

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Валіводзь І.П., Молодан Ю.О.

РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК ДЛЯ СЕМІНАРСЬКИХ ЗАНЯТЬ

для студентів спеціальності «Фармація»
очної, заочної і дистанційної форм
навчання

УДК 615.014:615.453

Автори:

І.Ю. Борисюк – доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедри технології ліків ОНМедУ;

Н.С. Фізор – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків ОНМедУ;

І.П. Валіводзь – кандидат біологічних наук, асистент кафедри технології ліків ОНМедУ;

Ю.О. Молодан - асистент кафедри технології ліків ОНМедУ.

Рецензенти: д.фарм.н., професор Гельмбольт В.О.

Розробка лікарських засобів. Навчальний посібник для практичних занять: Навч. посіб. для студ. вищих навч. закл. / Склали І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, І.П. Валіводзь, Ю. О. Молодан. – Одеса.: ОНМедУ, 2021. – 79 с.

Даний навчальний посібник складено у відповідності з робочими програмами та призначений для студентів спеціальності «Фармація» денної, заочної і дистанційної форм навчання з метою засвоєння студентами теоретичного матеріалу й набуття практичних умінь і навичок, необхідних для подальшої професійної діяльності.

© Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Валіводзь І.П., Молодан Ю.О.

ЗМІСТ

Вступ	4
Тема №1 Допоміжні операції при виготовленні ЛЗ. Виготовлення твердих ЛЗ (порошків)	10
Тема №2 Технологія виготовлення твердих лікарських форм	18
Тема №3 Тверді лікарські форми пролонгованої дії. Мікрокапсулювання лікарських речовин	26
Тема №4 Екстракційні препарати. Технологія виготовлення настоянок. Новогаленові препарати	32
Тема №5 Одержання і аналіз водних розчинів. Спиртові розчини	39
Тема №6 Сиропи. Розчини для ін'єкцій в ампулах.	46
Тема №7 Рідинна хроматографія. Методи мікробіологічного контролю лікарських засобів (початок)	54
Тема №8 Методи мікробіологічного контролю лікарських засобів (закінчення)	60
Тема №9 Доклінічні випробування лікарських засобів. Вибір методів оцінки	65
Тема №10 Основні фази клінічних випробувань нових лікарських засобів	72
Перелік скорочень	78

ВСТУП

Навчальна дисципліна «Розробка лікарських засобів» є теоретичною та практичною основою сукупності знань та вмінь, що формують майбутніх фахівців у галузі фармації, промислової фармації, а також є теоретичною основою сукупності знань та вмінь, що формують профіль фахівця в галузі природничих наук.

Предметом вивчення навчальної дисципліни «Розробка лікарських засобів» є: основні поняття схем розробки сучасних лікарських препаратів, сучасні біотехнологічні методи в процесі розробки лікарського засобу, шляхи і методи підвищення ефективності використання природних сировинних ресурсів для створення нових препаратів та забезпечення якості життя та безпеки життєдіяльності людей.

Мета вивчення дисципліни – засвоєння студентами здатності діяти соціально відповідально та громадянсько свідомо, застосовувати знання у практичних ситуаціях, прагнути до збереження навколишнього середовища, здатності до абстрактного мислення, аналізу та синтезу; здатності вчитися і бути сучасно навченим, мати навички використання інформаційних і комунікаційних технологій, здатності оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт.

Дисципліна «Розробка лікарських засобів» пов'язана з іншими дисциплінами, такими як латинська мова, ботаніка, аналітична хімія, аптечна технологія ліків, фармакогнозія, фармакологія, фармацевтична хімія, токсикологічна хімія.

Кожна тема в посібнику для практичних занять містить мету практичного заняття, інформаційний матеріал, питання для самопідготовки, знайомство з якими полегшує практичну роботу студента, а також перелік тестових завдань для закріплення матеріалу та перелік рекомендованих джерел літератури.

При освоєнні конкретного матеріалу, наведеного в посібнику студентові слід заздалегідь повторити теоретичні положення вивчених раніше дисциплін, необхідних для засвоєння даної дисципліни, що вивчається. Для кращого сприйняття матеріалу приведено багато схем та таблиць.

Введення в фармацевтичну розробку

Фармацевтична розробка - комплексне дослідження компонентного складу лікарського препарату (ЛП), а саме лікарських і допоміжних речовин; вибору лікарської форми, оптимізації технологічного процесу, упаковки, а також обґрунтування показників якості й відпрацювання специфікації ЛП.

Комплексні експериментальні дослідження, що спрямовані на наукове обґрунтування складу лікарського препарату в даній лікарській формі, виробничого процесу та його контролю, вибору пакувальних матеріалів, а також на вивчення фізико-хімічних, біологічних та мікробіологічних властивостей – це основні завдання фармацевтичної розробки. Відомо, що такі дослідження слід проводити протягом життєвого циклу продукту з метою створення якісного лікарського препарату, його реєстрації і забезпечення якості при серійному виробництві. Якість не може бути перевірена в препаратах - якість має бути закладена при розробці. Ціль фармацевтичної розробки - розробити якісний препарат і процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками.

Фармацевтична розробка цілеспрямовано визначає найбільш важливі стадії, що контролюються при рутинному виробництві, і формує якість ЛП, гарантує високу ймовірність того, що кожна одиниця всієї серії препарату промислового виробництва матиме якість, яка відповідатиме передбачуваним з тією ефективністю й безпекою, які встановлені при клінічних дослідженнях. На етапі фармацевтичної розробки закладаються основи безпечності та ефективності ЛП. Ідеї та положення фармацевтичної розробки максимально надійно реалізуються шляхом запровадження у виробництво належних практик - GMP, GLP, GCP, GDP. Фармацевтична розробка є обов'язковою складовою технологічного регламенту і реєстраційного досьє на ЛП. Реєстраційне досьє оформлюється як у форматі Директиви 2001/83/ЄС (Частина II. Хімічна, фармацевтична та біологічна документація, розділ II А, п.4), так і у форматі Загального технічного документа (Модуль 3, Якість, розділ 3.2.P.2).

Основними об'єктами досліджень фармацевтичної розробки є складові компоненти ЛП, лікарська форма, технологічний процес, пакувальні матеріали і валідація виробничого процесу. До складових компонентів ЛП належать лікарські та допоміжні речовини, кількісні показники якості (специфікації), що встановлюються експериментально. Лікарська речовина (субстанція) при виробництві ЛП розглядається як терапевтичний АФІ, вибір якого здійснюється з урахуванням стабільності, біологічної активності та наявності домішок. Важливим є дослідження сумісності субстанції з допоміжними речовинами в ЛП як на стадії виробництва, так і протягом терміну зберігання. Залежно від складу ЛП між субстанцією і допоміжними речовинами можуть відбуватися взаємодії, за яких можливе отримання сполук-включень, комплексів тощо.

Мають бути визначені та обговорені фізико-хімічні і біологічні властивості лікарської речовини, які можуть впливати на функціональні характеристики лікарського препарату і можливість його виробництва, або такі характеристики лікарської речовини, які спеціально для неї встановлені (наприклад, властивості для твердих речовин). Прикладами фізико-хімічних і біологічних властивостей, які може знадобитися дослідити, є розчинність, вміст води, розмір частинок, властивості кристалів, біологічна активність, а також проникність. Ці властивості можуть бути взаємозв'язані, що може вимагати їх розгляду в поєднанні. Щоб оцінити потенційний вплив фізико-хімічних властивостей лікарської речовини на функціональні характеристики лікарського препарату, мають бути проведені дослідження відносно лікарського препарату. Слід оцінити сумісність лікарської речовини з допоміжними

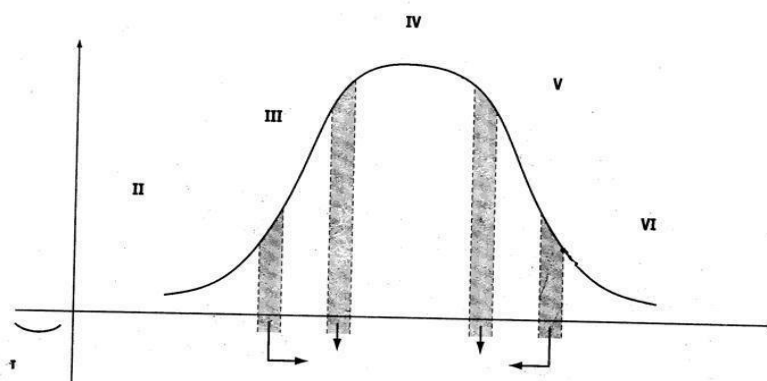
речовинами. Для препаратів, що містять більш однієї лікарської речовини, слід оцінити також сумісність лікарських речовин одна з одною.

Вибір допоміжних речовин, їх концентрації і характеристики, які можуть вплинути на функціональні властивості лікарського препарату (наприклад, стабільність, біодоступність) або на можливість його виробництва, необхідно обговорити з урахуванням відповідної функції кожної допоміжної речовини. Мають бути включені всі речовини, що використовуються при виробництві лікарського препарату, незалежно від того, присутні вони в готовому препараті чи ні (наприклад, речовини, що використовуються в цілях обробки). Має бути встановлена сумісність одних допоміжних речовин з іншими, якщо це має відношення до справи (наприклад, комбінація консервантів в подвійній консервуючій системі). Також слід довести необхідність присутності допоміжних речовин для забезпечення їх передбачуваної функції (наприклад, антиоксидантів, підсилювачів проникності, дезінтегрантів, речовин для управління вивільненням), а також збереження цієї функції протягом передбачуваного терміну зберігання лікарського препарату. Інформацію про функціональні властивості допоміжної речовини можна використовувати, якщо необхідно, для обґрунтування вибору і показників якості допоміжної речовини, а також для обґрунтування специфікації на лікарський препарат.

Має бути підготовлено резюме з описом розробки складу і вказівкою тих характеристик, які є критичними для якості лікарського препарату, беручи до уваги передбачуване застосування та шлях введення. При встановленні критичних або взаємозв'язаних перемінних, які можуть бути важливими для забезпечення якості лікарського препарату, може бути корисною інформація щодо офіційних експериментальних планів. У резюме має бути висвітлений хід розробки складу від початкової ідеї до остаточної композиції. В резюме також слід взяти до уваги вибір компонентів лікарського препарату (наприклад, властивості лікарської речовини, допоміжних речовин, системи контейнер/закупорювальний засіб, будь-яких значущих пристроїв для дозування), виробничий процес, а також, якщо необхідно, відомості, одержані при розробці подібного(их) лікарського(их) препарату(ів).

Ураховуючи специфіку лікарського засобу, уявляється можливим розгляд фазових складових кривої, зображених на рисунку:

- 1) I- фаза «створення і розробка»
- 2) II фаза «введення на ринок»,
- 3) III фаза «ріст»,
- 4) IV фаза «зрілість»,
- 5) V фаза «спад»,
- 6) VI фаза «вихід з ринку»



Розробка нових ліків заснована на синтезі нових хімічних сполук. Речовини складної будови отримують з рослин (наприклад, серцеві глікозиди), тканин тварин (гепарин), на основі культур мікроорганізмів (пеніцилін) або культур клітин людини (урокіназа), а також за допомогою генної інженерії (людський інсулін). Чим більше відомо про зв'язок між хімічною будовою речовини і її впливом, тим цілеспрямованіше здійснюється пошук нового препарату.

Принципи створення нових лікарських речовин (основні етапи пошуку лікарських речовин)

Створення оригінальних лікарських препаратів може бути здійснено на двох рівнях. До оригінальних лікарських засобів, випереджаючих світовий рівень, відносяться ті з них, які за своєю лікувальною дією перевершують відомі вітчизняні та зарубіжні аналоги. До оригінальних лікарських засобів, відповідних світовому рівню, відносяться ті, які за своєю лікувальною дією можна порівняти з кращими закордонними, але перевершують вітчизняні аналоги. Процес створення оригінального лікарського препарату триває не менше 10-12 років, а відтворюваних на основі зарубіжних аналогів - 5-6 років.

Розробка лікарського препарату включає наступні стадії:

1. Задум створення нового лікарського препарату. Він виникає зазвичай в результаті спільної роботи вчених двох спеціальностей: фармакологів і хіміків-синтетиків. Уже на цій стадії здійснюється попередній відбір синтезованих сполук, які, на думку фахівців, можуть бути потенційно біологічно активними речовинами.
2. Синтез попередньо відібраних структур. На цій стадії також здійснюється відбір, в результаті якого речовини, що відрізняються нестабільністю, неможливістю або надмірною трудомісткістю синтезу, дорожчею вихідних речовин і т.д., не піддаються подальшому дослідженню.
3. Фармакологічний скринінг. Основний етап, під час якого відсіваються безперспективні речовини, синтезовані на попередньому етапі.
4. Клінічна перевірка. Її виконують тільки для перспективних біологічно активних речовин, які пройшли всі етапи фармакологічного скринінгу.
5. Розробка технології виробництва нового лікарського препарату і найбільш раціональної лікарської форми.
6. Підготовка нормативно-технічної документації, що включає способи контролю якості як самого лікарського препарату, так і його лікарських форм.
7. Впровадження препарату в промислове виробництво та відпрацювання всіх стадій його отримання в заводських умовах.

Напрямки і перспективи створення лікарських речовин

Пошук нових лікарських речовин здійснюють різними шляхами. Провідним напрямком створення нових лікарських речовин є дослідження в області модифікації структури відомих природних біологічно активних сполук. Таким шляхом були синтезовані оригінальні лікарські засоби, що мають гетероциклічну структуру. Прикладом може служити ряд антимікробних засобів похідних 5-нітрофурану, родоначальником яких був фурацилін. На основі встановлення структури 4-оксикумаринового антикоагулянту природного походження - дикумарину, який тривалий час застосовувався в медицині, створені неодикумарин, синкумар та ін.

Одним з напрямків пошуку нових лікарських речовин є хімічна модифікація вже відомих ліків та отримання проліків. Це створює великі потенційні можливості в посиленні активності, зняття побічних явищ, підвищенні стабільності лікарських засобів. До проліків віднесені лікарські речовини, що проявляють фармакологічну активність після того, як вони були піддані

в організмі хімічним або метаболічним (ферментативним) перетворенням. Дослідження таких речовин - активних метаболітів - дають можливість створювати нові лікарські речовини. Головна умова при цьому - необхідність оптимальної швидкості перетворення попередника в активний метаболіт і прояв достатньої фармакологічної активності. Встановлено деякі закономірності, які використовуються в здійсненні цієї мети. При створенні нових ліків найчастіше потрібно підвищити активність, іноді ж, навпаки, доцільно уповільнити абсорбцію лікарської речовини (сульфаніламід). У ряді випадків, наприклад при створенні протипухлинних засобів, необхідно, щоб препарат діяв тільки по відношенню до потрібного органу або тканини. Пролонгування дії можна домогтися, якщо ліки-попередники будуть кумулюватися в жировій тканині. Для збільшення тривалості дії застосовують також етерифікацію (спиртів і кислот). Алкільні ефіри спиртів стійкі до дії кислот і лугів. Іноді перетворення в ефіри значно змінює фізико-хімічні та біофармацевтичні властивості (пеніциліни).

Одним з найважливіших сучасних напрямків пошуку нових лікарських препаратів є дослідження ендогенних фізіологічно активних сполук, тобто речовин, синтезованих організмом, які беруть участь у здійсненні процесу життєдіяльності. В даний час виділено та ідентифіковано велике число ендогенних сполук, що представляють по хімічній структурі аміни, амінокислоти, пептиди, глікопротеїди, пурини. Вони впливають на регуляцію нервових процесів, метаболізму, імунні реакції, зростання тканин та інші життєві функції. Дослідження цих сполук має дуже велике теоретичне і прикладне значення для різних областей медичної, хімічної, фармацевтичної науки.

Над створенням препарату зазвичай працює колектив наукових фахівців:

-технологів (розробка рецептур і технології виробництва, валідація технологічних і процесів очищення);

-фармакологів (доклінічні дослідження профілю безпеки);

-аналітиків і мікробіологів (розробка та валідація аналітичних і мікробіологічних методів контролю якості сировини, напівпродукту і готового препарату в кінцевій упаковці, вивчення стабільності);

-клініцистів (клінічні випробування ефективності генеричного препарату в порівнянні з референтним).

Отже, в даний час основними напрямками пошуку нових лікарських засобів є:

1) *Емпіричне вивчення* (від грец. - досвід) того чи іншого виду фармакологічної активності різних речовин, отриманих хімічним шляхом. В основі цього вивчення лежить метод «проб і помилок», при якому фармакологи беруть існуючі речовини і визначають за допомогою набору фармакологічних методик їх приналежність до тієї чи іншої фармакологічної групи. Потім серед них відбирають найбільш активні речовини і встановлюють ступінь їх фармакологічної активності і токсичності в порівнянні з існуючими лікарськими засобами, які використовуються в якості стандарту. В англійській літературі такий шлях відбору фармакологічних речовин отримав назву скринінгу (в перекладі - відбір, відсів) - направлене дослідження лікарських речовин. Ця система полягає у відборі сполук з одним певним видом фармакологічної активності. Перевага цієї системи полягає в більш швидкому відборі фармакологічно активних речовин, а недоліком є відсутність виявлення інших, може бути, дуже цінних видів фармакологічної активності. За своєю суттю це є обмежений скринінг.

2) *Модифікація структур існуючих лікарських засобів*. Цей шлях пошуку нових лікарських засобів є тепер дуже поширеним. Хіміки-синтетики замінюють в існуючій сполуці

один радикал іншим, наприклад метиловий - етиловим, пропиловим, або, навпаки, вводять до складу вихідної молекули інші хімічні елементи, наприклад селен, або виробляють інші модифікації.

3) *Цілеспрямований синтез* лікарських речовин означає пошук речовин з наперед заданими фармакологічними властивостями. Синтез нових структур з передбачуваною активністю найчастіше проводяться в тому класі хімічних сполук, де вже знайдені речовини, що володіють певною спрямованістю дії на даний орган або тканину. Цілеспрямований синтез лікарських речовин стає вдалим, коли вдається знайти таку структуру, яка за розміром, формою, просторовому положенню (конформація), електронно-протонними властивостями і рядом інших фізико-хімічних показників буде відповідати живій структурі, яка підлягає регулюванню.

4) *Синтез антиметаболітів, тобто антагоністів* тих речовин, які беруть участь в життєдіяльності організму (трансмітери, вітаміни, гормони, ферменти).

5) *Синтез стереоізомерів*. Фармакологічна активність визначається не тільки розмірами і формою молекули, але і в значній мірі - їх стереометрії. У геометричних ізомерів може змінюватися не тільки фармакологічна активність, але і токсичність. У досліджах на мишах токсичність цістаміна в 6 разів менше, ніж у трансаміна, тому при цілеспрямованому дослідженні нової синтетичної лікарської речовини виникає необхідність у вивченні її ізомерів. Оптична ізомерія робить істотний вплив на ступінь фармакологічної активності речовини, При цьому між ізомерами або «антиподами» немає ніякої хімічної відмінності, але кожен з них обертає площину поляризації світла в протилежному напрямку.

б) *Біотехнологія* - один з головних напрямків отримання лікарських засобів з мікроорганізмів, тканин рослин і тварин. При цьому отримують комплексні препарати, а також виділяють індивідуальні речовини, які потребують біологічної стандартизації. Велике значення мають методи генної інженерії. Одним з напрямків є пересадка гена, який виробляє в клітинах організму фізіологічно активні речовини білкової структури, в непатогенні мікроорганізми, наприклад, кишкову паличку. Таким методом до кінця 70-х років був отриманий перший комерційний препарат - людський інсулін.

7) *Створення комбінованих препаратів* є одним з найбільш ефективних шляхів пошуку нових лікарських засобів. Комбіновані препарати складаються також і за принципом включення в них таких додаткових інгредієнтів, які усувають негативну дію основної речовини. Наприклад, випускається комбінований препарат, що містить антибіотик широкого спектру дії - тетрациклін. У цьому препараті його поєднують з ністатином. У складі лікарського засобу знаходиться відразу два активних компоненти, що володіють антибактеріальною активністю. Наявність двох діючих речовин сприяє потенціюванню терапевтичного дії і зниження дозування кожного окремо взятого компонента. Крім того, розширюється і спектр антибактеріальної активності фармпрепарату. Тетрациклін має бактеріостатичну дію (пригнічує процеси розмноження бактерій) і входить в групу з однойменною назвою. В основі механізму дії лежить блокування реакцій реплікації нуклеїнових кислот, що робить неможливим процес ділення клітин збудника захворювання, а також реакції біосинтезу бактеріальних протеїнів. Ністатин - другий компонент ЛП, має слабку антибактеріальну активність, але володіє вираженим протигрибковим ефектом. Входить в групу полієнів. В основі механізму впливу цієї лікарської речовини лежить в здатності молекули вбудовуватись в мембрану збудника захворювання, що призводить до неконтрольного проникнення електролітів всередину клітини і подальшої загибелі мікроорганізму.

ТЕМА №1

ДОПОМІЖНІ ОПЕРАЦІЇ ПРИ ВИГОТОВЛЕННІ ЛЗ. ВИГОТОВЛЕННЯ ТВЕРДИХ ЛЗ (ПОРОШКІВ)

Мета: вивчити особливості технології одержання порошків в умовах промислового виробництва (в порівнянні з одержанням в умовах аптеки), вивчити основні технологічні операції та обладнання, необхідних для виготовлення порошків.

План заняття:

1. Поняття порошки як лікарська форма: визначення, класифікація, переваги та недоліки, основні властивості.
2. Основні технологічні стадії приготування порошків.
3. Основні види подрібнюючих машин.
4. Види просіювання подрібненого матеріалу та змішувачів порошкоподібних продуктів.
5. Фасування порошків за допомогою шнекових і вакуумних дозаторів.
6. Принципи вибору пакувальних матеріалів.
7. Стандартизація порошків як лікарської форми.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Згідно до визначення ДФУ, порошки для внутрішнього і зовнішнього застосування - це лікарська форма, яка складається з твердих окремих сипких частинок різного ступеня здрибненості. Вони містять одну або більше діючих речовин з наповнювачами або без них. За необхідності до них додають барвники та ароматизатори, що дозволені до медичного застосування.

Порошок (Pulveres) – це тверда лікарська форма для внутрішнього і зовнішнього застосування, що складається з одного або кількох подрібнених речовин і має властивість сипкості.

Класифікація	Характеристика
За способом вживання:	<ul style="list-style-type: none">• для внутрішнього застосування;• для зовнішнього застосування: присипки, для вдунань.
За складом:	<ul style="list-style-type: none">• прості (з одного складника);• складні (з двох або більше складників).
За характером дозування:	<ul style="list-style-type: none">• нерозділені: відпускаються хворому в загальній масі і хворий самостійно виконує дозування;• розділені: дозування проводиться при виробництві на фармацевтичному підприємстві або в аптеці.
Згідно способу виписування:	<ul style="list-style-type: none">• розподільний: ЛР виписані на одну дозу, вказано кількість доз.• роздільний: ЛР виписані на всі дози, вказано на скільки доз потрібно розділити масу.

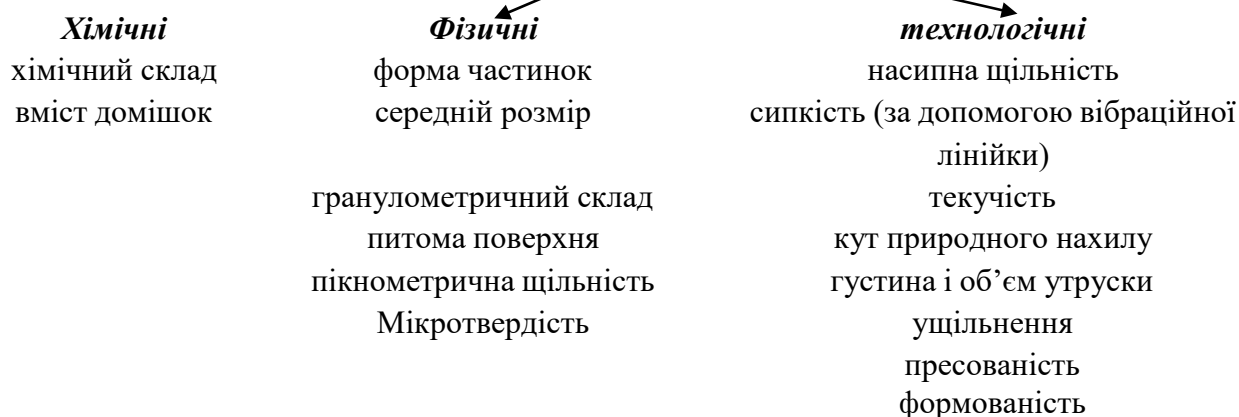
Класифікація	Характеристика
За ступенем подрібненості:	<ul style="list-style-type: none"> • грубі: не менше 95 % порошку має проходити крізь сито № 1400 і не більше 40 % маси порошку - крізь сито № 355); • середньодрібні (не менше 95 % порошку має проходити крізь сито № 355 і не більше 40 % маси порошку - крізь сито № 180); • дрібні (не менше 95 % порошку має проходити крізь сито № 180 і не більше 40 % маси порошку - крізь сито № 125); • дуже дрібні (не менше 95 % порошку має проходити крізь сито № 125 і не більше 40 % маси порошку - крізь сито № 90).
Згідно стерильності:	<ul style="list-style-type: none"> • стерильні; • нестерильні.

