**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**
**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет . Фармацевтичний .
*(назва факультету)*
Кафедра . Фармацевтичної хімії та технології ліків .
*(назва кафедри)*

**ЗАТВЕРДЖУЮ**
Проректор з науково-педагогічної роботи
_____ Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ
«___» _____ 2023 р.

# МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ДО ПРАКТИЧНИХЗАНЯТЬ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Факультет, курс . Фармацевтичний, курс VI .

Навчальна дисципліна Виробнича фармацевтична практика з технології ліків .
*(назва навчальної дисципліни)*

**Затверджено:**
Засіданням кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "7" вересня 2023 р.

Завідувач кафедри _____ Володимир ГЕЛЬМБОЛЬДТ
*(підпис)* *(Ім'я, прізвище)*

**Розробники:**
доц. Фізор Н.С.

*Рекомендовано до друку рішенням Вченої ради Фармацевтичного факультету Одеського національного медичного університету Протокол № 1 від «20» вересня 2023 р.*

## Практичне заняття № 1

**Тема**: «Загальне знайомство з фармацевтичним підприємством; правилами внутрішнього розпорядку. Інструктаж з правил техніки безпеки та охорони праці. Виробництво твердих лікарських форм згідно вимогам GMP (таблетки, гранули, драже). Виробництво твердих лікарських форм згідно вимогам GMP (капсули в желатинової оболонці). Виробництво стерильних лікарських засобів згідно вимогам GMP (лікарські форми для ін'єкцій в ампулах, флаконах, інфузійні розчини в контейнерах і др.)» .

**Мета:** вивчити організаційну структуру фармацевтичного підприємства, характеристику його цехів та відділень, зв'язок зі допоміжними цехами (підрозділами) підприємства, характеристику робочих місць (зон обслуговування), загальні вимоги до приміщень і персоналу, правила техніки безпеки та санітарного режиму на підприємстві; ознайомлення з інструктажем з правил техніки безпеки та охорони праці; засвоєння основних термінів, які використовують при промисловому виробництві лікарських препаратів, ознайомлення з нормативно-методичною документацією, складання регламентів.

**Основні поняття:** технологічний регламент, GMP, нормативно-технічна документація, допоміжна речовина, стадія виробництва.

**Обладнання:** схеми виробництва, зразки приладів.

**Навчальний час:** 2 год.

**I. Організаційний момент.**

**II. Контроль опорних знань**

**2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць)**

**Вимоги до теоретичних знань:**

Перспективи розвитку фармацевтичної технології тісно пов'язані з впливом науково-технічного прогресу. На базі новітніх наукових відкриттів створюються принципово нові, більш досконалі і продуктивні технологічні процеси, різко збільшують продуктивність праці і підвищують якість готової продукції. Технології справляють значний вплив на майбутні економічні показники виробництва, вимагають розробки малооперацийних, ресурсозберігаючих та безвідходних процесів, їх автоматизації, максимальної механізації та комп'ютеризації.

Таким чином, технологія отримала сучасні методи знаходження оптимальних кінцевих результатів з найменшими витратами, що є прикладом того, як наука перетворюється в безпосередню продуктивну силу.

Розвиток фармацевтичної технології визначається вимогами сучасної фармакотерапії, настійно пропонує створення таких лікарських препаратів, які були б максимально ефективні з лікувальної точки зору при вмісті мінімуму лікарської субстанції і не мали побічною дією. В основі вирішення завдань — положення і принципи біофармації, що базуються на оптимальному підборі складу і виду лікарської форми і використання оптимальних технологічних процесів. Цим пояснюється широке поширення і поглиблення біофармацевтичних досліджень у багатьох країнах.

До першочергових проблем фармацевтичної технології слід віднести підвищення розчинності важкорозчинних речовин у воді і ліпідах; збільшення стабільності гомогенних і гетерогенних лікарських систем; продовження часу дії лікарських препаратів; створення ліків спрямованої дії із заданими фармакокінетичними властивостями.

Тут же доречно відзначити необхідність вивчення і використання у фармацевтичній технології останніх досягнень колоїдної хімії та хімічної технології: нові способи диспергування, успіхи фізико-хімічної механіки, колоїдної хімії та хімії полімерів, застосування нестехио-метричних сполук, мікрокапсулювання, нові способи сушіння, екстракції і багато іншого.

**Умови промислового випуску лікарських препаратів**

Виробництво ліків може бути: великосерійним (на хіміко-фармацевтичних заводах, фармацевтичних фірмах і фабриках) і дрібносерійним (лікарняні, міжлікарняні та інші типи аптек).

Проміжне положення може займати виробництво лікарських препаратів на малих підприємствах.

**Дрібносерійне виробництво** характеризується тим, що випуск однойменної продукції систематично повторюється (через місяць, квартал). Роботи ведуться за планом, враховуючи складність виготовляється препарату в спеціальних приміщеннях, де обладнання має групове розташування. Для дрібносерійного виробництва лікарських препаратів характерна велика різноманітність номенклатури виробленої продукції, многоком-понентность складів, широке використання аптечної заготовки. Готова продукція має обмежений термін зберігання.

**Великосерійне виробництво** ліків характеризується високою механізацією технологічних процесів, оснащеністю сучасним обладнанням, вузькою спеціалізацією виробництва і обмеженою номенклатурою лікарських препаратів, що мають тривалий термін зберігання.

Великосерійне виробництво відрізняється тим, що однойменна продукція випускається постійно чергуються партіями або йде безперервно і носить постійний характер. Машини та апарати розташовуються за груповою ознакою.

Виробничий процес розраховується з великою точністю, і виготовляється продукція рухається безперервно і послідовно через рівні проміжки часу, від одного робочого місця до іншого. Готова продукція виходить також безперервно і ритмічно.

Обладнання для великосерійного виробництва професійного-рованої і розташовується по ходу технологічного процесу. При масовому виробництві ліків можна використовувати автоматизи-вані лінії. Зважаючи на складність машин необхідна висока кваліфікація робітників, що обслуговують їх. Повна автоматизація підприємства — вища ступінь виробництва.

**Основні терміни і поняття**

Для успішної роботи в галузі виробництва ліків необхідно правильно використовувати і розуміти терміни, які повинні точно відбивати зміст і не допускати двоякого тлумачення. В даному розділі наведені смислові поняття основних (базових) термінів, найбільш широко використовуються в навчальній, довідковій та спеціальній літературі, а також у виробничій діяльності (при складанні нормативно-технічної документації тощо).

Лікарський засіб (лікарська субстанція) -речовина (суміш речовин) синтетичного або природного походження, що має певну біологічну активність і дозволений до медичного застосування, виробництва та імпорту з метою діагностики, профілактики або лікування людини або тварин.

Дуже часто замість терміна «лікарський засіб», «лікарська субстанція» або «лікарська речовина» вживають термін-синонім «діюча речовина», який має те ж визначення і використовується у виробництві готових лікарських засобів.

**Діючі речовини (субстанції, лікарські речовини)** - біологічно активні речовини, які можуть змінювати стан і функції організму або мають профілактичну, діагностичну чи лікувальну дію та використовуються для виробництва готових лікарських засобів.

**Допоміжна речовина** — щодо індиферентне в хімічному і біологічному відношенні речовина, дозволений для медичного застосування з метою одержання лікарської форми, надання чи збереження певних властивостей лікарських препаратів.

**Лікарська (фармацевтична) сировина** — лікарські засоби, лікарська рослинна сировина, допоміжні речовини, дозволені до медичного застосування з метою виробництва лікарських засобів або іншої фармацевтичної продукції або напівфабрикатів. Фактично до сировини відносять всі вихідні матеріали, що надходять у виробництво для переробки з метою отримання готового продукту або напівфабрикату, за винятком пакувальних матеріалів.

**Лікарська форма** — форма, що надається лікарського засобу або лікарського рослинного сировини, зручна для вживання і забезпечує необхідний лікувальний ефект.

**Лікарський препарат (ліки, медикамент)** — лікарська форма у розфасованому, упакованому і маркованому вигляді згідно з вимогами нормативно-технічної документації, яка має визначений строк зберігання і є зручною для медичного застосування, транспортування і зберігання.

**Готова продукція** — продукція, що пройшла всі стадії технологічного процесу, включаючи упаковку й маркування.

**Готовий лікарський препарат (ліки, медикамент)** - дозована лікарська форма у тому вигляді та стані, в якому застосовується.

