

*Зурман*

**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

«1» 09 2023 р.

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ  
ДО САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ  
З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

Факультет, курс Фармацевтичний, курс IV


Навчальна дисципліна Біофармація

*(назва навчальної дисципліни)*

**Затверджено:**

Засіданням кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків  
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "28" серпня 2023 р.

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

**Розробники:**

доц. Фізор Н.С., ас. Шишкін І.О.

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

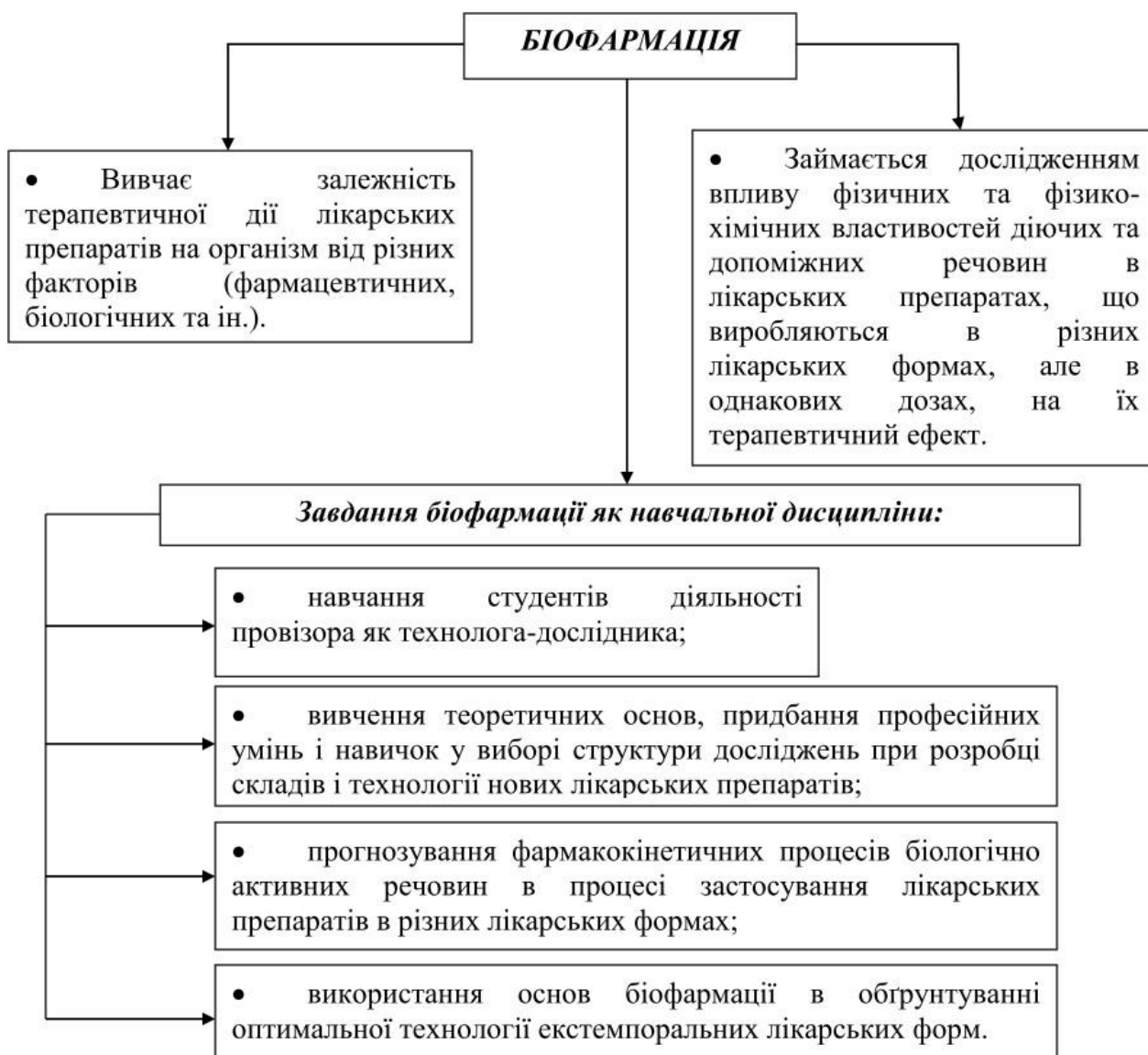
**Тема №1 Предмет і завдання біофармації. Біофармацевтичні чинники та їх роль при опрацюванні складу і технології лікарських засобів» – 6 год.**