Вимоги, що висуваються до порошоків:

1. сипкість;
2. рівномірний розподіл речовин у всій масі складного порошку;
3. однорідність змішування;
4. точність дозування;
5. стабільність.

<i>Переваги порошоків</i>	<i>Недоліки порошоків</i>
універсальність складу - містять речовини органічної та неорганічної природи, тваринного і рослинного походження, невеликі кількості рідких і інших речовин	більш повільне в порівнянні з розчинами наступ фармакологічного ефекту
простота технологічного процесу	
висока фармакологічна активність	зміна властивостей деяких речовин під впливом навколишнього середовища: втрата кристалізаційної води, поглинання водяної пари, діоксиду вуглецю, окислення та інші хімічні процеси при зволоженні порошоків
можливість забезпечення як місцевого, так і загального впливу на організм	
точність дозування	
Портативність	подразнююча дія на слизові оболонки
велика стійкість при зберіганні	
можливість внутрішньоаптечної та промислової заготівлі (напівфабрикати)	незручність застосування з речовинами гіркого смаку, пахучими і фарбувальними інгредієнтами

Властивості порошків:



Технологічні стадії приготування порошків:

І стадія	ІІ стадія
Перетворення грубодисперсних речовин в порошкоподібний стан і одержання однорідної суміші. Застосовують такі технологічні стадії: 1. подрібнення, 2. просіювання (в умовах аптеки застосовують рідко), 3. змішування.	Отримання з порошкової суміші окремих відповідно до оформлених доз. Застосовують такі технологічні стадії: 1. дозування, 2. упаковка, 3. оформлення.

Необхідність виконання тих чи інших технологічних стадій при готуванні порошків залежить від складу рецептурного пропису, їх медичного призначення і фізико-хімічних властивостей лікарських речовин (агрегатний стан, щільність, колір, запах і ін.).

Приготування порошків в умовах аптеки складається з таких технологічних операцій:

1. Розрахунок кількості інгредієнтів порошків;
2. Відважування порошків;
3. Подрібнення і змішування;
4. Дозування;
5. Упаковка і оформлення до відпуску;
6. Оформлення паспорта письмового контролю;
7. Оцінка якості порошку.

Процес *промислового виробництва порошків* як ЛФ складається декількох стадій та операцій: подрібнення, просіювання, зважування, змішування, контролю якості, фасування, маркування та пакування.

Здрібнювання матеріалу проводиться за допомогою спеціальних подрібнювальних машин (дробарок та млинів), які можуть класифікуватись: за призначенням (машини попереднього і остаточного подрібнення), способом подрібнення (різальні машини (траворізки, коренерізки), чавильні та розтиральні машини (валки, бігуни, жорна), ударно-відцентрові млини (молоткові, хрестобійні, дезінтегратор, дисмембратор), ударно-розтиральні млини (кульові й стрижневі), машини надтонкого подрібнення (вібрмлини, колоїдні і струменеві млини)), ступенем здрібненості матеріалу (дробарки великого, середнього і дрібного дроблення, млини тонкого і колоїдного подрібнення), характером робочого інструменту (машини дискові, кульові, ножові,

роторні тощо). Просіювання подрібненого матеріалу проводять за допомогою ситових механізмів різної конструкції: обертові, хитні і вібраційні. За конструкцією вібропристрою розрізняють три види вібраційних грохотів: електромагнітні, гіроційні та інерційні.

Здійснюють змішування порошкоподібних продуктів у спеціальних змішувачах. Змішувачі класифікують за: конструктивною ознакою (барабанні з обертовим корпусом і обертовими лопатями), за характером процесу змішування (конвективного або дифузійного), характером перебігу процесу змішування (періодичний або безперервний), способом дії на суміш (гравітаційні, відцентрові). Характеристикою якісного змішування є однорідність складу будь-якої з проб, взятої з різних зон змішувача. На процес змішування впливають такі фактори: поверхневі сили (електростатичні, молекулярні, вандер-ваальсові), форма і величина частинок та їх щільність. Час змішування простих і складних прописів в сухому стані становить 3-12 хв., а при зволоженні стані – 5-20 хв. Принцип змішування: до більшої кількості додають меншу, щоб уникнути втрати малих кількостей речовин, а простим і легким способом змішування є такий, при якому інгредієнти входять до складу порошку приблизно в рівних кількостях, з частинками однакових розмірів, близькими за густиною. Зазначені компоненти засипають у змішувач і перемішують до одержання однорідної суміші. Але в деяких випадках при рівних умовах питома маса порошків різна, тоді тривалість перемішування збільшується. Якщо до великої кількості речовин треба додати незначну кількість отруйної або сильнодіючої речовини або олії ефірні, то необхідно ретельно змішати з одним з інгредієнтів або з індиферентною порошкоподібною речовиною. Також деяких випадках речовини, що входять до складу суміші в невеликих кількостях, краще розчинити в невеликій кількості розчинника.

На стадії подрібнення важливим є правильний вибір подрібнюючих машин: враховуються фізико-хімічні властивості матеріалу, розмір вихідного матеріалу і кінцевого продукту, загальна кількість матеріалу, що підлягає подрібненню.

Фасування порошків здійснюється за допомогою шнекових і вакуумних дозаторів (рис. 1), що працюють за принципом дозування за об'ємом.

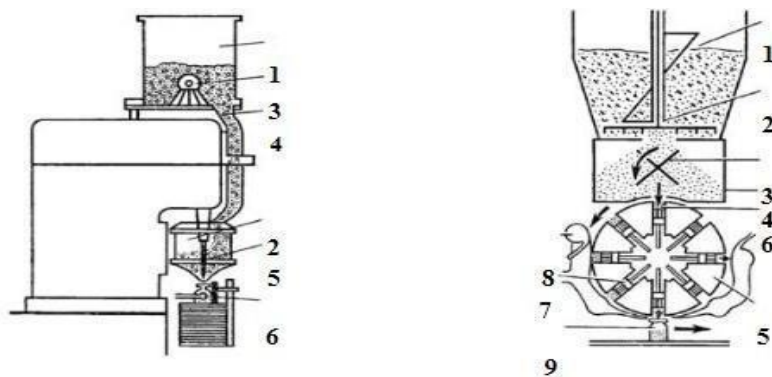
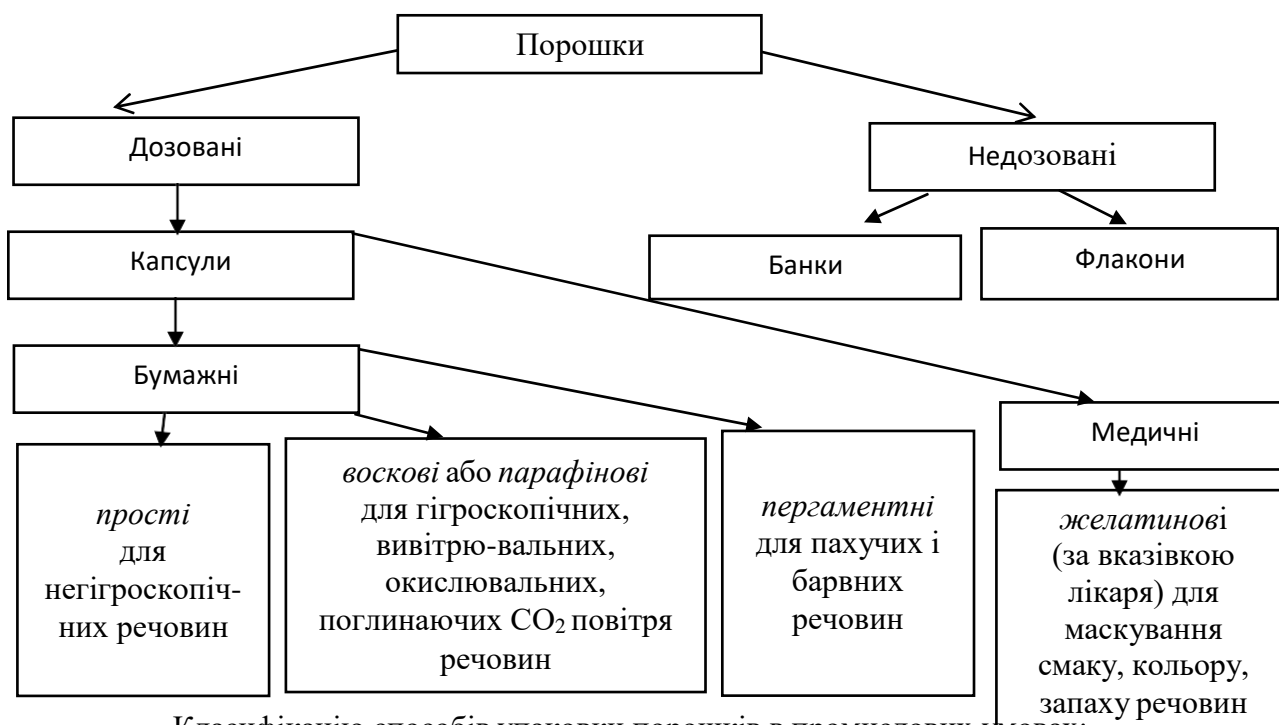


Рисунок 1 Схема шнекового та вакуумного дозатору.

<i>Прилад шнекового дозатору</i>	<i>Прилад вакуумного дозатору</i>
1. – бункер;	1. - завантажувальна воронка;
2. - завантажувальна воронка;	2. – мішалка 1;
3. - направляюча мішалка;	3. – мішалки 2;
4. - дросельний клапан;	4. - наповнювальна камера;
5. - вертикальний дозуючий шнек;	5. – ротор;
6. - підготовлений флакон.	6. - дозувальні отвори;
	7. - дозуючі поршні;
	8. – ракель;
	9. - підготовлений флакон.

Класифікацію способів упаковки порошків в аптечних умовах:



Класифікацію способів упаковки порошків в промислових умовах:

ЛФ	Вид споживчої тари	Закупорювальний матеріал
Порошки	Банка зі скломаси з гвинтовою шийкою для ЛЗ	Пластмасова нагвинчувана кришка, з пластмасовою рівною чи то відбортованою прокладкою з елементами ущільнювачів або прокладкою з картону з двостороннім поліетилено-вим покриттям в залежності від герметизації
	Полімерна банка для дитячих присипок	Пластмасова натягнута кришка, кришка з дозатором порошку
	Пакет з полімерних або комбінованих матеріалів (саше, стік)	Термозварювання або термосклеювання

Сучасним пакуванням порошків в промислових умовах є плоскі пакети (стік або саше) з полімерних і комбінованих плівкових матеріалів, які забезпечують точне дозування препаратів, зручність використання і сучасний товарний вигляд. Пакети виготовляють шляхом склеювання або зварювання. Саше – це плоский три- або чотиришаровий пакет, який буває об’ємним (пакування «стік-пак») і плоским. Полімерні контейнери з контролем першого розкриття К1 номінальною місткістю від 12 до 80 мл та призначені для пакування сипких або твердих ЛП. Самі контейнери комплектуються з кришкою, яка забезпечує їх герметичність і контроль першого розкриття. Деякі контейнери мають кришку із захистом від розкриття дітьми, можуть комплектуватися ложкою місткістю 5 мл.

Стандартизацію порошків проводять за тестами, відповідно до методик ДФУ:

1. Опис;
2. Ідентифікація (п. 2.9 12);
3. Подрібненість (ситовим аналізом - п. 75 2.9.12);

4. Однорідність маси або однорідність вмісту активної речовини для порошків у однодозових контейнерах (п. 2.9.5 та 2.9.6);
5. Втрата маси при висушуванні або наявність води;
6. Супутні домішки; кількісний вміст активних речовин і антимікробних консервантів (відхилення у вмісті діючої речовини має бути не більше $\pm 10\%$ від прописаного);
7. Стерильність (п. 2.6.1) або мікробіологічна чистота (п. 5.1.4).

Порошки для внутрішнього застосування додатково випробовують на розчинність, визначають масу багатодозового контейнера і однорідність маси доз, які виймаються з багатодозових контейнерів.

Контрольні питання для засвоєння теоретичного матеріалу:

1. Що таке порошки як лікарська форма? За якими принципами класифікують порошки? Назвіть переваги і недоліки порошків.
2. Назвіть основні технологічні стадії у виробництві порошків.
3. Що таке подрібнення? Назвіть основні вимоги при подрібненні речовини. Яке обладнання використовується для процесу подрібнення?
4. Охарактеризуйте процес просіювання. Назвіть основні види і принцип роботи промислових сит.
5. Охарактеризуйте процес змішування. Назвіть основні технологічні характеристики і обладнання, що використовується в процесі змішування.
6. Фасовка і упаковка порошків. Принцип вибору пакувальних матеріалів і виду упаковки.

Тестовий контроль для закріплення матеріалу:

1. За способом подрібнення матеріалу подрібнюючі машини класифікуються на:
 - A. дробарки середнього, тонкого, колоїдного, дрібного подрібнення;
 - B. машини дискові, кульові, роторні;
 - C. траворізки, корнерізки;
 - D. машини дискові, ріжучі, дрібного подрібнення;
 - E. машини ріжучі, стираючі, роздавлюючі, ударні, ударно-центробіжні.
2. Вкажіть за допомогою яких приладів визначають сипкість порошків?
 - A. дисмембранатор;
 - B. фріабілятор;
 - C. вібраційна лійка;
 - D. набір сит;
 - E. дезінтегратор.
3. Вкажіть, які машини використовують на фармацевтичних підприємствах для тонкого подрібнення речовини при виготовленні порошків?
 - A. валкові подрібнювачі;
 - B. дісмебратори;
 - C. барабанні млини, вібраційні млини;
 - D. дезінтегратори;
 - E. траво- і коренерізки.
4. Фармацевтичне підприємство виготовляє порошки різного призначення. Вкажіть ступені подрібнення порошків, що наведені в ДФУ:
 - A. крупний, середньокрупний, середньодрібний, дрібніший, колоїдний;
 - B. крупний, середньокрупний, середньодрібний, дрібний, дрібніший, найдрібніший;
 - C. крупний, середньокрупний, дрібний, найдрібніший;

Д. крупний, середній, дрібний, колоїдний;

Е. крупний, середній, тонкий.

5. Устаткування для подрібнення класифікується за способом подрібнення. До яких машин відноситься вальцева дробарка:

А. розчавлюючі;

В. ударно-відцентрових;

С. ударних;

Д. ріжучих;

Е. стираючих.

6. Для отримання однорідної суміші сипких матеріалів використовують змішувачі. У яких змішувачах відсутні деталі що обертаються:

А. змішувачі з псевдозрідженим шаром;

В. відцентрові змішувачі;

С. лопатеві змішувачі;

Д. двоконусні змішувачі;

Е. змішувачі барабанні.

7. Вкажіть на яких ситах на фармацевтичних підприємствах можна просіювати вологий матеріал?

А. багатоярусні хитні сита;

В. сита-трясунки;

С. гираційні сита;

Д. механічні сита;

Е. вібраційні сита.

8. Вкажіть апаратуру, яку застосовують для фасування порошків на фармацевтичному підприємстві:

А. дисмембратори;

В. шнекові та поршневі дозувальні машини;

С. шнекові та вакуумні дозатори;

Д. дезінтегратори;

Е. тубонаповнюючі дозувальні машини.

9. На фармацевтичному підприємстві виготовляють різні лікарські засоби. Вкажіть, як називається лікарська форма, що складається з твердих окремих сухих частинок різного ступеня подрібненості:

А. спансули;

В. таблетки;

С. порошки;

Д. гранули;

Е. сухий екстракт.

10. Вкажіть вірний порядок стадій технологічного процесу виготовлення простих порошків на фармацевтичному підприємстві:

А. підготовка виробництва; подрібнення сировини; змішування компонентів; контроль якості; фасування, маркування, пакування;

В. підготовка виробництва; просіювання компонентів; подрібнення сировини; контроль якості; змішування компонентів; фасування, маркування, пакування;

- С. підготовка виробництва; просіювання компонентів; подрібнення компонентів; контроль якості; фасування, маркування, пакування;
- Д. підготовка виробництва; подрібнення сировини; контроль якості; фасування, маркування, пакування;
- Е. підготовка виробництва; подрібнення сировини; просіювання компонентів; контроль якості; фасування, маркування, пакування.

Перелік рекомендованих літературних джерел:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 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: Оригінал, 2016. — 632 с.
3. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. — Вінниця, ПП «ГД» Едельвейс і К», 2016. — 505 с.
4. Сучасні напрямки в технології твердих лікарських засобів: навч. посібник для здобувачів вищої освіти / О. А. Рубан, Л. М. Хохлова, Л. О. Бобрицька, С. В. Спиридонов; за ред. О. А. Рубан. — Х.: НФаУ, 2017. — 72 с.
5. Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова та ін.; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С.Коритнюк. — К.: «Освіта України», 2016. — 141 с.

ТЕМА №2

ТЕХНОЛОГІЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ

Мета: вивчити особливості технології твердих лікарських засобів на прикладі одержання таблеток з використанням сучасних способів грануляції; розширити знання про сучасні допоміжні речовини, які використовуються при отриманні таблеток.

План заняття:

1. Характеристика таблеток як одного з видів твердої лікарської форми. Класифікація, переваги та недоліки таблеток.
2. Характеристика сучасних видів грануляції.
3. Процес і стадії структурної грануляції.
4. Основні групи допоміжних речовин (наповнювачів, зв'язуючих й коригуючих речовин тощо) у виробництві таблеток.
5. Характеристика та основні види покриттів в виробництві таблеток.

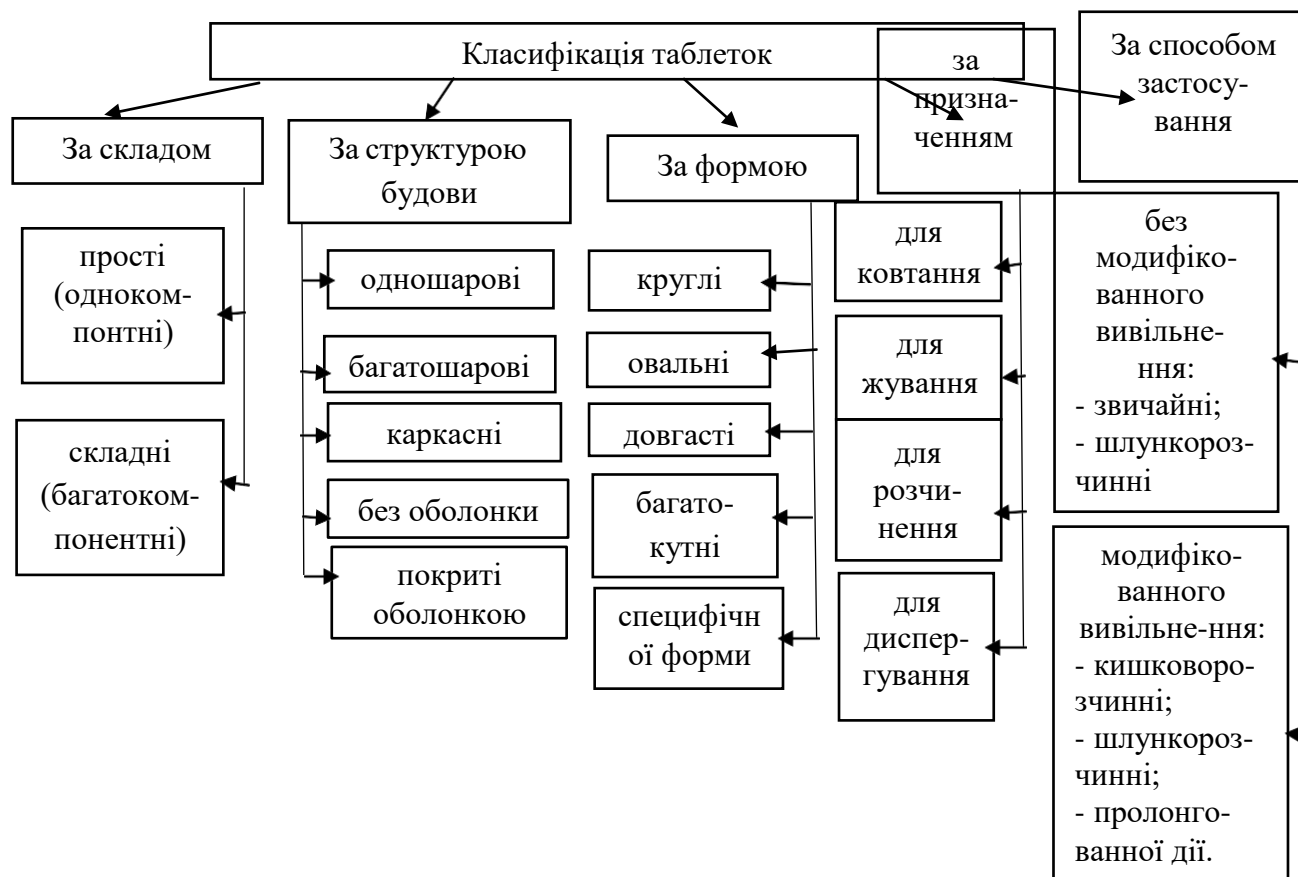
ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Таблетки (tabulettae, tabl.) - тверда дозована лікарська форма, одержувана пресуванням порошків і гранул, що містять одне або більше лікарських речовин з додаванням або без допоміжних речовин.

<i>Переваги таблеток</i>	<i>Недоліки таблеток</i>
належний рівень оптимізації на основних стадіях;	дія ЛР в таблетках відносно деяких ЛФ повільніша;
точність дозування ЛР, що вводяться в таблетки;	
портативність таблеток (забезпечує зручність їх застосування, зберігання, транспортування);	при зберіганні можуть цементуватися (збільшується час розпадання);
тривала стабільність ЛР у спресованому стані;	
можливість маскування неприємних смаку, запаху та забарвлення завдяки нанесення покриттів;	до складу можуть входити допоміжні речовини, які не володіють терапевтичною цінністю й можуть спричинити побічні явища (наприклад, тальк);
поєднання ЛР, що можуть бути несумісними за фізико-хімічними властивостями в інших ЛФ;	не можливо вводити в деяких критичних станах хворого (наприклад, судомі, блювання, втрата свідомості тощо);
локалізація дії ЛР в певному відділі ШКТ завдяки нанесення оболонки, розчинених в кислому чи лужному середовищі;	
продлонгація дії АФІ завдяки нанесення певних видів покриттів, використанням спеціальної технології та складу таблеток – ядер;	деякі ЛР утворюють в зоні розчинення висококонцентровані розчини, що можуть викликати сильне подразнення слизових оболонок;
можливість регулювання послідовного всмоктування декількох ЛР за певні проміжки часу (багатошарові таблетки);	
нанесення відповідних написів задля	не всі хворі, особливо літні люди та діти

запобігання помилок при прийманні ліків.

мають змогу вільно проковтувати таблетки.



Деякі таблетки на поверхні мають написи з назвою препарату, що нанесені на поверхню таблетки у вигляді відбитків, оскільки опуклі букви на торці швидко стираються і руйнуються.

ДФУ класифікує таблетки для прийому у середину на :

- таблетки без оболонки;
- таблетки, що вкриті оболонкою;
- таблетки шипучі;
- таблетки розчинні;
- таблетки диспергуванні;
- таблетки кишково-розчинні;
- таблетки з модифікованим вивільненням;
- таблетки для застосування в ротовій порожнині;
- оральні ліофілізати.

Шлунково-резистентні - таблетки, що стійкі в шлунковому соку і вивільняють лікарську речовину або речовини в кишковому соку. Їх отримують шляхом покриття таблеток шлунково-резистентною оболонкою (кишковорозчинні таблетки), або пресуванням гранул і частинок, попередньо покритих шлунково-резистентної оболонкою, або пресуванням лікарських речовин в суміші з шлунково-резистентним наповнювачем (дурули).