Таким чином, використовуючи лікарський засіб і допоміжна речовина, після певних технологічних операцій можна отримати лікарську форму (розчин, мазь, таблетки тощо). Кінцевим продуктом технологічного процесу є лікарський препарат.

Показники рівня виробництва фармацевтичного препарату відображаються в технологічному регламенті - нормативному документі, що встановлює вимоги до технологічних процесів, технологічного устаткування і приміщень, пов'язаних з якісним виготовленням продукції при дотриманні умов охорони праці і навколишнього середовища.

**Виробнича інструкція** — нормативний документ, що має статус стандарту підприємства, який регламентує певну частину виробничого процесу.

**Процес** — сукупність послідовних дій з метою створення продукту.

**Технологічний процес** — частина виробничого процесу, що містить науково обґрунтовані цілеспрямовані дії, необхідні для одержання готового продукту. Технологічний процес складається з окремих, наступних одна за одною стадій виробництва.

**Стадія виробництва** — сукупність технологічних операцій, що приводять до отримання проміжного продукту (напівфабрикату (на кінцевій стадії - готового продукту), що визначається кількісно і характеризується якісно. Наприклад, процес отримання таблеток включає наступні виробничі стадії: змішування, гранулювання, пресування. Кожна стадія, у свою чергу, являє собою поєднання ряду послідовних технологічних операцій.

**Технологічна операція** — частина технологічного процесу, пов'язана з обслуговуванням одного з основних видів обладнання. Наприклад, у виробництві таблеток такими операціями є: подрібнення інгредієнтів, зважування, просіювання, зволоження суміші, що підлягає гранулювання, і т. д.

**Технічні засоби** — сукупність знарядь виробництва, необхідних для здійснення технологічного процесу.

**Норма витрат** - максимально допустима кількість сировини, матеріалів, напівфабрикатів, необхідне для приготування одиниці продукції.

**Проміжна продукція** - частково оброблена продукція, одержана на будь-якій стадії технологічного процесу, крім кінцеву стадію, і призначена для подальшої обробки, перш ніж вона стане готовою продукцією.

**Переробка** — повторна обробка на певній стадії виробництва всієї серії або частини серії продукції неналежної якості шляхом здійснення однієї або декількох технологічних операцій з метою отримання продукції, яка відповідає вимогам нормативної документації.

**Напівпродукт** - продукція, одержувана підприємством-виробником від постачальника, яка пройшла одну або кілька стадій обробки (постачальника), необхідних для виробництва готової продукції (у споживача). Напівпродукт для постачальника є готовою продукцією.

Сировина, яка використовується у процесі виробництва, прийнято поділяти на основну сировину— входить до складу готового продукту, і допоміжна сировина не входить до складу готового продукту, яке називають також відходами виробництва.

**Відходи** - це модифікований або некондиційний залишок вихідної сировини, матеріалів або напівфабрикатів, який без відповідної переробки не може бути

використаний для приготування готового продукту. Відходи, які можуть бути використані повторно для приготування готового продукту, називають поворотними відходами.

Якщо відходи виробництва становлять споживчу цінність і можуть бути в подальшому перероблені, їх називають побічними продуктами. Відходи виробництва, які не підлягають подальшій переробці і не представляють споживчої вартості, називаються покидьками. При сучасному виробництві всі відходи бажано перетворювати на побічні продукти .В процесі виробництва завжди мають місце матеріальні втрати, що утворюються внаслідок розпилення, випаровування, прилипання матеріалу до стінок апаратури. Вище вказані поняття, пов'язані з переробкою фармацевтичної сировини, що використовуються при складанні матеріального балансу.

**Серія готового лікарського засобу** - сукупність одиниць лікарського препарату, яка виготовлена з одних і тих же серій вихідної сировини, матеріалів і напівпродуктів в одному технологічному процесі, що включає одну і ту ж стадію стерилізації.

**Державний реєстр лікарських засобів** - нормативний документ, який містить відомості про лікарські засоби, дозволені для виробництва і застосування в медичній практиці.

**Якість лікарського засобу** - сукупність властивостей, які надають лікарському препарату здатність задовольняти споживачів відповідно до свого призначення і відповідають вимогам, встановленим законодавством.

Якість лікарського препарату нормується фармакопейною статтею — нормативним документом, який визначає склад, упаковку, термін придатності і вимоги до якості лікарського препарату (лікарської субстанції або допоміжної речовини) та має статус державного стандарту.

**Валідація** - оцінка і документальне підтвердження відповідності виробничого процесу і якості продукції затвердженим вимогам.

**Сертифікат** — письмове свідоцтво (гарантія) про те, що якість ліків (ефективність, безпека) відповідає встановленим вимогам специфікації, а виробничий процес — правилам належної виробничої практики (GMP).

**Стабільність** - здатність лікарського засобу (препарату) зберігати свої фізико-хімічні та мікробіологічні властивості протягом певного часу з моменту його випуску.

**Термін придатності** — затверджене законодавчим органом, на підставі результатів спеціальних досліджень, час зберігання лікарського засобу (препарату), протягом якого воно зберігає свої фізико-хімічні, мікробіологічні та терапевтичні властивості без змін або у встановлених для них розмірах, за умови дотримання умов зберігання.

Смисловий зміст інших термінів наводиться в окремих розділах, при розгляді конкретного матеріалу.

Нормативно-технічна документація у промисловому виробництві ліків

Промислове виробництво ліків регламентується відповідною нормативно-технічною документацією (НТД), затвердженої в установленому порядку.

НТД повинна забезпечувати підвищення якості та ефективності лікарських препаратів, постійно вдосконалюватися на основі досягнень науки і техніки і вчасно

переглядатися з метою заміни застарілих показників відповідно до потреб охорони здоров'я, населення, оборони країни та експорту.

В Україні існують єдині вимоги до змісту, порядку розробки, узгодження та затвердження НТД хіміко-фармацевтичної продукції медичного призначення, а також продукції ветеринарного призначення і харчових добавок, вироблених хіміко-фармацевтичними підприємствами та фармацевтичними фабриками.

**Нормативна документація** - це документи, що встановлюють правила, загальні принципи або характеристики, що стосуються різних видів діяльності або їх результатів.

НТД на лікарські препарати, лікарська рослинна сировина та вироби медичної техніки поділяються на наступні категорії:

1. Технологічні і технічні регламенти.
2. Державна фармакопея (ГФ).
3. Фармакопейні статті (ФС).
4. Тимчасові фармакопейні статті (ВФС).
5. Державні стандарти (ГОСТ).
6. Галузеві стандарти (ОСТ), Галузевий стандарт України(ДСТУ).
7. Технічні умови (ТУ).
8. Керівний нормативний документ (РД) — інструкції,

методичні вказівки і т. д.

9. Виробничі і технологічні інструкції.

**Фармакопейна стаття** — нормативно-технічний документ,

встановлює вимоги до ліків, його упаковці, умов і терміну зберігання та методів контролю якості. ФС затверджується на лікарський препарат або лікарська рослинна сировина серійного виробництва, дозволені МОЗ України для медичного застосування і промислового виробництва.

Фармакопейні статті розробляються замість ВФС на серійно випускається лікарський препарат. Термін дії ФС — не більше 5-ти років.

ФС всіх видів та зміни до них мають силу державних стандартів і затверджуються головою Фармакопейного комітету Міністерства охорони здоров'я України.

Фармакопейні статті на лікарські препарати, що мають найбільшу терапевтичну цінність, широко ввійшли в медичну практику і мають високі якісні показники, що включаються в Державну фармакопею. Крім фармакопейних статей на лікарські препарати, ГФ містить загальні методи фізико-хімічного, хімічного і біологічного аналізу та відомості про застосовуваних реактивів, індикаторів, а також інші матеріали, які містять загальні вимоги і норми до лікарських препаратів. Вимоги ГФ, що висуваються до лікарських препаратів, обов'язкові для всіх підприємств та установ, що виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують їх.

Таким чином, ГФ є збіркою обов'язкових загальнодержавних стандартів і положень, які нормували якість ліків.

**Тимчасова фармакопейна стаття-**нормативно - технічний документ, затверджений на обмежений термін, що встановлює вимоги до якості лікарського препарату або лікарського рослинного сировини і носить характер державного стандарту. ВФС на лікарські препарати та лікарська рослинна сировина

затверджується на перші промислові (настановні) серії нових лікарських препаратів, рекомендованих для медичного застосування Фармакологічним комітетом МОЗ України та намічених до серійного виробництва. ВФС затверджується на обмежений термін, що встановлюється залежно від ступеня обробки препарату у виробничих умовах, — не більш ніж на 3 роки.