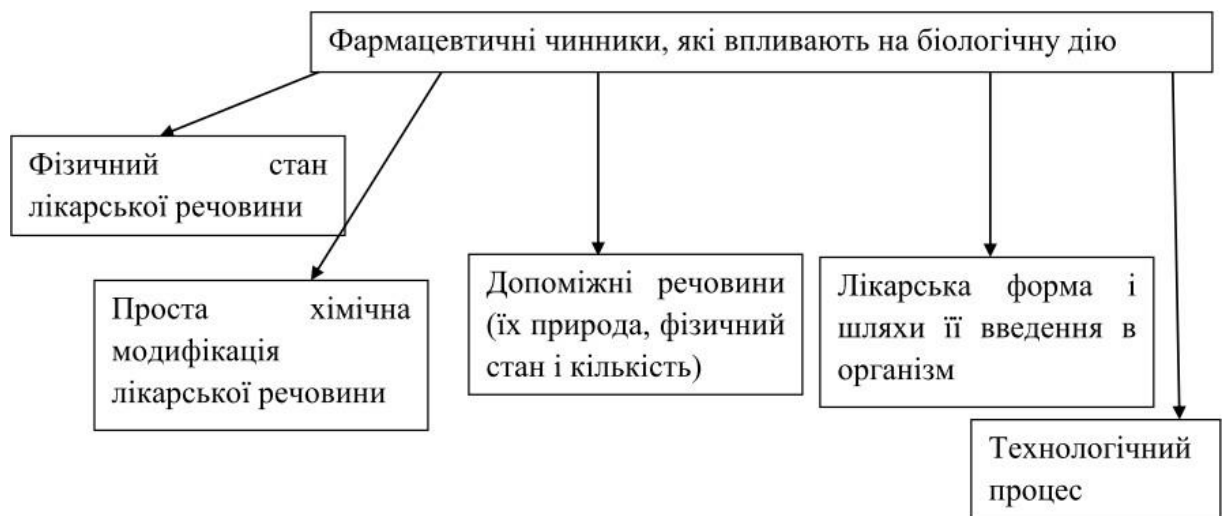
**Мета:** Обґрунтування мети і завдань біофармації, історії її виникнення, основні терміни і поняття, поняття терапевтичної нееквівалентності лікарських засобів, мета і завдання біофармації як нового наукового напрямку, а також подане визначення біофармацевтичних чинників і розкрито їх роль при створенні нових лікарських засобів.

**Основні поняття:** дженерики, поліморфізм лікарських речовин.

**План**

**I. Теоретичні питання до заняття:**





1. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. – с 4-23.

### Питання для самоконтролю

1. Біофармація як наукова дисципліна і її значення при розробці складу і технології лікарських форм.
2. Історія розвитку біофармації.
3. Основні поняття і терміни біофармації.
4. Основні завдання біофармації на сучасному етапі та їх роль для практичної охорони здоров'я.
5. Поняття про фармацевтичні фактори, що впливають на терапевтичну ефективність лікарських засобів, їх класифікація.
6. Фізичний стан лікарських і допоміжних речовин в лікарських формах і його вплив на швидкість вивільнення і всмоктування препаратів.
7. Вплив агрегатного стану лікарських засобів на фармакологічну дію.
8. Вплив ступеня дисперсності лікарських речовин на терапевтичну дію лікарських препаратів.
9. Вплив кристалічної структури і поліморфізму лікарських речовин на фармакологічну активність лікарських препаратів.
10. Вплив природи розчинника, розчинності, ступеня в'язкості і рН середовища на всмоктування лікарських засобів.
11. Ступінь чистоти лікарського препарату і її вплив на фармакотерапію.
12. Залежність терапевтичної активності лікарських засобів від виду і якості упаковки.

## Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

| № з.п. | Основні завдання   | Вказівки      | Відповіді  |
|--------|--|---------------|--|
| 1.     | Дайте визначення науці біофармації, що вона вивчає, з якою метою?                                  | Див.відповідь | Біофармація – теоретична основа технології ліків, предметом дослідження якої є вивчення впливу фізичних і фізико-хімічних властивостей діючих і допоміжних речовин у лікарських засобах, які виготовляються в різноманітних лікарських формах, але в однакових дозах і по різному впливають на терапевтичну активність. Біофармація – наука, яка вивчає залежність терапевтичної дії лікарських засобів від різноманітних змінних чинників (екзогенних та ендогенних). |
| 2.     | Вкажіть біофармацевтичні чинники та їх роль при опрацюванні складу і технології лікарських засобів | Див.підручник | 1. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. – с 4-23.<br>2. Гладышев В.В., Давтян Л.Л., Дроздов А.Л., Бирюк И.А., Кечин И.Л. Биофармация. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. 2-е изд. Под редакцией В.В. Гладышева. Днепро: ЧМП «Экономика». 2018.- с.4-13  |

## II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

Випишіть рецепти латинською мовою згідно діючих наказів МОЗ України.

Обґрунтуйте технологію та наведіть відповідні розрахунки. Напишіть паспорт письмового контролю.

Візьми: Анестезину 2,0

Кислоти борної 1,5

Дьогтю 5,0

Олії рицинової 2,5

Спирт етиловий 96 % до 50 мл

Змішай. Дай. Познач. Наносити на шкіру рук.

### **III. Тестові завдання для самоконтролю**

[http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/](http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs%20technology/) Тести Крок-2 з нижченазваних тем:

-Технологія приготування порошків. Дозування за масою. Оцінка якості порошків (АТЛ)

### **IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття**

Підготувати презентацію (реферат): Біофармацевтичні чинники та їх роль при опрацюванні складу і технології лікарських засобів.

#### **Список рекомендованої літератури**

##### **Основна література:**

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
4. 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.
5. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

##### **Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с

2. Половко Н.П., Вишнеvsька Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. 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.

**Тема: №2 «Біофармацевтичні і фізико-хімічні аспекти суспензій і емульсій. Вивільнення і біодоступність лікарських речовин із даних лікарських форм.» – 6 год.**

**Мета:** Поглибити знання в розгляді методики дослідження фармацевтичної доступності лікарських речовин із суспензій і емульсій.

**Основні поняття:** Гетерогенна система, суспензія, емульсія.

**План**

**I. Теоретичні питання до заняття:**

Рідкі гетерогенні дисперсні системи. Абсорбція лікарських речовин, які застосовуються у формі емульсій і суспензій, протікає в основному у верхній частині тонкої кишки, оскільки для абсорбції зі шлунка вони не володіють достатньою розчинністю в воді. Рідкий стан цих препаратів сприяє їх швидкому проникненню на місце абсорбції, впливає на підвищення секреції шлунково-кишкового тракту і збуджує перистальтику. Швидкого переходу з шлунка в кишечник перешкоджають високий вміст ліпідів в емульсіях і підвищена в'язкість емульсійних, а також суспензійних систем. Допоміжні речовини, що містяться в цих лікарських формах, вступають у взаємодію з кишковою мембраною і, як правило, покращують її проникність.

Фізико-хімічні властивості, важливі для вивільнення і транспортування лікарської речовини з емульсій і суспензій, виражаються наступними рівняннями.

