

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

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

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для самостійної роботи провізорів
на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації
за спеціальністю «Загальна фармація»

І частина

Запоріжжя
2022

**УДК 615.014(075.8)
С51**

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

Автори:

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

Рецензенти:

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

Ткаченко Наталя Олександрівна – доктор фармацевтичних наук, доцент, завідувач кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медичного університету.

Смойловська Г. П.

С 51 Фармацевтична технологія: навчальний посібник для самостійної роботи провізорів на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації за спеціальністю «Загальна фармація». Ч. I / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2022. – 110 с.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія для самостійної роботи провізорів зі спеціальності «Загальна фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки провізорів на передатестаційних циклах зі спеціальності «Загальна фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». Посібник включає інформацію щодо стану та особливостей вітчизняного фармацевтичного ринку, міжнародних та національних вимог і нормативних актів, що регламентують фармацевтичне виробництво, матеріали щодо застосування нових технології у фармації, препаратів нового покоління, біофармацевтичних аспектів фармацевтичної технології та раціонального застосування лікарських засобів.

УДК 615.014(075.8)

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

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	4
Перелік скорочень	6
Тема самостійної роботи 1. Аналіз ринку ліків України.	8
Тема самостійної роботи 2. Міжнародні та національні вимоги до виробництва ліків	16
Тема самостійної роботи 3. Законодавчі акти, що регламентують виробництво лікарських засобів в Україні.	24
Тема самостійної роботи 4. Нові технології у фармацевтичному виробництві та лікарські засоби нового покоління	33
Тема самостійної роботи 5. Лікарські препарати нового покоління. Нанотехнології у фармації.....	45
Тема самостійної роботи 6. Біофармацевтична концепція виробництва лікарських засобів та їх біодоступність	55
Тема самостійної роботи 7. Належна практика зберігання лікарських засобів від виробництва до застосування.....	69
Тема самостійної роботи 8. Раціональне застосування лікарських препаратів у похилому віці.	85
Тема самостійної роботи 9. Біофармацевтичні аспекти виготовлення лікарських засобів із твердим дисперсним середовищем: оромукозні лікарські засоби.	95
Тема самостійної роботи 10. Лікарські засоби, що знаходяться під тиском. ...	104

ПЕРЕДМОВА

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

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

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 64 години, з них аудиторних – 24 год., самостійна робота – 40 год.

Тематичний план самостійної роботи з дисципліни «Фармацевтична технологія» включає наступні теми:

1. Аналіз ринку лікарських засобів України.
2. Міжнародні та національні вимоги до виробництва ліків
3. Законодавчі акти, що регламентують виробництво лікарських засобів в Україні
4. Нові технології у фармацевтичному виробництві та лікарські засоби нового покоління.
5. Лікарські засоби нового покоління. Нанотехнології у фармації.

6. Біофармацевтична концепція виробництва лікарських засобів та їх біодоступність
7. Належна практика зберігання лікарських засобів від виробництва до застосування
8. Раціональне застосування лікарських засобів у похилому віці
9. Біофармацевтичні аспекти виготовленні лікарських засобів із твердим дисперсним середовищем: оромукозні лікарські засоби
10. Лікарські засоби, що знаходяться під тиском.
11. Лікарські засоби для парентерального застосування
12. Очні лікарські засоби.
13. Екстракційні лікарські засоби, що виготовляються в аптеках
14. Екстракційні лікарські засоби промислового виробництва
15. Відмінності в технології гомеопатичних і алопатичних ліків
16. Поняття про комплексні гомеопатичні та антигомотоксичні препарати
17. Дієтичні добавки та спеціальні харчові продукти.
18. Лікувальні косметичні засоби
19. Гігієнічні засоби та вироби медичного призначення. Лікарські засоби у ветеринарній фармації
20. Фармацевтична інформація

Посібник містить 10 тематичних розділів, винесених на самостійне опрацювання. У структурі кожного розділу виділені тема, цілі та мотивація вивчення, питання для самоконтролю та наведений інформаційний матеріал, що висвітлює основні проблеми. Перелік літературних джерел, що використовувались при підготовці інформаційного матеріалу, надається наприкінці теми.

Перелік скорочень

GMP	– Належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice);
GSP	– Належна практика зберігання (Good Storage Practice);
IPET	– «Канадські критерії»
MAI	– Індекс відповідності медикаментів
STOPP	– Скринінговий інструмент у людей похилого віку
АНД	– Аналітично-нормативна документація
АФІ	– Активний фармацевтичний інгредієнт
БЛМ	– Бішарова ліпідна мембрана
ВМС	– Високомолекулярна сполука
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я
ГЖЛ	– Гумки жувальні лікувальні
ГКС	– Глюкокортикостероїд
ДД	– Дієтична добавка
ДСТУ (ГСТУ)	– Державний стандарт України
ДФУ	– Державна фармакопея України
ІРНК	– Інформаційна РНК
кДНК	– ДНК-копія
КЗО	– Коефіцієнт збільшення об'єму
КМУ	– Кабінет міністрів України
ЛЗ	– Лікарський засіб
ЛП	– Лікарський препарат
ЛР	– Лікарська речовина
ЛРС	– Лікарська рослинна сировина
ЛФ	– Лікарська форма
МОЗ (МОЗУ)	– Міністерство охорони здоров'я (України)
мРНК	– Матрична РНК
НВЦ	– Науково-виробничий центр

НПЗЗ	– Нестероїдний протизапальний засіб
НПЗП	– Нестероїдний протизапальний препарат
НТД	– Нормативно-технічна документація
ПАР	– Поверхнево активна речовина
ПДВ	– Податок на додану вартість
ПНП	– Потенційно невідповідний препарат
ПР	– Побічна реакція
СОП	– Стандартна операційна процедура
ТПР	– технологічні промислові регламенти
ТТР	– технологічні тимчасові регламенти
ТУ	– Технічні умови
ФК	– Фармацевтична компанія
ФС	– Фармакопейна стаття
ЦНС	– Центральна нервова система
ШКТ	– Шлунково-кишковий тракт

Тема самостійної роботи 1. Аналіз ринку ліків України.

Форма та тривалість заняття: самостійне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: провізор повинен знати рівень сучасного розвитку фармацевтичної галузі, зокрема виробництва лікарських препаратів, в Україні та у світі, рівень запровадження новітніх технологічних процесів при виготовленні ліків у сучасному виробництві, проводити аналіз ринку лікарських засобів України, спираючись на офіційні джерела

Питання для самопідготовки

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

Інформаційний матеріал

Загальний аналіз ринку лікарських засобів України.

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

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

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

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

На сьогодні система охорони здоров'я України характеризується вкрай низьким рівнем державного забезпечення населення лікарськими засобами. Якщо у розвинутих європейських країнах частка державного забезпечення становить 60-80%, то в Україні лише 10-15%. Деяке покращення в забезпеченні окремих груп хворих специфічними для даної групи препаратами пов'язане з введенням відшкодування вартості ряду ЛЗ під час амбулаторного лікування. До препаратів, вартість яких частково або повністю відшкодовуються, зокрема відносяться препарати для лікування серцево-судинних захворювань, цукрового діабету II типу, бронхіальної астми. До переліку входять більше 20 препаратів (за міжнародною непатентованою назвою).

Український фармацевтичний ринок залишається переважно імпортозалежним. Основними імпортерами є: Німеччина, Індія, Франція, Угорщина, Італія, Словенія та інші. Основні іноземні компанії-виробники: «Berlin-Chemie/Menarini Group» (Німеччина), «KRKA» (Словенія), «Sanofi-aventis» (Франція) «Gedeon Richter» (Угорщина), «Sandoz» (Швейцарія).

На сьогодні промислове виробництво фармацевтичної продукції в Україні здійснюють близько 120 підприємств. Найбільшими українськими виробниками фармацевтичної продукції є: ПАТ «Фармак», «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Корпорація «Артеріум» («Київмедпрепарат», «Галичфарм»), Корпорація «Стірол», «Дарниця», «Здоров'я», «Лекхім» тощо. На частку п'яти основних компаній-виробників припадає більше 50% виробленої у країні фармацевтичної продукції.

Протягом останніх років українські підприємства-виробники фармацевтичної продукції поступово продовжували нарощувати обсяги

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

Структура сировинної бази українських підприємств-виробників залишається залежною від імпортних поставок основної сировини та матеріалів. Сировина та матеріали українського виробництва представлені насамперед допоміжними матеріалами.

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

Згідно з Постановою КМУ від 08.08.2012 р. № 793 «Про внесення змін до Порядку здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну» фармацевтичні препарати не можуть бути імпортовані в Україну без підтвердження відповідності умов їх виробництва вимогам належної виробничої практики (GMP).

Наказом МОЗУ від 27.12.2012 р. за №1130 було затверджено [«Порядок проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP»](#). Порядок було розроблено у рамках дії Закону України «Про лікарські засоби», а також з урахуванням вимог директив Європейського Парламенту та Ради Європейського Союзу.

Сьогодні, на фоні нестабільності на зовнішніх фінансових ринках, ряд провідних українських банків суттєво скорочує обсяги кредитування корпоративного та реального секторів економіки. Крім того, до основних ризиків, які у короткостроковий період можуть обмежувати розвиток

українських підприємств-виробників, слід віднести: посилення конкуренції з боку іноземних компаній; подальше зростання собівартості, здорожчення виробничого процесу у цілому; необхідність здійснення значних капіталовкладень; збільшення податкового навантаження, проблеми, пов'язані зі своєчасним відшкодуванням ПДВ тощо.

Аналіз ринку гомеопатичних ліків в Україні

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

Сучасний арсенал становить 202 гомеопатичних препарати з урахуванням усіх пропозицій. Оновлення номенклатури гомеопатичних засобів на вітчизняному ринку відбувається переважно за рахунок реєстрації нових препаратів. Основними виробниками гомеопатичних препаратів на вітчизняному фармацевтичному ринку є провідні фірми Німеччини, Австрії, Франції, Італії, Росії та України. Частка імпорту на ринку становить близько 75%, вітчизняних препаратів – 25%.

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

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

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

Гомеопатичні препарати вітчизняних виробників – це, переважно, тверді лікарські форми (гранули, крупка в пеналах або пакетах), у той час як препарати іноземного виробництва представлені у широкому асортименті форм.

Маркетинговий аналіз ринку лікувальної косметики.

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

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

В Україні ринок лікувальної косметики бурхливо розвивається. Серед багатьох переваг, властивих лікувальній косметиці, окремо слід виділити те, що придбати її можна лише в аптеці. Це дуже важливо для споживача, тому що в

аптеці він має змогу отримати кваліфіковану консультацію фахівців-провізорів (фармацевтів) та допомогу в обґрунтованому виборі лікувальних косметичних засобів.

Одним із рекомендованих інструментів впровадження косметичних препаратів є експрес-діагностика стану шкіри в аптеці. Зазвичай вона проводиться за допомогою комп'ютерної програми на основі запитань-відповідей («комп'ютерний підбір»). Провізор швидко і об'єктивно визначає тип шкіри та на основі засобів аптечного асортименту добирає індивідуальну програму догляду за шкірою. Також можливо здійснити порівняння результатів використання, зіставивши стани до та після курсу. Серйозну увагу варто приділяти і сезонному перепрограмуванню та вносити регулярні корективи у програми догляду (наприклад, через 3 та 6 міс).

На сьогоднішній день в Україні майже 90% ринку лікувальної косметики обіймають іноземні фірми. Загалом український ринок лікувальних косметичних засобів містить 45 зареєстрованих торгових марок зарубіжного та вітчизняного виробництва. Найбільша частка на ринку України належить французькій лікувальній косметиці – 40% від загальної кількості лікувальних косметичних засобів. Вона представлена різноманітними лініями таких марок як: Vichy, Avene, RoC, Uriage, Ducray, Lireac, Ozon, Galenic, Klorane, Елансил та ін. Лікувальна косметика виробництва Німеччини складає 15%, основними торговими марками є: AnnemarieBorlind, КОКОGmbH&CoKG, Sebamed, Medopharm та WT – Methode Wewering & Thimbach GmGH. Близько 11% – це лікувальні косметичні засоби виробництва Італії торгових марок: Nature's, Fanghid'algaGuam, TermediChianciano, Cosmeciарomatica та Clinians.

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

Основними споживачами лікувальної косметики є жінки 31-40 років. Жінки майже у 3 рази частіше користуються лікувальною косметикою, ніж чоловіки. Серед косметики аптечного асортименту споживачі віддають перевагу торговим маркам Vichy, Avene, Uriage, RoC, Ducray як на основі рекомендацій фахівців, так і за власними уподобаннями. Найбільша рекламна кампанія відзначена у торговій марці Vichy.

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

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

У виборі лікувально-косметичних засобів для споживачі спираються на рекомендації лікаря-дерматолога (8,9%) косметолога (8,5%), провізора (7,2%). Вирішальну роль грає власний досвід (8,8%). Реклама у ЗМІ не відіграє значної ролі при обранні лікувальної косметики (3,2%).

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

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

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

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

2. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України № 123/96-ВР від 04.04.1996 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>

Додаткова:

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

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

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

4. Могилова А. Ю. Сучасний стан та перспективи дистрибуції на фармацевтичному ринку України [Електронний ресурс] / А. Ю. Могилова, Я. Д. Григолая // Ефективна економіка. – 2021. - №1. – Режим доступу: <https://doi.org/10.32702/2307-2105-2021.1.2>

Тема самостійної роботи 2. Міжнародні та національні вимоги до виробництва ліків

Форма та тривалість заняття: самостійне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: сформувати у фахівців фармацевтичної галузі системне уявлення про міжнародні та національні вимоги щодо виробництва ліків та ознайомити з нормативно-технічною документацією, що використовується при промисловому виробництві лікарських засобів.

Питання для самопідготовки

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

Інформаційний матеріал

Загальні принципи організації фармацевтичного виробництва.

Промислове виробництво передбачає серійний масовий випуск готових лікарських препаратів за стандартними прописами. В основу фармацевтичного виробництва покладено широке використання машин, апаратів, потокових механізованих і автоматизованих ліній.

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

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

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

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

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

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

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

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

На принциповій технологічній схемі в прямокутниках наводять назви основних технологічних стадій або операцій, а їх спрямування та послідовність зображують векторами (стрілками) із зазначенням одержаних напівпродуктів, продуктів і відходів з їх основними параметрами. У технологічних схемах розрізняють такі стадії: основний технологічний процес, допоміжні роботи, переробка відходів, утилізація відходів, знешкодження викидів.

Принципова технологічна схема не дає уявлення про обладнання в якому відбуваються технологічні процеси, його розташування по висоті, а також про транспортні засоби, що використовуються для переміщення сировини, напівпродуктів і готової продукції. На апаратурно-технологічній схемі в певній послідовності (по ходу виробництва) зображують все обладнання, яке забезпечує

хід технологічних процесів та пов'язане з ним інше заводське обладнання (наприклад транспортне), а також елементи самостійного функціонального призначення (насоси, арматура, датчики та ін.).

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

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

Машини та апаратура може бути розміщена у цеху за різними принципами (рис. 2.1).

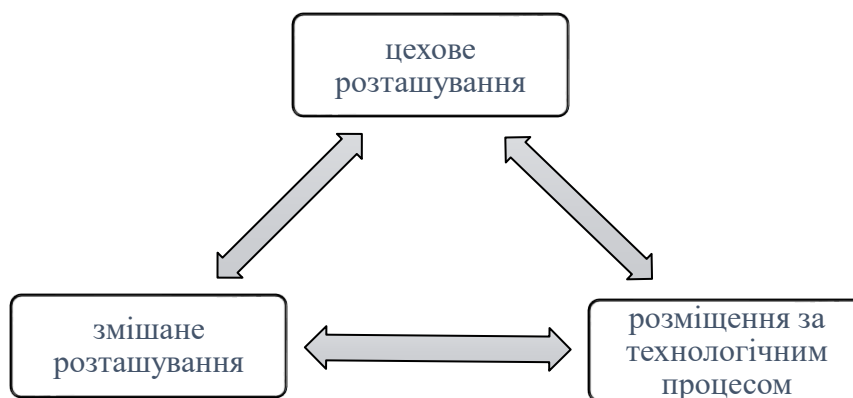


Рис. 2.1. Розміщення машин та апаратури при виробництві

За цеховою організацією виробництва однорідне обладнання розміщується в одному цеху. Наприклад, усі дробильні машини розташовуються в дробильному цеху, фасувальні машини – у фасувальному. Таке розташування апаратури дуже незручне. Перевезення продукції з одного цеху в інший

уповільнює виробничий цикл, підвищує ризик контамінації та призводить до збільшення вартості продукту.

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

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

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

НТД у промисловому виробництві ліків

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

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

НТД на продукти фармацевтичної промисловості поділяють на зовнішні та внутрішні документи. До зовнішніх документів відносять Закони України, Постанови КМУ, Накази МОЗ, стандарти, технічні умови, галузеві керівні документи (ДФУ, ДСТУ), Державний реєстр ЛЗ та інші. До внутрішніх – стандарти підприємства, накази по підприємству, настанови з виробництва, АНД, реєстраційне досьє, досьє виробничої дільниці та серії, специфікації, СОП, технологічні інструкції, протоколи виробництва, інструкції з медичного застосування, валідаційна документація та інші.

Державний і галузевий стандарти (ДСТУ, ГСТУ) установлюють на додаткові технічні вимоги та групові характеристики, необхідні для виготовлення і постачання лікарських препаратів (технічні терміни і позначення, загально-технічна документація, технологічні норми тощо). Державні стандарти затверджуються МОЗ України.

Аналітична нормативна документація повинна містити такі відомості:

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

Затверджується АНД Наказом МОЗ України зі зазначенням номера реєстраційного посвідчення лікарського засобу і підписується директором Фармакологічного центру МОЗ України. На підставі рішення про державну реєстрацію, лікарський засіб вноситься до Державного реєстру лікарських засобів, що ведеться Міністерством охорони здоров'я України.

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

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

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

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

Залежно від стадії розробки продукції, ступеня освоєння технології виробництва або мети здійснюваних робіт регламенти бувають двох категорій:

технологічні тимчасові регламенти (ТТР) та технологічні промислові регламенти (ТПР).

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

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

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

Технологічний регламент незалежно від типу має містити наступні розділи: Характеристика готової продукції. Схеми виробництва і технологічного процесу: блок-схема виробництва; характеристика сировини, матеріалів і напівфабрикатів; опис стадій технологічного процесу; матеріальний баланс. Контроль виробництва. Додатки: перелік технологічних інструкцій виготовлення; перелік форм протоколів.

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

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

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>
2. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1-2011. - Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>

Основна

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х.: НФаУ: Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.