Непокриті - одношарові або багатошарові таблетки, одержувані одноразовим або багаторазовим пресуванням. У багатошарових таблетках кожен з шарів може містити різні лікарські речовини.

Покриті - таблетки, вкриті одним або більше шарами різних речовин, таких як природні і синтетичні матеріали, вуглеводи, можливо, з додаванням поверхнево-активних речовин. Тонке покриття (становить менше 10 % від маси таблеток) зазвичай називають плівковим. Цукрове покриття, що містить одне або кілька лікарських речовин і наноситься на мікрочастинки інертних носіїв, дозволяє отримати таку лікарську форму, як драже.

Шипучі - непокриті таблетки, зазвичай містять кислотні речовини і карбонати або гідрокарбонати, які швидко реагують у воді з виділенням діоксиду вуглецю. Вони призначені для розчинення або диспергування лікарського засобу у воді безпосередньо перед прийомом.

Для використання в порожнині рота - зазвичай непокриті таблетки, отримані за спеціальною технологією з метою вивільнення лікарської речовини або речовин в порожнині рота і забезпечення місцевого або загальноорезестентної дії (таблетки защічні, сублінгвальні та ін.).

З модифікованим вивільненням - покриті або непокриті таблетки, що містять спеціальні допоміжні речовини або отримані за особливою технологією, що дозволяє програмувати швидкість або місце вивільнення лікарської речовини.

Залежно від способу застосування таблетки діляться на таблетки для прийому всередину, сублінгвальні, защічні, вагінальні та інші.

До субстанцій, які використовують у виробництві таблеток, висуваються певні вимоги, які, як правило, полягають у відповідності до суворо визначених властивостей:

Фізико-хімічні властивості порошкоподібних лікарських субстанцій:	Технологічні властивості порошкоподібних лікарських субстанцій:
форма і розмір часточок;	фракційний (гранулометричний) склад;
питома і контактна поверхня часточок;	насипна (об'ємна) щільність;
дійсна щільність;	відносна щільність;
Фізико-хімічні властивості порошкоподібних лікарських субстанцій:	Технологічні властивості порошкоподібних лікарських субстанцій:
абразивність;	поруватість;
змочуваність;	коефіцієнт ущільнення (стиснення);
розчинність;	текучість (сипкість);
гігроскопічність і наявність кристалізаційної води;	здатність до пресування
електричні властивості	

При незадовільних технологічних властивостях порошкоподібних мас, а саме - поганій пресованості і сипкості, для забезпечення необхідної якості таблеток необхідно заздалегідь провести грануляцію.

Грануляція являє собою направлене укрупнення частинок, тобто це процес перетворення порошкоподібного матеріалу в зерна певної величини, що необхідно для: поліпшення сипкості таблетованої суміші, поліпшення пресованості, запобігання розшаруванню, забезпечення точності дозування та зменшення запиленості робочих приміщень.

Існуючі на сьогодні способи грануляції поділяють на такі основні типи:

1) *Суха грануляція або гранулювання розмеленням* полягає в перемішуванні порошків і їх зволоженні розчинами склеювальних речовин в емальованих змішувачах з подальшим висушуванням до грудкуватої маси. Потім масу за допомогою вальців або млина «Ексцельсіор» перетворюють на крупний порошок.

2) *Волога грануляція або гранулювання продавленням*. Грануляція або протирання вологої маси здійснюється для ущільнення порошку та одержання рівномірних зерен - гранул, які мають добру сипкість. Цьому способу гранулювання піддаються порошки, що мають погану сипкість і недостатню здатність до зчеплення між частинками. На виробництві вологе гранулювання часто проводиться в грануляторах типу 3027 (Маріупольський ЗТО). Стадія вологого гранулювання включає такі операції: змішування порошків, зволоження порошків розчином зв'язувальних речовин і перемішування; гранулювання вологої маси; висушування вологих гранул; обробка сухих гранул.

3) *Структурна грануляція* – це особливий вплив на зволожений матеріал, внаслідок якого утворюються округлі, а при додержанні певних умов – достатньо однорідні за розмірами гранули. Існує три способи структурної грануляції: у дражувальному котлі, розпилювальним висушуванням, в умовах псевдозріджування.

Процес грануляції в апараті псевдозрідженому шарі (структурна грануляція складається з чотирьох стадій:

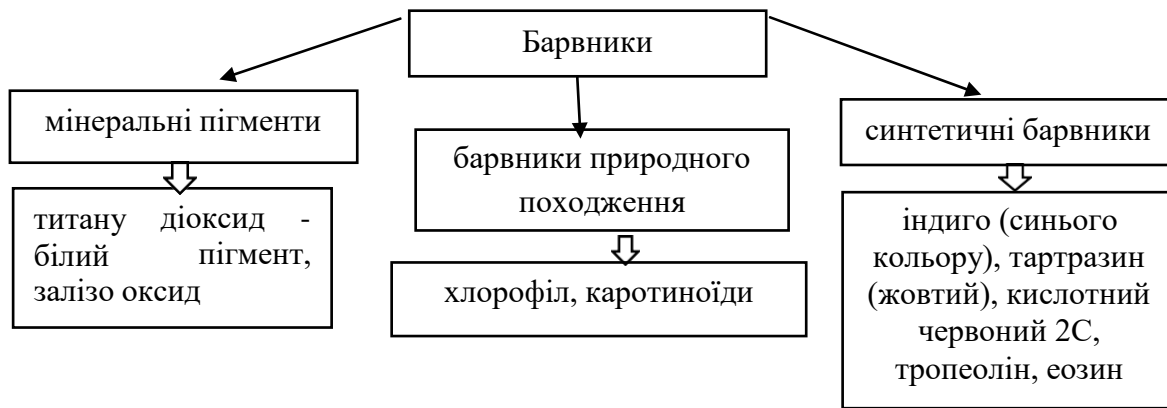
I стадія	II стадія	III стадія	IV стадія
<i>Змішування</i>	<i>Додавання гранулюючої рідини</i>	<i>Сушки</i>	<i>Опудрювання</i>
Рівномірність змішування залежить від аеродинамічного режиму роботи апарату, співвідношення компонентів в суміші, форми і щільності частинок	відбувається грудкування маси за рахунок склеюючих сил як самої рідини, так і розчину, що утворюється при змочуванні цією рідиною поверхневого шару оброблюваного матеріалу	грудки перетворюються на тверді агломерати, частково руйнуються в результаті тертя між собою і зі стінками апарату. Процес гранулювання в псевдозрідженому шарі відбувається одночасно з сушінням одержуваних гранул гарячим повітрям	Одержані висушені гранули можуть мати шорстку поверхню, що ускладнює в подальшому їх висипання з завантажувальної воронки водержані висушені гранули можуть мати шорстку поверхню, що ускладнює в подальшому їх висипання з завантажувальної воронки в матрицю таблеткової машини в процесі таблетування. Крім цього, гранули можуть прилипати до матриці і пуансонів таблет-пресу, що може викликати як порушення ваги, так і появу деяких дефектів в таблетках

4) *Змішана грануляція* здійснюється змішуванням лікарських і допоміжних речовин, зволоженням суміші розчином зв'язуючої речовини, розкладанням вологої маси тонким шаром з наступним сушінням, здійсненням сухої грануляції одержаної маси, опудрюванням сухих гранул.

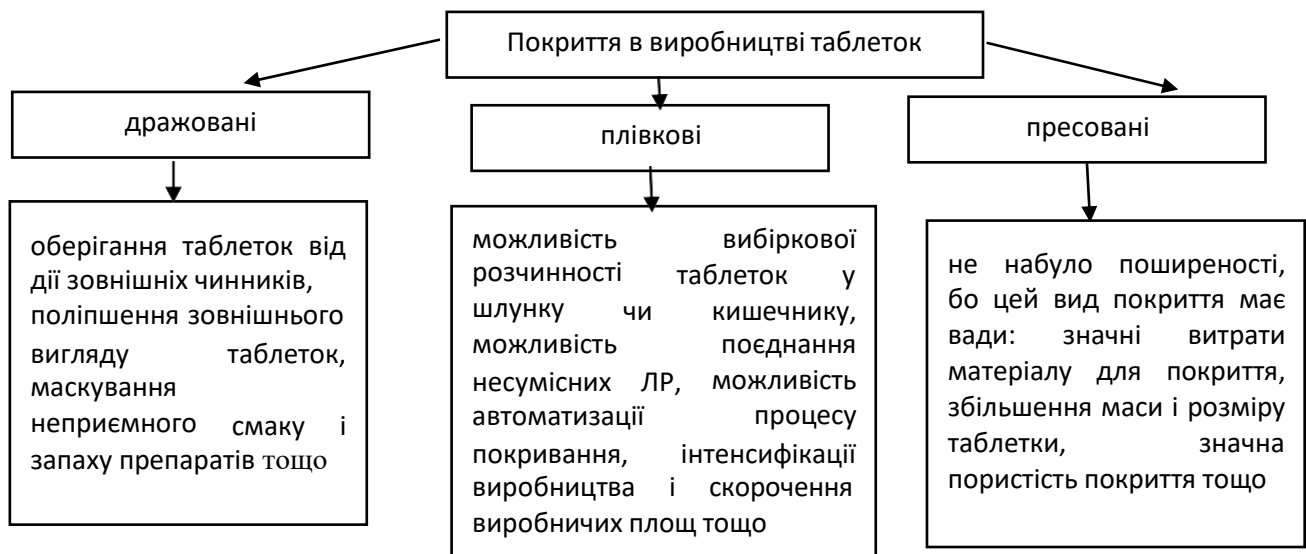
Виробництво таблеток, як правило, пов'язано з використанням допоміжних речовин незалежно від способу отримання таблеток (пряме пресування або таблетування після попереднього гранулювання). Допоміжні речовини, що входять до складу будь-якої лікарської форми, суттєво впливають на якість готового препарату, це змушує виробників лікарських препаратів постійно працювати над вдосконаленням їх властивостей та підвищенням якості.

Групи	Речовини
<i>Наповнювачі (розріджувачі)</i>	Крохмаль, глюкоза, сахароза, лактоза (молочний цукор) магнію карбонат основний, магнію оксид, натрію хлорид, натрію гідрокарбонат, глина біла (каолін), желатин, целюлоза мікрокристалічна (МКЦ), метилцелюлоза (МЦ), натрієва сіль карбоксиметилцелюлози (КМЦ), кальцію карбонат, кальцію фосфат двозаміщений, гліцин (кислота амінооцтова), декстрин, амілопектин, ультраамілопектин, сорбіт, маніт, пектин тощо.
<i>Зв'язувальні</i>	Вода очищена, спирт етиловий, крохмальний клейстер, цукровий сироп, розчини: карбоксиметилцелюлози (КМЦ), оксіетил-целюлози (ОЕЦ), оксипропілметилцелюлози (ОПМЦ); полівініловий спирт (ПВС), полівінілпіролідон (ПВП), кислота альгінова, натрію альгінат, желатин та інші.
<i>Розпушувальні: набухаючі газоутворюючі речовини, що поліпшують змочуваність і водопроникність</i>	Крохмаль пшеничний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, пектин, желатин, МЦ, КМЦ, амілопектин, ультраамілопектин, агар-агар, кислота альгінова, калію і натрію альгінат тощо. Суміш натрію гідрокарбонату з кислотою лимонною або винною та ін. Крохмаль пшеничний, картопляний, кукурудзяний, рисовий, цукор, глюкоза, твін-80, аеросил тощо.
<i>Антифрикційні: ковзні змащувальні протиприлипальні</i>	Крохмаль, тальк, поліетиленоксид-4000, аеросил та інші. Кислота стеаринова, кальцію і магнію сте-арат тощо Крохмаль, тальк, поліетиленоксид-4000, кислота стеаринова, кальцію і магнію сте-арат тощо.
<i>Плівкоутворювачі</i>	Ацетилфталілцелюлоза (АФЦ), МЦ, ОПМЦ, ПВП, ПВС, етилцелюлоза (ЕЦ) та інші.
<i>Пластифікатори</i>	Гліцерин, твін-80, вазелінове масло, кислота олеїнова, поліетиленоксид-400, про-піленгліколь та інші.
<i>Пролонгатори і речовини для створення гідрофобного шару</i>	Віск білий, олія соняшникова, олія бавовняна, монопальмітин, трилаурін, парафін та інші.
<i>Розчинники</i>	Вода очищена, спирт етиловий, ацетон, хлороформ, амоніак, кислота хлороводнева тощо.

Барвники додають для поліпшення зовнішнього вигляду таблеток, а також для позначення терапевтичної групи лікарських речовин, наприклад снодійних, отруйних. Крім того, деякі барвники є стабілізаторами світлочутливих лікарських речовин.



Для захисту лікарських речовин від дії зовнішніх несприятливих чинників, зменшення їх подразливої дії при прийомі, маскуванню неприємних органолептичних властивостей препаратів, створення ефекту пролонгації, локалізації фармакологічної дії тверді форми лікарських речовин покривають спеціальними оболонками.



Контрольні питання для засвоєння теоретичного матеріалу:

1. Охарактеризуйте таблетки як один з видів твердої лікарської форми. Надайте класифікацію таблеткам.
2. Дайте характеристику процесу та основним стадіям грануляції.
3. Які процеси і стадії структурної грануляції вам відомі?
4. Які основні групи допоміжних речовин у виробництві таблеток вам відомі?
5. Наповнювачі, які використовуються у виробництві таблеток. Назвіть основний асортимент, властивості та застосування наповнювачів.
6. Які сучасні зв'язуючі речовини використовуються при виробництві таблеток?
8. Охарактеризуйте види і застосування коригуючих речовин при виробництві таблеток.

Тестовий контроль для закріплення матеріалу:

1. Які з перерахованих груп допоміжних речовин забезпечують міцність таблеток у виробництві таблеток?

- А. коригенти;
- В. змазуючі;
- С. ковзні;

- D. зв'язуючі;
E. розпушуючі;
2. У технології отримання таблетованих препаратів використовується кілька способів структурної грануляції:
- A. в дражувальному котлі, розпиленням, в псевдозрідженому шарі;
B. в дражувальному котлі, розпиленням;
C. в дражувальному котлі, без розпилення;
D. брикетування, в дражувальному котлі, розпиленням;
E. в дражувальному котлі, в киплячому шарі.
3. Укажіть при таблетуванні на що впливає грануляція порошкової маси:
- A. біодоступність;
B. розпадання;
C. механічну міцність;
D. розчинність;
E. плинність маси, точність дозування.
4. Укажіть, речовини для покриття таблеток плівковими оболонками:
- A. поліетиленоксиди;
B. рицинова олія;
C. тальк;
D. метилцелюлоза;
E. аеросил.
5. Для забезпечення необхідної маси таблеток застосовуються різні наповнювачі. Оберіть той що використовується найчастіше:
- A. кальцію гідрофосфат;
B. глюкоза;
C. сорбіт;
D. МКЦ;
E. всі перераховані.
6. В якості зв'язуючої речовини у сучасному таблетковому виробництві використовуються Повідон. До похідних якого полімеру вони відносяться?
- A. ПВП;
B. ГПМЦ;
C. МКЦ;
D. альгінати;
E. МЦ.
7. До коригуючих речовин, які додають до складу таблеток, відносяться:
- A. етерні олії;
B. сиропи;
C. пектини;
D. підсолоджуючі речовини;
E. всі перераховані.
8. До синтетичних барвників, що поліпшують зовнішній вигляд таблеток відносяться:
- A. заліза оксид;
B. каротиноїди;
C. індиго;

Д. титану діоксид;

Е. еозин.

9. *Барвники додають для поліпшення зовнішнього вигляду таблеток, для стабілізації світлочутливих лікарських речовин, а також для:*

А. надання лікувальної дії;

В. поліпшення зовнішнього вигляду;

С. покращення терапевтичної дії;

Д. поліпшення сили зчеплення;

Е. часток корекції смаку і запаху.

10. *З усіх існуючих нині видів покриттів найбільш вживаними є покриття:*

А. всі перераховані варіанти;

В. дражовані;

С. пресовані;

Д. шлунково розчинні;

Е. плівкові.

Перелік рекомендованих літературних джерел:

1. Дарзулі Н.П., Демчук М.Б., Грошовий Т.А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських засобів. Повід. 21. Характеристика процесу створення та дослідження флотаційних систем доставки лікарських речовин. Фармацевтичний часопис. 2016. №1. С.102- 107.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.

3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. — Х.: Золоті сторінки, 2016. — 720 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.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. — Вид. 2-ге, випр. та допов. — Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. — 526 с.

5. Сучасні напрямки в технології твердих лікарських засобів: навч. посібник для здобувачів вищої освіти / О. А. Рубан, Л. М. Хохлова, Л. О. Бобрицька, С. В. Спиридонов; за ред. О. А. Рубан. — Х.: НФаУ, 2017. — 72 с.

ТЕМА №3

ТВЕРДІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ. МІКРОКАПСУЛЮВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

Мета: вивчити особливості технології отримання твердих лікарських форм пролонгованої дії та таблеток й капсул з модифікованим вивільненням діючих речовин, охарактеризувати таблетки вкриті оболонкою або без оболонки, вміти підбирати обладнання та оцінювати якість отриманих мікрокапсул.

План заняття:

1. Характеристика, основні цілі та переваги створення препаратів пролонгованої дії.
2. Лікарські препарати пролонгованої дії та з заданими фармакокінетичними властивостями.
3. Поняття, характеристика, переваги та недоліки багатошарових таблеток.
4. Характеристика процесу мікрокапсулювання. Будова, форма й розмір мікрокапсул.
5. Характеристика оболонки мікрокапсули, її різновиди.

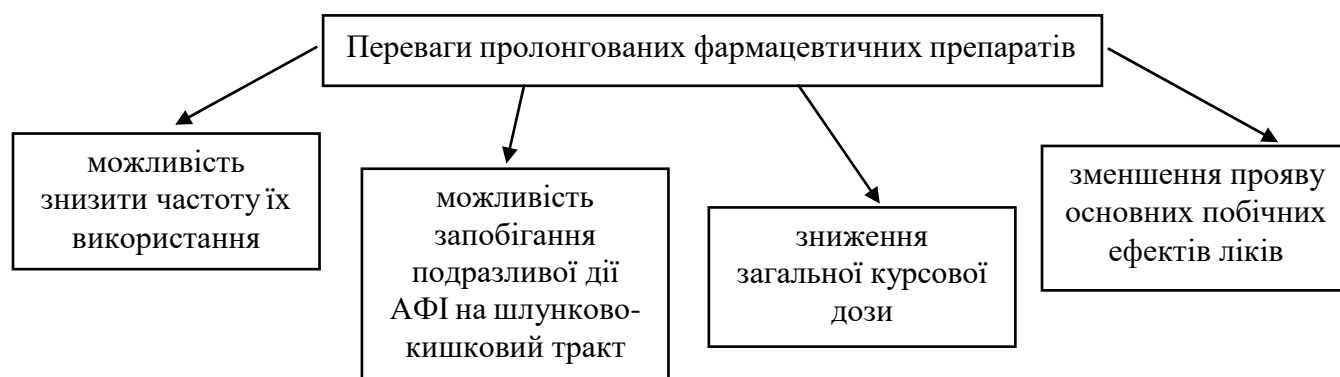
ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Препарати з пролонгованим вивільненням призначаються для досягнення наступних цілей:

1. Швидкого досягнення в організмі терапевтичної концентрації лікарської речовини і підтримки її протягом тривалого часу (не менше 8 – 12 год.), що неможливо при введенні ліків у звичайній формі.
2. Скорочення числа прийомів ліків до 1-2 разів протягом доби.
3. Скорочення загальної кількості лікарської речовини, необхідної для досягнення терапевтичного ефекту шляхом більш повного і раціонального її використання.
4. Зниження побічних ефектів і небажаних проявів на слизові.
5. Економії часу обслуговуючого персоналу шляхом заміни багаторазових прийомів одним щоденним, що має практичне значення для лікування хворих в умовах стаціонару і т.д.

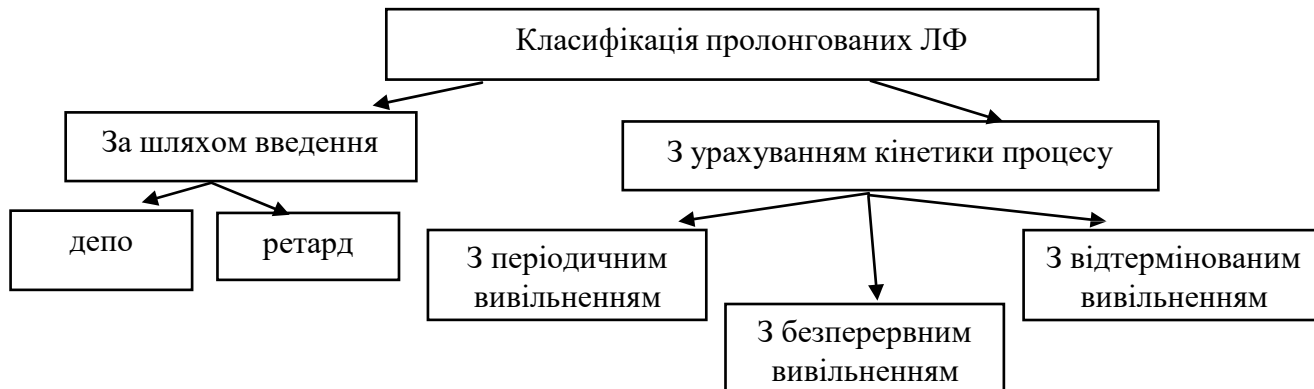
Пролонгуванням вважають подовження терміну дії лікарських засобів (ЛЗ) після їх одноразового застосування зі збереженням терапевтично ефективної концентрації активної фармакологічної субстанції в організмі протягом необхідного терміну.

Пролонгатори (лат. pro - уперед + longus - довгий) - допоміжні речовини, здатні помітно збільшувати термін перебування активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) в організмі або полегшують отримання спеціальної фармацевтичної системи з регульованим вивільненням АФІ.

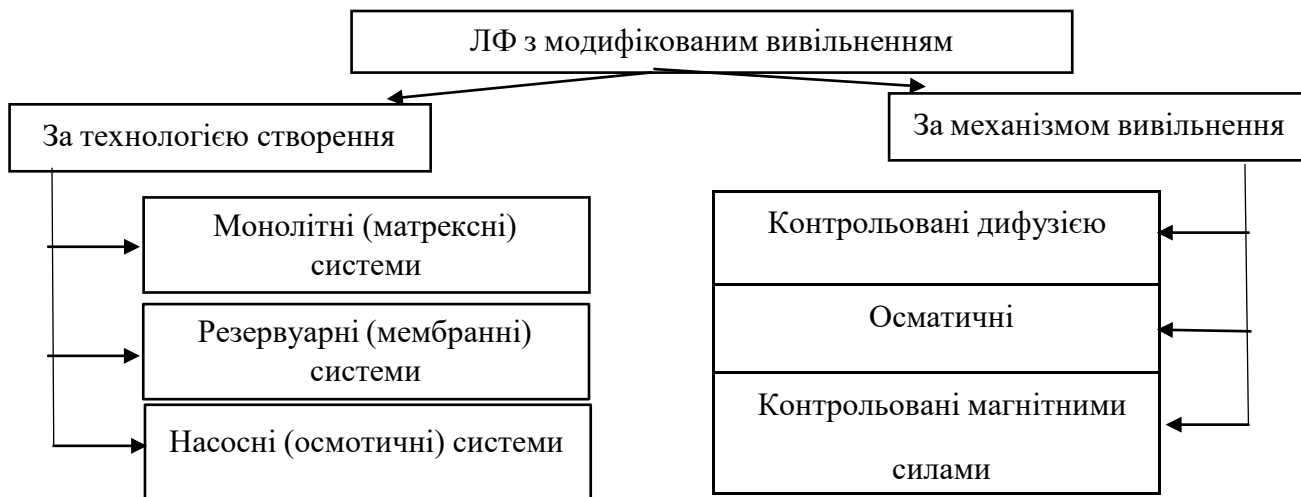


Створення пролонгованих ЛФ, що забезпечують відсутність пікових концентрацій речовини, дозволило знизити ступінь активації метаболізму, що є одним із превентивних

заходів для запобігання небажаному впливу ЛЗ на ШКТ та зниження можливості виникнення небажаних наслідків у разі пропуску прийому препарату. Застосування пролонгованих ЛФ сприяло підвищенню фармакотерапевтичної безпеки.



Лікарські форми з модифікованим вивільненням – це група лікарських форм зі зміненим, у порівнянні зі звичайною формою, механізмом та характером вивільнення.