Для дифузії розчинної лікарської речовини з провідника дійсно:

$$Q = 2 \cdot C_0 \sqrt{\frac{Dt}{\pi}}$$

Дифузія суспендованої лікарської речовини з провідника протікає по залежності:

$$Q = \sqrt{(2 \cdot C_0 - C_s) \cdot C_s \cdot D \cdot t}$$

Дифузія емульсованої лікарської речовини з провідника може бути встановлена рівнянням:

$$D \rightarrow D_e = \frac{D_1}{V_1 + P \cdot V_2} \left( 1 + 3V_2 \frac{P \cdot D_2 - D_1}{P \cdot D_2 - 2D_1} \right)$$

Константа дифузії по Стокс-Ейнштейну має вигляд:

$$D = \frac{R \cdot T}{N_A \cdot 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r}, \text{ де}$$

$Q$  - вивільнена речовина;

$C_s$  -розчинність; ;

$P$  -коефіцієнт розподілу;

$N_A$  -число Авогадро; ;

$D, D_1, D_2$  -коефіцієнти дифузії;



$\eta$  — в'язкість;  
 $r$  — радіус молекули;  
 $C_0$  — початкова концентрація;  
 $t$  — час;  
 $R$  — газова постійна;  
 $V_1, V_2$  фазовий об'єм 1, 2;  
 $T$  — абсолютна температура;  
 $D_e$  — ефективний коефіцієнт дифузії.

З наведених рівнянь видно, що на абсорбцію лікарських речовин з пероральних емульсій і суспензій впливають величина поверхні, в'язкість, поверхневий натяг, поверхнево-активні речовини, яка розчиняє здатність компонентів дисперсійного середовища і утворення комплексів.

*В'язкість.* У емульсіях в'язкість масляного середовища підвищується:

- при використанні більш вузького масла;
- при розчиненні в ній вищих жирних спиртів і кислот, емульгатора Т-2, моногліцеридів;
- при збільшенні молекулярної маси олійної середовища.

В'язкість водного середовища підвищується при включенні до складу емульсій масло / вода (м / в) гелеутворюючих допоміжних речовин: похідних целюлози і альгінової кислоти, різних полісахаридів.

Висока в'язкість дисперсійного середовища вважається фактором, який сповільнює дифузію лікарської речовини в мембрані, що проявляється в уповільненні абсорбції. Максимальна концентрація лікарського речовини в крові в цьому випадку досягає початкової величини порівняно пізніше, причому може наступити і неповна абсорбція. Явне зниження БД з ростом в'язкості було доведено на прикладі натрію саліцилату, нітрофурантоїну, кислоти саліцилової і ін. На противагу цим препаратам тіамін і рибофлавін з системи з більшою в'язкістю абсорбуються так само добре, як із нев'язких розчинів, очевидно, тому, що в механізмі їх абсорбції активний елемент переважає над дифузійним.

Специфікувати же вплив в'язкості на БД нелегко, оскільки в'язкість впливає і на перистальтику шлунково-кишкового тракту, і, крім того, речовини, за допомогою яких досягається велика в'язкість, часто змінюють рН, діелектричні характеристики і осмотичний тиск рідкого середовища, утворюючи з багатьма речовинами (особливо полісахаридами) комплекси та опади.

Поверхнево активні речовини. Вплив поверхнево-активних речовин (ПАР) на абсорбцію проявляється в тому, що вони змінюють проникність мембрани, покращують змочування поверхні, внаслідок чого впливають на розчинність, а також швидкість розчинення.

Найкраще змочування досягається невеликою кількістю ПАР, якого достатньо для прискорення розчинення багатьох гідрофобних речовин. При асоціації з поверхнево-активною молекулою ефективно речовина наближається до місця абсорбції, в результаті чого цей фактор зростає. Даний механізм підтверджується додаванням сорбімакрогеля Оле- ата до холестеролу, фенацетину, спіронолактон та

ін.

ПАР впливають на мембрану розчиненням і виділенням фосфоліпідів (лизолецитин), що змінює структуру мембрани, яка стає надзвичайно проникною.