Додаткова:

1. 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.
2. Технологічне обладнання фармацевтичних і мікробіологічних виробництв. Метод. вказівки до ум.-граф. зображ. в апаратур.-технолог. схемах для студ. спец. 7.090226 «Технологічне обладнання фармацевтичної і мікробіологічної промисловості» денної форми навчання та «Устаткування галузі» для студентів спеціальності 6.091600 «Біотехнологія» денної та заочної форм навчання. / Уклад.: О.М.Прохоров, В.Ю.Сухенко, Л.В. Марцинкевич. – К: НУХТ, 2008. – 28 с.

Тема самостійної роботи 3. Законодавчі акти, що регламентують виробництво лікарських засобів в Україні.

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

Форма та тривалість заняття: самостійне (2 години)

Питання для самопідготовки

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

Інформаційний матеріал

Державне нормування виробництва лікарських засобів

Швидкий розвиток фармацевтичної галузі України потребує змін на законодавчому рівні. Ці зміни, перш за все, стосуються державного контролю за виробництвом, реалізацією, рекламою фармацевтичної продукції та якістю лікарських препаратів і медичних виробів у процесі їх виробництва та ввезення на територію України, підвищення конкурентоспроможності фармацевтичної продукції та проведення раціональної фармацевтичної політики.

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

Нормування виробництва лікарських препаратів здійснюється за такими напрямками:

- 1) Фармацевтична система якості – сукупність організаційних заходів, що вживаються з метою гарантії відповідності якості лікарських засобів їхньому призначенню. Включає нормування якості лікарських засобів, допоміжних

речовин, пакувального матеріалу та інших матеріалів, що використовуються для виготовлення лікарських препаратів. Нормування якості лікарських засобів регламентоване фармакопеями та нормативно-технічною документацією (фармакопейна стаття, тимчасова фармакопейна стаття, державні та галузеві стандарти).

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

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

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

5) Нормування технологічного процесу виробництва лікарських засобів. Нормування умов приготування включає дотримання санітарного режиму або умов асептики, дотримання правил роботи з отруйними, наркотичними та прирівняними до них речовинами, а також техніки безпеки. Нормування технологічного процесу здійснюється у відповідності з принципами належної виробничої та аптечної практик, наказами МОЗ України, ДФУ, ФС.

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

Державна політика у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів спрямовується на підтримку наукових досліджень, створення та впровадження нових технологій, розвиток виробництва

високоєфективних та безпечних лікарських засобів, забезпечення потреб населення ліками належної якості та в необхідному асортименті шляхом ведення Державного реєстру лікарських засобів України із забезпеченням публічного доступу до нього осіб, здійснення відповідних загальнодержавних програм, пріоритетного фінансування, надання пільгових кредитів, встановлення податкових пільг тощо.

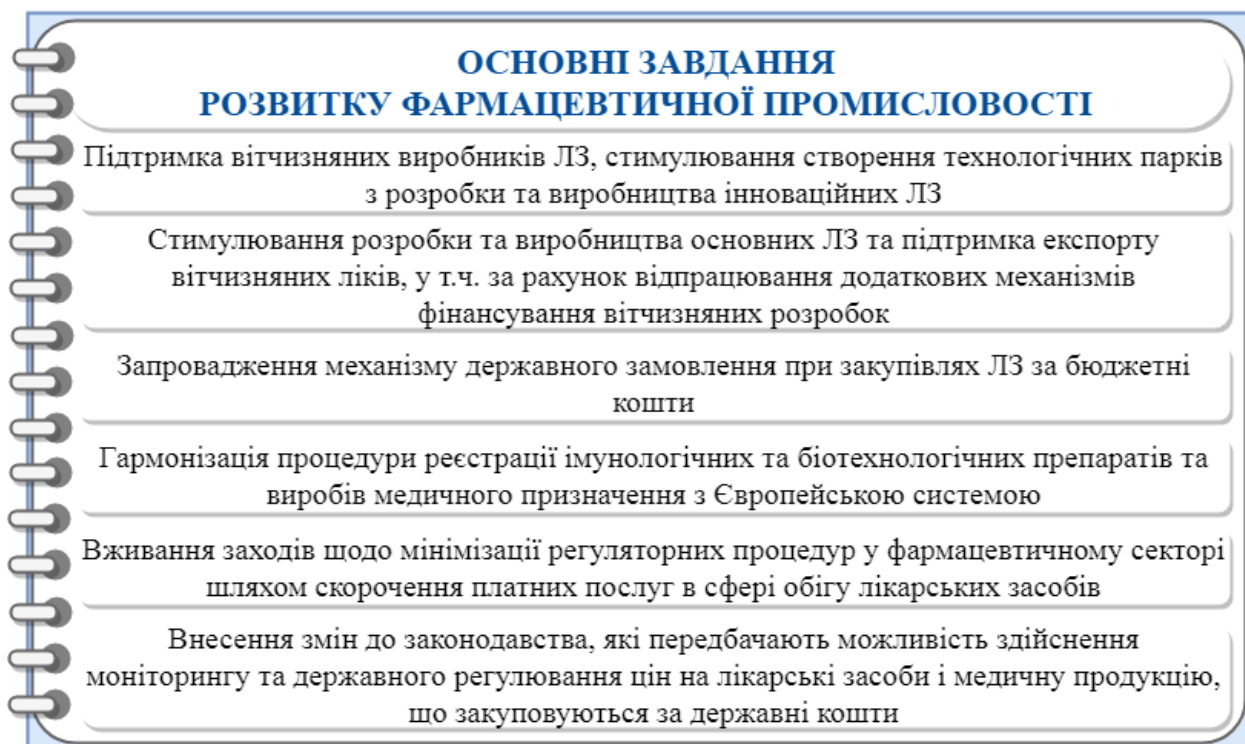


Рис. 3.1. Основні завдання фармацевтичної промисловості

Законодавчі акти щодо виробництва лікарських препаратів.

Виробництво лікарських засобів здійснюється фізичними або юридичними особами на підставі ліцензії, що видається в порядку, встановленому законодавством. У додатку до ліцензії зазначається перелік форм лікарських засобів, дозволених до виробництва ліцензіату, а також особливі умови провадження діяльності ([стаття 10 Закону України «Про лікарські засоби»](#)). Підставою для видачі ліцензії на виробництво ЛЗ є наявність відповідної матеріально-технічної бази, кваліфікованого персоналу, а також умов щодо контролю за якістю лікарських засобів, що вироблятимуться.

Згідно статті 11 Закону України [«Про лікарські засоби»](#) встановлені загальні вимоги до виробництва лікарських засобів, які дозволяють використовувати діючі, допоміжні речовини і пакувальні матеріали, дозволені до застосування центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я. Виробництво лікарських засобів повинно здійснюватися за технологічним регламентом з додержанням вимог ФС та інших державних стандартів, технічних умов з урахуванням міжнародних норм щодо виробництва лікарських засобів. У разі зміни діючої, допоміжної речовини виробник лікарського засобу зобов'язаний здійснити реєстрацію ЛЗ.

Виробництво лікарських засобів здійснюється як серійно, що потребує державної реєстрації цих ліків, так і в умовах аптек, як за рецептами лікаря, так і за прописами, які затверджуються в установленому в Україні порядку.



Рис. 3.2. Аспекти виготовлення ЛФ в умовах аптеки, що регламентуються статтями ДФУ

Правила, що нормують умови виготовлення лікарських препаратів в аптеках, регламентуються:

1. Статтями ДФУ (рис. 3.2);
2. Наказами МОЗ України:

- [Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. «Про затвердження Правил виробництва \(виготовлення\) лікарських засобів в умовах аптек»](#)
- [Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.06 р. «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів»](#)
- [Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. «Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що \(лікарські засоби\) реєструються в Україні в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів»](#)
- [Наказ МОЗ України № 460 від 17.08.2007 р. «Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів»](#)
- [Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005р. «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень на лікарські засоби і виробі 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»](#)

3. Настановами МОЗ України:

- [Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек»](#)
- [Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки»](#)

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

Згідно наказу № 812 передбачено такі види контролю: письмовий, органолептичний, фізичний, хімічний контроль (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Види внутрішньоаптечного контролю

При промисловому виробництві основним документом, що регламентує діяльність фармацевтичних підприємств є Настанова 42-4.0-2016. [Лікарські засоби. Належна виробнича практика](#), Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. «[Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики](#)» та інші накази МОЗУ, що регламентують деякі аспекти виготовлення лікарських засобів.

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

Закони України:

➤ [Основи законодавства України про охорону здоров'я від 19.11.1992 № 2801-XII](#)

- [Про лікарські засоби від 04.04.1996 № 123/96-ВР](#)
- [Про ліцензування видів господарської діяльності](#)
- [Про державну реєстрацію юридичних осіб, фізичних осіб -](#)

[підприємців та громадських формувань](#)

- [Про метрологію та метрологічну діяльність](#)
- [Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх](#)

[аналогів і прекурсорів](#)

- [Про дитяче харчування](#)
- [Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя](#)

[населення](#)

- [Про загальну безпечність нехарчової продукції](#)

Постанови Кабінету Міністрів України

➤ [Постанова КМУ № 376 від 26.05.2005 р. «Про затвердження Порядку державної реєстрації \(перереєстрації\) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію \(перереєстрацію\)»](#)

➤ [Постанова КМУ № 260 від 03.02.2010р. «Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів»](#)

Знищення та утилізація неякісних лікарських засобів регламентована Наказом МОЗ України 24.04.2015 р. № 242 [«Про затвердження Правил проведення утилізації та знищення неякісних лікарських засобів»](#).

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

➤ [Наказ МОЗ України № 677 від 29.09.2014 р. «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі»](#)

➤ [Наказ МОЗ України № 809 від 22.11.2011р. «Про затвердження Порядку встановлення заборони \(тимчасової заборони\) та поновлення обігу лікарських засобів на території України»](#)

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

- [Закон України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори» № 60/95-ВР від 15.02.1995](#)
- [Постанова КМУ № 589 від 03.06.2009р. «Про затвердження Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та контролю за їх обігом в лікувально-профілактичних закладах та установах»](#)
- [Постанова КМУ № 770 від 06.05.2000р. «Про затвердження Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів»](#)
- [Постанова КМУ № 1203 від 10.10.2007 р. «Про затвердження гранично допустимої кількості наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, що містяться в препаратах»](#)
- [Постанова КМУ № 518 від 04.06.2008 р. «Деякі питання обігу наркотичних засобів і психотропних речовин»](#)
- [Постанова КМУ № 333 від 13.05.2013 р. «Про затвердження Порядку придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»](#)
- [Наказ МОЗ України № 494 від 07.08.2015 «Про деякі питання придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»](#)

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи:

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>
2. Основи законодавства України про охорону здоров'я [Електронний ресурс]: Закон України від 19.11.1992 № 2801-ХІІ. – Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/2801-12>

3. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів [Електронний ресурс] : Постанова Кабінету Міністрів України № 929 від 30.11.2016 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>

4. Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 460 від 17.08.2007 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1007-07>

5. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. - Режим доступу : <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

6. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України від 04.04.1996 № 123/96-ВР. – Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>

Основна:

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних; за ред. О. І. Тихонова. - Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

Додаткова

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

Тема самостійної роботи 4. Нові технології у фармацевтичному виробництві та лікарські засоби нового покоління

Дидактичні цілі та мотивація заняття: закріпити та поглибити уявлення про сучасні напрямки розвитку промислової біотехнології при виробництві імунобіологічних та високотехнологічних ліків із застосуванням сучасних методів культивування клітин, ферментної та генної технологій, розуміти основні принципи біотехнології та генної інженерії.

Форма та тривалість заняття: самостійне (2 години)

Питання для самопідготовки

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

Інформаційний матеріал

Промислова біотехнологія

Біотехнологія виникла на стику біологічних, хімічних і технічних наук. Існує кілька напрямків біотехнологічних виробництв (рис. 4.1).

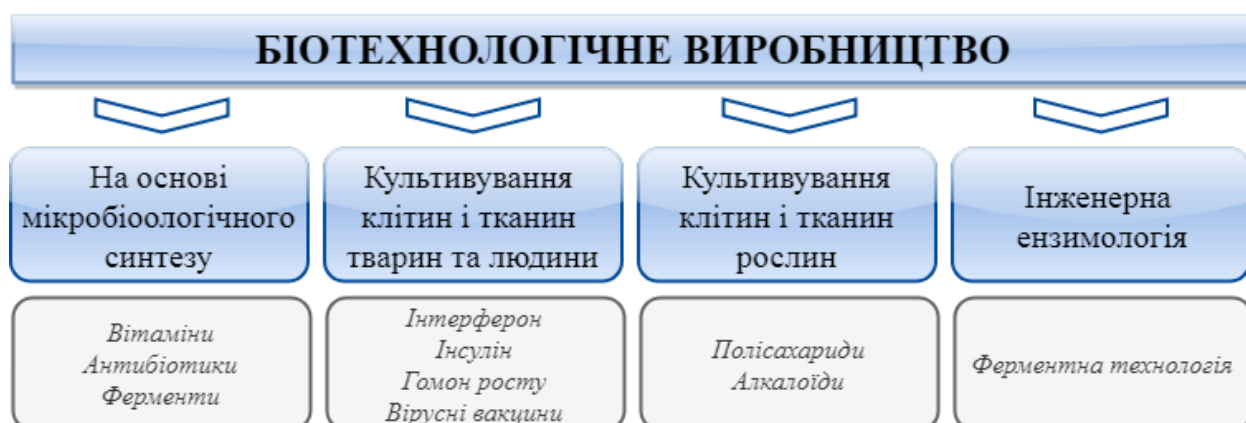


Рис. 4.1. Напрямки біотехнологічних виробництв

Мікробіологічний синтез (рис. 4.2). Для вирощування мікроорганізмів-продуцентів застосовують два способи культивування: поверхневий і глибинний. При поверхневому культивуванні мікроорганізми культивуються на поверхні твердих (агаризовані середовища або сипкі субстрати пшона, ячменя тощо) або рідких живильних середовищ. Вирощування триває за оптимальних умов кілька днів та мікроорганізми виділяють кінцевий продукт. Процес є періодичним. При глибинному способі вирощування відбувається в усьому об'ємі рідкого живильного середовища в ферментаторі. Процес може бути періодичним, напівперіодичним і безперервним. Умови росту мікроорганізмів при цьому дуже відрізняються.



Рис. 4.2. Основні стадії мікробіологічного синтезу

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

Культивування клітин і тканин тварин та людини. Системи культивування тваринних клітин і тканин можуть бути моношаровими, коли клітини розвиваються на поверхні скла, пластика або спеціальних носіїв, та суспензійними, при яких клітини ростуть вільно (подібно до мікроорганізмів) у суспензії. Для культивування тваринних клітин використовують ті ж технічні

засоби, що і для культивування мікроорганізмів, але необхідно створювати більш шадливі умови стосовно механічних пошкоджень клітин, які є менш міцними, ніж мікроорганізми. Усі культивовані клітини спочатку отримують від тварин механічною або ферментативною дезагрегацією. Тканинні експланти або клітини, поміщені у відповідне середовище, розвиваються в первинній культурі з нормальним (діплоїдним) або ненормальним (трансформованим) каріотипом.

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

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

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

Культивування калусних клітин проводять головним чином двома способами: на щільних поживних середовищах або різних гелеутворюючих підкладках (силікагель, біогелі, поліакриламідні гелі, пінополіуретан та ін.) та у рідкому поживному середовищі. У рідкому поживному середовищі калус легко

розпадається на окремі агрегати клітин і дає початок так званій суспензійній культурі.

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

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

Виробництво імунобіологічних препаратів.

Медичні імунобіологічні препарати одержують шляхом культивування штамів мікроорганізмів і клітин еукаріотів, екстракції речовин з біологічних тканин і крові, включаючи тканини та кров людини, тварин і рослин (алергени), також шляхом застосування технології рекомбінантної ДНК, гібридомної технології або ж репродукції живих агентів в ембріонах чи організмі тварин.

До 2012 року вітчизняні виробники (ПАТ «Фармстандарт Біолік», ТОВ «Фарма Лайф», ПАТ «Фармак», ТОВ «Медтурконсалт») сукупно виробляли 13 найменувань вакцин від інфекційних хвороб, вакцинація проти яких передбачена Календарем щеплень (кір, епідпаротит, краснуха, туберкульоз, гепатит В, кашлюк, поліомієліт, дифтерія, правець, гемофільна інфекція). У 2013

році з введенням в Україні Європейських вимог GMP до виробництва лікарських засобів деякі вітчизняні підприємства не змогли підтвердити відповідність умов виробництва вимогам GMP і вимушені були зупинити виробництво для усунення зауважень. У 2015 році, із запровадженням в Україні році міжнародних закупівель за участі спеціалізованих організацій, обов'язковою умовою для цих організацій стало придбання виключно препаратів прекваліфікованих ВООЗ. Після цього держава перестала закуповувати вакцини вітчизняного виробництва навіть у тих виробників, які підтвердили відповідність виробництва вимогам GMP. На даний час в Україні відновлюється виробництво вакцин.

Існуючі на сьогодні імунобіологічні препарати для проведення активної імунізації поділяють на «живі» вакцини, інактивовані вакцини та ДНК-вакцини (рис. 4.3).

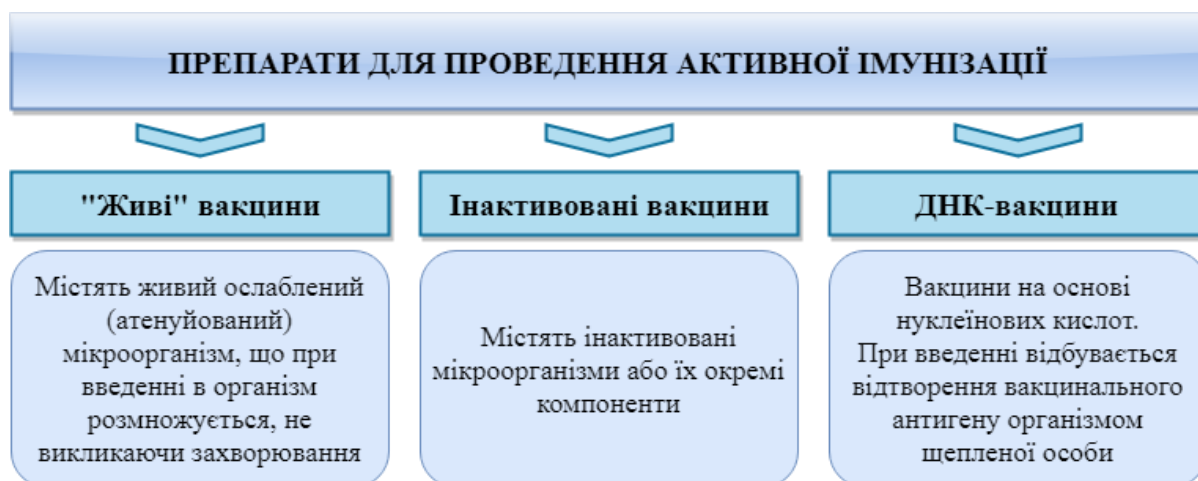


Рис. 4.3. Імунобіологічні препарати для проведення активної імунізації

Мікроорганізми для живих вакцин отримують шляхом атенуації (ослаблення). На сьогодні існує декілька методів атенуації мікроорганізмів для створення таких вакцин (рис. 4.4).