**Стандарт** — нормативний документ, в якому встановлені для загального та багаторазового використання правила, вимоги, загальні принципи або характеристики, що стосуються різних видів діяльності або їх результатів для досягнення оптимального ступеня упорядкування в певній галузі.

Державний і галузевий стандарти (ГОСТ, ОСТ) встановлюються на додаткові технічні вимоги та групові характеристики, необхідні для виготовлення та поставки лікарських препаратів (технічні терміни і позначення, загальнотехнічна документація, технологічні норми і т. д.). Ости затверджуються Міністерством охорони здоров'я України або Міністерством медичної та мікробіологічної промисловості України за погодженням з МОЗ України.

Деякі види сировини, допоміжні речовини, тара і упаковка нормуються технічними умовами (ТУ) або тимчасовими технічними умовами (ВТУ). Подібно статтям у фармакопеї ТУ і ВТУ носять характер державного стандарту.

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

Вся робота фармацевтичних підприємств характеризується суворою регламентацією і плануванням виробництва. Технологічний процес виробництва лікарських засобів здійснюється на підставі нормативно-технічної документації, представленої у вигляді двох регламентів — технологічного, що має відношення до виробництва конкретного найменування продукції, і технічного, містить вимоги до комплексу обладнання і його безпечної експлуатації на даному виробничому ділянці у даному цеху.

**Технологічний регламент** — це нормативний документ, в якому викладено технологічні методи, технічні засоби, норми та нормативи виготовлення лікарського засобу.

Вимоги даних регламентів, що гарантують якість виготовленої продукції, раціональне безпечне проведення технічних процесів, збереження обладнання, виключення можливості виникнення аварій і забруднення навколишнього середовища.

Таким чином, дія технологічного регламенту поширюється на виробництво конкретного лікарського препарату за умови наявності технічного регламенту.

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

**Регламент виробництва хіміко-фармацевтичної продукції використовують в якості основного технологічного документа**:

- напрацювання розроблюваної хіміко-фармацевтичної продукції для доклінічного та клінічного вивчення та постановки нової продукції на виробництво;
- серійному виробництві хіміко-фармацевтичної продукції та напівпродуктів для неї;
- складанні виробничих інструкцій по техніці безпеки, промислової санітарії і протипожежних заходів;
- розробленні та здійсненні заходів щодо утилізації відходів виробництва, знешкодження та очищення промислових стоків та викидів в атмосферу;
- встановлення техніко-економічних нормативів, у тому числі норм витрати сировини і матеріалів;

— проектуванні промислового виробництва.

В залежності від стадій розробки продукції, ступеня освоєння технології її виробництва або цілей здійснюваних робіт, регламенти поділяються на наступні категорії:

— технологічні-тимчасові регламенти (ТВР);

— технологічні промислові регламенти (ТПР).

Згідно з тимчасовим технологічним регламентам виконуються лабораторні та дослідно-промислові роботи, виготовлення дослідних партій лікарських засобів для проведення доклінічних та клінічних досліджень. Вони є документом на право одержання дозволу до медичного застосування лікарських засобів і затвердження тимчасової фармакопейної статті.

Відповідно до ТВР дозволяється реєструвати і проводити разові і промислові серії лікарських засобів для оптової реалізації в торговельній мережі при невеликих обсягах виготовлення продукції, що встановлюються окремим рішенням Технологічної комісії Держкоммедбіопрому. Термін дії ТВР — до 3-х років.

Згідно технологічних промислових регламентів здійснюється серійне виробництво хіміко-фармацевтичної продукції; ТПР є основним документом для реєстрації лікарського препарату в Україні. Термін дії ТПР — не більше 5-ти років.

Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів

Спеціальним органом державного контролю якості лікарських засобів є Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України.

**Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів очолює Головний державний інспектор України — заступник Міністра охорони здоров'я України, який призначається на посаду і звільняється з неї Президентом України.**

Державна лабораторія з контролю якості лікарських засобів при Державній інспекції з контролю якості лікарських засобів:

— проводить регулярні випробування лікарських засобів, реалізуються в Україні;

— у відповідності з вимогами нормативної документації (ВФС, ФС) здійснює також попередній контроль перше 5-ти промислових серій лікарських засобів,

виробництво яких освоюється підприємством-виробником; висновок лабораторії про якість препарату передує його реалізацію споживачеві.

Міністерство охорони здоров'я України видає наказ про дозвіл виробництва і застосування в медичній практиці нового лікарського засобу, видає підприємству-виробнику реєстраційне посвідчення, а також вносить препарат в Державний реєстр лікарських засобів. Наказ Моз України реєстраційне посвідчення — документи, обов'язкові для видачі дозволу (ліцензії) на виробництво і оптову реалізацію лікарського засобу, а також для його постановки на виробництво.

**Фармакопейний комітет**

Науково-експертний орган. У його компетенцію входять:

— експертиза та затвердження нормативної документації (тимчасових фармакопейних статей і фармакопейних статей) на готові лікарські засоби, лікарські і допоміжні речовини;

- рекомендації до державної реєстрації лікарський засобів;

- участь в атестації виробництва ліків і лабораторій з контролю їх якості;

- розробка Державної фармакопеї України і галузевих нормативних документів, що регламентують вимоги до якості лікарських засобів;

- ВФС або ФС, що пройшла експертизу та затвердження в Фармакопейному комітеті, також є основоположною нормативною документацією, необхідною для реєстрації препарату, видачі ліцензії на виробництво та оптову реалізацію зареєстрованого лікарського засобу і для його постановки на виробництво. Лабораторія фармакопейного аналізу Фармакопейного комітету:

- проводить експериментальну перевірку і валідацію методів випробувань лікарських засобів, що вводяться в ВФС і ФС (перед їх затвердженням), а також загальні та приватні статті (монографії) Державної фармакопеї України;

- відчуває субстанції для виробництва ГЛЗ;

- проводить атестацію стандартних зразків лікарських засобів та інші роботи з випереджальної стандартизації;

- поряд з Державною лабораторією Лабораторія фармакопейного аналізу здійснює попередній контроль перших 5-ти промислових серій лікарських засобів, виробництво яких освоюється підприємствами; висновок лабораторії про якість препаратів передує їх реалізації споживачам.

Бюро реєстрації лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України (далі Бюро)

Орган, який проводить в установленому порядку процедуру реєстрації, завершальну ряд етапів експертизи, яку попередньо проходять лікарські засоби і нормативна документація. Бюро організовано у відповідності з постановою Кабінету Міністрів України від 5 вересня 1996 року № 1069 та наказом Міністра охорони здоров'я України від 28.11.1996 р. № 356.

На промислових підприємствах контроль якості лікарських засобів здійснюється відділом технічного контролю (ВТК), головними завданнями якого є запобігання випуску підприємствами продукції, не відповідної вимогам Державної фармакопеї, Гостів та Остів, ТУ, умов поставки та договорів, а також зміцнення виробничої дисципліни і підвищення відповідальності всіх ланок виробництва за якість продукції.

**Підприємство може реалізувати лише продукцію, прийняту ВТК.**

**Відділ технічного контролю:**

— здійснює вхідний контроль надійшли на підприємство сировини, матеріалів, напівпродуктів, комплектуючих виробів, призначених для виробництва та пакування готової продукції; контроль відповідності їх встановленим вимогам при передачі зі складу у виробництво і з цеху в цех; контроль за їх зберіганням на складах підприємства, приймальний контроль готової продукції та нагляд за стабільністю лікарських засобів і виробів з полімерних матеріалів медичного призначення при зберіганні протягом встановленого терміну придатності;

- оформляє документи, що засвідчують відповідність прийнятої готової продукції, сировини і матеріалів установленим вимогам, а також документи, що містять технічне обґрунтування для пред'явлення претензій постачальникам сировини і матеріалів, забракованих при здійсненні вхідного контролю;

- проводить вибірковий контроль дотримання технології дисципліни; веде систематичну роботу з аналізу ефективності і вдосконалення системи технічного контролю, усунення причин випуску недоброякісної продукції, виключення можливості поставки такої продукції

споживачам;

- веде облік претензій, аналіз причин невідповідності поставленої споживачам продукції встановленим вимогам ниям, а також облік і аналіз причин внутрішньозаводського браку;

— вносить пропозиції та бере участь у розробці заходів щодо запобігання браку та підвищення якості продукції, здійснює контроль за реалізацією та ефективністю цих заходів і т. д.

