1 / Л. С. Овчаренко, А. А. Вертегел // Новости медицины и фармации в Украине. – 2013. - № 15 (466). – С. 6-8.
6. Сирова Г. О. Фармакокінетична сумісність монопрепаратів як один із принципів створення нових комбінованих засобів / Г. О. Сирова, Л. Т. Киричок // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. - № 5 (24). – С. 291-292
7. Частота потенціально значимих межлекарственных взаимодействий у пожилых пациентов, находящихся на стационарном лечении в терапевтическом отделении / К. С. Данилина, О. В. Головина, Д. А. Сычев // Клиническая геронтология. – 2014. - № 1-2. – С. 14-17.

8. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии / М. В. Журавлева, В. Г. Кукес., А. Б. Прокофьев и др. // Ведомости НЦЭСМП. – 2015. - № 2. – С. 20-24.

ВІДПОВІДІ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

Тема 1.

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

Тема 2.

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

Тема 3-4.

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

Тема 5-6.

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