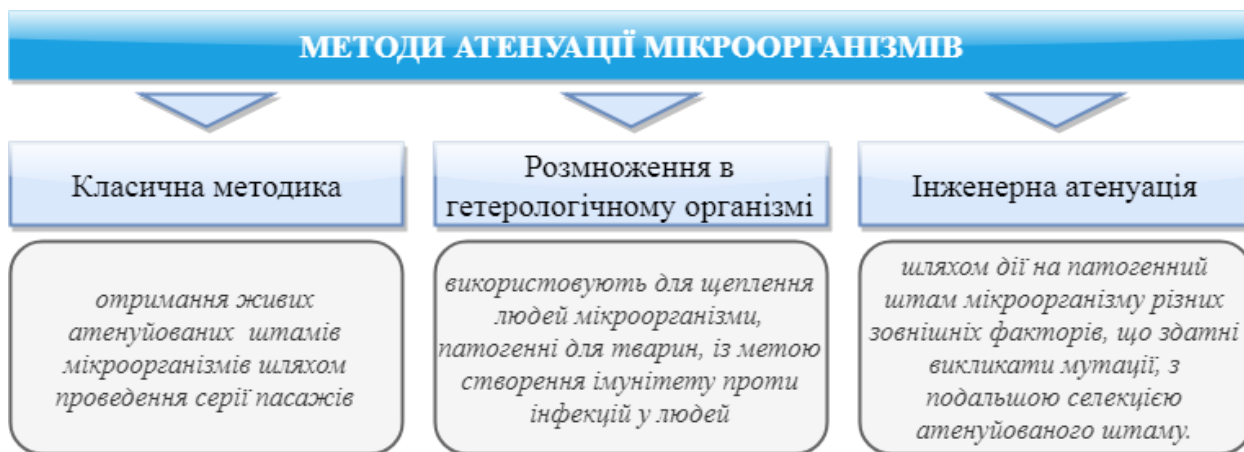


Рис. 4.4. Методи атенуації мікроорганізмів

Наприклад, жива вакцина для профілактики грипу була отримана методом інженерної атенуації: пасаж патогенного вірусу в клітинах курячого ембріону здійснювали при температурі +25°C. Отриманий таким шляхом вакцинальний вірус погано реплікується при температурі тіла.

Інактивовані вакцини можуть містити цільний інактивований мікроорганізм або його окремі компоненти, що були отримані хімічним, фізичним чи молекулярним шляхом (рис. 4.5).

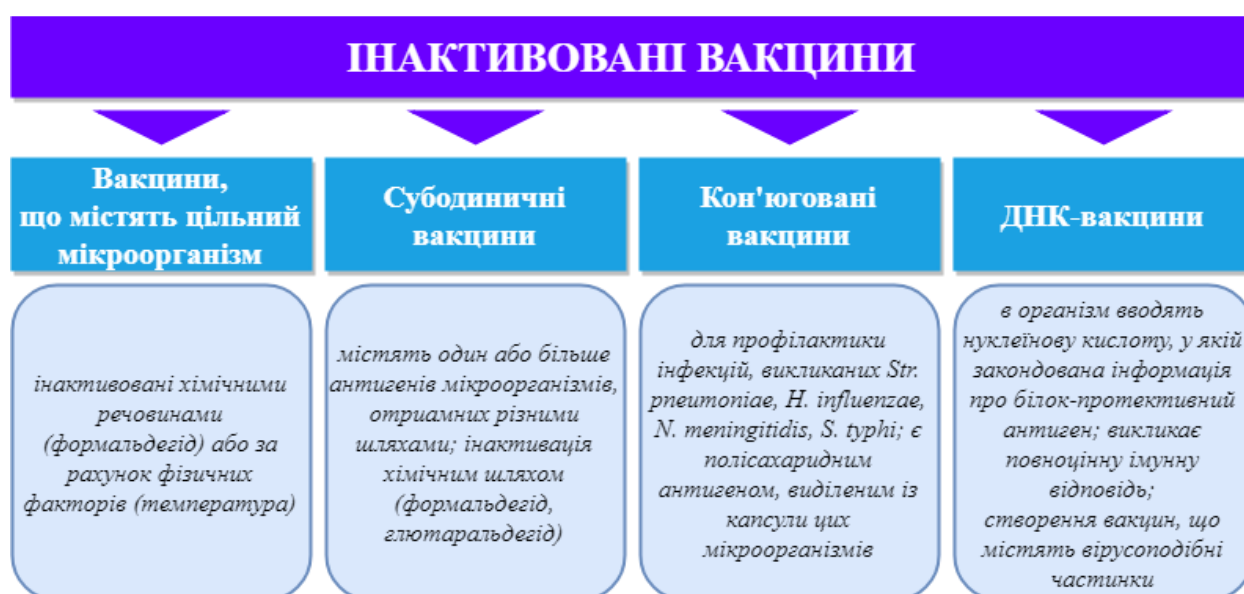


Рис. 4.5. Інактивовані вакцини

Існує багато методів синтезу ДНК-вакцин з використанням культур клітин ссавців, комах, рослин, дріжджів й бактерій. Це забезпечує можливість підбору умов виробництва відповідно до специфічних вимог, що пред'являються до кожного конкретного продукту.

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

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

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

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

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

Розрізняють три класи інтерферонів: α -, β -, γ -. α -Інтерферон (лейкоцитарний) одержують у культурі лейкоцитів у присутності вірусу Сендай з крові донорів; β -інтерферон (фібробластний) одержують у культурі курячих фібробластів; γ -інтерферон (імунний) синтезується сенсibiliзованими Т-лімфоцитами при повторному контакті з антигеном під впливом мітогенів. α -інтерферон отримують з клітинних культур лейкоцитів (рис. 4.6).

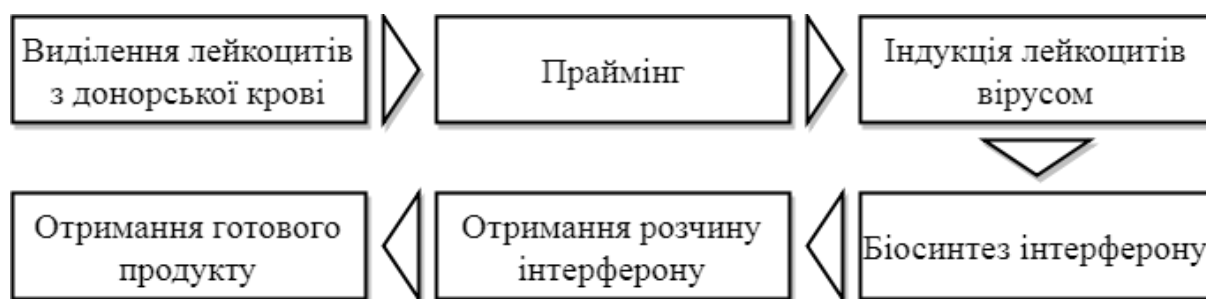


Рис. 4.6. Технологічний процес виробництва інтерферонів

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

використовують також моношар або суспензійні культури. Напрацьовані лейкоцити відділяють центрифугуванням, інактивують вірус за допомогою НСІ при рН=2,5, після інактивації рН доводять до 6,5-7, перистальтичним насосом розчин перекачують на наступну стадію. Розливають в ампули, висушують на сублімаційній сушарці.

Генна інженерія

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

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

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

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

Ферментний синтез відбувається за допомогою різних типів ферментів (рис. 4.7). Вони знаходять певні послідовності нуклеотидів, «розрізають» там молекулу або, навпаки, «штопають дірку» в ланцюзі ДНК. Ці ферменти працюють у клітині,

виконуючи роботи з реплікації (подвоєння) ДНК при поділі клітини, відновлення цілісності молекули, беруть участь у процесах зчитування і перенесення генетичної інформації з клітини в клітину або в межах клітини. Завдання генного інженера – дібрати фермент, який виконав би поставлені завдання, тобто зміг би працювати з певною ділянкою нуклеїнової кислоти.

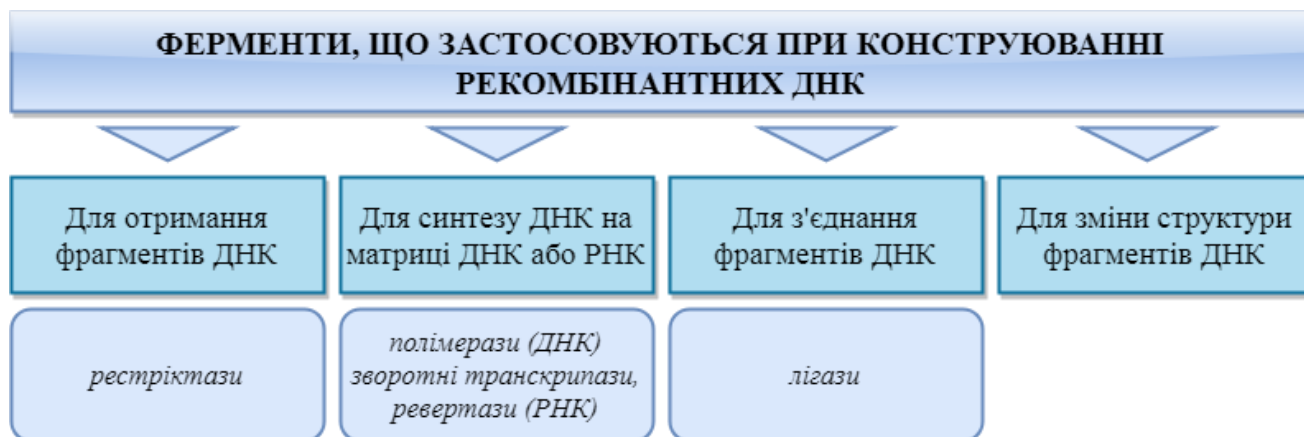


Рис. 4.7. Ферменти, що застосовуються при конструюванні рекомбінантних ДНК

Ферментативний синтез генів здійснюють за допомогою процесу зворотної транскрипції. У пробірці на матриці РНК за допомогою ферменту зворотної транскриптази (ревертази) синтезується комплементарна до неї нитка ДНК, потім утворюється двониткова молекула ДНК, після чого РНК руйнується ферментом рибонуклеазою. Отриману ДНК називають ДНК-копією (кДНК). Така кДНК не має вставок-інтронів, тобто схема її будови не відрізняється від бактеріального гена. Матричну РНК (мРНК) виділяють із клітин або тканин, в яких експресується потрібний ген. Так, для клонування проінсулінового гена використовують В-клітини підшлункової залози, тому що саме для них характерний високий вміст проінсулінової мРНК. Ген, отриманий внаслідок ферментативного синтезу, може функціонувати в бактеріальній клітині. На ньому синтезується ІРНК, а потім білок.

Ферментативний синтез генів має велике значення, тому що принципово можливо проводити штучний синтез будь-яких індивідуальних генів шляхом

транскрибування їх із відповідних мРНК. Перешкодою є синтез не структурних, а регуляторних частин генів, необхідних для їх нормальної роботи, що обмежує використання штучно синтезованих генів.

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

Інсулін людини можна виробляти двома способами: модифікацією свинячого інсуліну синтетико-ферментативним методом і генно-інженерним способом. При виробництві препаратів рекомбінантних інсулінів найбільш поширеною є схема експресії *E. coli* (рис. 4.8).



Рис. 4.8. Технологічна схема отримання інсуліну

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

Список літератури

Основна:

1. Калініченко, С. В. Сучасні напрямки створення та удосконалення пробіотиків [Текст] / С. В. Калініченко, О. О. Коротких, І. Ю. Тіщенко // Укр. біофармац. журн. - 2016. - N 1. - С. 4-10.
2. Обладнання технологічних процесів фармацевтичних та біотехнологічних виробництв : навч. посіб. для студ. «Фармація» і «Біотехнологія» вищ навч. закл. / М. В. Стасевич, А. О. Миляннич, І. О. Гузьова [та ін.] ; за ред. : В. П. Новікова ; Нац. ун-т «Львів. Політехніка», Нац. фармац. ун-т. – Вінниця : Нова книга, 2012. – 408 с.
3. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.
4. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. навч. закл. : в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, І. В. Сайко та ін. – 2-е вид., перероб. і доп. - Х.: НФаУ; Оригінал, 2013. – Ч. 2. – 638 с.

Додаткова:

1. Чернишова Л.І. Сучасні технології виготовлення вакцин // Л.І. Чернишова, Ф.І. Лапій. – Газета «Новости медицины и фармации». – 2015. - №6 (535).
2. Chaudhary N. mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation / N. Chaudhary, D. Weissman, K. A. Whitehead // Nature Reviews Drug Discovery. – 2021. – Vol. 20. – P. 817-838. DOI: 10.1038/s41573-021-00283-5
3. Next-Generation Vaccines: Nanoparticle-Mediated DNA and mRNA Delivery [Електронний ресурс] / W. Ho, M. Gao, F. Li et al. // Advanced Healthcare Materials. – 2021. – Vol. 21. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/adhm.202001812>

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

Дидактичні цілі та мотивація заняття: ознайомлення із сучасними препаратами нового покоління, їх асортиментом та застосуванням нанотехнологій при виробництві ліків на фармацевтичних підприємствах. Вміти розрізняти традиційні лікарські форми, пролонговані лікарські форми та лікарські форми з контрольованим вивільненням.

Форма та тривалість заняття: самостійне (2 години)

Питання для самопідготовки

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

Інформаційний матеріал

Лікарські препарати нового покоління.

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

Традиційні лікарські форми – препарати з короткою біофармацевтичною фазою, невисокою біодоступністю, високою частотою прийомів.

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

Лікарські форми з контрольованим вивільненням активних речовин необхідні для застосування протягом тривалого часу (тижні, місяці). Лікарські форми третього покоління застосовують системи-резервуари з програмним вивільненням лікарських речовин.

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

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

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

Застосування нанотехнологій у фармації.

Нанотехнології базуються на вивченні та застосуванні структур, які мають розміри порядку 1–100 нм (рис. 5.1)

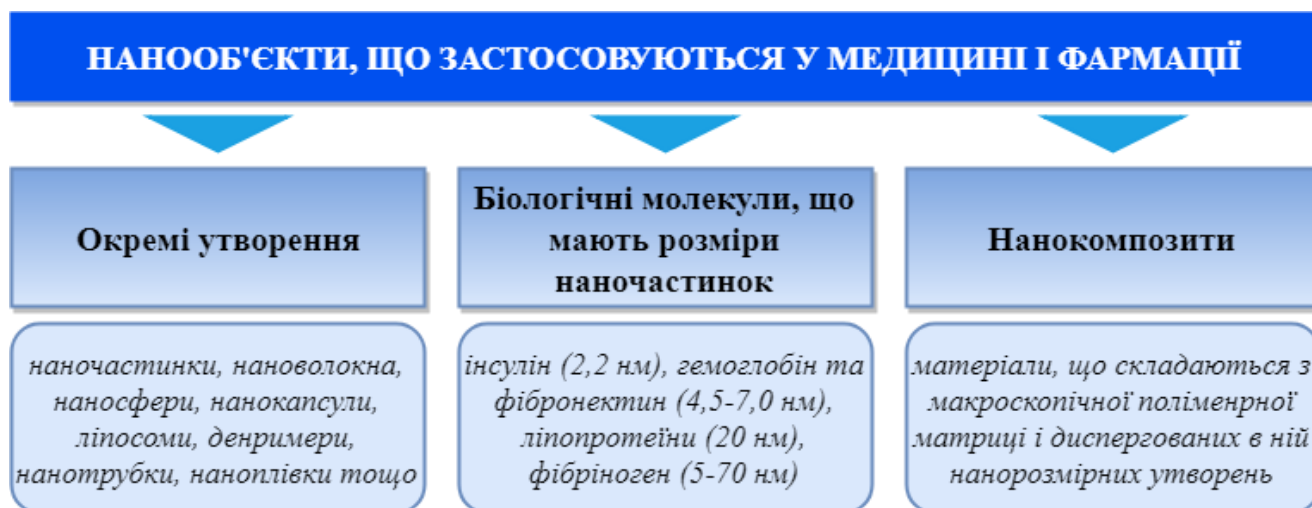


Рис. 5.1. Нанооб'єкти, що застосовуються у медицині і фармації

Нанокапсули (рис. 5.2) повинні бути хімічно стабільні, біоактивні, біосумісні з організмом, захищати капсульовану речовину від небажаного

впливу. Розміри нанокапсул зазвичай не виходять за межі 100 нм. Нанокапсули мають високу проникаючу здатність і можуть проходити навіть у головний мозок.

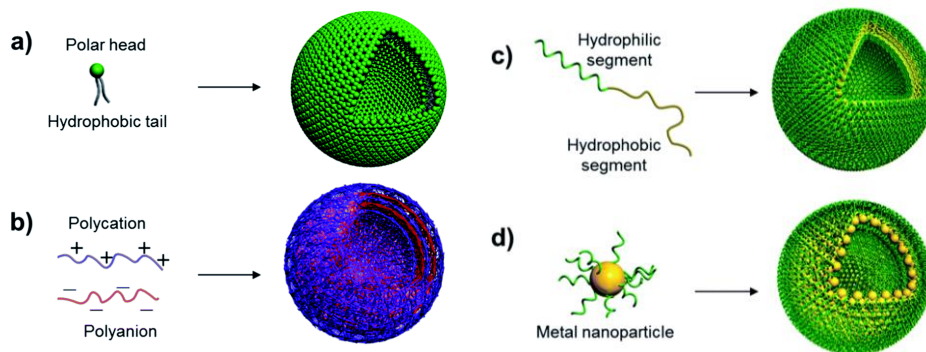


Рис. 5.2. Типи оболонок нанокапсул

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

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

Нанокапсули складаються з полімерної оболонки, що охоплює наповнену рідиною порожнину. Наносфери представляють собою суцільні полімерні матриці, на яких розподіляється активна речовина. Ці види наночастинок розрізняються по вивільненню активного лікарського речовини: з наносфер (рис. 5.3) вивільнення протікає по експоненті, а з нанокапсул – протягом тривалого часу константно.