Промислове виробництво ліків регламентується відповідною *нормативно-технічною документацією (НТД),* затвердженою за встановленим порядком.

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

*Нормативна документація* — це документи, що встановлюють правила, загальні принципи або характеристики, що стосуються різних видів діяльності або її результатів.

НТД на лікарські препарати, лікарську рослинну сировину і вироби медичної техніки поділяють на такі категорії:

***1.*** Технологічні і технічні регламенти.

Державна фармакопея (ДФ).

Аналітична нормативна документація.

Державні стандарти (ГОСТ, ДСТ У).

5. Галузеві стандарти (ОСТ), Галузевий стандарт України (ГСТ У).

6. Технічні умови (ТУ У).

7. Керівний нормативний документ (КД) — інструкції, методичні вказівки тощо.

8. Виробничі технологічні інструкції.

*Технологічний регламент* - це нормативний документ, в якому викладені технологічні методи, технічні засоби, норми та нормативи виготовлення лікарського засобу.

На підставі технологічного регламенту здійснюється серійне виробництво хіміко - фармацевтичної продукції.

Технологічний процес виробництва лікарських засобів складається з окремих, наступних одна за одною стадій виробництва.

*Стадія виробництва* - сукупність технологічних операцій, що приводять до отримання проміжного продукту (на кінцевій стадії - готового продукту). Наприклад, процес отримання таблеток включає наступні виробничі стадії: змішування, гранулювання, пресування. Кожна стадія, у свою чергу, являє собою поєднання ряду послідовних технологічних операцій.

Технологічна схема виробництва повинна наочно (графічно у вигляді блок-схеми) відображати послідовність виконання робіт в даному виробництві з підрозділом їх за стадіями і операціями технологічного процесу, зазначенням основних матеріальних та енергетичних комунікацій (надходження сировини, подача пара, води, місць утворення відходів, стічних вод, викидів в атмосферу).

*Технологічна операція* - частина технологічного процесу, пов'язана з обслуговуванням одного з основних видів обладнання. Наприклад, у виробництві таблеток такими операціями є: подрібнення інгредієнтів, зважування, просіювання, зволоження суміші, що підлягає гранулюванню і т. д.

Технологічна операція зображується окремо із зазначенням приналежності до певної стадії. Кожна стадія і операція повинні характеризуватися найменуванням і позначає їх індексом, що складається з умовного позначення і порядкового номера. Нумерація стадій здійснюється в порядку їх виконання по ходу технологічного процесу, починаючи з надходження та підготовки сировини і закінчуючи відвантаженням готової продукції.

*У технологічній схемі користуються наступними позначеннями стадій:*

"ВР" - стадії допоміжних робіт

"ТП" - стадії основного технологічного процесу

"ВО" - стадії переробки використовуваних відходів

"ОБО" - стадії знешкодження відходів

"ОБВ" - стадії знешкодження технологічних і вентиляційних викидів в атмосферу

"УМО" - стадії упаковування, маркування і відвантаження готового продукту

Якщо допоміжні роботи (розчинення та сушка сировини, приготування розчинів заданої концентрації) здійснюють в окремому устаткуванні для однієї стадії основного технологічного процесу, то такі допоміжні роботи включають в цю стадію основного технологічного процесу.

Допоміжні роботи, здійснювані в окремому устаткуванні для декількох стадій одного або декількох виробництв, виділяють в самостійні стадії допоміжних робіт (наприклад, приготування очищеної води, розчинів кислот або лугів із заданою концентрацією для всього цеху).

Якщо переробка відходів або їх знешкодження здійснюються як самостійні роботи, вони можуть не включатися в технологічну схему виробництва. В даному випадку на технологічній схемі стрілкою вказують, куди надходять відходи на переробку (знешкодження).

*Аналітична нормативна документація (АНД)* — фармакопейні статті, документи про методи аналізу, а також інша аналітична документація, яка дозволяє контролювати якість лікарського засобу. АНД є невід'ємною частиною реєстраційних документів — комплекту матеріалів на лікарський засіб, спеціалізована оцінка яких надає змогу зробити висновки про можливість його державної реєстрації, потребу проведення передреєстраційних досліджень або контролю якості зразків лікарського засобу.

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

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

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

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

*Матеріальний баланс* — співвідношення між кількістю вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів і проміжної продукції ($C_1$), використаних у виробництві, і кількістю фактично отриманої готової продукції ($C_2$), побічних продуктів ($C_3$), відходів або покидьків ($C_4$) і втрат (С-), тобто співвідношення теоретично можливого і практично отриманого виходу готової продукції. У разі, якщо побічні продукти виробництва відсутні, рівняння матеріального балансу спрощується:

$$C_{1=}C_{2+}C_6.$$

*Матеріальні втрати* при виробництві лікарських препаратів бувають різного походження, тому їх розподіляють на кілька груп:

—*механічні,* які виникають здебільшого при відсутності або недостатній механізації переміщення матеріалів під час переробки (проливання рідини, розпилення, утруска, бій і т. ін.);

—*фізико-хімічні,* що спостерігаються у разі проведення технологічного процесу без урахування фізико-хімічних властивостей лікарських речовин (неповне

екстрагування діючих речовин із лікарської рослинної сировини, втрати легколетких розчинників під час фільтрації, ефірного масла при випарюванні тощо);

—*хімічні,* що можливі внаслідок недотримання або неправильного вибору параметрів проведення хімічних реакцій (синтезу). Матеріальний баланс має велике практичне значення, тому що він зумовлює ступінь досконалості технологічного процесу. Чим повніше він складений, тим детальніше вивченою є технологія даного препарату. Чим менше в балансі різного роду втрат, тим правильніше здійснюється процес виробництва. І навпаки — чим більше в балансі матеріальних втрат, тим менш досконалою вважається технологія цього препарату.

**2.2.** Питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

Відповісти на питання:

1. Що називається ступенем подрібнення твердих тіл?
2. Як класифікують подрібнюючі машини та види подрізначення в залежності від ступеня подрібнення одержуваного продукта?
3. Як за способом подрібнення класифікують подрібнюючі машини?
4. Назвіть типи траворезок (в залежності від пристрою калень), поясніть принцип їх роботи.
5. Чому необхідно рослинний матеріал подрібнювати без залишку?
6. Якими способами досягається подрібнення матеріалу на траворезках, валках, дисмембраторе, дезинтеграторе, кульової млині?
7. Поясніть умови роботи кульового млина.
8. Перерахуйте млини, що застосовуються для надтонкого подрібнзначення. Який принцип їхньої роботи?
9. Як витрачається корисно витраченої на подрібнення робота? Що називається марною роботою подрібнення і як це можна зменшити?
10. Поясніть принцип механічного розділення матеріалу і вкажіть типи звт, що застосовуються у фармацевтичній промислової-промисловості.
11. Від яких факторів залежить продуктивність звт?
12. Назвіть механізовані сита, поясніть принцип їх роботи.
13. Як. здійснюються гідравлічне та повітряне поділ матеріалів і яка апаратура використовується для їх проведення?
14. Вкажіть типи змішувачів, застосовуваних для порошкоподібних матеріалів. Який принцип їхньої роботи?
15. Що являють собою лікарські збори?
16. Вкажіть стадії технології зборів.
17. Як подрібнюють лікарську рослинну сировину, що входить до складу зборів?
18. Назвіть офіцинального збір по Гф XI. Який його склад?

18. Що являють собою лікарські чаї?

19. Як класифікують порошки з измельченности?

20. З яких стадій складається технологія складних порошків у заводских умовах?

21.Вкажіть особливості порошків, що застосовуються у вигляді присипок.

21. Як фасують порошки в заводських умовах?

22. Назвіть складні порошки, що випускаються фармацевтичною промисловістю. Який їх склад?

**III. Формування професійних вмінь, навичок**:

3.1. Зміст завдання практичної роботи:

1.Основні терміни промислової технології ліків

2. Організаційна структура фармацевтичного підприємства, характеристика його цехів та відділень

3. Вимоги GMP щодо організації виробництва і контролю якості лікарських засобів

4. Нормативна документація у виробництві ГЛЗ

5. Основні положення технологічного регламенту на виробництво лікарських засобів

Навчальні завдання до виконання практичної роботи:

Завдання № 1

Визначити категорію НТД:

А) технологічний документ чинного серійного виробництва товарної продукції.

Б) технологічний документ, яким завершуються наукові дослідження в лабораторних умовах при розробці технології виробництва нового виду продукції або нового технологічного методу виробництва на продукцію , що серійно випускається.