Багатошарові таблетки – це нові системи доставки лікарських засобів, у яких в одній лікарській формі поєднуються речовини з різними профілями вивільнення. Це підвищує комплаєнс пацієнта і покращує біодоступність препарату. Багатошарові таблетки підходять для послідовного вивільнення двох і більше активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), відокремлення несумісних речовин, а також для таблеток з тривалим вивільненням. Найчастіше їх використовують для отримання антигіпертензивних, діабетичних, протизапальних та анальгетичних препаратів, де часто застосовують комбіновану терапію.

Переваги	Недоліки
Нижча вартість порівняно з іншими пероральними лікарськими формами	Тенденція до розділення шарів та низька міцність
За рахунок розділення компонентів покращується стабільність і мікробна чистота	Зниження точності контролю маси окремих шарів, що вимагає зниження продуктивності виготовлення продукції
Неприємний запах і гіркий смак можуть бути замасковані методом нанесення покриття	Більший розмір лікарської форми порівняно зі звичайними таблетками забезпечує труднощі при ковтанні у дітей та людей похилого віку
Вони є стандартною лікарською формою, що забезпечує найбільшу точність дози	
Підходять для масштабного виробництва	Складність формування таблеток для АФІ з поганою змочуваністю і розчинністю

Мікрокапсулювання - технологічний процес покриття невеликих кількостей твердих, рідких і газоподібних речовин тонкою оболонкою плівкоутворюючої речовини різної природи.

Мікрокапсули є окремими частками сферичної або округлої форми діаметром від 5 до 5000 мкм (частіше 100-500 мкм), покриті тонкою оболонкою плівкоутворюючого матеріалу різної природи.

Виділяють наступні типи мікрокапсул:			
З одною оболонкою	З подвійною або багатошаровою оболонкою	«Капсула в капсулі»	Емульсія у мікрокапсулі або мікрокапсули в рідкому середовищі у загальній оболонці
	проводять проміжне мікрокапсулювання цієї речовини зручним методом у інший матеріал	коли всередині зовнішньої оболонки у середовищі однієї з речовин поміщена одна або кілька мікрокапсул іншої речовини	відомі 3 варіанти проникності оболонок мікрокапсул: непроникна для ядра і навколишнього середовища, напівпроникна та проникна для ядра.

Оболонка мікрокапсул (товщиною від 0,1 до 200 мкм) може бути одношаровою або багатошаровою, еластичною або жорсткою, з різною стійкістю до дії води, органічних розчинників, рідин організму і т.д.

Залежно від властивостей і призначення мікрокапсул відомо три види оболонок.

1. *Оболонка непроникна для ядра і навколишнього середовища* - вивільнення ядра відбувається в результаті механічного руйнування оболонки (розчинення, плавлення, нагрівання, тиску, ультразвукового впливу, руйнування зсередини парами або газоподібними речовинами, що вивільняються при зміні зовнішніх умов).
2. *Оболонка напівпроникна* - непроникна для ядра, але проникна для низькомолекулярних речовин, що містяться в навколишньому середовищі (вода, шлунковий сік тощо).
3. *Оболонка проникна для ядра*. Для захисту лікарських речовин від дії навколишнього середовища оболонка повинна бути малопроникна. Проникність оболонки можна регулювати як у процесі мікрокапсулювання, так і після його завершення. Один із способів зменшення проникності оболонки - одержання багатошарових покриттів і додаткової їх обробки (зневоднювання, дублення тощо).

Контрольні питання для засвоєння теоретичного матеріалу:

1. В чому основна мета створення препаратів пролонгованої дії?
2. Які лікарські препарати пролонгуючої дії та з заданими фармакокінетичними властивостями вам відомі?
3. Як проходить нанесення покриттів для зміни швидкості вивільнення діючої речовини. Види покриттів.
4. Охарактеризуйте багатошарові таблетки.
5. В чому основні механізми вивільнення субстанцій з лікарської форми. Пролонгування шляхом одержання матриць. Полімери для утворення матриць.
6. Характеристика процесу мікрокапсулювання. Форма, розмір та будова мікрокапсул.
7. Охарактеризуйте оболонки мікрокапсули та її різновиди.
8. В чому перспективи розвитку технології препаратів пролонгованої дії.

Тестовий контроль для закріплення матеріалу:

1. Яким чином класифікуються лікарські форми з модифікованим вивільненням за кінетикою вивільнення:

- A. дифузійні, осмотичні, магнітні;
- B. з пролонгованим та контрольованим вивільненням;

- С. монолітні, резервуарні, насосні;
 D. за часом настанням та тривалістю ефекту;
 E. з безперервним, переривчастим, відтермінованим, пульсуючим вивільненням.
2. Для отримання матричних таблеток пролонгованої дії використовують в якості набрякаючих полімерів:
- A. натуральні воски;
 B. полівінілхлорид;
 C. альгірати;
 D. етери пальмітинової кислоти;
 E. мікрокристалічна целюлоза.
3. Мікрокапсулювання лікарського засобу не дозволяє:
- A. підвищувати розчинність;
 B. стабілізувати препарат в процесі зберігання;
 C. модифікувати параметри вивільнення;
 D. програмувати вивільнення;
 E. маскувати смак, запах.
4. Лікарські форми з модифікованим вивільненням за механізмом вивільнення класифікуються:
- A. монолітні, резервуарні, насосні;
 B. за часом настанням та тривалістю ефекту;
 C. дифузійні, осмотичні, магнітні;
 D. з пролонгованим та контрольованим вивільненням;
 E. з безперервним, переривчастим, відтермінованим, пульсуючим вивільненням.
5. Лікарські форми з модифікованим вивільненням за ступенем керування процесом класифікуються на:
- A. за часом настанням та тривалістю ефекту;
 B. дифузійні, осмотичні, магнітні;
 C. з пролонгованим та контрольованим вивільненням;
 D. монолітні, резервуарні, насосні;
 E. з безперервним, переривчастим, відтермінованим, пульсуючим вивільненням.
6. Препарати з пролонгованим вивільненням призначаються для досягнення наступних цілей:
- A. швидкого досягнення в організмі терапевтичної концентрації лікарської речовини і підтримки її протягом 8 – 12 год;
 B. скорочення загальної кількості лікарської речовини;
 C. скорочення числа прийомів ліків до 1-2 разів протягом доби;
 D. зниження побічних ефектів і небажаних проявів на слизові;
 E. всі вірні.
7. До пролонгованих лікарських форм відносяться:
- A. імплантаційні терапевтичні системи;
 B. таблетки з періодичним вивільненням лікарської речовини із запасу;
 D. шлунково-кишкові терапевтичні системи (GITS) C. системи кінетики нульового порядку (ZOK, SODAS);
 E. системи безперервного підшкірного введення інсуліну.
8. У цеху з виробництва твердих лікарських форм випускають різні готові лікарські засоби. Що являють собою мікрокапсули?

- А. лікарська форма для внутрішнього застосування, яку одержують пресуванням лікарських речов;
- В. тверда дозована лікарська форма, яку готують шляхом нашаровування лікарських і допоміжних речовин на цукрові гранули;
- С. гранули, покриті плівкою високомолекулярних сполук ин;
- Д. лікарська форма для внутрішнього застосування з нерозчинним каркасом;
- Е. найдрібніші частинки твердої, рідкої або газоподібної речовини, покриті оболонкою з полімерного або іншого матеріалу.

9. На фармацевтичному підприємстві випускають мікрокапсули методом дражування. Вкажіть апаратуру, що використовується при отриманні мікрокапсул цим методом:

- А. дражувальний котел;
- В. дісmembратор;
- С. фріабілятор;
- Д. змішувач – гранулятор;
- Е. дезінтегратор.

10. Вкажіть метод, який доцільно використовувати для того, щоб помістити в оболонку лікарську речовину в газоподібному стані?

- А. дражування;
- В. диспергування;
- С. коацервація;
- Д. розпилення;
- Е. полімеризація.

Перелік рекомендованих літературних джерел:

1. Горчакова Н.О. Пролонгована лікарська форма мельдонію (ТризипинЛонг) – надбання вітчизняної фармакології та фармацевції // Український медичний часопис. – 2015. - № 3. – С. 51-53.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацев. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 632 с.
5. Сучасні напрямки в технології твердих лікарських засобів: навч. посібник для здобувачів вищої освіти / О. А. Рубан, Л. М. Хохлова, Л. О. Бобрицька, С. В. Спиридонов; за ред. О. А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2017. – 72 с.

ТЕМА №4

ЕКСТРАКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ. ТЕХНОЛОГІЯ ВИГОТОВЛЕННЯ НАСТОЯНОК. НОВОГАЛЕНОВІ ПРЕПАРАТИ

Мета: ознайомитися з галеновими препаратами та новогаленовими препаратами, з основними методами й способами екстрагування БАР з ЛРС при виробництві фармацевтичних препаратів, з технологією виготовлення настоянок, навчитися складати технологічну блок-схему виробництва, проводити контроль якості, проводити пакування та маркування готового продукту до відпуску.

План заняття:

1. Галенові та новогаленові препарати: визначення та основні відмінності між ними.
2. Поняття екстракція: визначення, класифікація та основні характеристики.
3. Поняття віхрьова екстракція, екстрагування за допомогою РПА, екстракція з використанням низькочастотних коливань.
4. Електроімпульсний та магнітоімпульсний вплив, вплив високочастотного електромагнітного поля. Електроплазмоліз і електродіаліз.
5. Екстрагування зрідженим вуглецем діоксином, екстрагування з використанням НВЧ-поля.
6. Поняття новогаленові препарати (НГП): визначення, основні характеристики.
7. Методи сорбції. Їх характеристика. Методи стандартизації МОП.
8. Номенклатуру новогаленових препаратів.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Галенові препарати - препарати, названі за ім'ям давньоримського лікаря Клавдія Галена (131–201 рр.), який вивчав та отримував лікарські засоби шляхом спеціальної обробки рослинної та тваринної сировини. До цієї групи належать настої, спиртові настойки, екстракти, сухі препарати і таблетки.

Новогаленові або максимально очищені препарати (МОП) - це група фітопрепаратів, що містять у своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнених від баластних речовин.

На відміну від галенових препаратів (настойки, екстракти), новогаленові препарати проходять максимальне очищення з метою виділення суми діючих речовин і характеризуються практично повною відсутністю супутніх, підвищеною стабільністю і меншою побічною дією, що, у свою чергу, відображається на силі і вибірковості фармакологічної дії і наближає дану групу препаратів до хімічно чистих речовин.

Екстракція (лат. *extractio*, лат. *extragere* - витягувати, добувати) - процес добування однієї або кількох речовин (компонентів) зі складних систем (рідких або твердих) селективним розчинником, який називається екстрагентом.

Речовини, які вилучають із сировини (рослинної, тваринної) за допомогою екстрагента (розчинника), називаються *екстрактивними речовинами*. Їх умовно поділяють на діючі і супутні. До діючих речовин належать алкалоїди, глікозиди, ефірні олії, вітаміни та інші речовини, від яких переважно залежить терапевтичний ефект. До супутніх речовин належать клітковина, протеїн, смоли, пектинові речовини, крохмаль та ін.

Екстрагент у процесі екстракції БАР відіграє особливо важливу роль. Він має здатність проникати крізь стінки. Клітини, вибірково розчиняючи БАР й виходити за межі рослинного матеріалу. Із двох рівноцінних екстрагентів обирають безпечніший, доступний за ціною, фармакологічно не шкідливий і т. п. Якщо екстрагент не задовольняє зазначені вимоги, то використовують суміші, наприклад підкислену воду, спирт із водою, ефір зі спиртом тощо.

Вимоги до екстрагентів:

1. максимально розчиняти лікарські речовини і мінімально-баластні речовини;
2. проникати у пори матеріалу і крізь стінки клітин, забезпечувати високу змочувальну здатність;
3. перешкоджати розвитку у витяжці мікрофлори;
4. мати низьку температуру кипіння, легко регенеруватися;
5. бути мінімально токсичним і вогнебезпечним;
6. бути доступним за вартістю

При виборі методу екстракції прагнуть з найменшою витратою часу і екстрагента отримати концентровані витяжки без використання додаткових технологічних стадій (розпарювання).

Метод екстракції	Характеристика
<i>вихрової екстракції</i>	заснований на інтенсивному перемішуванні (зі швидкістю 4000-15 000 об/хв), що супроводжується подрібненням сировини міццю швидкохідних пропелерних мішалок, забезпечених гострими лопатями. Розмел сировини в середовищі екстрагента різко збільшує поверхню контакту фаз внаслідок зменшення розміру часток, збільшення різниці концентрацій при виникненні конвекції всередині і зовні частинок, турбулізації потоків і пульсації рідини. В результаті до 5-15 хв. скорочується тривалість процесу екстрагування.
<i>за допомогою РПА</i>	засноване на циркуляції оброблюваного середовища при різній кратності твердої і рідкої фаз між статором, забезпеченим патрубками, і ротором із закріпленими на ньому перфорованими циліндрами, що забезпечує виникнення ефективної турбулізації і пульсації потоку і дозволяє поєднати операції екстрагування і диспергування. Останнє в ряді випадків дозволяє виключити попереднє подрібнення сировини і значно скоротити втрати і інтенсифікувати процес екстрагування сировини.
<i>з використанням низькочастотних коливань</i>	зовнішні дифузійні масообмінні процеси прискорюються внаслідок збільшення швидкості обтікання потоком рідини інерційно спокійної частинки, утворення знакозмінного тиску, кавітації, посилення капілярного ефекту та інтенсифікації внутрішньодифузійних процесів в тканинах рослин.
<i>електроімпульсний та магнітоімпульсний вплив</i>	електричні розряди створюють умови для дуже швидкого перебігу внутрішньоклітинної дифузії. При цьому молекулярний перенос речовини замінюється на конвективний, відбувається часткове руйнування клітинних оболонок.
<i>вплив високочастотного електромагнітного</i>	у промислових умовах сировину і екстрагент, що знаходяться в екстракторі, піддають високочастотній (1,5-20 МГц) або надвисокочастотній обробці, тобто впливу електромагнітного поля. У

<i>поля</i>	полі високих частот електромагнітних хвиль при діелектричному нагріванні збільшується десорбція речовин, відбувається зниження ступеня гідратації (сольватації) молекул екстрагованих речовин, швидше протікає коагуляція білкових молекул.
<i>електроплазмоліз</i>	суть методу полягає в руйнівному впливі струму на білково-ліпоїдні мембрани рослинних тканин із збереженням цілісності клітинних оболонок. Процес проводять у спеціальних пристроях - електроплазмолізаторах, забезпечених рухомими і нерухомими електродами.
<i>електродіаліз</i>	під дією електричного струму змінюються електричні потенціали поверхні матеріалу, поліпшується його змочуваність, прискорюється рух іонів біологічно активних речовин у порожнині клітин і в капілярах клітинних оболонок. Внаслідок цього збільшується коефіцієнт внутрішньої дифузії.
<i>екстрагування зрідженим вуглецю діоксином</i>	проводиться в установках, що мають екстрактор, випарник і камери для попередньої обробки сировини і видалення залишків розчинника зі шроту. Установа забезпечена конвеєром, що передає контейнери із сировиною з однієї камери в іншу, знизу вгору. Багато екстрактів, отриманих з використанням зрідженого вуглецю діоксиду, відрізняються більш високим вмістом біологічно активних речовин, стійкістю при зберіганні та стійкістю до мікробної контамінації.
<i>екстрагування з використанням НВЧ-поля</i>	є ведучою ланкою в багатьох харчових галузях, таких як харчоконцентратна, масложирова, олійна, консервна, коньячна, при пророщуванні зернових культур. Технологія екстрагування часто визначає як продуктивність лінії, ступінь виділення корисних компонентів із сировини, так і енергетичні характеристики технологічного процесу.

Настойки - забарвлені рідкі спиртові або водно-спиртові витяги з лікарської рослинної сировини, які одержують без нагрівання й видалення екстрагенту, методами мацерації, дробної мацерації, мацерації з використанням турбоекстракції, циркуляції, перколяції й вихрової екстракції. Екстрагентом є спирт етиловий у концентрації від 40 до 95 %. Процес одержання настоек складається з послідовних стадій: підготовка виробництва, підготовка сировини й екстрагента, одержання витягів їх очищення, стандартизація, розфасовка, пакування.

Настойки одержують розчиненням густих і сухих екстрактів, але в промислових умовах найчастіше екстракційними методами: мацерацією та її різновидами й перколяцією. При одержанні настоек мацерацією здрібнену сировину із запропонованою кількістю екстрагента завантажують у мацераційний бак і настоюють при температурі 15-20 °С, періодично перемішуючи. Якщо немає спеціальних указівок, то настоювання триває протягом 7 діб. Після цього витяжку зливають, залишок віджимають, віджату сировину промивають невеликою кількістю екстрагента, знову віджимають, віджату витяжку додають до вже зливої і потім об'єднану витяжку доводять екстрагентом до необхідного об'єму.

З метою інтенсифікації екстрагування матеріалу процес проводять із застосуванням дробної мацерації (ремацерації), мацерації з примусовою циркуляцією екстрагента, вихрової екстракції (турбоекстракції), ультразвуку та ін.

Настойки повинні відповідати вимогам ДФУ або НТД за вмістом діючих речовин - алкалоїдів, дубильних речовин, ефірних олій, органічних кислот, фенольних сполук, сапонінів, полісахаридів і інших, які визначаються хімічними, інструментальними й біологічними методами аналізу. У настойках визначають концентрацію етилового спирту, щільність, сухий залишок, важкі метали, кількість БАР.

Новогаленові або максимально очищені препарати (МОП) - це група фітопрепаратів, що містять у своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнених від баластних речовин.

Технологія новогаленових препаратів характеризується різко вираженим індивідуальним підходом, що обумовлений характером вихідної лікарської рослинної сировини, властивостями діючих і супутніх речовин і характером одержуваного препарату. Тому технологічна схема їх одержання може бути представлена стадіями:

1. підготовка виробництва;
2. підготовка ЛРС і екстрагенту;
3. екстрагування рослинної сировини;
4. очищення витяжки,
5. виділення індивідуальної речовини (при одержанні індивідуальних МОП);
6. випарювання, сушіння;
7. стандартизація.

Для здійснення екстрагування рослинної сировини екстрагент підбирають експериментально, з урахуванням селективності, щоб він максимально вилучав комплекс діючих речовин і мінімально – баластні речовини.

Із методів екстрагування МОП часто застосовують протиплинну екстракцію, мацерацію з циркуляцією екстрагента або механічним перемішуванням (при працюючій мішалці), циркуляційне екстрагування (якщо використовують легко леткі екстрагенти).

Очищення витягів МОП від баластних речовин

Метод очищення	Характеристика
<i>Денатурація</i>	незворотний процес руйнування високомолекулярних сполук, що відбувається в результаті дії нагрівання, УФ-радіації, ультразвуку
<i>Висолювання</i>	обробка витягів, що містять ВМС (білки, камеді, пектини), насиченими розчинами сильних електролітів, що приводить до випадання осаду
<i>Спиртоочищення</i>	при додаванні спирту до водного розчину біополімерів він віднімає у молекул біополімерів захисну гідратну оболонку і при цьому сам гідратується
<i>Діаліз</i>	заснований на властивостях молекул біополімерів, що мають великі розміри, не проходити через напівпроникні мембрани, в той час, як молекули менших розмірів проходять через них вільно
<i>Рідинна екстракція є дифузійним процесом</i>	одна або декілька розчинених речовин витягуються з однієї рідини за допомогою іншої нерозчинної або обмежено розчинної в першій
<i>Зміна розчинника</i>	полягає в екстрагуванні неполярним або малополярним (органічним) розчинником гідрофобних речовин (хлорофілу, смол) разом з діючими (серцеві глікозиди). З витягу видаляють відгонкою екстрагент і додають до невеликого залишку воду. Потім видаляють

	відгонкою залишки органічного розчинника.
<i>Сорбція</i>	процес поглинання газів, пари або розчинених речовин твердими і рідкими поглиначами
<i>Адсорбція</i>	поглинання речовини на поверхні сорбенту
<i>Абсорбція</i>	поглинання речовини всім об'ємом твердої або рідкої фази
<i>Хемосорбція</i>	поглинання речовин із утворенням хімічних сполук

Всі новогаленові препарати на кінцевій стадії виробництва проходять стандартизацію, тобто відповідно до вимог фармакопеї в одиниці об'єму (1 мл) або маси (1 г) препарату встановлюється необхідну кількість діючих речовин або необхідна біологічна активність, яка виражається в одиницях дії (ОД). Біологічну стандартизацію проходять новогаленові препарати, що містять серцеві глікозиди. Стандартизація проводиться на жабах, кішках або голубів. Встановлюють найменші дози випробуваного і стандартного препаратів, що викликають систолічну зупинку серця піддослідних тварин. Потім розраховують зміст одиниць дії (в залежності від виду тварини - ЛІД, КЕД, ГЕД) в 1 мл (для рідких препаратів) або в 1 г (для препаратів, переведених в форму таблеток).

Препарат	Номенклатура
Препарати серцевих глікозидів	адонізид, кордігіт, лантозид, дигален-нео, коргліккон;
Препарати алкалоїдів	ерготал, раунатин;
Препарати стероїдних сапонінів	діоспонін;
Препарати тритерпенових глікозидів	сапарал;
Препарати сесквітерпенових лактонів	аллантон;
Препарати антраценпохідні	РАМН;
Препарати фенольних сполук	ависан, псорален, бероксан, фламин, сілібор, ліквірітон; препарати полісахаридів: мукалтин, плантаглюцид

Контрольні питання для засвоєння теоретичного матеріалу:

1. Як ви розумієте поняття «галенові» та «новогаленові» препарати? Охарактеризуйте основні відмінності між ними.
2. Охарактеризуйте процес екстракції. Технологія одержання екстракційних препаратів.
3. Охарактеризуйте інтенсифікацію процесу екстрагування лікарської рослинної речовини.
4. Охарактеризуйте технологію виготовлення настоянок.
5. Охарактеризуйте визначення та основні характеристики новогаленових препаратів (НГП).
6. Методи очищення у виробництві НГП. Сутність методу діалізу, електродіалізу, висолювання, спиртоочищення.
7. Охарактеризуйте номенклатуру новогаленових препаратів.

Тестовий контроль для закріплення матеріалу:

1. *Фітохімічний цех випускає настойки. Дана лікарська форма – це:*

- A. водні витяги з лікарської рослинної сировини;
- B. ; витяжки з лікарської рослинної сировини, одержані з використанням етеру або хлороформу
- C. водно-етанольні витяги з лікарської рослинної сировини, що містять 25% вологи;
- D. спиртові витяги з лікарської рослинної сировини, одержувані без нагрівання і видалення екстрагента;

Е. олійні витяги з лікарської рослинної сировини.

2. НЕ відносяться до галенових препаратів:

- А. екстракти густі;
- В. настойки;
- С. таблетки;
- Д. екстракти сухі;
- Е. екстракти рідкі.

3. Вкажіть, який екстрагент використовують на фармацевтичних підприємствах для виготовлення настоек:

- А. спирт етиловий;
- В. олія персикова;
- С. хлороформ;
- Д. діетиловий ефір;
- Е. ацетон.

4. Який з методів отримання настоек є малоефективним і характеризується неповним витяганням екстрактних речовин:

- А. перколяція;
- В. мацерація;
- С. реперколяція з випаровуванням;
- Д. реперколяція з розподілом сировини на нерівні частини;
- Е. екстрагування за допомогою ультразвуку.

5. Настойки одержують усіма методами, за винятком:

- А. розчинення густих або сухих екстрактів в етанолі;
- В. дробної мацерації лікарської рослинної сировини;
- С. мацерації лікарської рослинної сировини;
- Д. розчинення лікарської рослинної сировини в етанолі;
- Е. перколяції лікарської рослинної сировини.

6. До галенових препаратів відносяться:

- А. болюси;
- В. дурули;
- С. настойки;
- Д.; спансули
- Е. аерозолі.

7. При виробництві МОП використовуються специфічні методи очищення витягів. Вкажіть метод, що відноситься до висолювання:

- А. ультразвукова обробка;
- В. дія УФ-опромінення;
- С. діаліз;
- Д нагрівання.;
- Е. дія насичених розчинів сильних електролітів.

8. Вивільнення екстрактивних речовин з рослинної сировини відбувається за рахунок:

- А. адсорбції та реадсорбції екстрагенту рослинною сировиною;
- В. конвективної і клітинної дифузії;
- С. молекулярної і клітинної дифузії;
- Д. коацервації;

Е. молекулярної та конвективної дифузії.

9. При виробництві МОП використовується очищення витягів методом рідинної екстракції, яка являє собою:

- А. процес витягання речовин з однієї рідини за допомогою іншої, що не змішується з першою;
- В. процес дії на витяг нагрівання;
- С. процес дії електролітів;
- Д. діаліз;
- Е. процес дії ультразвука.