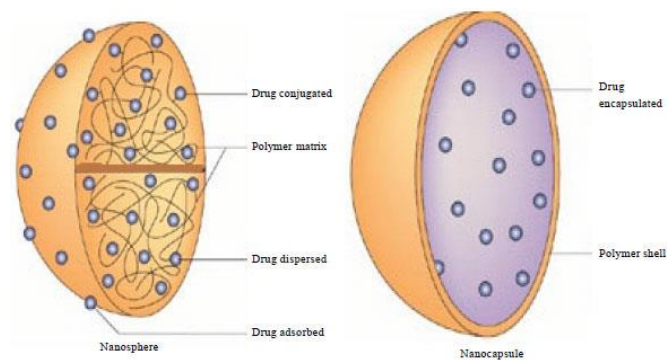


Рис. 5.3. Відмінності у будові нанокапсул та наносфер.

Для застосування у медицині також привертають увагу багатофункціональні наночастинки (динамічні наноплатформи) – наночастинки та їх комплекси, які можна використовувати в якості діагностичних контрастних агентів, біосенсорів, векторів для цільової спрямованої доставки ліків. Ці тектодендримери (рис. 5.4) складаються зі з'єднаних один з одним наномодулей, кожен з яких виконує певну функцію. Одні наночастинки можуть нести лікарські речовини, інші – молекули розпізнавання та адресної доставки, треті наноструктури в складі наносом можуть виконувати роль біосенсорів (рН, редокс-потенціалу, мембранного потенціалу тощо), четверті можуть бути оснащені наноантенами з нанокристалів золота, що викликають нагрівання наносом при вміщенні в електромагнітне поле певної частоти. Застосування суперпарамагнітних наночастинок у складі наносом дозволяє візуалізувати їх місцезнаходження у організмі за допомогою томографічних методів.

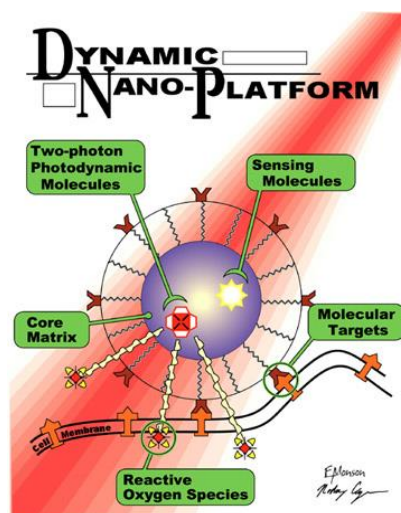


Рис. 5.4. Схематичне зображення динамічної нано-платформи

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

На даний час досягнуті успіхи у виготовленні наноматеріалу, що імітує природну кісткову тканину. Розроблені нанокомпозити, які подібні до природних волокон колагену та піддаються подальшій мінералізації. До отриманого матеріалу добре прикріплюються власні кісткові клітини, що дозволяє використовувати його як «клей» для кісткової тканини.

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

Ліпосоми. Механізм утворення та особливості взаємодії з клітинними мембранами

Ліпосоми представляють собою мікроскопічні сферичні ліпідні везикули з рідким вмістом, оточені однією або кількома ліпідними бішаровими мембранами. Мембрану ліпосом зазвичай формують з тих самих фосфоліпідів, що входять до складу біологічних мембран (фосфатидилхоліну,

фосфатидилетаноламіну, фосфатидилсерину), специфічних глікопептидів, а також холестерину. Це дозволяє досягти повної біосумісності.

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

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

Ліпосоми виготовляють різними способами, наприклад, піддаючи суміш фосфоліпідів та води впливу ультразвуком, заморожуванням та відтаюванням, екструзією через фільтри з нанорозмірними порами. Останнім часом для отримання ліпосом використовують технологію суперкритичних розчинів. За допомогою цих методів можна отримати багат шарові ліпосоми, а також великі й дрібні одношарові ліпосоми.

Якщо при виготовленні ліпосом використовується водний розчин лікарської речовини, то частина цього розчину виявляється замкнутою всередині ліпосомального контейнера і у вигляді такої лікарської форми вводиться у організм людини. Це важливо в тих випадках, коли вводять токсичну

сполуку (протираковий агент) або якщо лікарську речовину необхідно захистити від руйнування до моменту її доставки до цілі.

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

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

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

- шляхом неповного злиття ліпосом із бішаровими ліпідними мембранами з утворенням бішару-гібриду (зовнішня мембрана ліпосоми та моношар БЛМ);

- шляхом повного включення ліпосом та їх ділянок у бішарову мембрану;

- вмонтовуванням ліпосом до бішару;

- за рахунок адгезії.

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

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

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

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

При внутрішньом'язовому введенні ліпосоми здатні створювати депо препарату у місці введення, швидкість елімінації з депо залежить від розміру та властивостей ліпосом і складає період від декількох годин (якщо ліпосоми дрібні) до декількох діб (якщо великі). Дрібні бішарові ліпосоми, на відміну від великих, при внутрішньом'язовому введенні значно швидше проникають у кровообіг, що вказує на обмежену здатність останніх проходити крізь капіляри та мембрани судин. При внутрішньовенному введенні дрібні ліпосоми виводяться з кровообігу повільніше, ніж великі.

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

мембран відповідає визначене, характерне лише для нього співвідношення полярних ліпідів.

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

Список літератури

Основна:

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

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

3. Федонюк, Л. Я. Нанотехнології в медицині. Сучасність та перспективи [Текст] / Л. Я. Федонюк, Д. І. Остафійчук, М. О. Шаповалов // Буковин. мед. вісн : Український науково-практичний журнал. - 2015. - Т. 19, N 3. - С. 267-269.

Додаткова:

1. Dourado D (2020) Pharmaceutical Nanotechnology: A Therapeutic Revolution [Електронний ресурс] / D. Dourado // Int J Pharm Sci Dev Res. – 2020. - No 6(1). – Режим доступу: DOI: 10.17352/ijpsdr.000027

2. Mirza A. Z. Nanomedicine and drug delivery: a mini review [Електронний ресурс] / A. Z. Mirza, F. A. Siddiqui // International Nano Letters. – 2014. – Vol.4. - Режим доступу: <https://doi.org/10.1007/s40089-014-0094-7>
3. Nanomedicine review: Clinical developments in liposomal applications [Електронний ресурс] / E. Beltrán-Gracia, A. López-Camacho, I. Higuera-Ciarama et al. // Cancer Nanotechnology. – 2019. – Vol. 10. - Режим доступу: <https://doi.org/10.1186/s12645-019-0055-y>
4. Nanomedicine: principles, properties, and regulatory issues [Електронний ресурс] / S. Soares, J. Sousa, A. Pais, C. Vitorino// Frontiers in chemistry. – 2018. - Режим доступу: <https://dx.doi.org/10.3389%2Ffchem.2018.00360>
5. Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market [Електронний ресурс] / Z. M. Mazayen, A. M. Ghoneim, R. S. Elbatanony et al. // Futur J Pharm Sci. – 2022. – Vol. 8, 12. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1186/s43094-022-00400-0>
6. Thakur R. S. Application of Nanotechnology in Pharmaceutical Formulation Design and Development [Електронний ресурс] / R. S. Thakur, R. Agrawal // Current Drug Therapy. – 2015. – Vol. 10. – Режим доступу: <https://bit.ly/2zWEiZD>
7. Нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія: стан, перспективи наукових досліджень, впровадження в медичну практику / В. Ф. Москаленко, Л. Г. Розенфельд, Б. О. Мовчан [та ін.] // 1 національний конгрес "Человек и лекарство - Украина". Київ, 2008. - С. 167-168.
8. Наукові основи наномедицини, нанофармакології та нанофармації / В. Ф. Москаленко, В. М. Лісовий, І. С. Чекман [та ін.] // Вісник Національного медичного університету. - 2009. - № 2. - С. 17–31.

Тема самостійної роботи 6. Біофармацевтична концепція виробництва лікарських засобів та їх біодоступність

Дидактичні цілі та мотивація заняття: вдосконалити та систематизувати знання про основи біофармацевтичної концепції виробництва лікарських засобів, що створюються на основі біотехнології, поняття про біодоступність ліків. Поглибити розуміння поняття біодоступності та впливу лікарської форми на біодоступність препаратів.

Форма та тривалість заняття: самостійне (2 години)

Питання для самопідготовки

1. Основи біофармацевтичної концепції, її завдання та нові підходи до оцінки якості ліків.
2. Біодоступність та біоеквівалентність при розробці лікарських засобів
3. Біодоступність. Вплив виду лікарської форми на біодоступність.

Інформаційний матеріал

Основи біофармацевтичної концепції, її завдання та нові підходи до оцінки якості ліків.

Біофармація сформувалась як результат досліджень ефективності і безпеки лікарських препаратів з позиції інтегрування різних наукових напрямків: технології, фізики, фармакології, медицини, біохімії та біології. Зараз біофармацію визначають як науку, що вивчає терапевтичну ефективність лікарських препаратів в залежності від фізіологічного статусу пацієнта, фізико-хімічних характеристик активних фармацевтичних субстанцій, виду лікарської форми, її складу, шляху введення, а також від багатofакторного впливу на активну речовину в процесі виробництва, зберігання, транспортування та застосування лікарського препарату. Фармацевтичні фактори, що визначають біоеквівалентність, ефективність і безпеку лікарських препаратів, були

сформульовані в процесі біофармацевтичних досліджень та до теперішнього часу стали фундаментом фармацевтичної розробки.

Вплив фармацевтичних та біологічних (фізіологічних, біохімічних) змінних чинників можна простежити за фармакокінетичною схемою дії пероральних ліків, що представлений на рис. 6.1. Наведена схема демонструє тісний взаємозв'язок усіх змінних чинників та їх вплив на ефективність ліків.

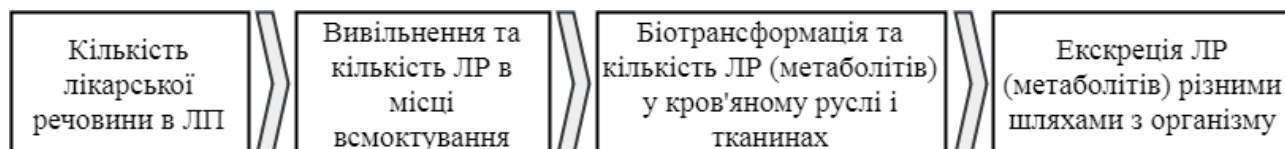


Рис. 6.1. Фармакокінетична схема дії пероральних ліків

Перш ніж абсорбуватися, лікарська субстанція повинна вивільнитися з лікарської форми та продифундувати до поверхні всмоктування. На цьому етапі технологічні чинники зумовлюють швидкість та повноту вивільнення речовини з фармацевтичної системи, що залежить від її складу, технології та властивостей. Процес всмоктування переважно є також дифузійним і залежить від чинників як технологічного, так і біологічного (вік, стать, стан організму тощо) характеру. Біохімічні чинники впливають на екскрецію метаболітів з організму. Їх вивчення є важливим для оцінки ферментативної повноцінності і ступеня активності відповіді організму на введення лікарського препарату, що містить певні лікарські речовини.

Формуванню біофармацевтичної концепції передували широкі експериментальні дослідження, які проводилися в усьому світі, та компетентне обговорення отриманих на той час результатів.

Фізичний стан активної речовини з точки зору біофармацевтичної концепції – сукупність її властивостей: здатність до поліморфізму, дисперсність; оптичні, електрофізичні та інші характеристики (агрегатний стан, фільність, форма кристалів тощо), які зумовлюють інтенсивність процесів розчинення,

дифузії, фазового переходу, всмоктування, що впливає на біодоступність. Найбільш суттєвими з цієї групи чинників є поліморфізм, дисперсність та оптична активність.

Поліморфізм – це здатність речовин утворювати декілька кристалічних модифікацій, ідентичних у хімічному відношенні, але різних за кристалічною структурою, внаслідок чого вони мають різні фізичні властивості. Утворення численних поліморфних модифікацій пояснюється різними умовами перебігу технологічних процесів (температура, тиск, природа розчинника тощо) при отриманні активних речовин, особливо при кристалізації та очищенні, сушінні, подрібненні, або при грануляції, таблетуванні. Це підтверджує необхідність дотримання певних вимог належної виробничої практики у процесі виробництва. Явище поліморфізму широко розповсюджене серед гормонів, антибіотиків, сульфаніламідів, похідних барбітурової і саліцилової кислот та ін.

Про те, що *дисперсність активних речовин* може впливати на швидкість їх розчинення та всмоктування відомо давно, але наукове трактування медичної значимості цього чинника було сформульоване в період досліджень випадків терапевтичної нееквівалентності ліків. Подрібнення речовини приводить до збільшення площі поверхні, і до збільшення вільної поверхневої енергії. Зі зростанням сумарної площі поверхні, збільшується поверхня контакту з іншими речовинами та здатність порошків до взаємодії, відповідно швидкість розчинення та адсорбції у слизовій ШКТ. Тонкоподрібнені діючі речовини мають більшу терапевтичну активність незалежно від того, в якій лікарській формі вони знаходяться. Доведено, що анальгезивна дія мікронізованих часток ацетилсаліцилової кислоти у 2 рази вища, ніж часток, отриманих при звичайному механічному подрібненні; це справедливо й для багатьох активних речовин з антикоагуляційною, антисептичною, діуретичною дією. Проте в деяких випадках підвищення ступеня дисперсності активних речовин (при пероральному застосуванні пеніциліну, еритроміцину) може призвести до зниження терапевтичної активності ліків, що пояснюється посиленням процесів їх гідролітичної деструкції або зниженням стабільності в присутності

біологічних рідин та інших компонентів ШКТ. Спостерігаються випадки, коли з підвищенням дисперсності діючої речовини посилюються небажані токсичні реакції (нітрофурантоїн). Тому при виробництві ліків у кожному конкретному випадку вихідна субстанція повинна подрібнюватись до такого ступеня, при якому забезпечується оптимальна лікувальна ефективність і виявляється мінімальна небажана побічна дія ліків.

Оптичні, електрофізичні властивості активної речовини також впливають на прояв їх фармакологічної активності. Між оптичними ізомерами хлорамфеніколу та синтоміцину немає хімічної різниці, що підтвердить і хімічний аналіз, але в клінічній практиці виявлено у 2 рази вищу ефективність хлорамфеніколу, ніж синтоміцину. Отже, фармакологічна активність речовини визначається не тільки будовою та розміром молекули, але і її структурними та оптичними властивостями. Так, транс-амін (гранілципромін) виявляє антидепресивну дію зі збуджувальним ефектом, тоді як цис-амін зберігає антидепресивну дію, але є транквілізуючим компонентом і менш токсичний. При всмоктуванні крізь ліпідний бар'єр (стінки шлунку, кишечника, шкіри) помітний вплив мають *ступінь іонізації, коефіцієнт розподілу діючої речовини* тощо. Безводні модифікації теofilіну, кофеїну, ампіциліну, деяких гормонів більш стабільні, швидше розчиняються та всмоктуються, забезпечуючи більш високу концентрацію речовини в біорідинах порівняно з відповідними кристалогідратами.

Допоміжні речовини – це велика група матеріалів природного і синтетичного походження, за допомогою яких отримують різні лікарські форми, де вони зумовлюють технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність ліків. До деяких лікарських форм (мазі, супозиторії та ін.) вони входять у великих кількостях і суттєво впливають на прояв лікувальної дії ліків. Будучи своєрідними носіями (матрицею), допоміжні речовини здатні взаємодіяти як з діючими речовинами, так і зовнішнім середовищем (вмістом ШКТ, стінками судин, тканинною рідиною, киснем повітря тощо) у процесі виготовлення, зберігання та застосування лікарських

препаратів. Залежно від характеру взаємодії між компонентами фармацевтичної системи, її ефективність може суттєво змінюватись або не змінюватись. Тому неприпустиме необґрунтоване поєднання діючих та допоміжних речовин. Необхідно вивчати їх можливу взаємодію та вплив останньої на прояв ефективності і стабільності препаратів. Одним із головних завдань біофармацевтичних досліджень є вивчення селективного впливу допоміжних речовин на модифікацію фармакокінетичних показників лікарських препаратів та отримання його оптимальної лікарської форми. Наукове обґрунтування раціонального використання допоміжних речовин має значення при розробленні складу будь-яких ліків, особливо ліків для дітей та геріатричних хворих, прогнозуванні їх дії та стабільності.

Лікувальну значимість *виду лікарської форми* як структурної одиниці характеризують основні показники офіційної специфікації (стабільність, тотожність та кількість субстанції в ЛП), а також зручність застосування ліків, точність дозування, зовнішній вигляд, запах, смак, економічність (комплектність, умови транспортування, зберігання) та деструкції (розпадання, термін повної деформації).

Під *технологічними процесами* розуміють цілеспрямовані виробничі дії: технологічні прийоми та перколяції, пов'язані з обробкою вихідної сировини (АФІ, допоміжних речовин, ЛРС) та напівпродуктів, які використані при одержанні ЛП у певній лікарській формі. Доведено, що навіть найпростіші технологічні прийоми можуть суттєво впливати на характер дії ліків. Так, змінюючи температуру при змішуванні олійного дисперсійного середовища і водної дисперсної фази, можна отримати охолоджувальну дію різної сили псевдоемульсій та кольд-кремів. Додавання ВМС до очних крапель змінює їх в'язкість, адгезивну здатність і час контакту із слизовою оболонкою, внаслідок чого збільшується термін їх терапевтичної дії. Покриття таблеток, драже, гранул оболонками дозволяє уникнути подразливої дії на слизову оболонку, захистити діючу речовину від деструктивного впливу різних чинників зовнішнього середовища, або локалізувати її місце вивільнення та створити більш високу

концентрацію в шлунку або кишечнику, що має певне значення при застосуванні проносних, глистогінних та інших ЛП, чи отримати ліки пролонгованої дії.

Таким чином, біофармацевтична концепція збагатила фармацевтичну технологію новими теоретичними положеннями та ідеями щодо раціонального використання діючої речовини з метою створення таких препаратів, які б максимально відповідали вимогам сучасної фармакотерапії.

Біодоступність та біоеквівалентність при розробці лікарських засобів

Біодоступність – швидкість та ступінь, з якими діюча речовина або її активний компонент абсорбується (усмоктується) з лікарської форми і стає доступною в місці дії.

Ступінь і швидкість абсорбції лікарського засобу зазвичай вимірюються площею під кривою залежності концентрації в крові або плазмі від часу і максимальною концентрацією (C_{\max}) відповідно. Для лікарських препаратів, які не призначені для всмоктування в кров, біодоступність можна оцінити за допомогою вимірювань, призначених для відображення швидкості і ступеня, в якому активний інгредієнт абсорбується і стає доступним в місці дії.

Для терапевтичного ефекту недостатньо потрапляння АФІ в організм, він має бути доступний у вірній дозі в певній ділянці тіла, де і повинен працювати. Крім того, АФІ необхідно досягти цільової ділянки протягом певного часу і бути доступним протягом певного часу.