Завдання № 2

Визначити НТД , затверджений на обмежений термін , який встановлює вимоги якості до лікарського засобу або лікарської рослинної сировини.

Завдання № 3

Визначити функції відділу технологічного контролю на фармацевтичних підприємствах.

Завдання № 4

Визначити НТД, затверджений на обмежений термін, який встановлює вимоги до якості до лікарського засобу або лікарської рослинної сировини.

Завдання № 5

Скласти організаційну структуру нормативної документації на фармацевтичному підприємстві.

**3.2. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;**

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання у своєму робочому зошиті.

**3.3. вимоги до результатів роботи, в тому числі до оформлення;**

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) до завдань.

**1.4. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо:**

1. Організаційна структура підприємства та схеми зв'язків його підрозділів.
2. Структура нормативно-технічної документації на фармацевтичних підприємствах.
3. Основні принципи системи реєстрації лікарських препаратів.
4. Основні частини реєстраційного досьє.
5. Специфікації на вихідну сировину, проміжний продукт, готову продукцію.
6. Контроль якості лікарських засобів на фармацевтичному підприємстві .
7. Суть матеріального балансу .
8. Чим відрізняється матеріальний баланс серії від матеріального балансу стадії?
9. Які документи відображають зміст технологічного регламенту?
10. Які головні показники сировини відображає сертифікат?

Дайте відповідь на тестові питання:

**1. Фармацевтичне підприємство освоює випуск нової продукції. В якому розділі технологічного регламенту описаний зовнішній вигляд і фізико-хімічні властивості готового продукту:**

A * Характеристика кінцевого продукту виробництва

B Виклад технологічного процесу

C Характеристика сировини, матеріалів і напівпродуктів

D Характеристика допоміжного сировини і матеріалів

E Інформаційні матеріали

B Технологічний промисловий регламент (ТПР)

C Фармакопейна стаття (ФС)

D Державний стандарт (ГОСТ)

E Галузевий стандарт (ДСТУ)

**2. Який нормативно-технічний документ встановлює вимоги до якості лікарського засобу або лікарської рослинної сировини, затверджений на обмежений термін.**

A * Тимчасова фармакопейна стаття (ТФС)

**3. Нормативний документ, в якому встановлені вимоги до конкретної продукції та послуг, і регулює відносини між постачальником і споживачем. Який термін відповідає цьому визначенню?**

A * Технічні умови;

B Стандарт;

C Технічний регламент;

D Технологічний регламент;

E Методичні вказівки.

2. Процеси і апарати хіміко-фармацевтичної промисловості

**1. Вкажіть вид вологи, яка повністю не віддаляється при висушуванні:**

A * Кристаллизаційна

B Вільна

C Зовнішня

D Осмотическая

E Рівноважна

**2. Для висушування гранул використовують різні типи сушарок. Вкажіть, до якого типу сушарок відноситься сушарка СП-30.**

A * Сушарки з псевдоразреженим шаром

B Сублімаційна сушка

C Інфрачервона сушарка

D Сушарка з сілікагельною колонкою

E Сушарка з примусовою циркуляцією повітря

**3. При виробництві фітопрепаратів екстрагент, що залишився в сировині, видаляють із сировини і повертають у виробництво. Як називається цей процес?**

A * Рекуперація

B Ректифікація

C Екстрагування

D Сублімація

E Ліофілізація

**4. У процесі виготовлення фіто- та органопрепаратів використовують різні види сушарок. Яку сушилку найбільш доцільно використовувати для сушіння термолабільних сполук?**

A * Ліофільна сушарка

B Валковая сушарка

C Стрічкова сушарка

D Сушильна шафа

E Барабанна сушарка

**5. На фармацевтичному підприємстві застосовується різні типи сушарок. Які сушарки належать до типу контактних?**

A * Валкові сушарки

B Стрічкові сушарки

C Повітряно-циркуляційні сушарки

D Пневматичні сушарки

E Розпилювальни сушарки

**6. Який принцип дії апарату Сокслета при отриманні екстрактів?**

A * Багаторазова циркуляція екстрагента через сировину

B Молекулярна дифузія екстрагента в статичних умовах

C Використання псевдоріднному

D Вплив ультразвукової кавітації

E Протиточний екстракція

**7. Які змішувачі відносяться до типу змішувачів з обертовим корпусом?**

A * кульові млини

B червячно-лопатеві змішувачі

C апарат з псевдоожіженим шаром

D дисмембратор

E роторно-пульсаційний апарат

**8. У фітохімічному цеху підприємства виготовляють соки свіжих рослин. Вкажіть, які машини використовують для подрібнення рослинної сировини.**

A * "Валкові" подрібнювачі

B Траворізки

C Корнерезки

D Кульові млини

E Дезинтегратор.

**IV. Підведення підсумків**

## Список рекомендованої літератури:

**Основна (базова):**


- Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч.закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с. : іл.
- 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.
- Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.
- Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене. / Сост. О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій та ін. – Х.: НФаУ, 2015. - 120 с.
- Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.
- Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.
- Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. 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.
- Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Україри № 398 от 01.07.2015 р.).

- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

**Допоміжна**:

- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань: навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, Т.М. Ковальова та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – 91 с.
- Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова, О.Г. Башура, О.С. Шпичак, Л.О. Бондаренко, П.С. Сирота, Б.Т. Кудрик, Р.І. Скрипник-Тихонов, Н.С. Богдан, С.Г. Бобро, Л.В. Каношевич, О.Є. Богуцька; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : НФаУ, 2016. – 75 с.
- Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова, І.О. Власенко, З.В. Маленька, В.П. Попович, В.В. Гладишев, С.М. Мусоєв, Т.Ф. Оліфірова, Л.І. Вишневська, О.М. Глущенко, О.О. Хомич; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.
- Ярних Т.Г. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): метод. рек. / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, І.С. Грищенко та ін. – Х., 2015. –379 с
- Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytopecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevska // Вісник фармації. – 2017. № 2 (90). С. 43-47.
- Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумістностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.
- Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.

- **Електронні ресурси**

1. Технологія ліків ОНМедУ (odmu.edu.ua) – сайт кафедри технології ліків ОНМедУ
2. Бібліотека ОНМедУ (odmu.edu.ua ) - Наукова бібліотека ОНМедУ
3. www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України
4. Одеський національний медичний університет (onmedu.edu.ua) – офіційний сайт ОНМедУ
5. Державний реєстр лікарських засобів України. − [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://www.drlz.com.ua/ − станом на 10.01.2017 р.

**Практичне заняття № 2**

**Тема**: «Виробництво м’яких лікарських форм згідно вимогам GMP (мазі, гелі, суспензії, емульсії, супозиторіїв, пластирі та ін.). Виробництво фітохімічних препаратів згідно вимогам GMP. Фасування та пакування готової продукції. Знайомство з роботою відділу контролю якості лікарських препаратів та центральною заводською лабораторією.» .

**Мета:** навчитися користуватися ДФУ, НТД і довідковою літературою для пошуку необхідної інформації для приготування м'яких лікарських форм; вивчити асортимент та властивості допоміжних речовин для виробництва мазей, гелів, суспензій, емульсій, лініментів, а також лікарських форм для ректального та вагінального застосовування; вивчити методи виробництва м'яких лікарських форм в промислових умовах; вміти розраховувати кількість лікарських речовин, яки входять до складу, підбирати основи для приготування МЛФ, вибирати оптимальну технологію їх виготовлення; раціонально підбирати обладнання, знати типи машин, їх будову та принцип роботи; здійснювати складання блок-схеми виробництва м'яких лікарських форм, основні технологічні операції при їх отриманні, підбір обладнання на кожній стадії та визначення показників якості.

**Основні поняття:** м'які лікарські форми, мазі, гелі, супозиторії, пластирі.

**Обладнання:** м'які лікарські форми, мазі, гелі, супозиторії, пластирі.

**Навчальний час:** 2 год.

**І. Організаційний момент.**

**ІІ. Контроль опорних знань**

**2.1. Вимоги до теоретичної готовності студентів до виконання практичних занять (вимоги до знань, перелік дидактичних одиниць)**

**Вимоги до теоретичних знань:**

Виробництво мазей, лініментів, паст

М’які лікарські засоби в основному призначені для нанесення на шкіру, рани, слизові оболонки. Вони характеризуються специфічними реологічними властивостями при установленій температурі зберігання: неньютонівським типом течії, відповідною структурною в’язкістю, псевдопластичними або пластичними властивостями. По зовнішньому вигляду вони повинні бути однорідними.