Вплив ПАР на абсорбцію проявляється не тільки в підвищенні змочування поверхні і зміні властивостей абсорбції мембран, а й у здатності солубілізувати гідрофобні речовини. В результаті переходу менш розчинної речовини в розчин підвищується, з одного боку, його БД, а з іншого - речовина фіксується в мицеллах, що ускладнює його дифузю до місця абсорбції. Це явище виникає тоді, коли концентрація ПАР перевищує критичну концентрацію міцелоутворення (ККМ). При цьому міцели утворюють другу, що накопичується на солубілізованих речовині колоїдну фазу. Абсорбція уповільнюється, оскільки міцели утворюють якийсь вид скупчення ефективного речовини, з якого при стаціонарних умовах воно вивільняється кінетикою псевдонулевого порядку. Це дійсно, наприклад, для кислотисалицілової, але не для етанолу, який в мицеллах не затримується.

Розчинююча здатність компонентів дисперсійної середи. Для поліпшення ступеня дисперсності в рідкі гетерогенні системи в більшості випадків з технологічних міркувань додають етанол, сорбітол, гли-стирол, пропіленгліколь, димексид і т. П. Ці речовини прискорюють і збільшують абсорбцію, по-перше, за рахунок розчинення частини суспендованої речовини, а по-друге, завдяки своїй великій липофільності полегшують перехід лікарських речовин через мембрану.

Величина поверхні. У суспензіях величина поверхні залежить від величини диспергованих частинок. Правильно складена, з точки зору швидкості абсорбції лікарських речовин, суспензія знаходиться між розчином і таблеткою, оскільки речовина в ній ще не розчинене, але фаза вивільнення (розпадання) і змочування відсутня.

Величина поверхні частинок суспендованої лікарської речовини часто є вирішальним фактором для розчинення і абсорбції. Шляхом подрібнення частинок розчинність лікарської речовини збільшується незначно, а швидкість розчинення зростає суттєво. Прискорення розчинення сприяє швидшій абсорбції, хоча вона протікає за законами дифузії.

Зменшення величини частинок має свої межі не тільки з точки зору технологічної, але і з точки зору БД. Так, наприклад, при прийомі тріметопрімсульфаметок-сазола з величиною частинок 12 і 6 нм ще визначалася різниця, в той час як при величині 5 і 3 нм вона була відсутня. Причиною цього була слабка змащуваність дуже маленьких частинок лікарської речовини.

Для забезпечення високої БД не величина частинок є-ється вирішальною, а їх ефективна поверхня, яка за-висить від взаємодії між розміром частинок і поверхністю натягом дисперсійного середовища. Дане явище також пояснює, чому абсорбція з ліків, що містять більшу кількість слизових речовин, протікає повільніше, ніж з таблетки.

Емульсії характеризуються великою поверхнею диспергує фази. Однак ця перевага в значній мірі паралізується дуже повільній транспортуванням лікарської речовини (дифузія) до мембрани.

Перевага емульсій полягає в тому, що лікарська речовина у внутрішній фазі не схильне до впливу шлункового соку. Крім цього, масляниста лікарська речовина, асоційоване з молекулами жиру з їжі, може потрапити через лімфу в системну циркуляцію. Так, наприклад, пояснюється абсорбція вітаміну А з жирових систем. З систем вода / масло (в / м) була досягнута абсолютна абсорбція інсуліну і високомолекулярних сполук (ВМС).

**Суспензії.** Якщо в технології розчинів головне питання - це розчинність лікарської речовини, то в технології виробництва суспензій - термодинамічна стійкість. Розробка теоретичних і практичних питань стабілізації фармацевтичних суспензій пов'язана перш за все з вивченням адсорбційних процесів різними методами, які дозволяють отримати цілий ряд параметрів, що характеризують не тільки величину поверхні лікарської речовини, а й ступінь його фільності, питому поверхню, наявність і величину пір і ін.

Особливу важливість ці питання набувають при приготуванні суспензій з гідрофобними лікарськими речовинами, для яких доцільна можливо велика гідрофілізація поверхні. Вона здійснюється за допомогою ПАР, які різко знижують абсолютну величину змочування.

1. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. – с 69-72.