10. Назвіть найбільш вагомому ознаку, яка відрізняє новогаленові препарати від галенових:

- А. використання для екстрагування водних розчинів етанолу;
- В. вміст суми діючих речовин;
- С. використання протитечійного екстрагування;
- Д. використання адсорбційних методів очищення;
- Е. можливість парентерального введення препаратів.

Перелік рекомендованих літературних джерел:

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис. 2017. № 2. С.79-78.
2. Белей С. Я., Грошовий Т. А. Вивчення оптимальних умов екстрагування та одержання сухого екстракту подорожника ланцетовидного. Фармацевтичний часопис. 2015. № 2. С.22-25.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 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.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. та допов. – Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. – 526 с.

ТЕМА №5

ОДЕРЖАННЯ І АНАЛІЗ ВОДНИХ РОЗЧИНІВ. СПИРТОВІ РОЗЧИНИ

Мета: вивчити особливості технології отримання водних, спиртових, гліцеринових, олійних, розчинів твердих речовин, розчинів рідких речовин та ароматних вод. Орієнтуватися в процесах їх приготування та обладнанні. Знати загальні свідчення одержання ароматних вод, розумітися в їх призначенні та номенклатурі.

План заняття:

1. Характеристика фармацевтичних розчинів. Надавати біофармацевтичну оцінку розчинам.
2. Характеристика поняття розчинності та основних розчинників, які використовують в приготуванні фармацевтичних розчинів.
3. Використання розчинів як лікарської форми згідно Державної Фармакопеї України.
4. Характеристика деяких розчинників, які застосовуються для приготування рідких лікарських форм.
5. Характеристика спиртових розчинів.
6. Характеристика, призначення і номенклатуру ароматних вод. Загальні свідчення одержання ароматних вод.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Розчини – рідкі гомогенні системи, що складаються з розчинника і одного або декількох компонентів, розподілених в ньому у вигляді іонів або молекул.

Водні розчини отримують розчиненням діючих та допоміжних речовин в відповідному розчиннику, найчастіше у воді очищеної, розведенням концентратів або стандартних фармакопейних розчинів. Водні розчини нестійкі при зберіганні через можливі гідроліз, мікробну контамінацію, окиснення тощо. Тому номенклатура розчинів обмежена і включає лише препарати масового виробництва, придатні для тривалого зберігання.

Переваги розчинів	Недоліки розчинів
різноманітність способів призначення	розчини погано зберігаються, оскільки речовини в розчиненому вигляді легше піддаються процесам гідролізу та окислювання, ніж у сухому
зниження подразнюючих властивостей деяких лікарських речовин (бромідів, йодидів)	розчини погано зберігаються, оскільки речовини в розчиненому вигляді легше піддаються процесам гідролізу та окислювання, ніж у сухому
простота і зручність застосування, особливо в педіатрії і геріатричній практиці	менш зручні при транспортуванні, вимагають більше часу для приготування і спеціальної упаковки
можливість маскування неприємного смаку	менш зручні при транспортуванні, вимагають більше часу для приготування і спеціальної упаковки
при прийомі усередину вони всмоктуються і діють швидше, ніж тверді лікарські форми (порошки, таблетки та ін)	менш зручні при транспортуванні, вимагають більше часу для приготування і спеціальної упаковки
пом'якшувальна й обволікаюча дія ряду лікарських речовин виявляється найбільш повно при їх застосуванні у вигляді рідких ліків	
деякі лікарські речовини: магнію оксид,	

крейда, вугілля, біла глина, вісмуту нітрат основний - найкраще виявляють адсорбційну дію у вигляді тонких суспензій розчини погано зберігаються, оскільки речовини в розчиненому вигляді легше піддаються процесам гідролізу та окислювання, ніж у сухому	за точністю дозування рідкі ліки уступають твердим лікарським формам
---	--

Розчинення - це фізико-хімічний процес. При фізичному явищі руйнується кристалічна решітка і відбувається дифузія молекул розчиненої речовини. При хімічному явищі в процесі розчинення молекули розчиненої речовини реагують з молекулами розчинника.

Розчинники можуть бути полярними і неполярними речовинами. До перших відносяться рідини, які поєднують велику діелектричну постійну, великий дипольний момент з наявністю функціональних груп, що забезпечують утворення координаційних (в основному водневих) зв'язків: вода, кислоти, нижчі спирти і гліколі, аміни та інші. Неполярними розчинниками є рідини з малим дипольним моментом, що не мають активних функціональних груп, наприклад вуглеводні, галоїдоалкіли тощо.

Вид розчинника	Характеристика
<i>Вода очищена (Aqua purificata).</i>	є найпоширенішим розчинником, фармакологічно індиферентна, доступна і добре розчиняє багато лікарських речовин, але одночасно в ній дуже легко і швидко гідролізуються деякі речовини і розвиваються мікроорганізми. Воду очищену можна одержати дистиляцією, іонним обміном, електролізом, зворотним осмосом.
<i>Спирт етиловий (Spiritus aethylicus).</i>	прозора, безбарвна, рухлива рідина з характерним запахом і пекучим смаком, кипить при температурі 78 °С. У фармацевтичному виробництві застосовують етиловий спирт C ₂ H ₅ OH, одержаний шляхом збродження сировини, що містить крохмаль. Зброжене сусле, яке містить 8 - 10 % спирту зміцнюють простою перегонкою.
<i>Хлороформ (Chloroformium).</i>	безбарвна, прозора, рухлива рідина з характерним запахом і солодким смаком. Змішується у всіх співвідношеннях зі спиртом етиловим ефіром. У хлороформі добре розчиняються лікарські речовини, нерозчинні або малорозчинні у воді.
<i>Ефір медичний (Aether medicinalis).</i>	безбарвна, прозора, легкозаймиста із своєрідним запахом, пекуча на смак рідина. Розчиняється в 12 частинах води, змішується в різних співвідношеннях зі спиртом етиловим, хлороформом, петролейним етером, жирними оліями та ефірними маслами.
<i>Гліцерин (Glycerum).</i>	Безбарвна, схожа на сироп, прозора, гігроскопічна рідина, солодка на смак, нейтральної реакції. Розчиняється у воді, спирті та в суміші спирту й ефіру, але не розчиняється в ефірі, хлороформі та жирних оліях. Гліцеринові розчини легко змиваються водою і мають меншу адсорбцію розчинених речовин.
<i>Жирні олії (Olea pinguis).</i>	Являють собою суміші естерів гліцерину і вищих жирних кислот.

<i>Масло вазелінове (Oleum Vaselini).</i>	Безбарвна, прозора, масляниста рідина без смаку і запаху, є сумішшю насичених вуглеводнів C ₁₀ H ₂₂ -C ₁₅ H ₃₂ . Змішується у будь-яких співвідношеннях з ефіром, хлороформом, бензином, оліями, крім рицинової, не розчиняється у воді й спирті
<i>Димексид (Dimexidum) - диметилсульфоксид.</i>	Безбарвна, прозора рідина або безбарвні кристали зі специфічним запахом, дуже гігроскопічні. Змішується у всіх співвідношеннях із водою, спиртом, ацетоном, гліцерином, хлороформом, ефіром, рициновою олією. Є розчинником лікарських речовин різної хімічної природи.

Дані про розчинність лікарських речовин наводяться в фармакопейних статтях. Для зручності в Державній фармакопеї України вказується приблизна кількість розчинника (мл), необхідна для розчинення 1 г речовини в інтервалі температур від 15 до 25 ° С.

Взаємна розчинність рідин чи твердих речовин у рідинах залежить від ряду властивостей цих речовин: хімічної природи, величини і будови часток, електричного заряду (у випадку іонів), дипольних моментів і т.п. Обмежена розчинність спостерігається в сумішах ряду полярних і неполярних рідин, поляризованість молекул яких, а отже й енергія міжмолекулярних дисперсійних взаємодій різко відрізняються.

За ступенем розчинності розрізняють речовини:

- дуже легкорозчинні - до 1 мл
- легкорозчинні - від 1 до 10 мл
- розчинні - від 10 до 30 мл
- важкорозчинні - від 30 до 100 мл
- малорозчинні - від 100 до 1000 мл
- дуже малорозчинні - від 1000 до 10000 мл
- практично нерозчинні - понад 10 000 мл.

Неводні розчини - це справжні розчини, які готують на неводних розчинниках. Розчинники розподіляються на легкі (спирт етиловий, ефір, хлороформ, скипидар та інші, які мають сильний запах) та нелеткі (жирні олії, гліцерин, вазелінова олія). Неводні розчини використовують, як для внутрішнього так і для зовнішнього застосування у вигляді крапель, розтирань, компресів.

Технологія неводних розчинів:

- готують безпосередньо у відпускну фляконі;
- в першу чергу вносять лікарські речовини, а потім додають розчинник, тому що через вузьке горло склянки внести лікарські речовини утруднено;
- готують неводні розчини за винятком спиртових розчинів ваговим методом, тобто і речовини і розчинник беруть за масою;
- неводні розчини проціджують при необхідності;
- готують розчини тільки в сухому посуді, тому що вода може стати причиною псування олійних та ефірних розчинів, привести до розведення спиртових, гліцеринових розчинів.

Найчастіше з летких розчинників використовують спирт етиловий.

Види неводних розчинів:

Вид розчину	Характеристика
Гліцеринові	Розчинення лікарських речовин у гліцерині відбувається при нагріванні або без нього. Це залежить від термолабільності лікарських речовин. Через високу в'язкість гліцерину для зменшення часу розчинення реактори нагрівають до температури 40-50 °С.
Олійні	У жирних оліях та вазеліновому маслі добре розчиняється багато лікарських речовин, призначених для зовнішнього застосування.
Ароматні води	отримують декількома способами: перегонкою ефіроолійних рослинної сировини з водяною парою, розчиненням ефірного масла в воді або розведенням концентратів. Для підвищення стійкості ароматних вод в їх склад може бути доданий спирт 96%.
Спиртові розчини	Вміст етанолу в розчині (концентрація) виражається у відсотках за об'ємом, тобто як об'ємна частка, % (об. ч.); і у відсотках за масою, тобто як масова частка, % (мас. ч.). Якщо нема спеціального зазначення, мається на увазі об'ємна частка у відсотках. Вміст етанолу у (водно-спиртових розчинах визначають скляним і металевим спиртомитрами, а також за густиною - денсиметром (ареометром) або пікнометром. Вміст спирту у водно-спиртовому розчині визначається також рефрактометрично і за величиною поверхневого натягу.

Ароматні води - (лат. aquae aromaticae) - водно-спиртові розчини або водні мікрогетерогенні системи, до складу яких входять ефірні олії. Отримання ароматних вод здійснюється двома способами: перегонкою ефіроолійної рослинної сировини з водяною парою або розчиненням у воді ефірних масел. Якість одержуваних за допомогою цих методів продуктів не рівноцінно, так як при перегонці в ароматну воду переходить весь комплекс легких ароматичних речовин, типових для даної рослини, а при цьому ароматна вода, яка отримана з ефірного масла рослини буде позбавлена його легко розчинних у воді компонентів, що пішли з відгонкою води (конденсат).

Технологія отримання ароматних вод включає наступні стадії:

- *переганні ароматні води*: підготовка виробництва, підготовка сировини, перегонка, очищення, стандартизація, фасування, пакування і маркування готового продукту;
- *прості ароматні води*: підготовка виробництва, підготовка сировини, розчинення, очищення, стандартизація, фасування, пакування і маркування готового продукту.

Призначення і номенклатуру ароматних вод

Ароматні води призначені для виправлення смаку та запаху ліків знебажаними органолептичними властивостями. На сьогодні номенклатура ароматних вод обмежена:

1. Вода гіркої мигдалю Aqua amygdalarum amararum;
2. Вода м'яти перцевої, м'ятна вода Aqua Menthae piperitae;
3. Вода шипшини коричневої Aqua Rosae cinnameae;
4. Вода кропу Aqua Foencheli.

Контрольні питання для засвоєння теоретичного матеріалу:

1. Охарактеризуйте фармацевтичні розчини. В чому біофармацевтична оцінка розчинів?
2. Поняття розчинності та характеристика розчинників. Які розчини використовуються як лікарські форми згідно ДФУ?

3. Охарактеризуйте деякі розчинники, які застосовуються для приготування рідких лікарських форм.
4. Характеристика спиртових розчинів. Які правила приготування спиртових розчинів?
5. Характеристика, призначення і номенклатура ароматних вод. Загальні свідчення одержання ароматних вод.

Тестовий контроль для закріплення матеріалу:

1. *Фармацевтичне підприємство виготовляє розчин Люголя. За типом розчинника цей розчин належить до:*

- A. гліцеринового розчину;
- B. спиртового розчину;
- C. хлороформного розчину;
- D. водного розчину;
- E. олійного розчину.

2. *Який з наведених екстрагентів володіє низкою переваг, до яких входить доступність за вартістю?*

- A. хлористий метилен;
- B. етиловий етиловий етер;
- C. спирт метиловий;
- D. вода;
- E. спирт.

3. *Вміст спирту визначають спиртомитром, пікнометром і ареометром. Ареометр застосовують у випадку визначення:*

- A. поверхневого натягу водно-спиртового розчину;
- B. густини водно-спиртового розчину;
- C. відсоткового вмісту;
- D. маси водно-спиртового розчину;
- E. об'єму водно-спиртового розчину.

4. *Етиловий спирт широко використовується у фармацевтичній практиці як розчинник, консервант і екстрагент. Яка з перерахованих властивостей спирту є негативною:*

- A. розчиняє нерозчинні у воді речовини;
- B. спиртові розчини є стабільними;
- C. простота приготування водно-спиртових розчинів;
- D. має бактерицидну дію;
- E. має здатність за високих концентрацій коагулювати білки, ферменти, слизи.

5. *На фармацевтичному підприємстві виготовляють ароматні води. Вкажіть, в якому співвідношенні готують воду кропу запашного:*

- A. 1:1;
- B. 1:2000;
- C. 1:1000;
- D. 1:10;
- E. 1:4000.

6. *На фармацевтичному підприємстві виготовляють ароматну воду. Вкажіть апаратуру, яка необхідна для виготовлення ароматної води методом перегонки:*

- A. барботер, холодильник, збірник дистиляту;
- B. змішувач, перегонний куб, збірник дистиляту;

- С. траворізка, перегонний куб, холодильник;
- Д. перегінний куб з паровим обігрівом, барботер, холодильник, збірник дистиляту;
- Е. змішувач з лопатевими мішалками, фільтр, збірник дистиляту.
7. В якій концентрації готують розчин Люголя для внутрішнього застосування?
- А. 0,5%;
- В. 10%;
- С. 5%;
- Д. 1%;
- Е. 3%.
8. На фармацевтичному підприємстві виготовляють водні розчини. Вкажіть розчини, які виготовляють шляхом хімічної взаємодії речовин:
- А. розчин алюмінію гідроксоацетату, розчин полівінілового спирту;
- В. розчин алюмінію гідроксоацетату, розчин свинцю гідроксоацетату, розчин кислоти хлоридної;
- С. розчин кальцію гідроксиду, розчин натрію гідроксиду;
- Д. розчин алюмінію гідроксоацетату, розчин свинцю гідроксоацетату, розчин кальцію гідроксиду;
- Е. розчин свинцю гідроксоацетату, розчин кислоти нітратної.
9. Який тип мішалок використовують для швидкісного перемішування розчинів з невеликою в'язкістю?
- А. якірні;
- В. барабанні
- С. гвинтові;
- Д. турбінні;
- Е. планетарні.
- 10 При одержанні гіркомигдалевої води проводять 12-годинне замочування сировини при кімнатній температурі для:
- А. гідролізу цукрів;
- В. гідролізу сінігрину;
- С. гідролізу білків;
- Д. гідролізу жирів;
- Е. гідролізу амігдаліну.

Перелік рекомендованих літературних джерел:

1. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 632 с. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с. ISBN 978-966-97390-2-5
2. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. – Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. – 505 с.
3. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. – 88 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.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. та допов. – Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. – 526 с.

ТЕМА №6

СИРОПИ. РОЗЧИНИ ІН'ЄКЦІЙ В АМПУЛАХ

Мета: ознайомитися з особливостями технології одержання сиропів та ін'єкційних розчинів, орієнтуватися в основних технологічних схемах виробництва ампул, вміння раціонально підбирати обладнання, складати технологічну блок-схему виробництва, проводити контроль якості, пакування та маркування готового продукту.

План заняття:

1. Основна характеристика сиропів. Основні групи сиропів.
2. Технологія приготування смакових сиропів.
3. Технологія приготування лікарських сиропів.
4. Використання сиропів у педіатричній практиці.
5. Допоміжні речовини у виробництві сиропів. Корекція смаку, кольору та запаху у сиропах.
6. Контроль якості сиропів.
7. Розчини для ін'єкцій. Головні вимоги до ін'єкційних розчинів.
8. Ін'єкційні розчини в ампулах. Асептичні умови виготовлення.
9. Ампульне скло. Виготовлення ампул и підготовка до наповнення.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Сиропи (від арабського sarab - вино, siruph, sirab, schrab - напій) - це прерарати, що представляють собою концентровані розчини цукру у воді або їх суміші з настоянками, екстрактами і розчинами лікарських речовин. Основне призначення сиропів - коригувати неприємний смак лікарських речовин. В цьому відношенні вони є незамінними в мікстуру для дітей. Сироп додається в кількості 10-15% із загальної кількості мікстури.

<i>Смакові сиропи</i>	<i>Лікарські сиропи:</i>
<ul style="list-style-type: none">- простий цукровий сироп - Sirupus simplex seu sacchari;- вишневий сироп - Sirupus Cerasi;- малиновий сироп - Sirupus Rubi idaei;- мандариновий - Sirupus Citri unshiu.	<ul style="list-style-type: none">- алтейний сироп - Sirupus Althaeae;- ревіневий сироп - Sirupus Rhei;- сироп іпекакуани - Sirupus Ipsecacuanhae;- сироп солодкового кореня - Sirupus Glycyrrhizae;- сироп парацетамолу - Sirupus Paracetamoli;- сироп алоє з залізом - Sirupus Aloes cum Ferro;- сироп з йодидом заліза - Sirupus Ferri jodati;- петруссін - Pertrussinum;- холосас - Cholosas;- сиропи шипшини - Sirupus fructis Rosae vitaminisatus і Sirupus ex fructibus Rosae;- сироп бромгексину - Sirupus Bromhexini.

<i>Технологія простого сиропу</i>	<i>Технологія алтейного сиропу</i>
<p>готують у міднолуджених сироповарильних котлах із паровим обігрівом, обладнаних якірною мішалкою. При готуванні невеликих кількостей сиропів застосовують парові чавунні емальовані чаші. Цукровий сироп представляє прозору, безбарвну або жовтаватого кольору, густувату рідину, солодку на смак, без запаху, нейтральної реакції, густина якої - 1,308-1,315, а показник заломлення дорівнює 1,451-1,454. Зберігають цукровий сироп у наповнених доверху і добре закупорених склянках у прохолодному, захищеному від світла місці.</p>	<p>готується змішуванням 2 частин сухого екстракту алтейного кореня з 98 частинами цукрового сиропу. Технологія приготування алтейного сиропу така: 4 частини здрібненого кореня настоюють (мацерація) протягом 4 год із 50 частинами води та 1 частиною 90 % - вого спирту (консервант). Витяжку проціджують, не віджимаючи залишки. Потім нагрівають 36 частин фільтрату і розчиняють у ньому 64 частини цукру, дають розчину закипіти (знімаючи піну), після чого упарюють до одержання 95 частин сиропу. В охолоджений сироп додають 5 частин спирту-консерванту. Алтейний сироп є густуватою прозорою рідиною жовтаватого кольору зі слабким специфічним запахом, солодкою на смак. Густина його - 1,322-1,327. Вживається як відхаркувальний засіб у мікстурах. Зберігається в скляному посуді місткістю не більше 200 мл у прохолодному місці.</p>
<p>Для приготування сиропів використовують цукор вищого очищення - рафінад, який містить не менше 99,9% сахарози і не більше 0,4% води. Оцінюючи якість усіх сиропів, визначають їх густину, а також за вказівками НТД перевіряють на важкі метали, крохмальну патоку, сірчистий ангідрид, барвники.</p>	

Сиропи широко застосовують у педіатричній практиці. Вони є незамінними компонентами мікстур (corrigenes). Усі сиропи є офіційними. Випускаючи їх, зазначають лише назву і загальну кількість. Сиропи додають до мікстур у кількості 5-20 % від загального об'єму.

Основні допоміжні речовини, які використовуються в процесі виготовлення сиропів.

Допоміжна речовина	Характеристика й функція
<i>1. Розчинники</i>	використовують переважно воду очищену та спирт етиловий (Амброксол), також популярним розчинником для нерозчинних речовин у воді є пропіленгліколь (Амбробене).
<i>2. Загусники</i>	покращують в'язкість дисперсних систем шляхом згущення, поліпшують і зберігають їх структуру, позитивно впливають на сприйняття смаку та створюють необхідні реологічні властивості. Використовують: пектин, сорбіт (сорбітол), гліцерин, глюкоза, метилцелюлоза, камедь, полідекстроза та інші.

3. <i>Регулятори рН</i>	для стабілізації системи, яка містить речовини у своєму складі, що піддаються гідролізу (кислота хлористоводнева, кислота лимонна, натрію гідроксид, натрію гідрокарбонат, динатрію едетат та інші буферні системи) .
4. <i>Коригенти</i>	- коригенти смаку - ароматизатори та підсоложувачі; - коригенти запаху. Необхідні у ЛФ, щоб замаскувати неприємний смак, вигляд або запах та надати лікарським засобам більш приємних якісних характеристик та зменшити дискомфорт при їхньому застосуванні. До цієї групи належать різноманітні фруктові ароматизатори, барвники, підсоложувачі та інші речовини дозволені у використанні у медичній практиці (ванілін, фруктоза, глюкоза, цукор, сахарин, сорбіт, ментол, ксиліт, мед очищений, сахароза, карамель).
5. <i>Барвники</i>	можуть викликати у дітей молодшого віку несприятливі алергічні та інші побічні реакції. Існують дані, що 13 різних барвників входять до складу 14 сиропів (11,9 %).
6. <i>Ароматизатори</i>	поліпшують запах у лікарських препаратах. Вони поділяються на натуральні, ідентичні натуральним та штучні. Натуральні містять: водно-спиртові витяжки або олії (лимонна, апельсинова та ін.). Ідентичні натуральним, наприклад, цитраль і цитронелаль із запахом цитрусових, цитронеліацетат і лінеліацетат із запахом бергамоту, бензальдегід із запахом мигдалю тощо.
7. <i>Підсоложувачі</i>	Серед підсоложувачів розрізняють сахарозу та її замітники. У сиропи вводять такі замітники сахарози: <i>моносахариди</i> (глюкоза, фруктоза, галактоза), <i>дисахариди</i> (мальтоза, меляса), <i>поліоли</i> (сорбіт, ксиліт, маніт), а також <i>натуральні замітники</i> (мед) і <i>штучні підсолоджувачі</i> .

Всі лікарські форми, що готуються для дітей, особливо для новонароджених, піддаються повному хімічному контролю. При відпуску ліків для дітей звертають увагу батьків на час і особливості їх прийому, а також умов зберігання.

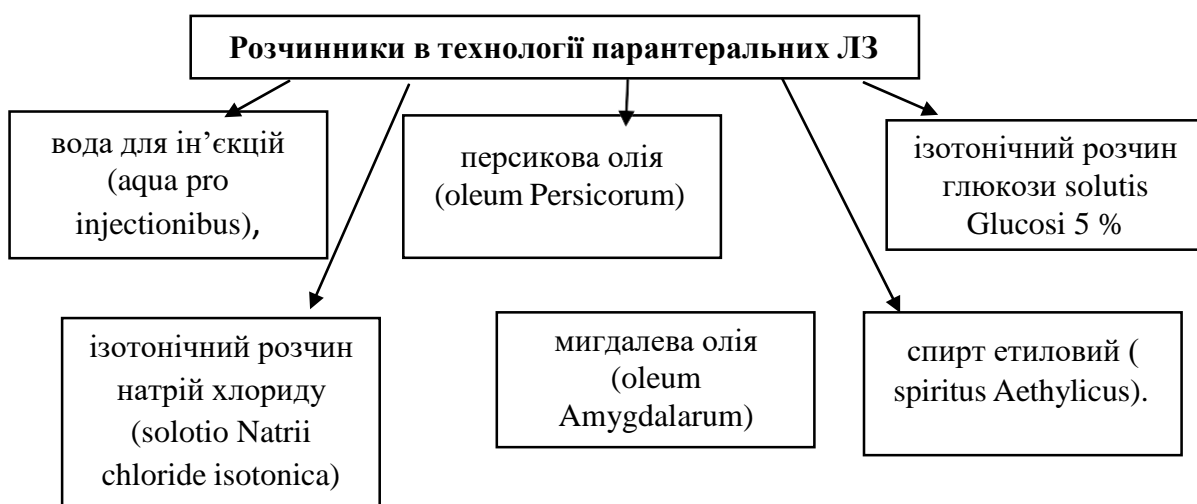
За органолептичними показниками сиропи повинні відповідати наступним вимогам
Зовнішній вигляд прозорих - прозора рідина без осаду, помутніння і сторонніх часток
Допускається легка опалесценція, обумовлена особливостями використовуваної сировини
непрозорих - непрозора в'язка рідина, допускається наявність суспензій або осаду плодово м'якоті, без насіння і сторонніх включень, не властивих продукту. Масова частка сухих речовин у сиропі - не виходить за межі $50,0 \pm 1,0$ %.
Всі лікарські форми, що готуються для дітей, особливо для новонароджених, піддаються повному хімічному контролю. При відпуску ліків для дітей звертають увагу батьків на час і особливості їх прийому, а також умов зберігання.