М'які лікарські засоби містять діючі та допоміжні речовини. Допоміжні речовини за їх функціональним призначенням можна класифікувати як:

- м’які основи-носії (вазелін, ланолін, поліетиленоксиди та ін.);
- речовини, які підвищують температуру плавлення і в’язкість (парафін, спермацет, гідрогснізовані рослинні олії, воски та ін.);
- гідрофобні розчинники (мінеральні масла і рослинні олії, ізо- пропілпальмітат, ізопропілміристат, бензилбензоат);
- вода і гідрофільні розчинники (етанол, ізопропанол, пропілен- гліколь, пропленкарбонат, диметилсульфоксид);
- емульгатори типу о/в (натрію лаурилсульфат, емульгуючий віск (емульгатор №1), солі вищих жирних кислот та ін.);
- емульгатори типу в/о (вищі жирні спирти, холестерин, спирти шерстного воску та ін.);
- драглеутворювачі (кислота альгінова та її солі, поліетилен низькомолекулярний, бентоніти, каолін, кремнію діоксид колоїдний, желатин тощо);
- антимікробні консерванти (бензалконію хлорид, кислоти бензойна і сорбінова та їх солі, спирт бензиловий, крезол, хлоркре- зол, етанол тощо);
- антиоксиданти (и-токоферол, кислота аскорбінова, бутилгідро- окситолуол, натрію метабісульфіт та ін.);
- солюбілізатори (бета-циклодскстрин. гідрофільні ПАР);
- речовини для створення або стабілізації певного значення pH (кислота лимонна, фосфорнокислі солі натрію тощо);
- барвники.

М’які лікарські засоби можна класифікувати як:
- мазі;
- креми;
- драглі;
- пасти;
- лініменти.

Мазі - м’які лікарські засоби для місцевого застосування, дисперсійне середовище яких при встановленій температурі зберігання має неньютонівський тип течії і високі значення реологічних параметрів.

Гідрофобні мазі

Гідрофобні мазі готуються на вуглеводневих основах (вазелін, масло вазелінове, парафін) і можуть містити інші ліпофільні допоміжні речовини (рослинні олії, жири тваринного походження, віск, синтетичні гліцериди та ін.).

Гідрофобні абсорбційні мазі

Гідрофобні абсорбційні мазі - це мазі, які при втиранні в шкіру можуть абсорбувати ексудат. Основи для них можуть бути розділені на дві групи:

- гідрофобні основи, які складаються з вуглеводнів і емульгаторів типу в/о (вазелін, ланолін, спирти шерстяного воску, до складу їх можна вводити значну кількість води або водних розчинів з утворенням емульсії типу в/о);
- гідрофобні основи, які є емульсіями в/о або о/в/о (вазелін і ланолін водний).

Гідрофільні мазі

Гідрофільні мазі, як правило, є гіперосмолярними і при застосуванні можуть абсорбувати значну кількість ексудату. Основи для них можна розділити на дві групи:
- водорозчинні основи, які містять гідрофільні неводні розчинники (поліетиленоксид-400, пропілен гліколь тощо);
- водозмивні основи, які, окрім водорозчинних полімерів і гідрофільних неводних розчинників, містять ліпофільні речовини (вищі жирні спирти, вазелін, масло вазелінове, ланолін, віск).

Креми

Креми — м'які лікарські засоби для місцевого застосування, які являють собою двочи багатофазні дисперсні системи, дисперсійне середовище яких при встановленій температурі зберігання має ненью- тонівський тип течії і низькі значення реологічних параметрів. Креми можуть бути гідрофільними і гідрофобними.

Пасти

Пасти — м'які лікарські засоби для місцевого застосування, які являють собою суспензії, що містять більше 20 % твердої дисперсної фази, рівномірно розподіленої в основі. Як основи для паст можуть бути використані основи для мазей, кремів, драглів.

Лініменти

Лініменти — м'які лікарські засоби для місцевого застосування, які плавляться при температурі тіла; застосовуються, як правило, шляхом втирання (linera) в шкіру.
Технологічний процес виробництва мазей включає наступні стадії:
- підготовка виробництва;
- підготовка лікарських і допоміжних речовин, основи;
- введення лікарських речовин в основу;
- гомогенізація:
- фасування і маркування готової продукції.

При підготовці лікарських і допоміжних речовин і введенні в основу активних компонентів необхідно враховувати тип дисперсної системи, тип мазевої основи і фізико-хімічні властивості лікарських і допоміжних речовин. Підготовка лікарських і допоміжних речовин, як правило, зводиться до подрібнення, просіювання, відважування і (або) розчинення лікарських речовин. Компоненти мазевої основи піддають плавленню, змішуванню або емульгуванню з подальшою фільтрацією для очищення від механічних домішок.

При перемішуванні значних кількостей гетерогенних мазей у реакторах не вдається досягти рівномірного диспергування лікарської речовини у мазевій основі. З цією метою мазь піддають гомогенізації, яку здійснюють в більшості випадків при підвищеній температурі, в межах 40-70 °С, залежно від типу мазевої основи. Для цієї мети використовують різні типи мазетерок, колоїдні млини, апарат роторно-пульсаційний га інше устаткування.

Нині широкого розповсюдження набули апарати роторно-пульсаційні (РПА). РПА бувають занурювального (вмонтованого) і проточного (прохідного) типів.

РПА занурювального типу виконують роботу мішалок, які поміщаються в реактор. До такого типу РПА відносяться гідродинамічні апарати роторного типу (ГАРТ), що серійно випускаються Таллінським заводом хімічного машинобудування, і занурювальні апарати у вигляді реактора-гомогенізатора (рис.). Даний тип РПА встановлюють для підвищення ефективності перемішування додатково до інших типів мішалок. Не дивлячись на конструктивну простоту, занурювальні РПА не забезпечують достатньо однорідної обробки всієї маси продукту. їх застосування виправдане при невеликих об’ємах середовищ з невисокою в’язкістю.

Найбільшого поширення набули РПА проточного типу (рис.), які складаються з ротора і статора, поміщених в корпус і виконаних у вигляді почергових коаксіальних циліндрів з прорізами (отворами) або у вигляді концентрично розташованих зубів. У внутрішній зоні мотора можуть бути встановлені лопаті або ножі, що забезпечують подрібнення крупних фракцій дисперсної фази і поліпшують умови перемішування і транспорту оброблюваного середовища, що надходить, як правило, по всьому патрубку і рухається від центру до периферії пристрою.

При виготовленні МЛФ, що містять антибіотики та інші речовини з частинками підвищеної міцності, рекомендується застосовувати апарати роликового типу, в яких додатковими диспергуючими тілами служать ролики, розташовані між ротором і статором. РПА проточного типу і роликові гомогенізатори випускаються НВО “Прогрес”

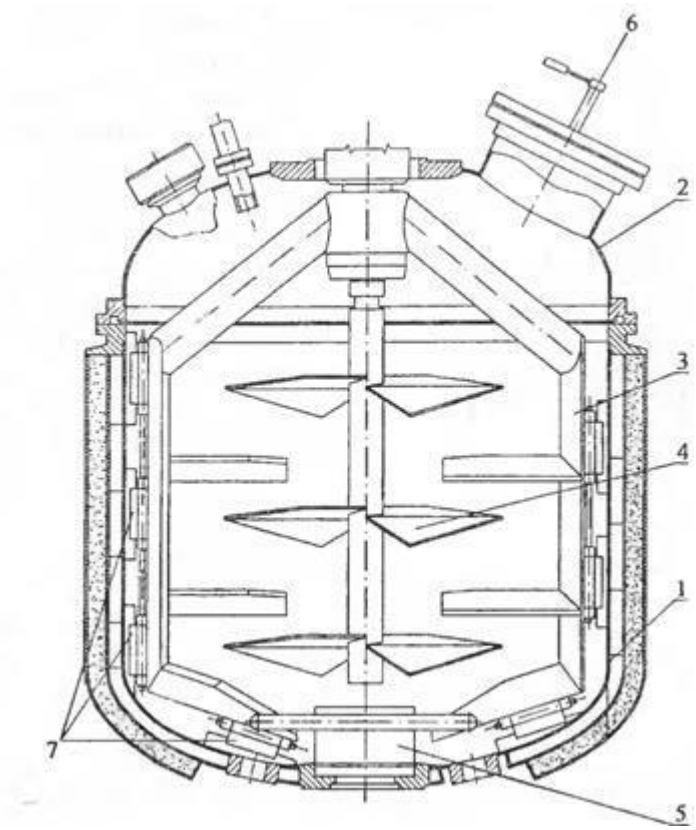


Рис. Реактор-гомогенізатор MACLiF PH-500B фірми “OLSA” (Італія):

1 - корпус;

2 - кришка;

3 - рамна мішалка;

4 - лопатева мішалка;

5 - турбінна мішалка Polytron;

6 -завантажувальний люк;

7 - тефлонові шкребки

; із зарубіжних виробники це устаткування виробляє фірма “Janke and Kunkel K. G.” (Німеччина).