Біодоступність препарату значною мірою визначається властивостями лікарської форми. При внутрішньовенному введенні біодоступність визначається як 100%. Коли активна речовина циркулює кровотоком, частина АФІ метаболізується або виводиться, і, отже, її концентрація в організмі з часом буде знижуватися. У шлунку пероральна лікарська форма всмоктується в кровотік. Абсорбція зі шлунково-кишкового тракту може сильно варіювати. Більш низька біодоступність може бути результатом поганої абсорбції зі шлунка і кишечника або її відсутності. АФІ всмоктується та спочатку досягає ворітної вени печінки і транспортується в печінку. Це «метаболізм першого

проходження». Деякі активні речовини метаболізуються в більшій мірі, ніж інші, під час першого метаболізму. Неметаболізована частина активної речовини, зазвичай менше 100%, потрапляє до системної циркуляції через печінкову вену. Кількість, яка дійсно досягає системного кровотоку, називається «абсолютною біодоступністю». Відносна біодоступність вимірює біодоступність препарату (А) певного АФІ у порівнянні з іншим препаратом (В) того самого АФІ, зазвичай встановленим стандартом.

Складність якісної та кількісної оцінки біодоступності ліків пов'язана з великою кількістю чинників, які впливають на ці характеристики.

Розрізняють екзогенні (фармацевтичні або технологічні) та ендогенні (стать, вік, маса, генетичні фактори та ін.) чинники. До екзогенних чинників, що впливають на біодоступність належать: фізичні властивості речовин (розчинність, ліпофільність, поліморфізм, оптичні та інші характеристики), природа і кількість допоміжних речовин, що входять до складу ліків, вид лікарської форми, технологія виготовлення та деякі інші (доза, шлях, швидкість введення ліків, одночасне застосування інших ліків, тощо), які слід враховувати на етапах розробки, виробництва та застосування ліків. Врахування чинників, що впливають на біодоступність ліків, дозволяє оптимізувати режим їх виробництва та підвищити ефективність фармакотерапії.

Після закінчення терміну дії патенту на інноваційний лікарський препарат, фармацевтичні компанії можуть подати скорочену заявку на генеричний лікарський препарат. Для затвердження непатентованих лікарських препаратів FDA вимагає, щоб докази середньої біоеквівалентності при абсорбції ліків були надані за допомогою проведення досліджень біодоступності та біоеквівалентності.

Два лікарських засоби вважаються *біоеквівалентними*, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними і якщо їхні біодоступності після введення в одній і тій самій молярній дозі подібні до такого ступеня, що ефекти цих препаратів щодо ефективності та безпеки будуть по суті однаковими.

Фармацевтична (хімічна) еквівалентність вказує на те, що лікарські засоби містять однакову активну сполуку в однаковій кількості та відповідають чинним офіційним стандартам; однак неактивні інгредієнти лікарських засобів можуть відрізнятися.

Лікарські засоби є фармацевтично альтернативними, якщо вони містять ту саму діючу речовину у вигляді різних солей, ефірів, складних ефірів, ізомерів, сумішей ізомерів, комплексів або похідних діючої речовини або відрізняються лікарською формою чи силою дії.

Біоеквівалентність вказує на те, що лікарські засоби при введенні одному і тому ж пацієнтові в одному режимі дозування призводять до еквівалентних концентрацій препарату в плазмі та тканинах.

Терапевтична еквівалентність вказує на те, що лікарські засоби, що вводяться одному пацієнту в одному режимі дозування, мають однакові терапевтичні та побічні ефекти.

В Україні дослідження біоеквівалентності проводиться згідно з Настановою СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності», що затверджена наказом МОЗ № 2538 від 06.11.2020 р.

Дослідження біоеквівалентності *in vivo* проводять на особах у віці 18 років і старше з урахуванням віку, статі та раси. Якщо продукт призначений для використання обома статями, слід передбачити включення у однакових пропорціях як чоловіків, так і жінок. Кількість суб'єктів, що оцінюються у дослідженні біоеквівалентності, повинна становити не менше 12 осіб.

Для оцінки величини та ступеня абсорбції діючої речовини в дослідженнях біоеквівалентності звичайно використовується крива залежності концентрації від часу. Обрані фармакокінетичні параметри та встановлені критерії прийнятності дають змогу зробити заключний висновок про біоеквівалентність порівнюваних лікарських засобів. Площа під кривою AUC (концентрація/час) відображає ступінь впливу. C_{\max} (максимальна концентрація в плазмі або максимум впливу) та t_{\max} (час досягнення максимальної концентрації в плазмі) є параметрами, на які впливає швидкість абсорбції. Для цих параметрів 90% довірчий інтервал для

співвідношення досліджуваного та референтного лікарських засобів має бути в діапазоні прийнятності від 80% до 125%. В окремих випадках для діючих речовин з вузьким терапевтичним індексом діапазон прийнятності має бути звужений до 90% – 111.11%

Відмінності в біодоступності серед генериків мають клінічне значення; таким чином, знання того, чи є лікарські препарати еквівалентними, є дуже важливим. Багато практикуючих лікарів інтерпретують, що генеричні лікарські препарати і інноваційний лікарський препарат можуть використовуватися як взаємозамінні, оскільки вони терапевтично еквівалентні.

Біодоступність. Вплив виду лікарської форми на біодоступність

Біологічна доступність лікарських форм – один з важливих критеріїв оцінки терапевтичної ефективності ліків у процесі розробки їх складу та технології. Ретельне вивчення біофармацевтичних характеристик ліків необхідно в тих лікарських формах, які містять лікарські речовини системної дії і в яких процесу абсорбції повинен передувати процес вивільнення. Це насамперед пероральні, оральні, ректальні, перкутанні (мазі, креми, пасти) лікарські форми, а також ліки нового покоління.

Лікарська форма – це раціональна з фармакологічної точки зору, зручна для прийому і зберігання форма лікарської речовини, що забезпечує її оптимальний терапевтичний ефект при мінімумі побічної дії.

Розрізняють дозовані і недозовані лікарські форми:

- дозовані: капсули, таблетки;
- недозовані: гель, мазь, сироп, екстракт, еліксир, емульсія, відвар;
- змішаного типу: пластир (може бути як дозованою, так і не дозованою лікарською формою).

За агрегатним станом:

- тверді: таблетки, порошок, капсули, драже, гранули, карамель;
- м'які: мазі, креми, паста, гелі, ТТС, супозиторії;
- рідкі: розчини, настоянки, суспензії, емульсії, краплі, сиропи;

- газоподібні: аерозолі.

Розчини, з біофармацевтичної точки зору, найбільш фізіологічно ефективні в порівнянні з іншими лікарськими формами. Лікарські речовини, що приймаються у вигляді розчинів, мають добру біологічну доступність, тобто швидше всмоктуються і надають лікувальну дію. Запорукою високої ефективності лікарської речовини є введення її в ЛФ в розчиненому стані.

Головна умова якості приготування рідких лікарських форм - це параметри розчинності лікарських речовин. Крім розчинності, в розчинах на адсорбцію впливають також склад розчинника, його рН, в'язкість, поверхневий натяг. Найчастіше в розчинах в якості розчинника використовують воду або воду з додаванням спирту етилового, пропіленгліколю, гліцерину, які покращують розчинність багатьох лікарських речовин. Для підвищення розчинності використовують комплексоутворювачі, солюбілізатори, співрозчинники (сечовину, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, багатоосновні оксикислоти, диметилсульфоксид та ін.). Усі ці сполуки безпосередньо впливають на біодоступність лікарських речовин.

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

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

Розробка складу та технологічних прийомів при виготовленні рідких лікарських форм проводиться за такою структурою:

- вивчення фізико-хімічних, об'ємних та технологічних засобів лікарських речовин (щільність, розчинність, КЗО, ін.);

- вивчення залежності хімічної структури лікарських речовин;
- розрахунок об'єму лікарської форми;
- розрахунок кількості лікарських речовин;
- розрахунок кількості розчинника;
- обґрунтування способу введення лікарських речовин та технології лікарської форми;
- вивчення сумісності та стабільності компонентів в розчинах.

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

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

У емульсіях в'язкість олійного середовища підвищується при використанні більш в'язкої олії або при розчиненні в ній вищих жирних спиртів і кислот, емульгатора Т-2, моногліцеридів, при збільшенні молекулярної маси олійного середовища. В'язкість водного середовища підвищується при включенні до складу емульсій олія/вода гелеутворюючих допоміжних речовин: похідних целюлози й альгінової кислоти, полісахаридів.

Висока в'язкість дисперсійного середовища є фактором, який уповільнює дифузію лікарської речовини в мембрані, що проявляється в уповільненні абсорбції. Максимальна концентрація ЛР в крові у цьому випадку досягає початкової величини порівняно пізніше.

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

Найкраще змочування досягається невеликою кількістю ПАР, якої достатньо для прискорення розчинення багатьох гідрофобних речовин. Вплив ПАР на абсорбцію проявляється ще й у здатності солюбілізувати гідрофобні речовини. У результаті переходу менш розчинної речовини в розчин, підвищується її біодоступність, але у той же час, ця речовина фіксується в міцелах, що ускладнює її дифузію до місця абсорбції. Це явище виникає тоді, коли концентрація ПАР перевищує критичну концентрацію міцелоутворення. Абсорбція уповільнюється, оскільки міцели утворюють скупчення ефективної речовини.

Для поліпшення ступеня дисперсності в рідкі гетерогенні системи в більшості випадків з технологічних міркувань додають етанол, сорбітол, гліцерин, пропіленгліколь і т. п. Ці речовини прискорюють і збільшують абсорбцію за рахунок розчинення частини суспендованої речовини, а також завдяки своїй великій ліпофільності, полегшують перехід лікарських речовин через мембрану.

Величина поверхні частинок суспендованої лікарської речовини часто є вирішальним чинником для розчинення та абсорбції. Шляхом подрібнення частинок, розчинність лікарської речовини збільшується незначно, а швидкість розчинення зростає суттєво. Прискорення розчинення сприяє більш швидкій абсорбції.

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

Розробка питань стабілізації фармацевтичних суспензій пов'язана насамперед із вивченням адсорбційних процесів різними методами, які

дозволяють отримати цілий ряд технологічних параметрів, що впливають на величину поверхні лікарської речовини, питому поверхню, наявність і величину пор та ін.

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

На підставі біофармацевтичних досліджень і наукового обґрунтування впливу можна створювати лікарські препарати із заданими фармакокінетичними властивостями, в яких закладений певний фармакологічний ефект: синергізм, потенціювання, антагонізм, пролонгація, диференційована або направлена дія та ін. При цьому заданий терапевтичний ефект забезпечується не тільки структурою лікарської форми, але і можливістю використовувати фізіологічні особливості організму.

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2020/11/nastanova-bioekvivalentnosti-nakaz-06.11.2020-%E2%84%96-2538.pdf>

Основна

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

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

Додаткова

1. Chow S. C. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development [Электронный ресурс] / S. C. Chow // Wiley Interdiscip Rev Comput Stat. – 2014. - № 6(4). – P. 304-312. Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/wics.1310>.
2. Omari D. M. Drug-Excipient Interactions: An Overview on Mechanisms and Effects on Drug Stability and Bioavailability [Электронный ресурс] / D. M. Omari, Y. Akkam, A. Sallam // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – Vol. 25, Is. 4. - Режим доступа: <https://www.annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/3549>
3. Review of Approaches for Increasing Ophthalmic Bioavailability for Eye Drop Formulations [Электронный ресурс] / O. L. Lanier, M. G. Manfre, C. Bailey et al. // AAPS PharmSciTech. – 2021. – Vol. 22. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1208/s12249-021-01977-0>
4. Simulation Models for Prediction of Bioavailability of Medicinal Drugs—the Interface Between Experiment and Computation [Электронный ресурс] / M. E. Soliman, A. T. Adewumi, O. B. Akawa et al. // AAPS PharmSciTech. – 2022. – Vol. 23. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1208/s12249-022-02229-5>
5. Subramanian P. Mucoadhesive Delivery System: A Smart Way to Improve Bioavailability of Nutraceuticals [Электронный ресурс] / P. Subramanian // Foods. – 2021. – Vol. 10 (6). - Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/foods10061362>

Тема самостійної роботи 7. Належна практика зберігання лікарських засобів від виробництва до застосування

Дидактичні цілі та мотивація заняття: покращити та систематизувати знання про основні положення належної практики зберігання лікарських засобів та процеси, що відбуваються при зберіганні фармацевтичної продукції.

Форма та тривалість заняття: самостійне (2 години)

Питання для самопідготовки

1. Процеси, що відбуваються в ліках при зберіганні: загальні закономірності. Термін придатності ЛЗ.
2. Регламентація належного зберігання лікарських засобів в Україні. Вимоги ДФУ до зберігання лікарських засобів.
3. Основні положення належної практики зберігання.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Процеси, що відбуваються в ліках при зберіганні: загальні закономірності. Термін придатності ЛЗ.

Період очікуваного часу, протягом якого лікарський препарат відповідає затвердженій специфікації (що застосовується протягом терміну зберігання), якщо він зберігається при умовах, що вказані на етикетці контейнеру, називається ***терміном зберігання / терміном придатності***.

Дата закінчення терміну придатності – дата, що розміщена на етикетці контейнера лікарського препарату та зазначає час, до якого серія цього препарату, як очікується, буде відповідати затвердженій специфікації (специфікації, що використовується протягом терміну зберігання) при зберіганні у визначених умовах. Після цієї дати серія препарату не повинна застосовуватися (рис. 7.1).



Рис. 7.1. Зазначення терміну придатності на упаковці

Особливої уваги фахівця потребує питання використання лікарських засобів після розкриття пакування. Порушення пакування призводить до суттєвого збільшення впливу зовнішніх факторів і зменшення терміну придатності. Через відсутність достовірних відомостей щодо терміну придатності після розкриття пакування для більшості лікарських засобів, особливо генеричних, [світова фармацевтична спільнота пропонує деякі терміни придатності після розкриття \(табл. 7.1\)](#).

Термін придатності лікарських засобів, що виготовляються в аптеці, визначається положенням настанов «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» та «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек», чинним законодавством та дослідженнями стабільності, якщо такі проводились.

ЛЗ, зовнішній вигляд яких не відповідає опису або дозволяє зробити висновок про втрату придатності, не повинні бути використані.

Загальноприйняті терміни придатності окремих лікарських форм після
розкриття упаковки

Лікарська форма	Термін придатності	Причини /коментар
Тверді лікарські засоби (таблетки та капсули) у системі контрольованого дозування	8 тижнів з терміну видачі	Обмежені відомості щодо терміну придатності ЛЗ у системах контрольованого дозування
Крем або мазь у заводській тубі	3 місяці	Якщо зберігається відповідно до вказаних вимог, у закритій тубі, не піддається безпосередньому впливу навколишнього середовища
Крем або мазь у пакуваннях з дозатором-насосом або у гнучких дозуючих контейнерах	До закінчення терміну придатності, вказаного на пакуванні	Закритий контейнер, вміст не піддається впливу навколишнього середовища
Крем або мазь у баночці	1 місяць	Висока вірогідність контамінації вмісту
Пероральні рідини в оригінальному контейнері	6 місяців, якщо інше не вказано виробником	Вплив зовнішнього середовища, особливо під час відмірювання дози, може призвести до забруднення, контамінації тощо
Очні, вушні, назальні краплі або мазі	1 місяць, якщо не вказано інше	Часто – рекомендація виробника
Інгалятори	Термін придатності вказується виробником	Вміст контейнера не піддається впливу зовнішнього середовища

При зберіганні ЛП вони піддаються змінам, що впливають на їх термін придатності (зберігання), властивості та фармакологічну активність, тобто – призводять до зміни якості (рис. 7.2).

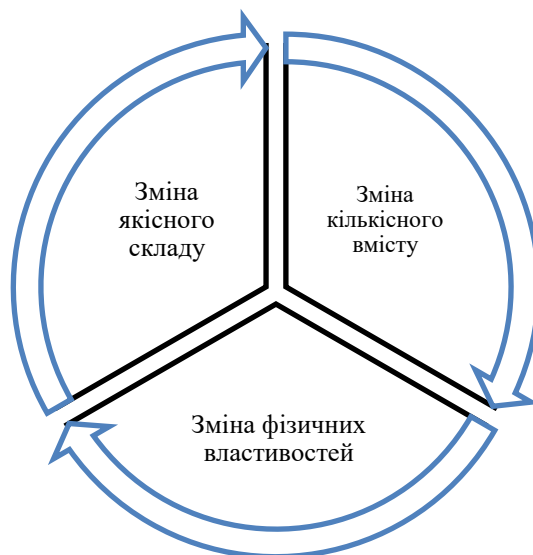


Рис. 7.2. Зміни, що відбуваються у лікарських засобах під час зберігання

Найраціональніше умовно класифікувати процеси, що відбуваються у лікарських засобах при зберіганні, за їх природою: на фізичні, хімічні та біологічні (рис. 7.3), хоча усі зміни, що відбуваються з лікарським засобом, взаємопов'язані. Хімічні перетворення можуть бути причиною зміни фізичних властивостей, водночас як фізичні зміни стають причиною небажаних хімічних процесів. Біологічні ж процеси супроводжуються як хімічними, так і фізичними перетвореннями.

До **фізичних процесів**, що відбуваються у процесі зберігання, відносять укрупнення частинок дисперсної фази, розшаровування тощо. Наприклад, леткі сполуки, які входять до складу ліків, повільно випаровуються, через що змінюються фізичні властивості, якісний та/або кількісний склад препарату.

Хімічні процеси призводять до зміни якісного складу та кількісного вмісту БАР внаслідок хімічних реакцій. Так, у лікарській рослинній сировині

ензиматичні перетворення, інтенсивні при її відволожуванні та нагріванні, призводять до зменшення концентрації діючих речовин.