Розчини для ін'єкцій (Solutions pro injectionibus) – це рідка форма для парентерального застосування (під шкіру, в м'яз, у вену тощо (парантеральне введення лікарської речовини забезпечує швидкий ефект і вищу точність дозування). При цьому лікарська речовина оминає систему травлення, зокрема печінку, що запобігає впливу на не ферментів, руйнуванню і зниженню активності речовини. Парантеральне введення дає змогу використовувати лікарські засоби належно від стану хворого (непритомність, отруєння тощо)

Всі лікарські форми, що готуються для дітей, особливо для новонароджених, піддаються повному хімічному контролю. При відпуску ліків для дітей звертають увагу батьків на час і особливості їх прийому, а також умови зберігання.

За органолептичними показниками сиропи повинні відповідати наступним вимогам. Зовнішній вигляд прозорих - прозора рідина без осаду, помутніння і сторонніх часток. Допускається легка опалесценція, обумовлена особливостями використовуваної сировини; непрозорих - непрозора в'язка рідина, допускається наявність суспензій або осаду плодової м'якоти, без насіння і сторонніх включень, не властивих продукту. Масова частка сухих речовин у сиропах - не виходить за межі $50,0 \pm 1,0$ %. Всі лікарські форми, що готуються для дітей, особливо для новонароджених, піддаються повному хімічному контролю. При відпуску ліків для дітей звертають увагу батьків на час і особливості їх прийому, а також умови зберігання.

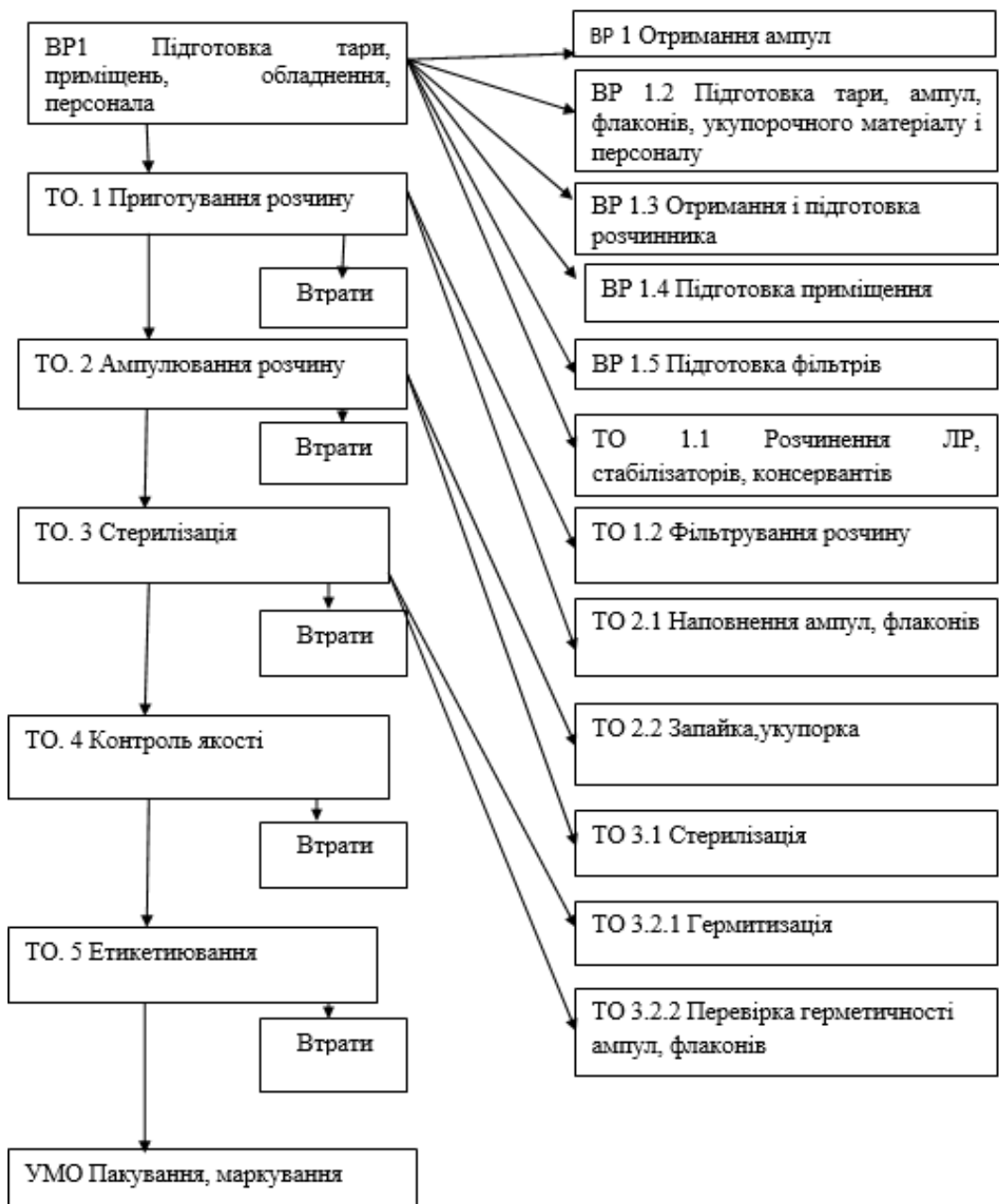
Розчини для ін'єкцій (Solutions pro injectionibus) – це рідка форма для парантерального застосування (під шкіру, в м'яз, у вену тощо (парантеральне введення лікарської речовини забезпечує швидкий ефект і вищу точність дозування). При цьому лікарська речовина оминає систему травлення, зокрема печінку, що запобігає впливу на неї ферментів, руйнуванню і зниженню активності речовини. Парантеральне введення дає змогу використовувати лікарські засоби належно від стану хворого (непритомність, отруєння тощо).



Методи стерилізації ін'єкційних розчинів

1. Кип'ятіння у воді протягом 30 хв;
2. Стерелізаця сухим жаром (120 С) протягом 20-30 хв;
3. Нагрівання паром (100 С) протягом 1 часу;
4. Нагрівання у стерилізаторі (101,2 – 151,9 кПа, або 1-1,5 атм) водяною паром 9110-120 С) протягом 15-20 хв;
5. Тиндалізація – нагрівання при температурі 50-60 протягом 1 часу щодня 5 днів;
6. Асептичне приготування;
7. Додавання асептичних речовин (фенолу, трикрезолу та ін.);
8. Фільтрація в асептичних умовах.

Технологічна схему приготування розчинів для ін'єкцій



Асептика - це комплекс заходів, що дозволяє звести до мінімуму можливість попадання будь-яких видів мікроорганізмів в лікарські препарати на всіх етапах технологічного процесу. Крім цього, в приміщеннях для виробництва стерильних лікарських засобів повинна бути забезпечена висока ступінь чистоти навколишнього середовища. В асептичних умовах повинні виготовлятися ін'єкційні, очні, дитячі лікарські форми, лікарські форми з антибіотиками, лікарські засоби, що вводяться в порожнини тіла (внутрішнє вухо, сечовий міхур, матку).

Ампули – це скляні посудні ємкості різної місткості (1, 2, 3, 5, 10, 20, 50 мл) і форми, що складається із розширеної частини корпусу (пульки), куди вміщуються лікарські речовини (у розчині або іншому стані) і 1-2 капілярів, стебел, які служать для наповнення й випорожнення ампул. Капіляри можуть бути рівними або з перебивкою.

Підготовка ампул до наповнення включає такі операції: розкриття капілярів, відпал ампул, їхнє миття, висушування та стерилізація. Розкриття капілярів - на заводах капеляри спарених ампул розрізають у процесі їх виготовлення на склоформуючих автоматах, для цього застосовують спеціальні пристрої (приставки), що монтують безпосередньо на автоматах або поруч із ними. Після миття ампули досить швидко, щоб невідбулося вторинного забруднення передаються на висушування або стерилізацію (за винятком тих способів миття, що містять у собі ці процеси). Висушування проводиться в спеціальних сушильних шафах при температурі 120-130 °С 15-20 хв. Якщо необхідна стерилізація, то обидві операції об'єднуються й ампули витримують у сухоповітряному стерилізаторі при 180 °С протягом 60 хв.

Стерилізація - це сукупність фізичних, хімічних і механічних способів звільнення від вегетативних і спочиваючих форм мікроорганізмів.

Механічна стерелізація	Хімічна стерилізація	Фізичні методи стерилізації
ґрунтуються на фільтруванні через мікропористі фільтри (для стерилізації термолабільних розчинів).	поділяється на стерилізацію розчинами (речовинами) і стерилізацію газами (газова стерилізація).	теплова стерилізація, що поділяється на стерилізацію: парою під тиском (автоклавування), текучою парою, тиндалізацію та сухожарову.

Контрольні питання для засвоєння теоретичного матеріалу:

1. Що таке сиропи як лікарська форма? Назвіть основні групи сиропів.
2. В чому особливість технології приготування смакових сиропів?
3. В чому особливість технології приготування лікарських сиропів?
4. Яке основне використання сиропів у педіатричній практиці?
5. Назвіть основні допоміжні речовини у виробництві сиропів.
6. В чому полягає сутність дослідження фармако-технологічних і мікробіологічних властивостей сиропів?
7. Як проходить контроль якості сиропів? Назвіть основні напрямки розвитку лікарських форм у вигляді сиропів.
8. Охарактеризуйте розчини для ін'єкцій. Які головні вимоги до ін'єкційних розчинів вам відомі?
9. Охарактеризуйте ін'єкційні розчини в ампулах. В чому полягають асептичні умови виготовлення?
10. Що таке ампули? Назвіть основні стадії виготовлення та заповнення розчинами.

Тестовий контроль для закріплення матеріалу:

1. Цукровий сироп фільтрують в гарячому стані з метою:

- A. запобігання мікробної контамінації;
- B. видалення надлишку вологи;
- C. запобігання кристалізації цукру;
- D. прискорення процесу фільтрації.
- E. запобігання карамелізації.

2. Чому при оптимальній концентрації цукрового сиропу в ньому практично не розвиваються мікроорганізми?

- A. завдяки зниженню поверхневого натягу між розчином і мікрокліткою;
- B. внаслідок високого рН;
- C. внаслідок низького рН;
- D. тільки завдяки введенню консервантів;
- E. осмотичний тиск у розчині вищий, ніж у мікроклітці.

3. Сиропи, що не містять діючих речовин використовуються у промисловому виробництві в якості:

- A. як стабілізатори;
- B. як основа для приготування неводних лікарських форм;
- C. як емульгатори;
- D. як розчинники для приготування рідких лікарських форм;
- E. коригуючих речовин, як склеюючі та загущуючі.

4. В склад простого цукрового сиропу входять:

- A. 50 частини цукру та 50 частин води;
- B. 73 частини цукру 22 частини води та 5 частин 90 % спирту;
- C. 65 частин цукру 33 частини води та 2 частини 90 % спирту;
- D. 64 частини цукру та 36 частин води;
- E. 45 частини цукру та 55 частин води.

6. Одна з операцій технологічного процесу одержання розчинів для ін'єкцій є фільтрування розчинів. Які фільтри використовують для стерильної фільтрації?

- A. фільтр ХНІХФІ;
- B. нутч-фільтри;
- C. фільтр-грибок;
- D. друк-фільтри;
- E. фільтр-свічки;

7. Одним з показників перевірки якості готових ампул є відсутність залишкових напруг у склі. Вкажіть яка операція зі стадії «Підготовка ампул до наповнення» усуває даний недолік:

- A. миття ампул;
- B. сушіння ампул
- C. відпал ампул;
- D. відкриття капілярів;
- E. стерилізація ампул.

8. При виготовленні ін'єкційних лікарських форм на фармацевтичних підприємствах використовуються різні способи запаювання ампул. Для яких ін'єкційних розчинів проводять запаювання капілярів в потоці інертних газів (азот, аргон, вуглекислий газ):

- A. легкоокислюваних;

- В. вузьких;
- С. світлочутливих;
- Д. гідролітично нестійких;
- Е. термостійких.

9. Ампульних цех виробляє розчини для ін'єкцій. Вкажіть методи визначення герметичності ампул, наповнених олійними розчинами для ін'єкцій.

- А. за допомогою метиленового синього;
- В. за допомогою метилового оранжевого;
- С. за допомогою ультразвуку;
- Д. за допомогою мильного розчину;
- Е. за допомогою проточного методу;

10. Лабораторний контроль якості ін'єкційних лікарських форм, очних крапель полягає у перевірці на:

- А. тотожність, корисність, прозорість, рН, номінальний об'єм, відсутність механічних включень;
- В. тотожність, відсутність механічних включень, однорідність, герметичність упаковки;
- С. маса вмісту упаковки, важкі метали, рН, тотожність, питома вага;
- Д. загальний об'єм препарату, відсоток виходу вмісту упаковки, тотожність, рН;
- Е. середній об'єм, відхилення від нього, відсутність механічних включень, однорідність.

Перелік рекомендованих літературних джерел:

1. Зубченко, Т. М. Технологічні дослідження з розробки основи сиропу протикашлевої дії / Т. М. Зубченко, Є. Р. Серета, Разі Монсеф // Сучасні аспекти створення екстемпоральних алопатичних, гомеопатичних і косметичних лікарських засобів: зб. наук. пр. - Х. : НФаУ, 2019. - Вип. 3. - С. 95-98.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016.
3. Практикум з промислової технології лікарських засобів : навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів зі спеціальності «Фармація» / О. А. Рубан, Д. І. Дмитрієвський, Л. М. Хохлова [та ін.] ; за ред. О. А. Рубан. — Х. : НФаУ ; Оригінал, 2015. — 320 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: Оригінал, 2016. — 632 с.

ТЕМА №7

РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ. МЕТОДИ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ПОЧАТОК)

Мета: ознайомитися з особливостями методу рідинної хроматографії, розширити знання про сучасні методи мікробіологічного контролю лікарських засобів. Орієнтуватися в сучасних етапах мікробіологічного контролю лікарських засобів.

План заняття:

1. Поняття про РХ в контролі якості лікарських препаратів.
2. Визначення домішок органічних речовин із використанням хроматографії.
3. Характеристика методу ВЕРХ: переваги методу, основні частини ВЕРХ й застосування.
4. Характеристика найпоширеніших оптичних детекторів рідинних хроматографів: фотометричного і рефрактометричного.
5. Характеристика мікробіологічного контролю лікарських засобів.
6. Поняття біотестування. Основні етапи біотестування ТТГ.
7. Методи стандартизації ферментних препаратів.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Рідинна хроматографія - це фізико-хімічний процес, суть якого полягає у відмінності швидкостей переміщення компонентів суміші рухомою і нерухомою фази в зв'язку з відмінними силами адсорбції, сил Ван-дер-ваальса, динаміки процесів сорбції і десорбції в системі. Залежно від того, яку нерухома фазу використовують, існують такі варіанти РХ: *рідинно-рідинна хроматографія* (РРХ) – нерухома фаза - рідина (розподільча хроматографія), і *рідинно-твердофазна* (РТФ) або *рідинно-адсорбційна хроматографія* (РАХ) – нерухома фаза тут є твердим адсорбентом. Сучасна РХ дозволяє розділяти різні суміші молекул (включаючи суміші всіх типів ізомерів); макромолекули синтетичних і біополімерів (включаючи віруси і молекули з масами до декількох мільйонів); іони і стійкі радикали. Велика роль РХ і в таких життєво важливих областях науки і виробництва, як біологія, біотехнологія, харчова промисловість, медицина, фармацевтика, судово-медична експертиза, контроль за забрудненням навколишнього середовища та ін. У класичному варіанті РХ через колонку у вигляді скляної трубки діаметром 0-5 мм і довжиною 20–100 см, заповнену нерухомою фазою, пропускають елюент (рухома фаза), який рухається під дією сили тяжіння. Пробу розташовують у верхній частині колонки і через певні проміжки часу відбирають для аналізу фракції елюенту. Головна незручність при такому методі - мала швидкість.

Домішки в лікарських препаратах – це небажані хімічні речовини, які містяться в фармацевтичних субстанціях, а також які утворюються під час приготування лікарської форми чи в процесі зберігання активних фармацевтичних інгредієнтів або готових медичних препаратів. Зараз органічні домішки визначають, як правило, хроматографічними методами, з яких високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ).

Високоефективна рідинна хроматографія (рідинна хроматографія високого тиску) - це метод колонкової хроматографії, в якому рухомою фазою служить рідина, що рухається через хроматографічну колонку, заповнену нерухомою фазою (сорбентом). Колонки для високоефективної рідинної хроматографії характеризуються високим гідравлічним опором на вході.

Основана частини рідинного хроматографа - насос високого тиску, система введення проби, хроматографічна колонка, детектор, інтегратор і самописець (або спеціальна ЕОМ).

Залежно від природи поділюваних речовин, їх концентрацій і складу елюента використовуються різні детектори; ультрафіолетовий зі змінною або постійною (зазвичай 254 нм) довжиною хвилі, рефрактометричний і флуориметричний, рідше - полум'яно-іонізаційний, інфрачервоний, полярографічний і інші. Максимальна чутливість детектора сильно залежить від природи аналізованих речовин і становить 10^{-2} - 10^3 г / см.

Метод ВЕРХ має ряд переваг над іншими методами хроматографії:

- швидкість проведення аналізу перевищує більшість інших існуючих методів;
- колонки з сорбентом для ВЕРХ багаторазового використання і не потребують відновлення чи регенерації;
- відтворюваність результатів різних проб дуже висока;
- управління дослідом, аналізом, обробкою інформації, та оформлення кінцевих результатів повністю автоматизовані;
- робоча температура термостатування лежить між температурою замерзання і кипіння рухомої фази (частіше в межах 20 – 50 °С).

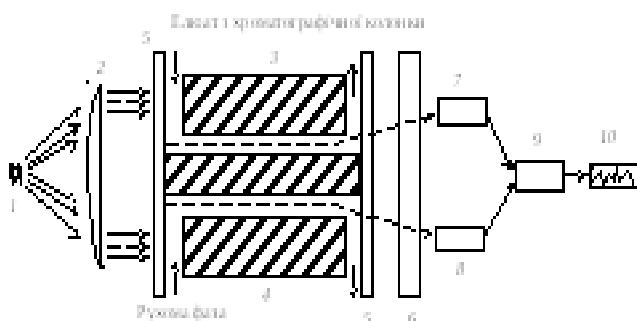
Обладнання для ВЕРХ застосовується для таких видів аналізу:

1. Розробка методів оцінки якості даних лікарських препаратів є складною задачею, яка може бути вирішена з застосуванням методів ВЕРХ, дозволяючи поєднувати стадії розділення, ідентифікації і кількісного визначення.

2. Передбачувана специфікація хроматографа:

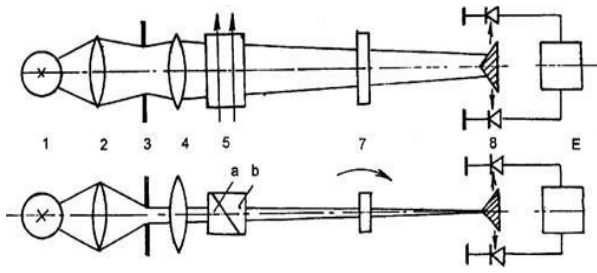
- Обладнання введення.
- Насос (з легазатором).
- Термостат.
- Хроматографічна колонка.
- Детектор.
- Програмне забезпечення.
- Система управління та контролю (комп'ютер).
- Система пробопідготовки.
- Генератор азота (для детектора світлорозсіювання, мас-селективного детектору).

Основні частини та принципи дії фотометричного та рефрактометричного детекторів



1. джерело світла;
- 2.конденсорна лінза;
3. кювета вимірювання;
4. кювета порівняння;
5. закрита кювета з вікнами;
6. світлофільтр;
7. фотоелемент 1;
8. фотоелемент 2;
9. дитектор сигналу;
10. самописець.

Рис. 8. Принципова схема фотометричного детектора:
1 – джерело світла; 2 – конденсор; 3, 4 – кювети; 5 – вікна;
6 – світлофільтр; 7, 8 – фотоелементи; 9 – детектор; 10 – самописець.



1. джерело світла;
2. конденсорна лінза;
3. растрова решітка;
4. лінза;
5. кювети a;
6. кювети b
7. плоскопаралельна пластина;
8. фотодіод.

Серед показників, що характеризують якість ліків, - таблеток, капсул, розчинів, мазей тощо, які не стерилізують у процесі виробництва, є їх *мікробіологічна чистота*. Лікарські препарати, до яких не висуваються вимоги щодо стерильності, як правило, *контаміновані мікроорганізмами*.

Ознаками наявності мікроорганізмів можуть бути поява осаду, каламуті, плівки, газоутворення в рідких лікарських формах, зміни кольору внаслідок окиснення або утворення пігментів. На твердих лікарських формах можуть з'явитися колонії бактерій і грибів. Мікроорганізми можуть викликати зміну консистенції речовин, смакових властивостей, запаху ліків. Основні джерела мікробної контамінації лікарських препаратів можна розділити на екзогенні та ендогенні. При екзогенній контамінації мікроорганізми проникають у препарат унаслідок забруднення виробничих приміщень, повітря, обладнання, інвентаря й технологічного одягу, а також у разі недотримання особистої гігієни персоналом, безпосередньо зайнятим у технологічному процесі. Основними джерелами ендогенної контамінації є сировина (діючі та допоміжні речовини), вода і первинна упаковка. Причиною мікробної контамінації найчастіше є сировина природного походження, напр. желатин, крохмаль, цукор, тальк, пепсин, панкреатин та ін.

Рівень мікробної контамінації лікарських препаратів

1-ша категорія	2-га категорія	3-тя категорія	4-та категорія
препарати, відносно яких висуваються вимоги щодо стерильності відповідно до загальних статей на ЛП (парентеральні, офтальмологічні; для введення у порожнини тіла, де в нормальному стані відсутні мікроорганізми) та інші, марковані як стерильні, повинні бути стерильними.	препарати для місцевого, трансдермального, інтравагінального застосування, для введення у порожнини вуха, носа і застосування у ротовій порожнині, ліки для інгаляцій (в 1 г (мл) цих препаратів загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів повинна бути не більше 10^2);	препарати для орального застосування й ректального введення - в 1 г (мл) загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів повинна бути не більше 10^3 бактерій і 10^2 грибів (пліснявих і дріжджових сумарно).	препарати, що складаються лише з рослинних компонентів - в 1 г (мл) загальна кількість життєздатних аеробних мікроорганізмів повинна бути не більше 10^7 бактерій і 10^5 грибів (пліснявих і дріжджових сумарно).

Біотестування (bioassay) – це процедура встановлення токсичності середовища за допомогою тест-об'єктів, що сигналізують про небезпеку незалежно від того, які речовини і в якому поєднанні викликають зміни життєво важливих функцій у тест-об'єктів.

Основні етапи біотестування ТТГ:

1. Виділення з тканини щитовидної залози, отриманої при тиреоектомії, життєздатних фолікулярних клітин.
2. Імобілізація клітин у вигляді моношарів.
3. Оцінка активності тестованих препаратів.