М’які лікарські засоби контролюють за наступними показниками якості: опис, ідентифікація, однорідність, маса вмісту упаковки, мікробіологічна чистота, супутні домішки, кількісне визначення.

При необхідності для м’яких лікарських засобів додатково контролюють розмір частинок, pH, кислотне і перекисне числа, колоїдну термічну стабільність.

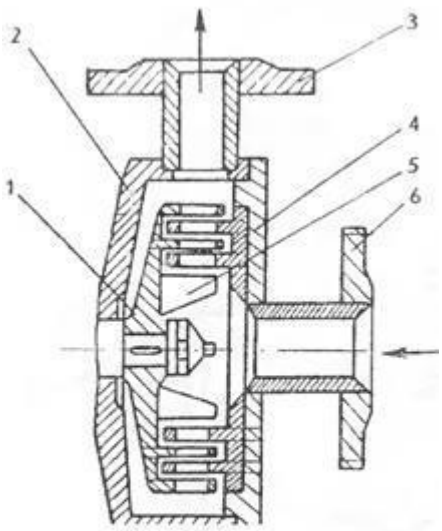


**Рис. 4.2.** Схема проточного роторно-пульсаційного апарата: 1 – ротор; 2 – корпус; 4 – статор; 5 – крильчатка 3, 6 – вхідний і вихідний патрубки

Упаковка для м'яких лікарських засобів повинна бути індиферентною по відношенню до препарату; щільно закупорюватися для запобігання контакту вмісту з навколишнім середовищем; при необхідності герметичною і світлонепроникною. Перевагу слід віддавати металевим тубам, що необоротно стискаються, з внутрішнім лаковим покриттям, захисною мембраною і латексним кільцем. Можуть використовуватися інші види первинної упаковки, що відповідають зазначеним вимогам.

Упаковки із стерильними м'якими лікарськими засобами повинні бути герметичними і мати пристосування для контролю першого відкриття, наприклад, захисну мембрану.

Упаковки для назальних, вушних, очних, ректальних і вагіналь- них м'яких лікарських засобів повинні бути забезпечені відповідними аплікаторами.

**2.2.** Питання (тестові завдання, задачі, клінічні ситуації) для перевірки базових знань за темою заняття:

Відповісти на питання:

1. Вимоги до мазей та мазевих основ.
2. Мазеві основи. Класифікація. Характеристика.
3. Асортимент допоміжних речовин при виробництві м'яких лікарських засобів
4. Введення лікарських речовин до мазевих основ.
5. Загальна характеристика супозиторіїв.
6. Класифікація супозиторних основ.
7. Особливости введення діючих речовин в супозиторні основи в залежності від фізико-хімічних властивостей.
8. Перспективи розвитку ректальних та вагінальних лікарських форм.

**III. Формування професійних вмінь, навичок**:

3.1. Зміст завдання практичної роботи:

1. Обладнання для механічного диспергування.
2. Обладнання для ультразвукового диспергування.
3. Устаткування для виробництва мазей.
4. Обладнання для виробництва супозиторіїв.

Навчальні завдання до виконання практичної роботи:

Завдання № 1

Провести розрахунки для складання робочої прописи і матеріального балансу у вигляді рівняння і таблиці для приготування 150 кг мазі календули на консистентної основі. При цьому врахувати, що витратний коефіцієнт на стадії приготування консистентної основи дорівнює 1,005; витратний коефіцієнт на стадії введення лікарської речовини в основу 1,003; на стадії гомогенізації - 1,007.

Склад: настоянка календули 10 частин.

консистентна основа 90 частин

Склад основи: вазелін 60 частин

вода очищена 30 частин

емульгатор Т-2 10 частин

| **Склад мазі** | | **Стадії процесу** | | |
|---|---|---|---|---|
| **Лікарська речовина** | **Кількість** | **1** | **2** | **3** |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

Завдання № 2

Скласти технологічну схему виробництва мазі календули на консистентної основі по стадіях із зазначенням устаткування, використовуваного на кожній стадії

Завдання № 3

Приготувати 150 г мазі сірчаної простої на емульсійної основі.

Мазь сірчана проста/ Unguentum sulfuratum simples

Склад:

Сірки очищеної порошок 50 г

емульсії консистентної

Вода / вазелін 100 г

Склад емульсії консистентної вода / вазелін

Вазелін 60 г

Емульгатор Т-2 10 г

Вода 30 г

Технологія приготування: У фарфоровий стакан на 0,5 л поміщають емульгатор Т-2, вазелін і сплавляють при 85 ° С на водяній бані. Додають дистильовану воду, нагріту до 90 ° С, і емульгують за допомогою пропеллерной мішалки протягом 15 хв до охолодження. У ступці сірку змішують з емульсією і гомогенізують. Фасують в скляні банки по 25, 30, 50 м.

**3.2. вимоги до результатів роботи, в т.ч. до оформлення;**

Згідно з ходом практичного заняття провести оформлення індивідуального завдання у своєму робочому зошиті.

**3.3. вимоги до результатів роботи, в тому числі до оформлення;**

Відповідно до рекомендацій (інструкцій) до завдань.

**1.4. матеріали контролю для заключного етапу заняття: задачі, завдання, тести тощо:**

1. Параметри, що характеризують структурно-механічні властивості м'яких лікарських засобів.
2. Які чинники обумовлюють стійкість суспензій н емульсій?
3. Яку роль грають допоміжні речовини у виробництві суспензій і емульсій?
4. З яких стадій складається процес отримання дисперсійних препаратів?
5. Фактори, що впливають на стабільність мазей.
6. У чому полягає гомогенізація мазей і в яких випадках вона є обов'язковою?
7. У чому переваги РПА перед іншими машинами у виробництві суспензійних мазей?
8. Наведіть приклади мазей промислового виробництва. Які особливості їх технології?
9. Які основні правила введення лікарських речовин в супозиторну основу?
10. Як здійснюється процес формування супозиторіїв? Які автомати використовують для цієї мети? Який принцип їх роботи?
11. Стандартизація м'яких лікарських форм.
12. Визначення однорідності суспензійних мазей за ДФУ.

Завдання для самоконтролю
1. Користуючись літературними джерелами, підібрати відповідність: назва - визначення.

| **Назва лікарської форми** | **Визначення по ДФУ** |
|---|---|
| Мазі | багатофазні лікарські засоби, що містять ліпофільні і водну фази |

| | |
|---|---|
| Креми | складаються з рідин, в яких досягнуто гелеутворення за допомогою придатних гелеобразоватілей |
| Лінменти | складаються з однофазної основи, в якій можуть бути диспергованні тверді або рідкі речовини |
| Пасти | м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування, які плавляться при температурі тіла |
| Гелі | м'які лікарські засоби для зовнішнього застосування, що містять значну кількість твердих речовин, рівномірно розподілених в основі |

2. Користуючись літературними джерелами, привести характеристику основ для супозиторіїв.

| ГІДРОФОБНІ | | | ГІДРОФІЛЬНІ |
|---|---|---|---|
| Природні жири | Гідрогенізовані жири і сплави на їх основі | Сплави продуктів етерифікації високомолекулярних спиртів з жирними та іншими кислотами | |
| | | | |

3. Користуючись літературними джерелами, підібрати відповідність пар: відхилення показника якості від норми - контрольні параметри, які були порушені - обладнання, на якому контролюється параметр.

| **Відхилення показника якості від норми** | **Контрольні параметри, які були порушені** | **Обладнання, на якому контролюється параметр** |
|---|---|---|
| А. Негерметичність контейнера | 1. Об'єм дозатора | а. Котел, який розплавляє |

| | | |
|---|---|---|
| В. Надмірні відхилення від кількісного вмісту діючих речовин | 2. Відстань між інструментами, які стикуються | в. Роторно - пульсаційний апарат (РПА) |
| С. Недостатня маса вмісту контейнерів | 3. Час гомогенізації | с. Укупориваючий пристрій |
| Д. Недостатня ступінь подрібнення твердих частинок | 4. Температура | д. Тубонаповнююча машина |
| Е. Завищені кислотні та перекисні числа | 5. Швидкість обертів планетарної мішалки | е. Реактор |

4. Користуючись літературними джерелами, вказати за якими показниками (основним і допоміжним) контролюють якість м'яких лікарських засобів за вимогами ДФУ.

| ***Основні*** | ***Додаткові*** |
|---|---|
| 1. | 1. |
| 2. | 2. |
| 3. | 3. |
| 4. | 4. |
| 5. | 5. |
| 6. | 6. |

Ситуаційні завдання.