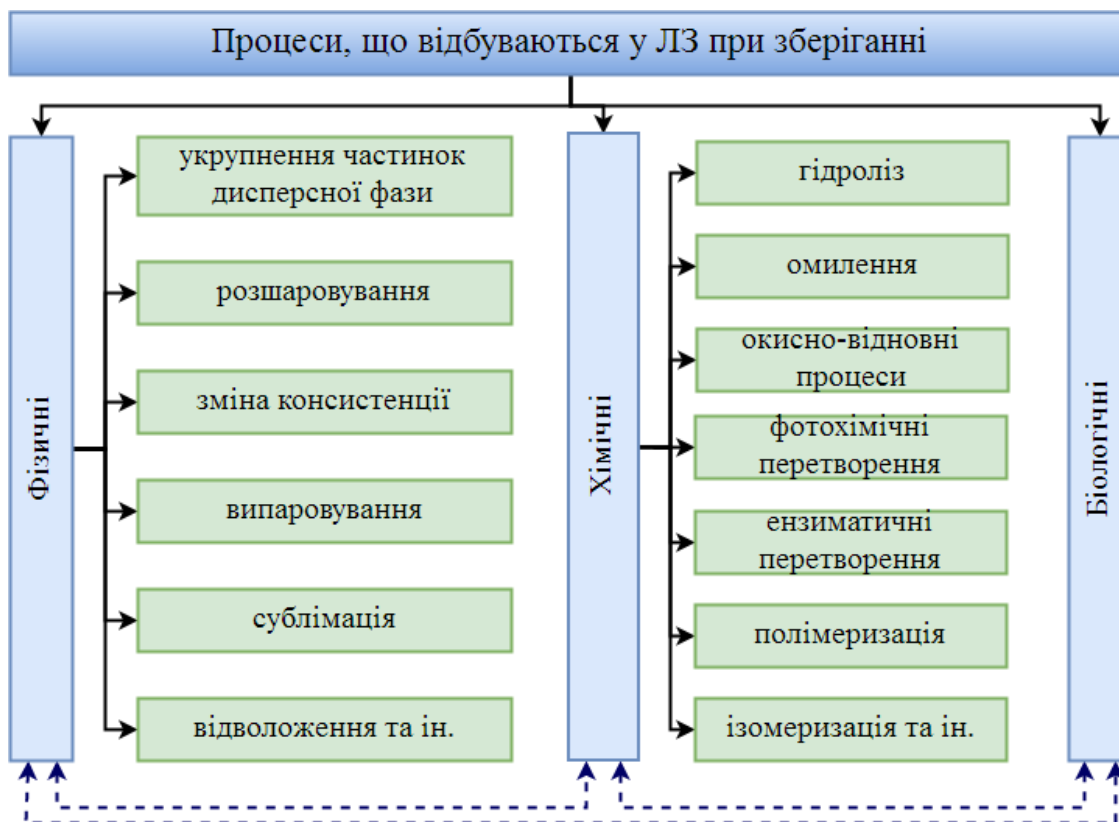


Рис. 3. Процеси, що відбуваються у ЛЗ при зберіганні

Біологічні процеси зумовлюються життєдіяльністю мікроорганізмів і призводять до небажаних хімічних реакцій, зміни зовнішнього вигляду лікарської форми та втрати якості. Лікарські препарати забруднюються сапрофітами, які розповсюджені у зовнішньому середовищі та мають ферменти, здатні руйнувати складні речовини – глікозиди та алкалоїди, кислоти аскорбінову, глюкозу, вітаміни. Також, мікроорганізми можуть здійснювати власний негативний вплив на організм пацієнта.

Важливим аспектом збереження стабільності лікарського засобу є належний матеріал та форма пакування. Згідно вимог GSP, всі матеріали та лікарські засоби слід зберігати в контейнерах, що не чинять негативного впливу на їх якість та забезпечують захист від зовнішніх факторів. Для виготовлення первинного пакування діже часто використовують скло різних марок. При

тривалому контакті з водою або водними розчинами (особливо при нагріванні) скло виділяє з поверхні окремі складові частини (піддається вилужуванню). При цьому стає можливим випадіння вільних основ алкалоїдів з їхніх солей; осадження речовин із колоїдних розчинів у результаті зміни рН; осадження гідроксидів або оксидів металів з їх солей; гідроліз сполук, що мають складноєфірну будову; оптична ізомеризація активних речовин зі зміною їх фізіологічної активності; окиснення речовин, чутливих до дії кисню в нейтральному або слабколужному середовищі; утворення осадів важкорозчинних кальцієвих та інших солей.

Хімічна стійкість скла та його склад повинні враховуватись при виборі первинного пакування, а також при оцінці впливу зовнішніх факторів.

***Регламентация належного зберігання лікарських засобів в Україні.
Вимоги ДФУ до зберігання лікарських засобів.***

Обов'язки провізора включають широкий спектр дій, що стосуються забезпечення та контролю належного зберігання лікарських засобів. У своїй діяльності провізор керується наступними нормативно-правовими документами, що регламентують зберігання фармацевтичної продукції:

- [Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. №123/96-ВР зі змінами та доповненнями;](#)
- [Закон України «Про сертифіковані товарні склади та прості і подвійні складські свідоцтва» від 23.12.2004 р. №2286-IV зі змінами та доповненнями;](#)
- [Наказ МОЗ України «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах» від 16.12.2003 р. №584 зі змінами та доповненнями;](#)
- [Наказ МОЗ України «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі» від 29.09.2014 р. №677 зі змінами та доповненнями;](#)
- [Наказ МОЗ України «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів» від 24.04.2015 р. № 242;](#)

• [МОЗ України від 16.09.1993 р. № 44 «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення»](#) (має рекомендаційний характер),

• Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011, що затверджена Наказом МОЗ України від 03.10.2011 р. № 634.

• Державна фармакопея України 2.0 та ін.

У монографіях ДФУ 2.0 присутній розділ «зберігання», але він не носить характеру вичерпних вимог. Уповноважені органи можуть зазначити конкретні (обов'язкові) умови зберігання. Вимоги ДФУ 2.0 слугують методичними вказівками для організації умов зберігання ЛЗ та АФІ та для визначення умов зберігання при дослідженні стабільності.

Описані у Фармакопеї продукти слід зберігати таким чином, щоб запобігти їхньому забрудненню і, по можливості, розкладанню.

Загальні статті на лікарські форми визначають певні особливості їх зберігання (рис. 7.4). Для усіх ЛФ обов'язковим збереження належної мікробіологічної чистоти.

У ДФУ 2.0 у розділі «зберігання» використовується такі вказівки:

✓ «У повітронепроникному контейнері». Продукт має зберігатися у повітронепроникному контейнері. При розкритті контейнера у вологій атмосфері слід бути обережним, якщо необхідно, застосовувати осушувальні речовини, якщо їх прямиий контакт із продуктом буде виключений.

✓ «У захищеному від світла місці». Ця вимога забезпечуються виготовленням первинного або вторинного пакування із матеріалу, який достатньою мірою поглинає світло, здатне спричинити фотохімічне перетворення, або ЛР має зберігатися в місці, яке виключає можливість попадання такого світла.

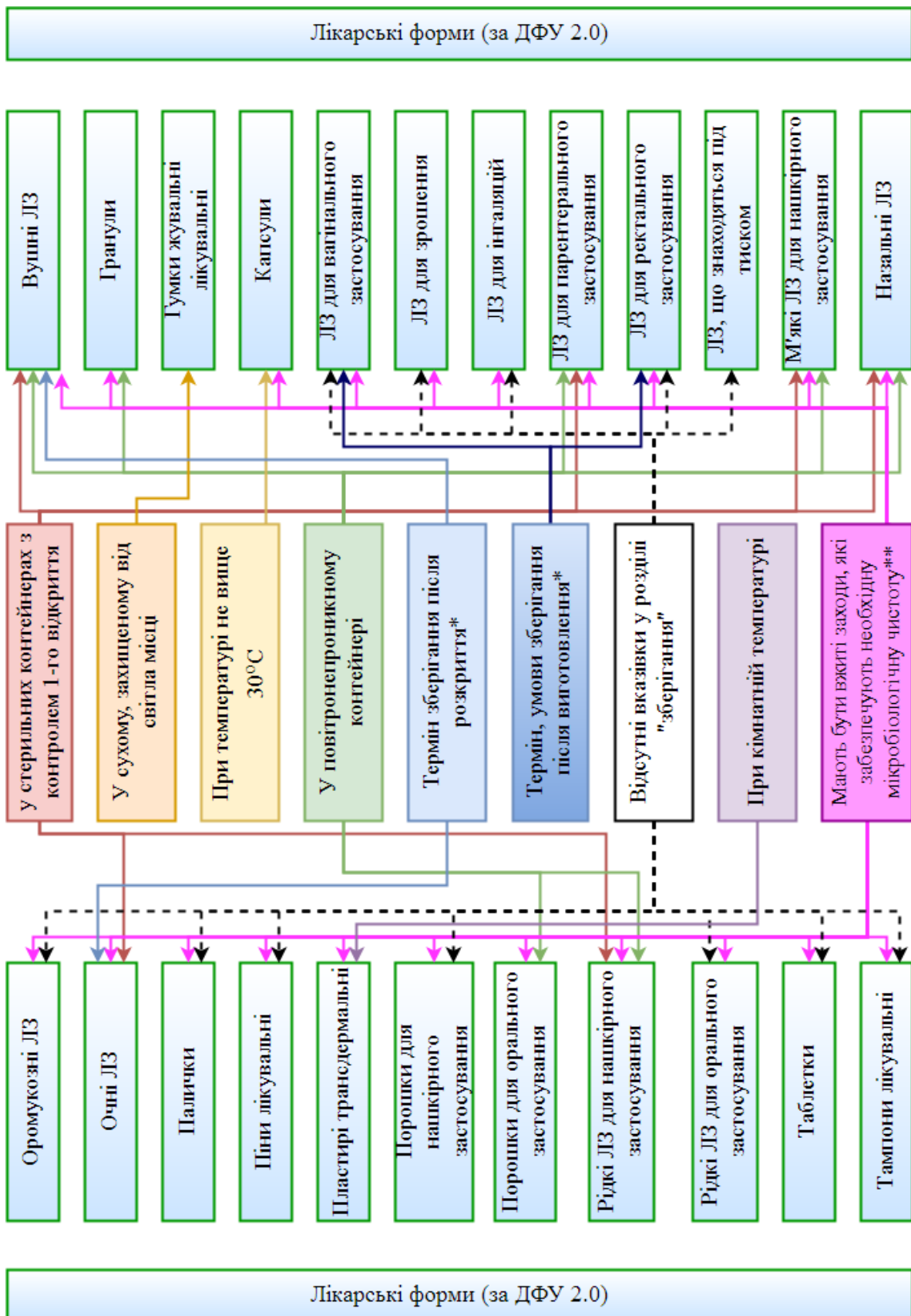


Рис. 7.4. Вказівки ДФУ 2.0 щодо умов зберігання лікарських форм (* - вказано у підрозділі «маркування»; ** - вказано у підрозділі «виробництво»)

Деякі загальні монографії на лікарські форми не містять розділу зберігання через залежність умов зберігання таких лікарських форм від їх складу та особливостей пакування. Наприклад, ЛЗ, що знаходяться під тиском, слід берегти від впливу світла, підвищеної температури, механічних пошкоджень. Але такі засоби можуть відрізнятися особливостями пакування та складом, які і зумовлюють особливості зберігання.

Основні положення належної практики зберігання.

Настанова [«Лікарські засоби. Належна практика зберігання»](#) (СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011, наказ МОЗ України від 03.10.2011 № 634) розроблена та впроваджена на підставі нормативного документа Всесвітньої організації охорони здоров'я «Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)» та документу ЄС CPMP/QWP/609/96/Rev 2 «Guideline on declaration of storage conditions: A: in the product information of medicinal products; B: for active substances. Annex to note for guidance on stability testing of new drug substances and products. Annex to note for guidance on stability testing of existing active substances and related finished products». Вона доповнює настанову [«Лікарські засоби. Належна виробнича практика»](#) та застосовується для організації належного зберігання лікарських засобів для людини при їх виробництві, оптовій та роздрібній реалізації, а також для аудиту, інспектування, сертифікації відповідних суб'єктів господарювання та ліцензування виробництва ЛЗ, їх оптової та роздрібної торгівлі.

Керівництво «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» призначене для усіх співробітників, діяльність яких має відношення до зберігання, транспортування та розповсюдження фармацевтичної продукції.

З цією настановою пов'язані настанови [«Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції»](#), [«Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності»](#); «Лікарські засоби. Належна виробнича практика (GMP)» та Державна Фармакопея України.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» регламентує аспекти, що стосуються зберігання лікарських засобів, персоналу, приміщень і обладнання, аспекти зберігання поверненого товару, зберігання підчас відправки та транспортування, аспекти відкликання продукції та містить відповідні розділи (рис. 7.5).

На кожній ділянці зберігання повинна бути достатня кількість кваліфікованого персоналу, що пройшов відповідне навчання щодо належної практики зберігання, чинних регуляторних вимог, процедур та безпеки відповідно до закріплених обов'язків. Вказується на необхідність застосування персоналом захисного або робочого одягу відповідно до діяльності, що здійснюється. Зазвичай в умовах аптеки перевірку належного стану спеціального одягу та взуття відповідного персоналу, проведення та контроль відповідного навчання покладається на провізора.

НАСТАНОВА "ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. НАЛЕЖНА ПРАКТИКА ЗБЕРІГАННЯ"	Вступ	Загальний опис документу, посилання на пов'язані документи та сферу застосування
	Терміни та визначення понять	Визначення ряду основних термінів та понять, що використовуються у Настанові
	Персонал	Основні вимоги до персоналу, задіяного у зонах зберігання ЛЗ
	Приміщення та обладнання	Опис загальних вимог до приміщень для зберігання продукції, умов зберігання та їх контролю
	Вимоги до зберігання	Загальні вимоги до документації, маркування та контейнерів, отримання, оновлення, контроль запасів, перевірки термінів придатності тощо
	Повернений товар	Загальні вимоги до поводження з поверненим (у т.ч. відкликаним) товаром
	Відправка та транспортування	Загальні вимоги до умов транспортування ЛЗ та їх контролю
	Відкликання продукції	Основні вимоги до процедури відкликання продукції
	Декларування умов зберігання (додаток 1)	Основні уніфіковані формулювання для вказівки умов зберігання в маркуванні ЛПЗ і випадки, коли їх слід застосовувати.

Рис. 7.5. Основні розділи настанови

Під *зберіганням* Настанова розуміє зберігання лікарських препаратів та матеріалів до моменту їх використання. Згідно вимог GSP, матеріали та продукція повинні зберігатися у належних приміщеннях, які відповідають усім вимогам Належної практики зберігання та чинного законодавства.

Температурний режим, вологість та санітарні умови у приміщеннях для зберігання матеріалів та лікарських засобів повинні бути належним чином забезпечені та контролюватися зі встановленою періодичністю.

Матеріали та лікарські засоби не слід розміщувати на підлозі. Вони повинні розміщуватись на належній відстані для забезпечення можливості прибирання та інспектування.

Провізор в рамках своїх повноважень перевіряє якість приміщень аптечного закладу, їх санітарний стан, температуру та вологість. Проводить нагляд за правильністю оформлення штангласів з медикаментами та їх поповненням. Перевіряє термін придатності та умови зберігання лікарських засобів аптечного виробництва, концентратів, напівфабрикатів, внутрішньоаптечної заготовки, дезінфікуючих розчинів та продукції in bulk.

Лікарські засоби та матеріали, які є відбракованими, поверненими, відкликаними або такими, термін придатності яких минув, слід зберігати у належним чином обладнаній карантинній зоні таким чином, щоб запобігти їх використанню.

Провізор згідно з чинним законодавством в межах свої повноважень та за результатами проведеного контролю вилучає субстандартні ЛЗ аптечного виробництва, концентрати, напівфабрикати, знищує їх та оформлює відповідну документацію.

Високоактивні чи радіоактивні матеріали, наркотичні та інші шкідливі, чутливі та/або небезпечні речовини і лікарські засоби, а також речовини, щодо яких існує особливий ризик безпеки, пожежі чи вибуху (наприклад, легкозаймисті рідини та тверді речовини, гази, що знаходяться під тиском) слід

зберігати у спеціально призначеній зоні із відповідними додатковими заходами щодо безпеки та охорони.

Поводитись з матеріалами та лікарськими засобами слід таким чином, щоб запобігти їх контамінації, переплутуванню та перехресній контамінації.

Матеріали та лікарські засоби слід зберігати в умовах, які забезпечують підтримання їх якості. Необхідно дотримуватись правила «першим отриманий / першим відпущений».

Наркотичні ЛЗ слід зберігати згідно з відповідними положеннями чинного законодавства та чинних регуляторних вимог щодо наркотиків.

Умови зберігання лікарських засобів та матеріалів мають відповідати зазначеній у маркуванні інформації, яка базується на результатах випробувань стабільності та враховує температуру зберігання і відносну вологість повітря. При зберіганні лікарські засоби повинні бути захищені від впливу сторонніх запахів та інших забруднень, а також інтенсивного освітлення. Приміщення для зберігання мають бути сухими та добре вентильованими. Для лікарських засобів, які слід зберігати у спеціальних умовах, мають бути відповідні інструкції зі зберігання.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» регламентує також вимоги до документації, що супроводжує процес зберігання.

Для усіх дій у зонах зберігання повинні бути наявні письмові інструкції та протоколи для документування, у яких фіксуються методики зберігання, рух матеріалів та ЛЗ та ін.

Для кожного матеріалу та ЛЗ повинна бути наявна достатня інформація щодо рекомендованих умов зберігання та застережень, яких слід дотримуватися, а також дати повторних випробувань.

Всі матеріали та лікарські засоби зберігаються у контейнерах, що не чинять негативного впливу на якість лікарського засобу (матеріалу) та забезпечують належний захист від зовнішніх факторів. Контейнери повинні бути чітко марковані відповідно до чинного законодавства.

Усі запаси повинні періодично контролюватися на наявність застарілих матеріалів та ЛЗ. Лікарські засоби, термін придатності яких закінчився, не можна ні продавати, ні постачати, ні використовувати. Вони повинні зберігатися окремо від інших ЛЗ.

Повернені товари слід зберігати у карантинній зоні.

Матеріали і лікарські засоби слід транспортувати таким чином, щоб не порушувати їх цілісність, а також щоб:

- не була втрачена можливість ідентифікації;
- не були контаміновані іншими речовинами і самі не контамінували їх;
- вжиті відповідні засоби для запобігання ушкодженням і крадіжкам;
- зберігалися у належних умовах і не зазнали надмірного впливу високої або низької температури, світло, волога та ін.

При транспортуванні слід дотримуватись визначених умов зберігання. ЛЗ які потребують зберігання в умовах контрольованої температури, слід транспортувати в таких же умовах з використанням відповідним чином пристосованих технічних засобів.

Умови зберігання лікарських препаратів засновуються на оцінці досліджень стабільності, що проводяться відносно готового препарат. Докладні відомості про умови, що рекомендуються для таких досліджень стабільності, наведені в Настанові 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності».

Умови зберігання лікарських засобів та АФІ мають бути такими, щоб споживач міг їх дотримуватись

При маркуванні лікарських препаратів, що присутні на ринку України, застосовуються точні формулювання:

- «Зберігати при температурі нижче 25°C» або «Зберігати при температурі нижче 30°C»;
- «Зберігати в холодильнику» або «Зберігати і транспортувати охолодженим»;

- «Зберігати в морозильній камері» або «Зберігати і транспортувати в морозильній камері»;
- додаткові:
 - «Не охолоджувати»;
 - «Не заморожувати».