Імобілізовані ферменти знайшли своє застосування в автоматичному аналізі біологічних субстратів і лікарських засобів. Стандартизацію препарату можна проводити, додаючи наповнювач, наприклад, перед концентруванням, якщо продукт випускається в рідкому вигляді, або ж перед сушінням розпиленням з урахуванням втрат на стадії концентрування або при розпилювальній сушці, або в уже готовий сухий препарат. При змішуванні готового сухого препарату з наповнювачем необхідно, щоб препарат і наповнювач мали приблизно одну і ту ж ступінь подрібнення і вологість не більше 10 - 12%. При перемішуванні наповнювача і препарату, наприклад, в кульовій млині за 30 - 40 хв виходять цілком однорідні ферментні препарати.

Контрольні питання для засвоєння теоретичного матеріалу:

1. В чому основна сутність рідинної хроматографії в контролі якості лікарських препаратів?
2. За якими правилами проходить визначення домішок органічних речовин з використанням хроматографії?
3. Охарактеризуйте окремі блоки та модулі рідинних хроматографів.
4. Охарактеризуйте найпоширеніші оптичні детектори рідинних хроматографів: фотометричного і рефрактометричного.
5. В чому полягає сутність мікробіологічного контролю лікарських засобів?
6. Охарактеризуйте поняття «біотестування». Назвіть основні етапи біотестування ТТГ.
7. Охарактеризуйте методи стандартизації ферментних препаратів.

Тестовий контроль для закріплення матеріалу:

1. Назвіть метод хроматографії, який дозволяє працювати з термолабільшими сполуками...
 - A. газорідна хроматографія;
 - B. високоефективна рідинна хроматографія;
 - C. усе перелічене правильне;
 - D. швидкісна рідинна хроматографія.
2. Градієнтне елюювання у ВЕРХ – це...
 - A. 100% ступінчата зміна елюючої сили елюенту;
 - B. зміна швидкості потоку елюенту;
 - C. зміна температури елюенту;
 - D. зміна тиску на вході до колонки.
3. В основі нормальнофазної високоефективної рідинної хроматографії переважно лежить процес...
 - A. ексклюзії;
 - B. розподілу;
 - C. іонного обміну;
 - D. сорбції і десорбції.
4. ВЕРХ можна використовувати для...
 - A. ідентифікації речовин;

- В. усе перераховане невірне;
С. розділу суміші речовин;
D. усе перераховане вірне.
5. Яким терміном позначається небажане внесення чужорідних речовин в лікарські засоби під час їх виробництва (виготовлення)?
- A. абсорбція;
В. контамінація;
С. елімінація;
D. пірогенізація;
E. ліофілізація.
6. Причиною пірогенності лікарських препаратів є...
- A. є мікробне забруднення доквілля;
В. нездужання людини;
С. захворювання рослин;
D. є мікробне забруднення води.
7. Метод промислової деконтамінації носить назву...
- A. іонізуюче випромінювання;
В. термічний спосіб підвищення мікробної чистоти нестерильних лікарських засобів;
С. рідинна хроматографія;
D. асептичний спосіб.
8. Комплекс заходів, спрямованих на запобігання проникненню мікроорганізмів у рану і в організм в цілому...
- A. знезараження;
В. дезінсекція;
С. дезінфекція;
D. асептика.
9. Наявністю в стерильних лікарських препаратах продуктів розпаду бактерій (ліпополісахаридів) має назву...
- A. асептика;
В. знезараження;
С. пірогенність;
D. дезінфекція.
10. Мінімально статистично підтверджена придатність методики, яка проводиться на трьох різних серіях препарату з врахуванням усіх можливих факторів впливу на достовірність результатів експериментальних досліджень називається...
- A. пірогенність
В. дезінфекція;
С. асептика;
D. валідація.

Перелік рекомендованих літературних джерел:

1. Аналітична хімія. Якісний аналіз неорганічних та органічних речовин: навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів / М.В. Шевряков, Г.О. Рябініна, С.М. Іванищук, М.В. Повстяний. – Херсон: Олді-плюс, 2017. – 516 с.

2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 416 с.
3. Мікробіологія з основами імунології: Підручник для студ. мед. ЗВО, фармацевтів та провізорів. — 2-ге вид., перероб. і доп. Рекомендовано вченою радою Львів. НМУ / За ред. В.В. Данилейченка, Й.М. Федечка. - К., 2019. - 376 с.

ТЕМА №8

МЕТОДИ МІКРОБІОЛОГІЧНОГО КОНТРОЛЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ЗАКІНЧЕННЯ)

Мета: ознайомитися з основними методами мікробіологічного контролю лікарських засобів, розширити свої знання мікробіологічної чистоти лікарських засобів, узагальнити знання про поняття стерильності і асептичності при виготовленні лікарських засобів.

План заняття:

1. Характеристика впливу мікроорганізмів на якість лікарських засобів.
2. Характеристика понять мікробна чистота та стерильність. Дослідження на стерильність. Характеристика основних поживних середовищ.
3. Дослідження на мікробіологічну чистоту. Кількісне визначення мікроорганізмів. Характеристику антимікробіологічної активності антибіотиків методом в агар.
4. Мікрофлора готових лікарських форм. Мікрофлора нестерильних лікарських форм. Шляхи підвищення мікробної чистоти нестерильних ЛЗ. Стерильні і асептичні лікарські форми.
5. Основні фази процесу належної розробки мікробіологічних методик.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Мікробна контамінація ліків - забруднення субстанцій та препаратів мікроорганізмами, що є небезпечним з огляду на можливість виникнення інфекцій (у разі наявності патогенних і умовно-патогенних мікробів). Мікробна контамінація лікарської сировини порушує її стабільність, а іноді і властивості, призводить до зменшення вмісту корисних компонентів і одночасно сприяє накопиченню токсичних речовин, що може спричинити захворювання у людини.

Джерела мікробного забруднення лікарських засобів:

Людина	Дисперсійні середовища, в тому числі вода очищена
Персонал аптеки	Допоміжні матеріали (фільтруючі - вата, папір, марля; пакувальні - папір, флакони, банки, коробки, пробки)
Повітря приміщень	Вихідні лікарські та допоміжні речовини тваринного, рослинного і синтетичного походження

Термін «стерильність» означає відсутність в препараті життєздатних мікроорганізмів будь-якого виду. Мікробіологічна чистота лікарських засобів, субстанцій та допоміжних матеріалів для виробництва лікарських засобів повинна відповідати вимогам, викладеними в Настанові МОЗУ 42-3.1:2004 «Лікарські засоби. Настанови з якості. Фармацевтична розробка». Стерильність лікарських засобів досягається дотриманням необхідних санітарно-гігієнічних умов їх виготовлення і режиму стерилізації.

Випробування на стерильність застосовується для ЛЗ:

парентерального застосування (розчини, ліпофільно висушені і стерильно розфасовані порошки для ін'єкцій та інфузій).	офтальмологічні ЛЗ.
розчини антисептиків для зовнішнього застосування	мазі, гелі для зовнішнього застосування (для нанесення на поверхню рани).
АФІ, призначені для виробництва лікарських засобів в формі стерильно розфасованих порошків і інші.	

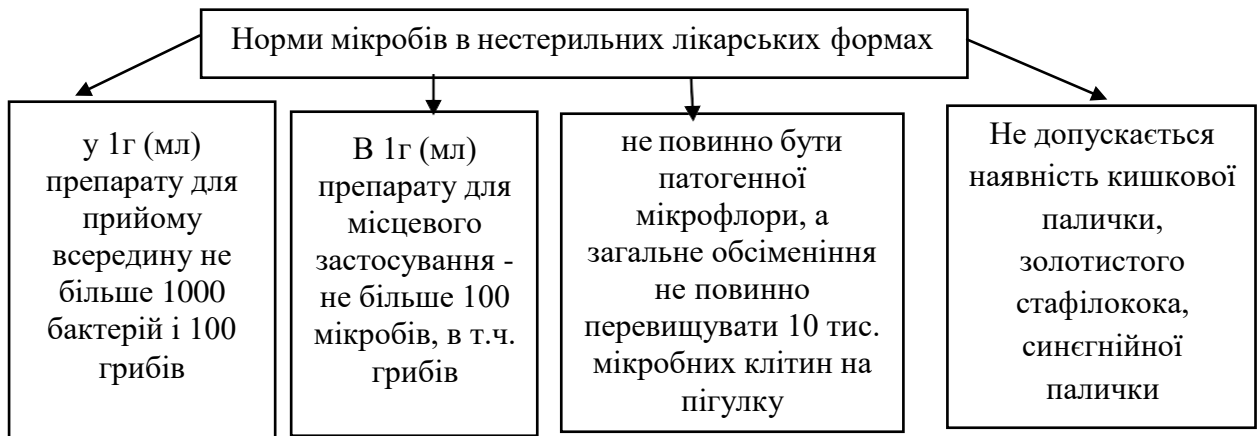
Методи визначення стерильності

Мембранна фільтрація		Метод прямого посіву	
Переваги:	Обмеження:	Переваги:	Обмеження:
швидкий, простий, економічний; нефільтровані зразки.	обмежений обсяг зразка: низька чутливість; проблеми з антимікробною дією.	можливість ефективного усунення антимікробної дії; висока надійність виявлення нестерильності антимікробних препаратів; можливість фільтрування великого обсягу; статистично більш достовірний; висока ефективність виявлення мікробної контамінації	нефільтровані зразки, закупорювання мембрани

Живильні середовища готують в лабораторії, використовуючи сухі поживні середовища промислового виробництва або окремі компоненти. Випробування на *мікробіологічну чистоту* включає кількісне визначення життєздатних бактерій і грибів, а також виявлення певних видів мікроорганізмів, наявність яких недопустимо в нестерильних лікарських засобах. Для уникнення неправильної оцінки результатів випробування визначають дію лікарського засобу по відношенні до тест-мікроорганізмів: *Bacillus subtilis* (*B. cereus*), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* і т.п.

Антимікробна активність антибіотиків виражається в одиницях дії - ОД або «мкг» на одиницю об'єму препарату. Для більшості антибіотиків 1 ОД або 1 мкг відповідають 1 мкг активної речовини (кислоти або підстави); для антибіотиків, що мають інше кількісне вираження одиниці, відповідні вказівки даються в фармакопейних статтях. При визначенні антимікробної активності антибіотиків використовують стандартні зразки, активність яких, як правило, встановлюють відповідно до міжнародних біологічних стандартів. При відсутності останніх для зазначених цілей можуть бути використані хімічні стандартні зразки, антимікробну активність яких розраховують на підставі показників якості, встановлених фізико-хімічними методами. Антимікробну активність стандартних зразків антибіотиків, які не мають аналогів в міжнародній колекції стандартів, розраховують також на підставі показників якості, встановлених фізико-хімічними методами.

Нестерильними називаються лікарські форми, в яких допускається вміст певної кількості непатогенних мікробів. Ознаки псування нестерильних лікарських препаратів: зміна кольору, неприсмний запах, помутніння, осад, плівка, зміна консистенції. Обсіменіння лікарської сировини може проходити на всіх етапах його заготівки і при зберіганні. Активному розмноженню мікроорганізмів сприяє зволоження рослин і рослинної сировини. Мікроорганізми, що розмножилися, приводять до зміни фармакологічних властивостей препаратів, отриманих з лікарських рослин. Мікроорганізми можуть також потрапляти з навколишнього середовища, від людей і обсіменяти лікарські препарати в процесі їх виготовлення з рослинної сировини.



Способи деконтамінації сировини і готових ЛЗ		
Термічний спосіб	Хімічний спосіб	Іонізуюче випромінювання
Не придатний для обробки термолабільних лікарських форм, для яких застосовують прогрівання до 60-70 °С гарячим повітрям, інфрачервоне і високо-частотне випромінювання.	Найчастіше його використовують для обробки пакувального матеріалу і технологічної води. Можлива обробка УФ формоутворювальних речовин (крохмалю, тальку, цукру) в дисперсному стані (при перемішуванні).	Метод використовують для обробки антибіотиків, вітамінів, ферментів, гормонів і алкалоїдів

Стерильні (безмікробні) лікарські форми готують в асептичних умовах і стерилізують. До них відносяться розчини для ін'єкцій, очні краплі, препарати для дітей до 1 року.

Асептичні лікарські форми готують в асептичних умовах без стерилізації. Асептика - попередження попадання мікробів в лікарський препарат. Асептичні і стерильні лікарські форми готують в асептичних умовах.

Контрольні питання для засвоєння теоретичного матеріалу:

1. Дайте характеристику впливу мікроорганізмів на якість лікарських засобів.
2. Які поживні середовища вам відомі? З якою метою їх використовують?
3. Дайте коротку характеристику поняттю «стерильність». Які дослідження на стерильність вам відомі?
4. Які дослідження на мікробіологічну чистоту ви знаєте? В чому сутність кількісного визначення мікроорганізмів? Охарактеризуйте метод антимікробіологічної активності антибіотиків методом в агар.
5. Мікрофлора готових лікарських форм. Мікрофлора нестерильних лікарських форм. Які шляхи підвищення мікробної чистоти нестерильних лікарських засобів вам відомі? Охарактеризуйте стерильні і асептичні лікарські форми.
6. Дайте характеристику основним фазам процесу належної розробки мікробіологічних методик.

Тестовий контроль для закріплення матеріалу:

1. Дослідження зібраних лікарських рослин показало їх значну обсіменінність різними бактеріями. Який метод треба використати, щоб виділити чисті культури цих бактерій?
 - A. зараження лабораторних тварин;
 - B. використання фільтрів з порами певного діаметру;

- С. фазово-контрастна мікроскопія;
 D. посів на щільне живильне середовище;
 E. центрифугування у градієнті щільності.
2. Одним з джерел забруднення лікарських засобів мікроорганізмами може бути лабораторний посуд. Який метод доцільно використовувати для його стерилізації?
- A. тиндалізація;
 B. пастеризація;
 C. сухий жар;
 D. висушування;
 E. кип'ятіння.
3. Комплекс заходів, спрямованих на запобігання проникненню мікроорганізмів у рану і в організм в цілому...
- A. асептика;
 B. знезараження;
 C. консервування;
 D. дезинсекція;
 E. дезинфекція.
4. Метод промислової деконтамінації носить назву...
- A. іонізуюче випромінювання;
 B. ВЕРХ;
 C. рідинна хроматографія;
 D. термічний спосіб підвищення мікробної чистоти нестерильних лікарських засобів;
 E. асептичний спосіб.
5. Наявністю в стерильних лікарських препаратах продуктів розпаду бактерій (ліпополісахаридів) має назву...
- A. знезараження;
 B. асептика;
 C. дезінфекція;
 D. валідація;
 E. пірогенність.
6. Причиною пірогенності лікарських препаратів є...
- A. порушення асептики;
 B. усі перераховане;
 C. більшення часу між приготуванням розчину і стерилізацією;
 D. порушення асептики технологічного процесу;
 E. мікробне забруднення води, що дистилується.
7. Інфікування лікарських рослин мікроорганізмами виключає їхнє наступне використання фармацевтичною промисловістю. Інвазивні властивості фітопатогенних мікроорганізмів обумовлені такими ферментами:
- A. гідролітичні;
 B. оксидоредуктази;
 C. ізомерази;
 D. трансферази;
 E. ліази.
8. Як називаються поживні середовища, які використовують для культивування певних видів мікроорганізмів, які не розмножуються на універсальних середовищах?
- A. спеціальні;
 B. синтетичні;
 C. диференціальні;
 D. основні.

9. Які поживні середовища використовують для визначення ферментативних властивостей мікроорганізмів?

- А. спеціальні;
- В. диференціально-діагностичні;
- С. основні;
- Д. селективні;
- Е. синтетичні.

10. Методи стерилізації, які застосовуються для приготування лікарських засобів в умовах асептики можна розділити на фізичні, механічні, хімічні. Вкажіть метод стерилізації, що належить до хімічних:

- А. стерилізація сухим жаром;
- В. радіаційна стерилізація;
- С. стерилізація парою під тиском;
- Д. стерилізація УФ-променями;
- Е. додавання консервантів.

Перелік рекомендованих літературних джерел:

1. Вивчення мікробіологічної чистоти лікувально-косметичних засобів, що призначені для корекції алопеції М. І. Федоровська , Н. П. Половко , Р. В. Куцик // Зб. наук. прац. співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика – № 28 (5). - С.470–477.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. - Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 416 с.
3. Мікробіологія з основами імунології: Підручник для студ. мед. ЗВО, фармацевтів та провізорів. — 2-ге вид., перероб. і доп. Рекомендовано вченою радою Львів. НМУ / За ред. В.В. Данилейченка, Й.М. Федечка. - К., 2019. - 376 с.
4. Павленко, О. М., Павленко, Л. Л., Павленко, М. Г., Павленко, І. А. Мікробіологічний контроль нестерильних лікарських засобів. Тенденції та перспективи розвитку науки і освіти в умовах глобалізації: матеріали Міжнар. наук. інтернет-конф. // Міжнар. наук. інтернет-конф. - 2018—№ 40 - С.639-642.

ТЕМА №9

ДОКЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ВИБІР МЕТОДІВ ОЦІНКИ

Мета: ознайомитися з поняттям та документацію доклінічної розробки лікарських засобів, сформувані теоретичні знання в основних принципах доклінічних досліджень, познайомитися з біоетичними нормами проведення доклінічних досліджень.

План заняття:

1. Характеристика поняття доклінічних досліджень лікарських засобів.
2. Характеристика Належної лабораторної практика. Характеризувати сновні Вимоги GLP при проведенні доклінічних досліджень.
3. Загальні положення, основні терміни, поняття та основна документація, що використовується в доклінічних дослідженнях лікарських засобів.
4. Загальні принципи проведення доклінічного вивчення. Основні категорії до клінічних досліджень ЛЗ.
5. Обсяг доклінічного вивчення.
6. Порядок доклінічних досліджень лікарських засобів.
7. Біоетичні норми проведення доклінічних досліджень. Сутність Концепції «3R».

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Доклінічні дослідження лікарських засобів - етап створення ліків, який включає комплекс дослідницьких процедур та операцій з визначення нешкідливості та специфічної активності з метою одержання дозволу на їх клінічні випробування з подальшим упровадженням препарату в промислове виробництво та медичну практику. Метою доклінічних досліджень є одержання науковими методами оцінок та доказів їх ефективності та безпеки. Доклінічні дослідження проводяться організаціями-розробниками за правилами лабораторної практики, що затверджені національним органом контролю якості ЛЗ, затвердженим планом з веденням протоколу та складанням звіту за результатами досліджень. Після закінчення досліджень організація-розробник ЛЗ дає висновки про можливість подальших клінічних досліджень препарату з метою впровадження у виробництво та медичну практику. Розподіл комплексу доклінічних досліджень, який включає фармакологічні та токсикологічні дослідження, є умовним, оскільки вказані дослідження взаємопов'язані. Так, результати вивчення гострої токсичності ЛЗ дають інформацію для подальших фармакологічних досліджень, які визначають ступінь і тривалість вивчення його хронічної токсичності.

Система правил Належної Лабораторної Практики, Good Laboratory Practice (GLP) спрямована на забезпечення якості та достовірності даних, отриманих в результаті проведення досліджень. Принципи GLP є адміністративною концепцією, яка охоплює організаційний процес та умови, за яких лабораторні випробування плануються, виконуються, забезпечується їхній моніторинг, здійснюється реєстрація та зберігання даних, надається звіт про результати випробувань.

Типи випробувань, які прописані в принципах GLP:

1. фізико-хімічні властивості;
2. токсикологічні випробування, спрямовані на оцінку впливу (короткострокового та довгострокового) на здоров'я людини;
3. екотоксикологічні випробування, спрямовані на оцінку впливу (короткострокового та довгострокового) на навколишнє середовище;

4. екологічні випробування, спрямовані на оцінку хімічних перетворень у навколишньому середовищі (транспорт, біотрансформація і біоаккумуляція).

Вимоги GLP при проведенні доклінічних дослідженнях:	
1. Організація дослідної установи і персоналу	6. Досліджувані і стандартні зразки
2. Програма Забезпечення якості	7. Стандартні процедури операційні
3. Приміщення.	8. Проведення досліджень
4. Обладнання, матеріали та реактиви	9. Звіти про результати дослідження
5. Тест-системи.	10. Зберігання та архівування звітів і матеріалів

Загальні положення проведення доклінічного дослідження:		
Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів (далі - порядок) розроблений відповідно до статті 6 Закону України «Про лікарські засоби», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», настанови «Лікарські засоби. Належна лабораторна практика», затвердженої наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2009 № 95 «Про затвердження документів з питань забезпечення якості лікарських засобів» (далі - Належна лабораторна практика), та з урахуванням норм, що застосовуються в міжнародній практиці.	Порядок визначає основні вимоги до проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів і поширюється на діючі речовини, допоміжні речовини, готові лікарські засоби (за винятком медичних імунобіологічних лікарських засобів), у тому числі рослинні лікарські засоби, лікарські косметичні засоби, дезінфекційні, діагностичні та радіоактивні лікарські засоби.	Доклінічне вивчення лікарських засобів проводиться дослідницькими установами незалежно від форми власності та відомчого підпорядкування, які здатні забезпечити відповідний науково-методичний рівень доклінічного вивчення безпеки і ефективності лікарських засобів та належне дотримання, згідно з чинним законодавством, принципів гуманного поводження з піддослідними тваринами в разі їх використання.

Основні терміни та поняття доклінічних досліджень:

Термін	Характеристика
Аудит випробувань	порівняння первинних (вихідних) даних та супроводжуваних записів з проміжним або заключним звітом з метою визначення точності запису даних, відповідності проведення досліджень протоколу випробувань та стандартним операційним процедурам.
Відповідальний виконавець	особа, відповідальна за весь процес проведення випробування, призначається керівником установи.
Головний графік робіт	дуже важливим та корисним документом, що забезпечує ясне розуміння пересування та використання ресурсів.
Зразок	деяка кількість досліджуваної речовини або препарату порівняння
Місце випробування	розміщення фази (фаз) випробування в разі багатоцентричних випробувань.

Належна лабораторна практика (GLP)	сукупність правил, що стосуються організації та умов, за яких лабораторні випробування плануються, виконуються, коректуються і надаються у вигляді звіту.
Препарат порівняння	добре відома хімічна речовина або суміш, що використовується як основа для порівняння з речовиною, що випробовується.
Протокол випробування	документ, що визначає загальний обсяг випробування
Сітковий графік	повинен бути сформований сітковий графік випробування, у якому ідентифікуються головні керівники випробування, відповідальні за дотримання правил GLP, а також визначаються основні лінії зв'язку та звітності між тест-системами
Стандартні операційні процедури	опис технологічного процесу або методики проведення певних лабораторних випробувань або робіт, викладений у письмовому вигляді.
Серія	обмежена кількість або партія досліджуваної речовини або речовини порівняння, одержаної протягом певного циклу виробництва способом, який передбачає забезпечення дотримання тотожності, і відповідно позначається
Сітковий графік	повинен бути сформований сітковий графік випробування, у якому ідентифікуються головні керівники випробування, відповідальні за дотримання правил GLP, а також визначаються основні лінії зв'язку та звітності між тест-системами
Служба контролю якості	система внутрішнього контролю, призначена для підтвердження того, що випробування проводиться відповідно до правил GLP
Статус відповідності принципам GLP	рівень дотримання лабораторією принципів GLP, визначений уповноваженим національним органом, який проводить моніторинг дотримання принципів GLP
Тест-система	тварини, рослини, мікроорганізми, а також клітинні, субклітинні, хімічні або фізичні системи чи їх комбінації, що використовуються у випробуваннях
Уповноважений регулюючий орган	національний орган, який несе юридичну відповідальність щодо всіх питань контролю за хімічними речовинами.
Установа (лабораторія), яка проводить випробування	персонал, приміщення та діючі пристрої, необхідні для проведення випробувань.

Основна документація ДД

Протокол ДД	Заключний звіт ДД
<ol style="list-style-type: none"> 1. Назва дослідження, досліджуваного зразка і стандартного зразка. 2. Інформація про спонсора та дослідній установі 3. Дати затвердження, узгодження плану дослідження і передбачувані дати початку і закінчення експерименту 4. Методи дослідження 5. Обґрунтування вибору тест-системи 6. Характеристики тест-системи 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Назва дослідження, досліджуваного і стандартного зразка 2. Інформація про спонсора та дослідної установи 3. Дати початку і закінчення експерименту 4. Звіт про забезпечення якості 5. Матеріали і методи дослідження 6. Результати

Протокол ДД	Заключний звіт ДД
7. Спосіб введення і обґрунтування його вибору 8. Рівень доз і/або концентрацій, частота і тривалість введення 9. Детальна інформація про дизайн експерименту 10. Перелік всіх записів і документів, що підлягають зберіганню	7. Зберігання всіх видів документів і зразків ДД

Основні категорії, в яких проводяться доклінічні дослідження ЛЗ:

- ✓ токсикологічні: гостра токсичність, токсичність при повторних введеннях (підгостра, субхронічна, хронічна), кумулятивна дія, місцевоподразнююча дія, алергенність, імунотоксичність, тератогенність, мутагенність, гонадотоксичність, канцерогенність, пірогенність;
- ✓ загальнофармакологічні;
- ✓ специфічні фармакологічні (із зазначенням клінікофармакологічної групи);
- ✓ фармакодинамічні;
- ✓ фармакокінетичні;
- ✓ хімічні, фізичні, біологічні, мікробіологічні та інші.