1. На фармацевтичному підприємстві при отриманні мазі з високим ступенем в'язкості для гомогенізації працівник скористався переносний пропеллерной мішалкою. Досягне він достатньою гомогенізації? Чому?

2.На фармацевтичному підприємстві впровадили новий лікарський препарат - супозиторії, до складу яких входять біогенні стимулятори, які при високій температурі руйнуються. Супозиторії готували методом виливання, сушка проводилася при температурі 15°С протягом 2 годин. Оцінити дії технолога.

3. На фармацевтичному підприємстві виготовляли супозиторії з дигітоксином по 0,00015 г. Перед технологом - оператором стало питання, яким методом їх виробляти. Оцінити його дії.

Дайте відповідь на тестові питання:

**1. Цех з виробництва суспензій освоює випуск нових препаратів. Вкажіть оптимальний спосіб виробництва суспензій:**

A * Розмелювання в рідкому середовищі

B Крапельний метод

C Реперколяція

D Перколяції

E Мацерація

**2. Цех з виробництва суспензій та емульсій освоює випуск нових препаратів. Запропонуйте механізми для їх ультразвукового отримання:**

A Рідинної свисток, магнітострикційний випромінювач

B Дисмембратор, електроплазмолізатор імпульсний

C Дезинтегратор, рідинної свисток

D Роторно-пульсаційний апарат, дисмембратор

E Змішувач відцентрової дії з обертовим корпусом

**3. Цех з виробництва суспензій та емульсій освоює випуск нових препаратів. Запропонуйте механізм для їх отримання шляхом розмелювання в рідкому середовищі:**

A Роторно-пульсаційний апарат

B Електроплазмолізатор імпульсний

C Дезинтегратор

D Дисмембратор

E Якорная мешалка

**4. Мазевий цех підприємства при виробництві мазі на стадії фасування може використовувати наступну апаратуру:**

A * Шнекові і поршневі дозуючі машини

B Автомат Резепіна

C Машини роторні

D Машини ексцентрикові

E Дискові машини

**5. Мазевий цех підприємства освоює випуск нової мазі. Вкажіть технологічну операцію, яка забезпечує рівномірність розподілу лікарської речовини в основі:**

A * Гомогенізація

B Підготовка основи

C Стандартизація

D Фасовка

E Упаковка

**6. На фармацевтичному підприємстві виготовляють суспензії та емульсії. Вкажіть апаратуру, застосовувану для диспергування і перемішування в рідкому середовищі.**

A * Роторно-пульсаційний апарат, колоїдні млини

B Барабанні мішалки

C Вібраційні мішалки

D Якірні мішалки

E Рамні мішалки

**7. На фармацевтичному підприємстві планується випуск гетерогенних мазей. Вкажіть апаратуру, необхідну для гомогенізації мазей.**

A * Трьохвалкова мазетерка, роторно-пульсаційний апарат (РПА)

B Електропанель для плавлення основ

C Реактор-змішувач

D Змішувач з лопатевими мішалками

E Дезинтегратор

**8. На фармацевтичному підприємстві виготовляють супозиторії. Вкажіть, який метод найбільш оптимально використовувати для виготовлення супозиторіїв в промислових умовах:**

A * Лиття в форми

B Викочування

C  Пресування

D  Штамповка

E Ліофілізація

**9. На фармацевтичному підприємстві планується випуск суспензій. Вкажіть апаратуру, яку можна застосувати для одночасного диспергування і гомогенізації гетерогенних систем.**

A * Роторно-пульсаційний апарат

B Пропелерні мішалки

C Реактор-змішувач

D Змішувач з лопатевими мішалками

E Дезинтегратор

**10. До ліпофільним суппозіторних основам відносяться:**

A Сплави гідрогенізованих жирів

B Поліетиленоксидна основа

C желатин-гліцеринова основа

D Колагенова основа

E Мильно-гліцеринова основа

**11. На фармацевтичному підприємстві виготовляють мазі. Вкажіть, на якій основі виготовляють мазь сірчану просту.**

A * На емульсійної

B На вазелиновой

C На основі "для очних мазей"

D На ланолине

E На поліетіленгліколевой

**IV. Підведення підсумків**

**Список рекомендованої літератури:**

**Основна (базова):**


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

- Промислова технологія лікарських засобів: навч. посіб. для самостійної роботи студентів / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова та ін. – Х.: НФаУ, 2015. – 120 с.
- Промислова технологія лікарських засобів. Навчальний посібник для самостійної роботи студентів: опрацьоване та доповнене. / Сост. О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій та ін. – Х.: НФаУ, 2015. - 120 с.
- Навчальний посібник з підготовки до підсумкового модульного контролю та Державної атестації з Промислової технології лікарських засобів для студентів денного та заочного відділення спеціальності «Фармація» / Під ред. О.А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2016. – 80 с.
- Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного інтегрованого іспиту «Крок 2. Фармація» / О.А. Рубан, В.Д. Рибачук, Л.М. Хохлова, Д.С. Пуляєв – Х.: НФаУ, 2016. – 63 с.
- Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. 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.
- Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х.: Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильных лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.5 : 2015 // За ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 109 с. (Затверджено наказом МОЗ Украіри № 398 от 01.07.2015 р.).
- Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення стерильных і асептичних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42 – 4.6 : 2015 // За ред. проф. О.І. Тихонова і проф. Т.Г. Ярних. – Київ, 2015. – 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України № 398 от 01.07.2015 р.).

**Допоміжна**:

- Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
- Екстемпоральні прописи для терапії дерматологічних захворювань: навч. посіб. для студентів медичних та фармацевтичних вузів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, Т.М. Ковальова та ін. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – 91 с.

• Технологія виготовлення екстемпоральних лікарських апіпрепаратів і їх застосування в фармації, медицині та косметології: методичні рекомендації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, С.О. Тихонова, О.Г. Башура, О.С. Шпичак, Л.О. Бондаренко, П.С. Сирота, Б.Т. Кудрик, Р.І. Скрипник-Тихонов, Н.С. Богдан, С.Г. Бобро, Л.В. Каношевич, О.Є. Богуцька; за ред. О.І. Тихонова. – Х. : НФаУ, 2016. – 75 с.
• Технологія виготовлення порошків: навч. посібник / Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк, А.О. Дроздова, І.О. Власенко, З.В. Маленька, В.П. Попович, В.В. Гладишев, С.М. Мусоєв, Т.Ф. Оліфірова, Л.І. Вишневська, О.М. Глущенко, О.О. Хомич; за ред. Л.Л. Давтян, Р.С. Коритнюк. – К.: «Освіта України», 2016. – 141 с.
• Ярних Т.Г. Екстемпоральна рецептура (технологія, аналіз, застосування): метод. рек. / Т.Г. Ярних, О.І. Тихонов, І.С. Грищенко та ін. – Х., 2015. –379 с
• Zujkina S.S. The pharmacotechnological studies of the phytopecies composition for the complex therapy of mastopathy / S.S. Zujkina, L.I. Vishnevska // Вісник фармації. – 2017. № 2 (90). С. 43-47.
• Богуцька О.Є. Основні напрямки вирішення проблеми фармацевтичних несумістностей / О.Є. Богуцька // Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології : збірник наукових праць. – випуск 2. – Харків.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 29–31.
• Половко Н.П. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів / Н.П. Половко, Л.І. Вишневська, О.С. Шпичак // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.

- **Електронні ресурси**

1. Технологія ліків ОНМедУ (odmu.edu.ua) – сайт кафедри технології ліків ОНМедУ

2. Бібліотека ОНМедУ (odmu.edu.ua ) - Наукова бібліотека ОНМедУ

3. www.moz.gov.ua – офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України

4. Одеський національний медичний університет (onmedu.edu.ua) – офіційний сайт ОНМедУ

5. Державний реєстр лікарських засобів України. − [Електроний ресурс]. – Режим доступу: http://www.drlz.com.ua/ − станом на 10.01.2017 р