Інші зазначення в маркуванні допускаються тільки в тих випадках, якщо цього не можна уникнути, а також, якщо документально підтверджено, що наведені вище основні умови зберігання є невідповідними. Альтернативна пропозиція має бути підтверджена відповідними даними. Умови зберігання мають бути досяжними на практиці.

Деякі лікарські засоби, не зважаючи на те, що зберігаються у підходящому контейнері, вимагають особливих вказівок на упаковці для забезпечення збереження якості під час зберігання (рис. 7.6).



Рис. 7.6. Спеціальні зазначення відносно зберігання.

Якщо потрібне додаткове попередження, наприклад, «Зберігати в оригінальній упаковці», то в короткій характеристиці препарату і інструкції для медичного застосування зазначення «Для цього препарату не потрібні будь-які спеціальні умови зберігання» слід замінити на формулювання «Для цього лікарського препарату не потрібні будь-які спеціальні температурні умови зберігання».

Список літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. - Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>
2. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0509-19>
3. Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною торгівлі [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 677 від 29.09.2014 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>
4. Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 242 від 24.04.2015 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0550-15>
5. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.93 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0044282-93?lang=ru>

Основна

1. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 1092
2. 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», 2014. – Т. 3. – 732 с.

3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.

4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.

5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. - Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с.

6. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фар мац. ф-тів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, і. В. Сайко [та ін.]– 2-е вид., перероб і доп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – ч. 2. – С. 185-187.

Додаткова

1. Shearer G. L. Taking a Closer Look at Parenteral Contaminants. Visual inspection of parenteral vials is the first step in a root cause investigation / G. L. Shearer // Pharmaceutical Technology. – 2016. – Vol. 40, Is. 10. – P. 34-38.

Тема самостійної роботи 8. Раціональне застосування лікарських препаратів у похилому віці.

Дидактичні цілі та мотивація заняття: ознайомитись з сучасними підходами до раціонального застосування ліків у пацієнтів похилого віку та особливості дії ліків у геронтології, знати біофармацевтичні аспекти застосування геріатричних ліків;

Форма та тривалість заняття: самостійне (2 години)

Питання для самопідготовки

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

Інформаційний матеріал

Біофармацевтичні аспекти геріатричних ліків

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

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

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

Основними групами ЛЗ, що використовуються в геріатрії є кардіотонічні препарати (серцеві глікозиди), антиангінальні засоби (нітрати), антиаритмічні препарати, блокатори кальцієвих каналів, гіпотензивні засоби, діуретики,

анальгетики, антибіотики, психотропні препарати (нейролептики та антидепресанти), геропротектори та ін. Для кожної групи препаратів є свої особливості дозування та застосування в геріатричній практиці.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Особливості дії ліків у геронтології, побічні дії. Список Біра

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

Високий рівень розвитку побічних реакцій на ЛЗ у хворих старших вікових груп обумовлений як віковими структурно-функціональними змінами, що призводять до порушень фармакокінетики і фармакодинаміки ЛЗ, так і вікової поліморбідністю і викликаної нею поліпрагмазією.

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

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

були віднесені до непоказаних для призначення хворим старших вікових груп. Сформовані досить чіткі уявлення про заходи щодо підвищення безпеки і зниження побічних ефектів в старості та один із шляхів підвищення безпеки лікування, який має чітко виражену геронтологічну специфіку, оформився в концепцію «потенційно невідповідних препаратів» (ПНП).

До теперішнього часу для оцінки призначення ПНП у пацієнтів старших вікових груп сформовані чотири методи (рис. 8.1).

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

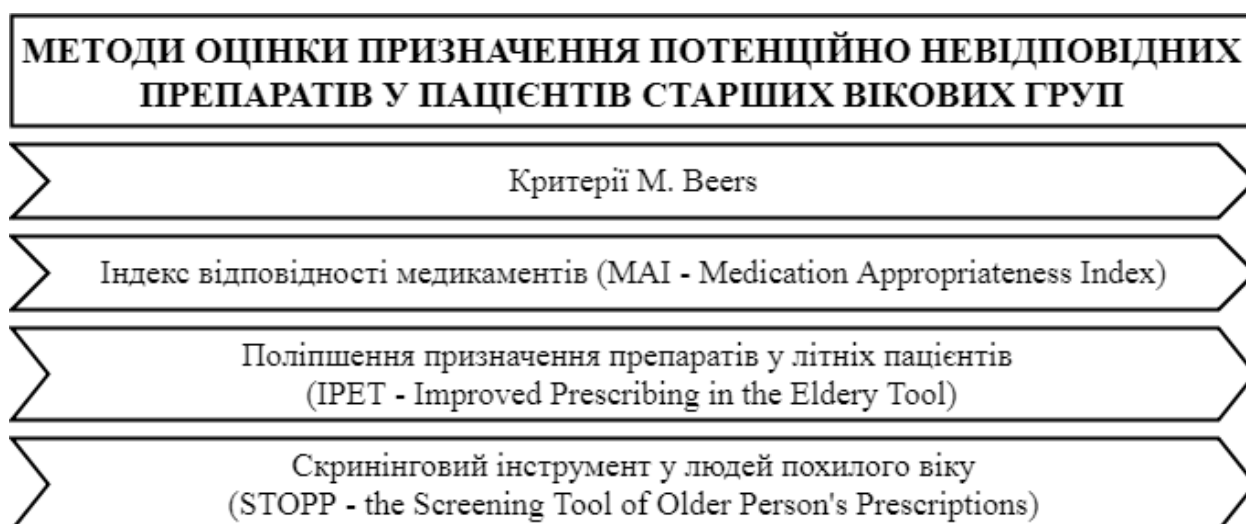


Рис. 8.1. Методи оцінки призначення ПНП у пацієнтів старших вікових груп

Список М. Beers (Список Біра) складається з двох груп препаратів. До першої групи входять лікарські засоби, призначення яких небажано хворим старшого віку незалежно від діагнозу, до другої – препарати, призначення яких обмежується при певних клінічних ситуаціях.

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

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

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

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

протизапальні засоби, персантин, тиклід – можуть подовжувати час кровотечі, пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

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

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

Інші методи оцінки призначення ліків у пацієнтів старших вікових груп

Другий метод оцінки призначення ліків IPET або Канадські критерії. Вони являють собою список 14 найбільш поширених помилок при виписці препаратів, розроблений експертами Canadian Consensus Panel в 1997 р.: β -блокатори при хронічному обструктивному захворюванні легень; β -блокатори при застійній серцевої недостатності; кальцієві антагоністи (за винятком амлодипіну і фелодипіну) при застійній серцевої недостатності; діуретики при подагрі; бензодіазепіни тривалої дії (хлордіазепоксид, клоразепат, діазепам, флуразепам, клоназепам, нітразепам); трициклічні антидепресанти при глаукомі; трициклічні антидепресанти при блокадах серця; трициклічні антидепресанти з активними метаболітами (доксепин, амітриптилін); метилфенидат при депресії; НПЗП (аспірин > 1300 мг) при виразковій хворобі; НПЗП при гіпертензії; тривале використання НПЗП при остеоартриті; антихолінергічні препарати в лікуванні побічних ефектів антипсихотичних засобів; тривале використання діфеноксілату у лікуванні діареї.

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

Скринінговий інструмент у людей похилого віку (STOPP) – методика, розроблена в Ірландії міждисциплінарною групою, яка включала геріатрів, фармацевтів, фармакологів, терапевтів первинної медичної допомоги. Особливістю цієї системи є те, що кожен із критеріїв ранжований за фізіологічними системам організму, при цьому дані обґрунтування причин віднесення препаратів до числа ПНП. До переліку включено пункти, що стосуються взаємодії ліки-ліки і ліки-хвороба, акцент зроблений на препаратах, ПР яких виражаються в підвищенні ризику падінь, і, відповідно переломів, а також на дублюючої рецептурою.

Індекс відповідності медикаментів (MAI) принципово відрізняється від трьох обговорюваних вище методів і є багатоконпонентною рейтинговою системою. Спочатку розроблений J. Hanlon з співробітниками, MAI став використовуватися як валідний інструмент для оцінки ПНП. Він враховує 10 елементів, у тому числі показання, ефективність, дози, міжлікарські взаємодії, тривалість, вартість. Оскільки ця модель вимагає клінічної оцінки, вона забезпечена відповідними дефініціями і інструкціями, що дозволяють

стандартизувати рейтинговий процес. У результаті формується сумарна оцінка з діапазоном значень від 0 до 18: 0 означає, що препарат неприйнятний по усім пунктам, 18 – відповідає всім пунктам, що регламентуються. Три компоненти МАІ (показання, ефективність, дублювання) використовуються з метою встановлення необґрунтованої поліфармації при призначенні ПНП.

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

Список літератури

Основна:

1. Геріатрична фармакологія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. МОЗ України / І. С. Чекман [та ін.] ; за ред. І. С. Чекмана ; МОЗ України, Нац. мед. ун-т імені О. О. Богомольця, Запоріж. держ. мед. ун-т. - Запоріжжя ; Київ : ЗДМУ, 2016. – 176 с.

Додаткова:

1. Безруков В. В. Вікові аспекти взаємодії фармакокінетики та фармакодинаміки ліків / В. В. Безруков // Раціональна фармакотерапія – 2012 – № 2 - С. 38-41.

2. Закревська О.В. Загальні підходи до медикаментозного лікування пацієнтів похилого віку / О.В. Закревська // Практикуючий лікар. – 2015. – № 2. – С. 57- 63.

3. Парновський Б.Л. Перспективні напрямки досліджень лікарського забезпечення геріатричних хворих / Б.Л. Парновський, О.Є. Левицька // Фармацевтичний часопис. – 2010. - № 4. – С. 55-58.

Тема самостійної роботи 9. Біофармацевтичні аспекти виготовлення лікарських засобів із твердим дисперсним середовищем: оромукозні лікарські засоби.

Дидактичні цілі та мотивація заняття: ознайомлення з розробками нових вітчизняних лікарських засобів у раціональних лікарських формах: суспензіях, розчинах, мазях, гелях, емульсіях та ін. для застосування у оториноларингології.

Форма та тривалість заняття: самостійне (2 години)

Питання для самопідготовки

1. Класифікація та загальні вимоги, що висувають до оромукозних лікарських засобів.
2. Гумки жувальні лікувальні.

Інформаційний матеріал

Оромукозні лікарські засоби (лікарські засоби для ротової порожнини)

Оромукозні лікарські засоби – тверді, м'які або рідкі лікарські засоби, що містять одну або більше діючих речовин; призначені для застосування в порожнині рота і/або горла для отримання місцевої або системної дії.

ЛЗ місцевої дії можуть бути призначені для застосування в специфічні області порожнини рота (гінгівальні лікарські засоби), або в горлі (орофарингіальні лікарські засоби). ЛЗ системної дії призначені для абсорбування спочатку на одній або більше ділянках слизової оболонки порожнини рота. Мукоадгезивні ЛЗ призначені для утримання в порожнині рота шляхом прилипання до мукозного епітелію в ділянках аплікації. Для багатьох оромукозних ЛЗ можливо, що деяка частина діючої речовини або речовин проковтується і може бути абсорбована через ШКТ.

Оромукозні ЛЗ можуть містити допоміжні речовини: антимікробні консерванти, загусники, емульгатори; речовини, призначені для створення необхідного значення рН, для забезпечування змочуваності і розчинності, стабілізатори, ароматизатори, підсолоджувачі та ін.

Класифікація оромукозних лікарських засобів представлена на рис. 9.1.

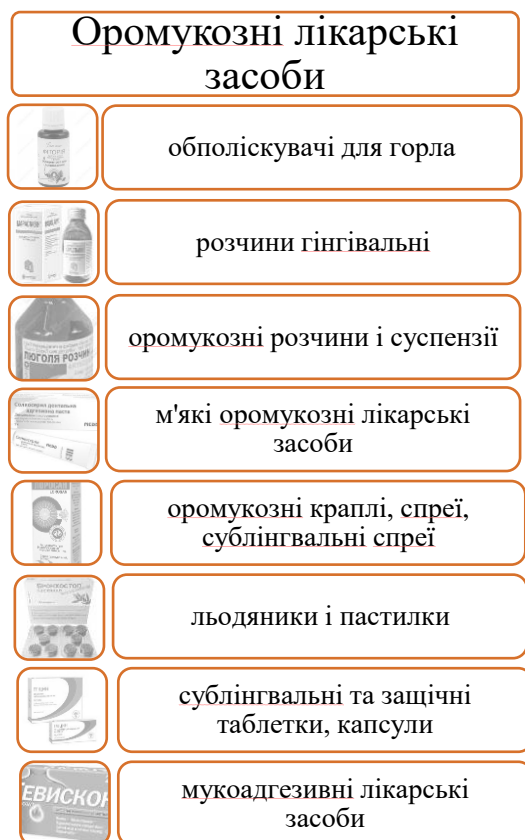


Рис. 9.1. Класифікація оромукозних препаратів

Обполіскувачі для горла – водні розчини, призначені для полоскання з метою одержання місцевої дії. Не призначені для ковтання. Випускаються у вигляді готових до застосування розчинів або концентрованих розчинів, які розводяться перед використанням, а також можуть бути приготовані з порошків або таблеток, що розчиняються у воді перед застосуванням. Можуть містити допоміжні речовини для регулювання рН, яке повинно бути нейтральним.

Промивки для рота – водні розчини, призначені для контактного застосування зі слизовою оболонкою порожнини рота звичайно після розведення водою. За характеристика подібні до обполіскувачей.

Розчини гінгівальні (розчини для ясен) призначені для застосування на яснах за допомогою підходящого аплікатора.

Оромукозні розчини і оромукозні суспензії – рідкі лікарські засоби, призначені для застосування в порожнині рота за допомогою підходящого аплікатора. Оромукозні суспензії можуть утворювати осад, але після збовтування суспензія повинна бути досить стабільна, щоб забезпечити необхідну дозу при застосуванні.

Оромукозні краплі, оромукозні спреї та сублінгвальні спреї – розчини, емульсії або суспензії, призначені для місцевої або системної дії та застосовують шляхом розпилення або закапування в порожнину рота або на окрему ділянку порожнини рота (під язик, в горло та ін.). Емульсії можуть розшаровуватися, суспензії – утворювати осад, але при збовтуванні ці лікарські форми повинні легко відновлюватися, утворюючи лікарську форму, яка досить стабільна, щоб забезпечити необхідну дозу. Рідкі оромукозні спреї випускають в контейнерах з розпилюючим пристроєм або в контейнерах під тиском, забезпечених відповідною насадкою, а також дозуючим клапаном або без нього.

Серед оромукозних ЛЗ оромукозні спреї є однією з найбільш популярних та розповсюджених форм введення ліків при запальних процесах ротової порожнини. Основною перевагою та відмінністю від інших форм є наявність насосу-дозатору, який створює повітряно-крапельний струмінь за рахунок механічного натиснення. Також перевагами цієї лікарської форми є швидкий терапевтичний ефект, підвищення фармакологічної активності за рахунок диспергування лікарської речовини, високий ступінь проникнення на слизові оболонки рота, швидке всмоктування, виключення негативного впливу травного тракту на діючу речовину, герметичність, точність дозування, безболісність, зручність і швидкість застосування, простота і економічність виробництва. За результатами маркетингових досліджень встановлено, що сектор оромукозних

спреїв на ринку України досить вузький (близько 3 %) і представлений, в основному, лікарськими засобами закордонного виробництва.

М'які оромукозні лікарські засоби – гідрофільні гелі або пасти, призначені для застосування в порожнині рота або на спеціальних ділянках порожнини рота, таких як ясна (гінгівальні гелі, гінгівальні пасти). Мають витримувати вимоги статті «М'які лікарські засоби для нашкірного застосування».

Льодяники і пастилки – тверді однодозові лікарські засоби для смоктання, звичайно з метою одержання місцевої дії в порожнині рота або горла. Містять одну або більше діючих речовин, звичайно в ароматній і солодкій основі, і призначені для повільного розчинення або розпадання у роті при смоктанні. Пастилки – м'які, еластичні ЛЗ, приготовані литтям сумішей, що містять натуральні або синтетичні полімери або гуми і підсолоджувачі. Пресовані льодяники – тверді однодозові ЛЗ для смоктання з метою одержання місцевої або системної дії. Вони приготовані пресуванням і частіше мають ромбоподібну форму. Пресовані льодяники відповідають загальному визначенню таблеток. При виробництві пресованих льодяників мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують механічну міцність і стійкість льодяників до роздавлювання і стирання.

Сублінгвальні та букальні (защічні) таблетки – тверді однодозові лікарські засоби для застосування під язиком або в порожнині за щокою, відповідно, для одержання системної дії. Готують пресуванням суміші порошоків або грануляцією в таблетки відповідної форми залежно від передбачуваного застосування. Відповідають загальному визначенню таблеток. При виробництві мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують механічну міцність і стійкість до роздавлювання і стирання.

Оромукозні капсули – м'які капсули для жування або смоктання.

Мукоадгезивні лікарські засоби містять одну або більше діючих речовин, призначених для системної абсорбції через букальну слизову оболонку протягом пролонгованого часу. Звичайно містять гідрофільні полімери, які при зволоженні слиною утворюють еластичний гідрогель, який прилипає до защічної слизової

оболонки. Мукоадгезивні букальні таблетки готують пресуванням моно- або мультишарових таблеток. Букальні плівки – моно- або мультишарові пластини з відповідних матеріалів. Плівки що диспергуються в ротовій порожнині – моно- або мультишарові пластини з відповідних матеріалів які поміщають в порожнину рота, де вони швидко диспергуються.

Гумки жувальні лікувальні

Одною з найперспективніших та інноваційних лікарських форм на сьогодні є гумки жувальні лікувальні (ГЖЛ), які вже знайшли своє широке застосування в США та європейських країнах, але не виробляються фармацевтичною промисловістю України, а в аптеках України наявні лише нікотинові жувальні гумки «Nicorette® Nicotine Gum» (Johnson & Johnson, США), дитячі гумки з вітамінами і мінералами «Solaray®» (Nutraceutical Corporation, США) та інші ДД-жувальні гумки: Solaray® L-Theanine, Nutraceutical Corporation (США); Solaray® Cran Actin®, Nutraceutical Corporation (США); VUM® SleepAid Gum, PharmaMed (США); VUM® Stress Free Gum, PharmaMed (США).

На сьогоднішній день продукт прийнятний для будь-якої вікової групи – її застосовують і дорослі, і діти. З включенням статті «Лікувальні жувальні гумки» в Європейську Фармакопею у 1998 році, жувальна гумка стала однією з найбільш популярних лікарських форм, що використовується для доставки багатьох активних компонентів. На даний час ГЖЛ включені до ДФУ. Дана лікарська форма відповідає тим же високим стандартам якості, як і таблетки, і може бути отримана з різними профілями вивільнення активних речовин.