Основні загальноетичні принципи роботи з тваринами під час ДД:

- підстави в необхідності планованих експериментальних досліджень і неможливості заміни тваринного будь-якої моделлю або альтернативним об'єктом дослідження;
- мінімізація кількості залучених до дослідження тварин за рахунок стандартизації умов експерименту, підвищення інформативності методичних прийомів, виключення факторів, що збільшують розкид експериментальних даних;
- прийняття необхідних заходів, що виключають страждання тварин;
- обов'язкове забезпечення належного догляду за тваринами;
- гуманне ставлення до тварин.

Етичні принципи для ДД (принципу «3R»)		
Refinement - удосконалення, тобто гуманізація при підготовці та проведенні експерименту за рахунок використання знеболюючих і не травматичних методів.	Reduction - скорочення кількості використовуваних тварин без компромісу з науковим результатом і якістю біомедичного дослідження і тестування, а також без компромісу з благополуччям тварин.	Replacement - заміна високоорганізованих тварин низькоорганізованими або використання альтернативних методів. Найбільшого поширення нині отримали культуральні методи - використання культур клітин як альтернатива організму тварини.

Контрольні питання для засвоєння теоретичного матеріалу:

1. Як ви розумієте поняття доклінічні дослідження лікарських засобів? В чому полягає суть доклінічних досліджень ЛЗ?
2. Що таке Належна лабораторна практика? Назвіть основні вимоги GLP при проведенні доклінічних досліджень.
3. Назвіть загальні положення, основні терміни, поняття та основна документація доклінічних досліджень лікарських засобів.

4. Яка документація використовується для доклінічного дослідження лікарських засобів? Охарактеризуйте загальні принципи проведення доклінічного вивчення та основні категорії доклінічних досліджень ЛЗ.
5. Що таке обсяг доклінічного вивчення? Дайте стислу характеристику.
6. Охарактеризуйте основні етапи та види доклінічних досліджень.
7. Охарактеризуйте біоетичні норми проведення доклінічних досліджень. В чому полягає сутність Концепції «3R»?

Тестовий контроль для закріплення матеріалу:

1. Орган держави, який є керівним і відповідає за здійснення контролю за дотриманням установами (лабораторіями) принципів GLP на її території, а також виконання інших функцій, пов'язаних із дотриманням принципів GLP носить назву...
 - A. служба контролю якості;
 - B. інспекція лабораторії;
 - C. національна програма з контролю за дотриманням принципів GCP;
 - D. національний уповноважений орган з моніторингу дотримання принципів GLP;
 - E. стандартна операційна процедура.
2. Вкажіть схему, що встановлена кожною окремою державою з метою моніторингу відповідності принципам GLP установ (лабораторій), розташованих на її території шляхом проведення інспекцій та перевірки досліджень...
 - A. стандартна операційна процедура;
 - B. служба контролю якості;
 - C. національна програма з контролю за дотриманням принципів GCP;
 - D. національний уповноважений орган з моніторингу дотримання принципів GLP;
 - E. інспекція лабораторії.
3. Назвіть будь-який агент, який використовується для змішування, диспергування, розчинення випробовуваної речовини чи препарату порівняння з метою сприяння умовам їх введення у тест-систему ...
 - A. тест-система;
 - B. проба;
 - C. зразок;
 - D. серія.
 - E. носій (розчинник).
4. Укажіть організацію, що здійснює контроль належного функціонування системи сертифікації у Європейському Союзі ...
 - A. європейський парламент;
 - B. всесвітня організація охорони здоров'я;
 - C. європейська організація по випробуванням та сертифікації;
 - D. штаб-квартира Європейської Фармакопеї;
 - E. європейській директорат з якості лікарських засобів.
5. Із нижче запропонованих оберіть термін, який характеризує будь-яку речовину чи суміш речовин, що призначені для використання у виробництві лікарського засобу і під час цього використання стає його активним інгредієнтом ...
 - A. напівпродукт виробництва препарату;
 - B. допустима домішка;
 - C. допоміжна речовина;
 - D. стабілізатор;

Е. активний фармацевтичний інгредієнт.

6. *Вкажіть на якому з етапів життєвого циклу фармацевтичного продукту закладається й підтверджується його якість?*

А. припинення випуску продукту;

В. фармацевтична розробка;

С. передача технології і подальше промислове виробництво продукту;

Д. тільки промислове виробництво продукту;

Е. усе вище перераховане.

7. *Скорочення, удосконалення та заміни по відношенню до експериментування на лабораторних тваринах описані та затверджені за принципу або концепцією...*

А. принцип GLP;

В. принципи GCP;

С. «2R»;

Д. «3R»;

Е. принципи GMP.

8. *Укажіть з запропонованих етап створення ліків, який включає комплекс дослідницьких процедур та операцій з визначення нешкідливості та специфічної активності з метою одержання дозволу на їх клінічні випробування має назву...*

А. система правил Належної Клінічної Практики (GCP);

В. клінічні випробування;

С. система правил Належної Лабораторної Практики (GLP).

Д. стандартна операційна процедура (СОП).

Е.. доклінічні дослідження ЛЗ.

9. *Принципи Належної лабораторної практики (GLP) були затверджені Радою OECD у...*

А. 1999;

В. 1996;

С. 1983;

Д. 1981;

Е. 1985.

10. *Система внутрішнього контролю, призначена для підтвердження того, що випробування проводиться відповідно до правил GLP носить назву..*

А. статус відповідності GLP;

В. уповноважений регулюючий орган;

С. служба контролю якості;

Д. національний програма з контролю за дотриманням принципів GLP;

Е. моніторинг дотримання принципів GLP.

Перелік рекомендованих літературних джерел:

1. Адміністративний захист тварин, які використовуються в наукових експериментах, навчальному процесі та виробництві біологічних препаратів, від жорстокого поводження / О. Світличний, І. Берегеля // Підприємництво, господарство і право. - 2017. - № 2. - С. 150-154.

2. Заміховська О. Л. Основи наукових досліджень і технічної творчості : конспект лекцій для студентів спеціальності «126 - Інформаційні системи та технології» / О. Л. Заміховська. – Івано-Франківськ : ІФНТУНГ, 2017. – 78 с.

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. - Харків:

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 416 с. Петербург: Лань, 2018. 92 с.

4. Лікарські засоби. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнології. СТ-Н МОЗУ 42-7.5:2016 - Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 338 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

5. Федішин І.Б. Методологія та організація наукових досліджень (опорний конспект лекцій для магістрів напрямку «Менеджмент») / І.Б. Федішин. – Тернопіль, ТНТУ імені Івана Пулюя, 2016. – 116 с.

ТЕМА №10

ОСНОВНІ ФАЗИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Мета: ознайомитися з особливостями проведення клінічних випробувань в різних країнах, а також в Україні, орієнтуватися в основні термінах, поняттях та документації клінічної розробки ЛЗ, ознайомитися з основними видами та фазами, а також з біотичними нормами проведення клінічних випробувань.

План заняття:

1. Поняття клінічного випробування. Документи клінічного випробування: протокол клінічного випробування та інформаційна згода.
2. Види клінічних випробувань.
3. Основні фази клінічних випробувань.
4. Проведення клінічних випробувань в Україні.
5. Переваги участі в клінічних випробуваннях.
6. Основні терміни в клінічних випробуваннях лікарських засобів.
7. Етичні принципи, методи лікування і реорганізація охорони здоров'я України.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

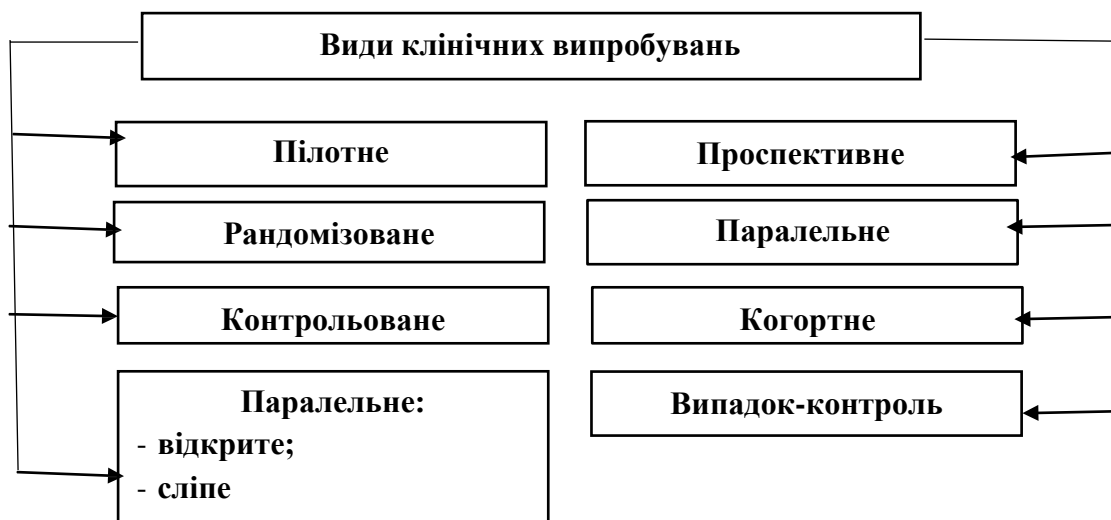
Клінічне випробування ЛЗ – науково-дослідницька робота, метою якої є будь-яке дослідження за участю людини як суб'єкта дослідження, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакологічних та/або інших фармакодинамічних ефектів одного або декількох досліджуваних лікарських засобів, та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів, та/або для вивчення усмоктування, розподілу, метаболізму, та виведення одного або кількох лікарських засобів з метою підтвердження його (їх) безпеки та/або ефективності.

Фаза КД	Характеристика
0	Дослідження мікродоз людям, що розроблене для прискорення розробки перспективних ЛЗ або препаратів для медичної візуалізації шляхом дуже раннього встановлення того, чи діють вони на людей так, як очікувалося у доклінічних дослідженнях.
I	Перший досвід застосування нової активної речовини у людини (приймають участь 20-80 здорових доволців). Дослідники отримують попередні дані про безпеку нового препарату і вперше описують його фармакокінетику і фармакодинаміку у людини.
II	Передбачає отримання першого досвіду застосування досліджуваного препарату у пацієнтів із захворюванням (200 – 600 добровольців), для лікування якого він буде призначатися та доведення клінічної ефективності лікарських засобів при випробуванні на певній групі пацієнтів. Додатково у завдання цієї фази може входити визначення рівня терапевтичної дози препарату, схеми його дозування. Фаза IIa - пробні клінічні випробування, що плануються головним чином з метою визначення рівня безпеки ЛЗ. Фаза IIb - більш широкі клінічні випробування, які плануються для визначення як ефективності, так і безпеки впливу ЛЗ.
III	Для визначення безпеки та ефективності лікарського засобу в умовах, наближених до тих, в яких він буде застосовуватись у разі його дозволу до медичного застосування; отримання додаткових даних про безпеку та ефективність різних форм препарату, про характер найбільш частих небажаних реакцій і т.п.

	<p>Фаза IIIa – проводять після доведення ефективності ЛЗ, але до подачі заявки на реєстрацію до регуляторних органів.</p> <p>Фаза IIIб – проводять після подачі заявки на реєстрацію, але перед отриманням схвалення ЛЗ та рішення про його впровадження у виробництво.</p>
IV	КД цієї фази часто називають постмаркетинговими випробуваннями, вони проводяться після ліцензування (реєстрації) лікарського засобу. Ця фаза включає дослідження, що проводяться з метою отримання більш докладної інформації про безпеку та ефективність препарату.

Протокол клінічного випробування – це документ, який описує мету, завдання, схему, методологію, статистичні аспекти та організацію випробування. Будь-яке клінічне випробування починається з розробки протоколу. Це найважливіший документ клінічного дослідження. У ньому зазначено результати доклінічних випробувань, визначено, за якими критеріями обиратимуть пацієнтів для КВ, як часто пацієнта обстежуватимуть під час дослідження та який час лікарі супроводжуватимуть його по завершенню КВ, коли він припинить приймати препарат.

Інформована згода - це процес, який дозволяє пацієнтові або здоровому добровольцю вільно підтвердити своє бажання брати участь у клінічному дослідженні. Інформованою згодою також називається документ, який підписують учасники дослідження (пацієнт і лікар-дослідник).



Проведення КВ в Україні регламентується законодавством України та міжнародними стандартами. Знання нормативно-правової бази та її дотримання під час проведення дослідження є обов'язковим для лікаря-дослідника. В США сьогодні здійснюється 14 тис. КВ, близько 1200 – у Польщі, тоді як в Україні проводиться лише 496 клінічних випробувань.

Переваги участі в КВ:

- це безкоштовно для пацієнта лікування. При чому йому забезпечуються не лише досліджувані лікарські засоби, але й препарати супутньої та базової терапії	- пацієнт проходить регулярні обстеження та контроль свого стану здоров'я, що не кожен із нас здатен собі забезпечити за звичайних умов лікування
- це доступ до інноваційних лікарських засобів, особливо для пацієнтів із онкозахворюваннями на стадіях, коли вже жоден метод лікування не допомагає	- це високий рівень захищеності, пацієнт бере участь у випробуванні лише з власного бажання після підписання інформованої згоди, отримує страховку на час участі в випробуванні й має право

	вийти з нього в будь-який момент його проведення
- для країни це перш за все зменшення витрат на лікування пацієнтів інноваційними препаратами	- це також можливість у майбутньому зареєструвати ефективний та безпечний лікарський засіб
- проведення клінічного випробування – це вливання коштів у розвиток інфраструктури тих лікарень, на базі яких вони проводяться	- оновлюється устаткування медичних закладів, встановлюється високо технологічне обладнання, що дозволяє обстежувати та лікувати інноваційними методами за найвищими світовими стандартами

Основні терміни та поняття КД:

Термін	Характеристика
Брошура дослідника	реферативний виклад доклінічних та клінічних даних про досліджуваний лікарський засіб, які мають значення для його вивчення на людині.
Досліджуваний	пацієнт (здоровий доброволець), який згідно з чинним порядком бере участь у клінічному випробуванні
Дослідник	лікар, який має достатню професійну підготовку та досвід лікування пацієнтів, знає правила належної клінічної практики та відповідні нормативно-правові акти
Індивідуальна реєстраційна форма	друкований, електронний або оптичний документ, призначений для внесення в нього всієї передбаченої протоколом клінічного випробування інформації, яка підлягає передачі спонсору, щодо кожного досліджуваного.
Побічне явище	будь-який несприятливий медичний прояв у досліджуваного, який не обов'язково має причинний зв'язок із застосуванням лікарського засобу.
Спонсор	юридична або фізична особа, яка несе відповідальність за ініціацію та організацію клінічного випробування лікарського засобу та/або його фінансування.
Фальсифікований лікарський засіб	лікарський засіб, який умисно промаркований неідентично (невідповідно) відомостям (одній або декільком з них) про лікарський засіб з відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України, а так само лікарський засіб, умисно підроблений у інший спосіб, і не відповідає відомостям (одній або декільком з них), у тому числі складу, про лікарський засіб з відповідною назвою, що внесені до Державного реєстру лікарських засобів України

Гельсінська Декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження» регламентує ряд етичних принципів/стандартів щодо захисту прав, безпеки та благополуччя пацієнтів – учасників клінічних досліджень.

Серед провідних засад Гельсінської Декларації можна виділити наступні:

- запобігання ризикам у випробуванні;
- повне та своєчасне інформування пацієнта;
- дотримання конфіденційності щодо інформації про пацієнта;

- принцип добровільності у прийнятті рішень пацієнтом;
- своєчасне та вичерпне застосування механізмів захисту прав пацієнта;
- захист безпеки та здоров'я пацієнта.

Окрім того, існує міжнародний світовий стандарт «Належна клінічна практика» – ICH GCP єдиних принципів та вимог до всіх клінічних випробувань за участю людини. Всі країни світу, в яких пацієнти беруть участь у міжнародних клінічних випробуваннях, визнають зазначені документи на законодавчому рівні.

Контрольні питання для засвоєння теоретичного матеріалу:

1. Як ви розумієте поняття «клінічні дослідження»? Назвіть основні документи клінічного випробування: протокол клінічного випробування та інформаційна згода.
2. Охарактеризуйте основні види клінічних випробувань.
3. Які фази клінічних досліджень вам відомі. Охарактеризуйте їх. Яка фаза клінічних досліджень найчастіше проводиться в Україні?
4. Особливості проведення клінічних досліджень в Україні.
5. Які переваги участі в клінічних дослідження?
6. Охарактеризуйте основні поняття, які використовуються в клінічних випробуваннях лікарських засобів.
7. Охарактеризуйте етичні принципи, методи лікування і реорганізації охорони здоров'я України.

Тестовий контроль для закріплення матеріалу:

1. Для встановлення або підтвердження безпечності ЛЗ проводять:

- A. біохімічні дослідження;
- B. доклінічні дослідження;
- C. токсикологічні дослідження;
- D. клінічні дослідження;
- E. фармакологічні дослідження.

2. Дайте повне визначення терміну: «Лікарські засоби».

- A. це речовини природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, що їх застосовують для запобігання вагітності, профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму;
- B. це речовини природного чи синтетичного походження, що їх застосовують для профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму;
- C. це речовини природного чи синтетичного походження, що їх застосовують для запобігання вагітності, лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму;
- D. будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), що має властивості та призначена для лікування або профілактики захворювань у людей, чи будь-яка речовина або комбінація речовин (одного або декількох АФІ та допоміжних речовин), яка може бути призначена для запобігання вагітності, відновлення, корекції чи зміни фізіологічних функцій у людини шляхом здійснення фармакологічної, імунологічної або метаболічної дії або для встановлення медичного діагнозу;
- E. це речовини або їх суміші природного, синтетичного або біотехнологічного походження, що їх застосовують для запобігання вагітності, профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму.

3. Вкажіть, що таке препарат-генерик.

А. це речовини природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, що їх застосовують для запобігання вагітності, профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму;

В. лікарський препарат містить активну речовину, допоміжні речовини і виробничий процес якого відрізняються від оригінального лікарського препарату;

С. препарат, який є власністю лише фірми, що розробила його або фірми-власника першої ліцензії на його продаж;

Д. лікарський препарат, термін дієвості патентного захисту якого на активну речовину закінчився і ця активна речовина є ідентична активній речовині оригінального лікарського препарату, а допоміжні речовини і виробничий процес можуть відрізнитися;

Е. лікарський препарат активна речовина якого має патент, до закінчення терміну дії якого ніяка інша фармацевтична фірма не має права синтезувати і використовувати цю активну речовину для комерційних і некомерційних потреб.

4. Державна реєстрація лікарських засобів в Україні проводиться за допомогою...

А. процедура, за допомогою якої МОЗ України дозволяє ввезення препарату на територію України;

В. фармакопейної статті;

С. процедура, за допомогою якої МОЗ України проводить аналіз якості лікарського засобу;

Д. надання сертифікату якості;

Е. процедура, за допомогою якої МОЗ України підтверджує ефективність та безпеку ЛЗ та дозволяє його медичне застосування в Україні.

5. Науково-дослідницька робота, призначена для виявлення або підтвердження клінічних, фармакокінетичних, фармакодинамічних та/або інших ефектів, вивчення усмоктування, розподілу, метаболізму та виведення одного або кількох лікарських засобів та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів з метою оцінки його (їх) безпечності та/або ефективності має назву...

А. експеримент;

В. плацебо;

С. клінічні випробування;

Д. спостереження;

Е. доклінічні дослідження.

6. Метод емпіричного дослідження, що базується на активному та цілеспрямованому втручанні суб'єкта у процес наукового пізнання явищ та предметів реальної дійсності шляхом створення умов, що контролюються та управляються, які дозволяють встановлювати визначені якості та закономірні зв'язки в об'єкті, що досліджується, та багатократно їх відтворювати має назву...

А. клінічні випробування;

В. плацебо;

С. експеримент;

Д. доклінічні дослідження;

Е. спостереження.

7. Випробування лікарського засобу, яке здійснюється після його реєстрації та надходження на ринок, з метою визначення терапевтичної значимості лікарського засобу, стратегії його подальшого використання, а також для отримання додаткової інформації про спектр та частоту побічних реакцій та взаємодії з іншими лікарськими засобами має назву..

- A. фаза 2 клінічного дослідження;
- B. плацебо;
- C. експеримент;
- D. фаза 4 клінічного дослідження;
- E. доклінічні дослідження.

8. *Документ, який описує мету, завдання, схему, методологію, статистичні аспекти та організацію випробування називається...*

- A. аудит випробування;
- B. інформаційна згода;
- C. протокол клінічного дослідження;
- D. брошура дослідника;
- E. усе перераховане.

9. *Випробування, в якому досліджуваний лікарський засіб, ефективність і безпека якого до кінця ще не вивчені, порівнюють з препаратом, ефективність і безпека якого добре відомі (препарат порівняння) мають назву...*

- A. контрольоване випробування;
- B. проспективне випробування;
- C. пілотне випробування;
- D. паралельні дослідження;
- E. рандомізоване випробування.

10. *Виберіть організацію, яка здійснює контроль належного функціонування системи сертифікації у Європейському Союзі...*

- A. штаб-квартира Європейської Фармакопеї;
- B. всесвітня організація охорони здоров'я;
- C. європейська організація по випробуванням та сертифікації;
- D. європейській директорат з якості лікарських засобів;
- E. європейський парламент.

Перелік рекомендованих літературних джерел:

1. Заміховська О. Л. Основи наукових досліджень і технічної творчості : конспект лекцій для студентів спеціальності «126 - Інформаційні системи та технології» / О. Л. Заміховська. – Івано-Франківськ : ІФНТУНГ, 2017. – 78 с.
2. Кашканова Н. Г. Біоетичні комітети в Україні: досвід імплементації європейських стандартів. Інтеграція Молдови і України в Європейський союз: правовий аспект: матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (м. Кишинів, Республіка Молдова, 06–07 листоп. 2015 р.). Кишинів. 2015. С. 285–288.
3. Лікарські засоби. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнології. СТ-Н МОЗУ 42-7.5:2016 - Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. – 155 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
4. Методичні матеріали для семінарських занять з курсу «Методологія наукових досліджень» /Л. В. Фоміна - видавництво Нац.гірн.ун-ту– Д.: ДВНЗ «НГУ», 2015. - 12 с.
5. Методика та організація наукових досліджень: навч. посіб. / С.Е. Важинський, Т. І. Щербак. – Суми: СумДПУ імені А. С. Макаренка, 2016. – 260 с.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕННЯ:

АФЦ - ацетилфталілцелюлоза
АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт
БАР – біологічно активна речовина
ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія
ВМС – високомолекулярні сполуки
ДВ – доклінічні випробування
ДД – доклінічні дослідження
ДФУ – Державна Фармакопея України
ЕЦ - етилцелюлоза
ЛЗ – лікарський засіб
ЛФ – лікарська форма
ЛР – лікарська речовина
МЦ- мікрокрісталічна целюлоза
КВ – клінічне випробування
КД – клінічне дослідження
КМЦ – карбоксиметилцелюлоза
НГП (МОП) – новогаленові препарати (максимально очищені препарати)
НВЧ-поле – надвисокочастотне поле
НТД – нормативно-технічна документація
ОД – одиниця дії
ОПМЦ – оксипропилметилцелюлоза
ПВП - полівінілпірролідон
ПВС – полівініловий спирт
РПА – роторно-пульсаційний апарат
РАХ – рідинно-абсорбційна хроматографія
РРХ – рідинно-рідинна хроматографія
РХ – рідинна хроматографія
ТТГ – теріотропний гормон
УФ - ультрафіолетовий
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
GLP - Належна лабораторна практика (Good Laboratory Practice)
GCP - Належна клінічна практика (Good Clinical Practice)

Борисюк Ірина Юріївна

Фізор Наталія Селіверстівна

Валіводзь Ірина Петрівна

Молодан Юлія Олегівна

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК ДЛЯ СЕМІНАРСЬКИХ ЗАНЯТЬ

для студентів спеціальності «Фармація»
очної, заочної і дистанційної форм
навчання

Українською мовою

Видавництво Одеського національного медичного університету

України, 65082, Одеса, Валіховський провулок, 2