Гумки жувальні лікувальні (Masticabilia gummis medicate) – тверді однодозові лікарські засоби на основі, що переважно складається із смоли. Лікувальні жувальні гумки призначені для жування протягом певного періоду часу, необхідного для доставки дози діючої речовини, після чого решта маси викидається. У процесі жування, активні фармацевтичні інгредієнти, що містяться в жувальній гумці, вивільнюються в слину і можуть проникати через

слизову оболонку ротової порожнини або слизову шлунку. Таким чином, існує два шляхи доставки активних фармацевтичних інгредієнтів – місцевий і системний. Активні фармацевтичні інгредієнти, що всмоктуються безпосередньо крізь слизову оболонку ротової порожнини, виключають обмін речовин в шлунково-кишковому тракті та ефект першого проходження в печінці, отже, у ГЖЛ можна вводити зменшену дозу АФІ в порівнянні з іншими пероральними системами доставки.

Гумка жувальна лікувальна має переваги порівняно з традиційними системами доставки ліків, серед яких:

1) швидкий початок дії. Ацетилсаліцилова кислота, дименгідринат, кофеїн, преднізолон, індометацин швидше вивільняються з гумок жувальних, ніж з таблеток чи капсул;

2) всмоктування АФІ відбувається через слизову оболонку ротової порожнини з подальшим потраплянням безпосередньо в системний кровотік, що дає можливість знизити терапевтичну дозу і запобігти побічним реакціям;

3) зниження ризику виникнення подразнення слизової оболонки шлунку за рахунок відсутності її контакту з основою гумки жувальної та високими концентраціями АФІ;

4) зручне застосування без вживання води;

5) відмінні органолептичні властивості;

6) застосування не потребує спеціальних навичок та не травмує слизові оболонки та шкірні покриви;

7) зниження відчуття сухості у роті за рахунок виділення слини під час жування.

Як і будь-яка лікарська форма гумка жувальна лікувальна, крім переваг, має і недоліки, зокрема:

1) залежність швидкості вивільнення АФІ з основи від швидкості жування;

2) лікарські речовини швидко зникають з поверхні слизової оболонки ротової порожнини за рахунок потрапляння їх в слину і мимовільного ковтання;

3) концентрація лікарського засобу в ротовій порожнині постійно знижується за рахунок розбавлення слиною;

4) лікарська форма діє визначений період часу, оскільки її присутність у порожнині рота обмежує приймання їжі та пиття;

5) наявність у складі лікарської форми підсолоджувачів, таких як сорбіт, може викликати діарею та метеоризм.

Гумки жувальні лікувальні виготовляють пресуванням, пом'якшенням, або плавленням смолистої основи і послідовним додаванням інших речовин.

Основа гумок складається з суміші еластомерів натурального або синтетичного походження, можуть містити наповнювачі, пом'якшувачі, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, стабілізатори і пластифікатори.

Еластомери – природні і синтетичні каучуки без смаку та запаху – є основною частиною гумок жувальних та забезпечують їх текстуру та еластичність. До природних еластомерів належать природні каучуки (згущений або не згущений латекс), а також різноманітні природні смоли та їх композиції. З синтетичних еластомерів використовують бутадієн-стиролову гуму, поліізобутилен, полівініловий спирт, поліізопрен, полібутадієн.

Пластифікатори використовують для надання основам необхідних консистентних властивостей. В якості пластифікаторів у технології гумок жувальних використовують ланолін, пальмітинову, олеїнову, стеаринову кислоти, стеарат натрію, гліцерин, синтетичні воски, гідрогенізовані рослинні олії, пропіленгліколь. Вміст пластифікаторів у гумці жувальній може становити від 0,5 до 15,0 %

З метою забезпечення оптимальної маси та розміру гумок жувальних використовують наповнювачі. Вміст наповнювача може становити до 50% від маси гумки жувальної. До часто використовуваних наповнювачів належать кальцію та магнію карбонат, тальк, гідроксид та алюмінію силікат.

Для надання солодкого смаку гумок жувальних використовують різноманітні підсолоджувачі. Серед природних водорозчинних підсолоджувачів використовують сахарозу, фруктозу, манозу, глюкозу, інвертний цукор, частково

гідролізований крохмаль, стевіозиди, гліцерид, сорбіт, маніт. Також використовують і такі водорозчинні штучні підсолоджувачі, як натрієві або кальцієві солі сахарину, цикламат натрію та аспартам, вміст яких у гумці жувальній може становити аж до 60% від маси готового продукту. На особливу увагу заслуговує природний підсолоджувач ксиліт, використання якого у гумках жувальних не лише покращує їх смак, а також зменшує демінералізацію емалі та пригнічує розвиток карієсу.

Для корекції гіркового смаку у гумці жувальній із нікотинном використовують такі підсолоджувачі, як цукор, аспартам, сахарин натрію, стевію, а також ароматизатори зі смаком вишні, малини, евкаліпту, м'яти, банану та тутті-фрутті. Найбільш ефективно гіркий смак нікотину маскують аспартам у поєднанні з ароматизаторами вишні та евкаліпту.

Крім підсолоджувачів, для корекції смаку гумок жувальних можуть бути використані також ароматизатори. Активно застосовуються як синтетичні, так і натуральні сполуки. Вид та кількість ароматизатора в гумці жувальній буде залежати від вихідних органолептичних властивостей активних інгредієнтів. Вміст ароматизатора становить від 0,1 до 1,0% від маси гумки жувальної.

З метою підвищення стабільності і подовження терміну придатності до складу гумок жувальних додають антиоксиданти, зокрема бутильований гідрокситолуол, бутильований гідроксианізол, пропілгалат в кількості до 0,02 % від маси композиції гумки жувальної.

Відповідного кольору жувальним гумкам надають барвники: діоксид титану, що забезпечує сніжно-білий колір гумової масі, харчові барвники натуральні та синтетичні, які дозволені для застосування в харчовій промисловості, лікарських препаратах і косметичі.

При виробництві, пакуванні, зберіганні та реалізації жувальних гумок мають бути вжиті заходи, які забезпечують необхідну мікробіологічну чистоту. Невкриті оболонкою гумки жувальні лікувальні зберігають у сухому, захищеному від світла місці.

Список літератури

Основна:

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. Т. 1. / ДП «Укр. наук. фармакоп. центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : ДП «Укр. наук. фармакоп. центр якості лікарських засобів», 2015. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України : в 3 т. Т. 3. / ДП «Укр. наук. фармакоп. центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : ДП «Укр. наук. фармакоп. центр якості лікарських засобів», 2014. – 732 с.
3. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. фтів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с.

Додаткова:

5. , Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery / E. Mašková et al. // Journal of Controlled Release. – 2020. – Vol. 324. – P. 695-727.
6. Brandl M. Oromucosal drug delivery: Trends in in-vitro biopharmaceutical assessment of new chemical entities and formulations / M. Brandl, A. Bauer-Brandl // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 128. – P. 112-117.

Тема самостійної роботи 10. Лікарські засоби, що знаходяться під тиском.

Дидактичні цілі та мотивація заняття: сформувати теоретичні знання про аерозольний спосіб введення ліків та про препарати, що знаходяться під тиском, принцип їх роботи та основні представники різних груп аерозольних препаратів.

Форма та тривалість заняття: самостійне (2 години)

Питання для самопідготовки

1. Основні принципи аерозольного способу введення ліків..
2. Контейнери для ліків, що знаходяться під тиском.

Інформаційний матеріал

Аерозольний спосіб введення ліків

Аерозольний спосіб введення частіше за все рекомендується для медикаментозних препаратів, дія яких реалізується у дихальних шляхах, оскільки має незаперечні переваги перед іншими способами. Інгаляційний шлях введення неінвазивний, забезпечує швидкий початок дії препарату, дозволяючи досягати більшої концентрації ліків у осередку ураження, призводить до значно меншої частоти побічних ефектів, інгаляційні препарати не метаболізуються у печінці і не викликають больових відчуттів при введенні ліків, які застосовуються виключно парентеральним шляхом. Проте, внаслідок вікових анатомо-фізіологічних особливостей інгаляційне застосування лікарських засобів у дітей має значні труднощі.

Лікарські засоби, що знаходяться під тиском, складаються з нелетких (одного або декількох) компонентів і леткого пропеленту. Діюча речовина, як правило, або розчинна, або диспергована в розчиннику. Підготовка рецептури аерозолю полягає в розробці технології приготування бажаної комбінації нелеткого та леткого компонентів.

Залежно від ступеня змішуваності компонентів основної рецептури з пропелентом, лікарські засоби, що знаходяться під тиском, поділяються на розчини, піни, суспензії і комбіновані системи.

У *рідких лікарських засобах* активна речовина розчинена або в пропеленті, або в співрозчиннику, що добре змішується з пропелентом. Після виходу вмісту з контейнеру, пропелент випаровується, а активна речовина залишається у вигляді туману в чистому вигляді або розчиненою в співрозчиннику. Під час приготування концентратів можуть бути використані різні за своїми властивостями хімічні сполуки та їх суміші. Найчастіше концентрат складається з декількох індивідуальних речовин, які повинні мати певну в'язкість, бути сумісними з пропелентом, стійкими до дії низьких і високих температур і не взаємодіяти з деталями контейнера. Як співрозчинники переважно застосовують неполярні речовини; оскільки навіть мала кількість води може викликати гідроліз деяких пропелентів, що призводить до виділення хлороводню, розкладанню активних речовин і корозії металевих деталей контейнерів.

Концентрати-розчини готуються, як і звичайні розчини лікарських речовин (рис. 10.1), у реакторах з теплообмінником і мішалкою. Звільнення розчинів від домішок здійснюється відстоюванням, фільтрацією або центрифугуванням.

Виробництво розчинів, що знаходяться під тиском

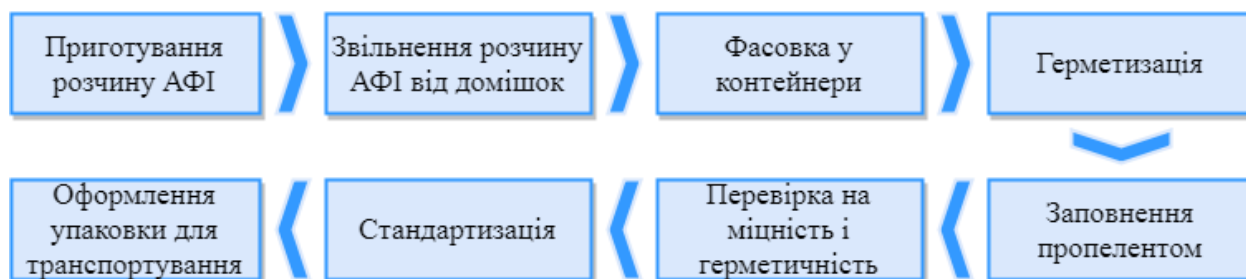


Рис. 10.1. Виробництво розчинів, що знаходяться під тиском

Якщо концентрати-розчини одержують за допомогою в'язких розчинників (жирних олій), то розчинення здійснюють при нагріванні, очищення – під тиском. У разі застосування летких розчинників (спирту етилового) розчинення речовин проводять у закритих реакторах, а фільтрацію – під тиском. До складу систем можуть входити стабілізатори і консерванти. Стандартизацію концентратів-розчинів здійснюють з урахуванням відсоткового вмісту діючих речовин або за густиною розчину.

Вирішальним чинником у технології лікарських засобів, що знаходяться під тиском, у вигляді розчинів є тиск усередині контейнера, контроль за яким може служити кількісною характеристикою деяких фізико-хімічних властивостей: повноти видачі вмісту, дисперсності, а також розчинності пропеленту в концентраті. Чим більша спроможність концентрату до розчинення пропеленту, тим нижчий тиск в контейнері.

Піни утворюються безпосередньо під час застосування з рідкого лікарського засобу, що знаходиться у контейнері під тиском. Контейнер має бути споряджений клапаном і насадкою натискного типу, пристосованої для застосування піни.

Піни, призначені для застосування на великих відкритих ранах або на дуже ушкодженій шкірі, мають бути стерильними. Стерильні піни виробляють з використанням матеріалів і методів, які забезпечують стерильність і запобігають забрудненню лікарських засобів і розвитку в них мікроорганізмів відповідно до вимог статті «Методи приготування стерильних продуктів».

Піни, що випускаються у контейнерах під тиском, мають задовольняти вимоги статті ДФУ «Лікарські засоби, що знаходяться під тиском».

Значна кількість лікарських засобів, що знаходяться під тиском, – це емульсійні системи, які мають вигляд піни. Вони складаються, в основному, з водної фази, яка містить поверхнево-активні речовини і заемульгований пропелент. Концентрація останнього коливається від 3,5 до 39%, для більшості 10-20 %.

Піна забезпечує економне дозування, кращий контакт зі слизовою оболонкою, пролонговану дію. При введенні ректально або вагінально, під впливом температури тіла піна збільшується в об'ємі, заповнює всі вільні місця і канали в прямій кишці або в піхві. Встановлено, що піна може переміщатися в проксимальному напрямку і протягом 4 год забезпечувати високу концентрацію лікарської речовини.

Для одержання піноутворювальних сумішей потрібні ефективні піноутворювачі, що в малих концентраціях забезпечують одержання рясної стійкої піни.

Стійкість пін залежить від багатьох чинників, основними з яких є: концентрація піноутворювача, наявність електроліту, рН середовища, в'язкість розчину, концентрація і тип пропеленту, наявність добавок.

Контейнери для ліків, що знаходяться під тиском

Залежно від матеріалу, з якого виготовлені контейнери, їх поділяють на металеві, скляні, пластмасові та комбіновані.

Металеві контейнери виготовляють частіш за все з алюмінію. За конструкцією металеві балони бувають моноблочні, дводеталеві та тридеталеві. Найбільш прийнятні алюмінієві моноблочні контейнери.

Виготовлення скляних контейнерів проводиться з нейтрального скла на автоматичних високопродуктивних склоформувальних машинах. Зверху такі контейнери покривають захисною полімерною оболонкою.

Пластмасові контейнери виготовляють з поліпропілену, нейлону, поліетилену, поліформальдегіду, дельрину, целкону методом вакуум формування або лиття під тиском на відповідних машинах.

Деякі лінії виробництва лікарських засобів, що знаходяться під тиском, обладнані спеціальними детекторами з газовими аналізаторами, які контролюють і фіксують найменшу кількість виходу пропеленту з контейнерів.

Останнім часом запропоновані контейнери, що не містять пропелентів. Видача вмісту відбувається стиснутим повітрям за допомогою

мікронаноса (механічним пульвелізатором), що нагвинчується на горловину контейнера і створює тиск повітря в ньому 0,5 МПа. Клапан аерозольної упаковки повинен забезпечувати її герметичність при тиску в балоні до 2Мпа і евакуацію препарата із контейнера.

Клапанні системи класифікують за принципом дії, способом кріплення на контейнери і призначенням. У залежності від принципу дії, клапани бувають пружинними (діють при натисканні на розпилювальну головку вертикально вниз); качальними безпружинними (діють при натисканні на розпилювальну головку збоку); з гвинтовим вентилям. За принципом виведення вмісту із балона, клапани поділяють на дозуючі та безперервної дії. Вітчизняною промисловістю випускається чотири типи клапанів і дев'ять розпилювачів і насадок до них.

Крім того на ринку України існують інші види систем для застосування аерозольних ліків. Найчастіше використовують дозований аерозольний інгалятор, але деякі пацієнти мають труднощі в процесі синхронізації вдихання з вивільненням лікарської речовини. У таких випадках рекомендується застосовувати дозований інгалятор, що забезпечений спейсером. Спейсер є резервуаром для аерозолу, що виділяється дозованим інгалятором. Пацієнт звільняється від необхідності проводити вдихання ЛР безпосередньо після виділення дози. Використання спейсера для інгаляцій ГКС зводить нанівець можливість розвитку такого ускладнення як кандидоз. Спейсер повинен бути сумісним з дозованим інгалятором. Рекомендується, щоб спейсери використовувалися таким чином:

- ліки мають регулярно подаватися одною відміряною дозою інгалятором у спейсер з кожним вдихом;
- між подачею дози і вдихом затримка повинна бути мінімальною;
- переривчасте дихання може бути використане так само ефективно, як і поодинокі вдихи.

Аутохалер – це дозований аерозольний інгалятор, що містить 200 доз лікарської речовини. Дозволяє здійснювати інгаляційну терапію у пацієнтів з

незадовільною технікою застосування дозованих інгаляторів. Коли пацієнт починає повільно і глибоко дихати, клапан відкривається і автоматично виділяється доза.

Аккухалер – багатодозовий інгалятор сухого порошку містить 60 окремо розфасованих доз. Він забезпечений індикатором, який показує кількість доз лікарської речовини, що залишилися. Він точно дозується і видає кількість лікарської речовини, пропорційну вдихуваному потоку (30-120 л/хв.). Лактоза, додана до ЛР, дозволяє пацієнту переконатися в тому, що він прийняв дозу ліків.

Аеролайзер відноситься до роздільнодозованих інгаляторів, який заряджається стрічкою з капсулами, що містять лікарську речовину у вигляді порошку, та покриті захисною фольгою. При кожній інгаляції одна капсула вміщується в пристрій і там проколюється, після чого проводиться інгаляція. Аеролайзер видає дозу лікарської речовини пропорційну величині потоку вдиху.

Турбухалери – це багатодозові інгалятори, що містять 60 і 200 доз, не потребують заправки ЛР. Доза виділяється наполовину, якщо пацієнт не створює потік вище 30 л/хв. При цьому виділяється дрібнодисперсний порошок, і пацієнти часто його не відчують. Індикатор показує, коли залишається 20 доз і коли пристрій повністю порожній. Інгалятор містить осушувач, який можна визначити його струшуванням. Ексикант, що пересипається всередині інгалятора, може бути прийнятий за залишок ліків.

У Хендіхалері діюча речовина також інгалюється у вигляді порошку. Капсула, що містить діючу речовину, розміщується в хендіхалері і проколюється натисненням кнопки на пристрої. Для ефективнішого використання ліків інгаляція здійснюється через мундштук. Пацієнти з тяжким ступенем захворювання за допомогою хендіхалера можуть створити необхідний для евакуації порошку з капсули потік (до 20 л/хв).

У Бризхалері діюча речовина також знаходиться в капсулах у вигляді порошку. Перед використанням капсула виймається із блістера, розміщується в пристрої, проколюється, вдихається.

Список літератури

Основна:

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. - Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. - 486 с.

Додаткова

1. Understanding Carrier Performance in Low-Dose Dry Powder Inhalation: An In Vitro-In Silico Approach [Електронний ресурс] / J. T. Pinto, I. Cachola, J. F. Pinto, A. Paudel // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, Is. 3. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030297>