### **Питання для самоконтролю**

1. Стабілізація емульсій.
2. Фармацевтичні чинники, їх значення в технології ліків.
3. . Вплив фізико-хімічного стану лікарської речовини на її фармацевтичну і біологічну доступність.
4. Основні завдання біофармації на сучасному етапі та їх роль для практичної охорони здоров'я.
5. Фармацевтичні фактори, що впливають на терапевтичну ефективність лікарських засобів.
6. Фізичний стан лікарських і допоміжних речовин в лікарських формах і їх вплив
7. на швидкість вивільнення і всмоктування препаратів.
8. Використання різного ступеня дисперсності лікарських речовин з метою створення лікарських препаратів з різною біологічною доступністю.
9. Поняття про поліморфізм.
10. Вплив кристалічної структури і поліморфізму лікарських речовин на терапевтичну активність лікарських препаратів.
11. Вплив природи розчинника, розчинності, ступеня в'язкості і рН середовища на всмоктування лікарських коштів.
12. Ступінь чистоти лікарського препарату і її вплив на фармакотерапію.
13. Залежність терапевтичної активності лікарських засобів від виду і якості упаковки.

### **Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу**

1. Скласти словник основних понять з теми

2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

| №<br>З | Основні завдання  | Вказівки       | Відповіді   |
|--------|---|----------------|---|
| 1.     | Від чого залежить вивільнення і резорбція лікарської речовини із суспензії. | Дати пояснення | Вивільнення і резорбція лікарських речовин з суспензій визначається в значній мірі концентрацією ПАР. Причому принцип: чим більше, тим краще – далеко не завжди себе виправдовує. Наприклад, доведено, що краще вивільнення і резорбція норсульфазола спостерігаються з суспензії з 0,001% сахарози монолаурат, ніж з суспензії з більш високою концентрацією цього ПАР. Тому становлять інтерес дослідження зі створення методик підбору кількості ПАР, зокрема, з використанням показника величини поверхневого натягу, вимірювання коефіцієнта поглинання ультразвуку та ін. |
| 2.     | Стабільність емульсій, що на неї впливає.                                   | Дати пояснення | Стабільність емульсій залежить від природи емульгатора, дисперсійного середовища і масляної фази, співвідношення між маслом, водою і емульгатором, способу приготування емульсії, способу введення емульгатора (ПАР, ВМС і ін.). Залежно від поставлених завдань емульсії повинні або сприяти швидкому і повному вивільненню лікарських речовин, або забезпечувати пролонгацію їх дії.  |

## II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

### Завдання №1

Встановити вплив ступеня дисперсності стрептоцида на процес його вивільнення з мазей методом «агарових пластинок».

### **III. Тестові завдання для самоконтролю**

[http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/ Тести Крок-2](http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs%20technology/) з нижченазваних тем:  
Технологія приготування водних та неводних розчинів. Оцінка якості розчинів

### **IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття**

Підготувати презентацію (реферат): Особливості рідких лікарських форм

#### **Список рекомендованої літератури**

##### **Основна література:**

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
4. 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.
5. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С. Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

##### **Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. 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.

**Тема: № 3 «Чинники, які впливають на фармацевтичну і біологічну доступність лікарських речовин із капсул. Нові тверді лікарські форми» – 6 год.**

**Мета:** Поглибити знання в розгляді чинників, які впливають на фармацевтичну і біологічну доступність лікарських речовин із капсул. Нові тверді лікарські форми.

**Основні поняття:** Біологічна доступність, капсули.

**План**

**I. Теоретичні питання до заняття:**

Біологічна доступність - ступінь, в якій лікарська речовина всмоктується з місця введення в системний кровоток і швидкість, з якою цей процес відбувається.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ ООН мірою біологічної доступності є ставлення (у відсотках) кількості всмоктування лікарської речовини, призначеної в досліджуваній лікарській формі (А), до кількості всмоктування тої ж лікарської речовини, призначеній в тій же дозі, але у вигляді стандартної лікарської форми (В), тобто  $БД = (А : В) * 100$

Абсолютна

Біологічна доступність

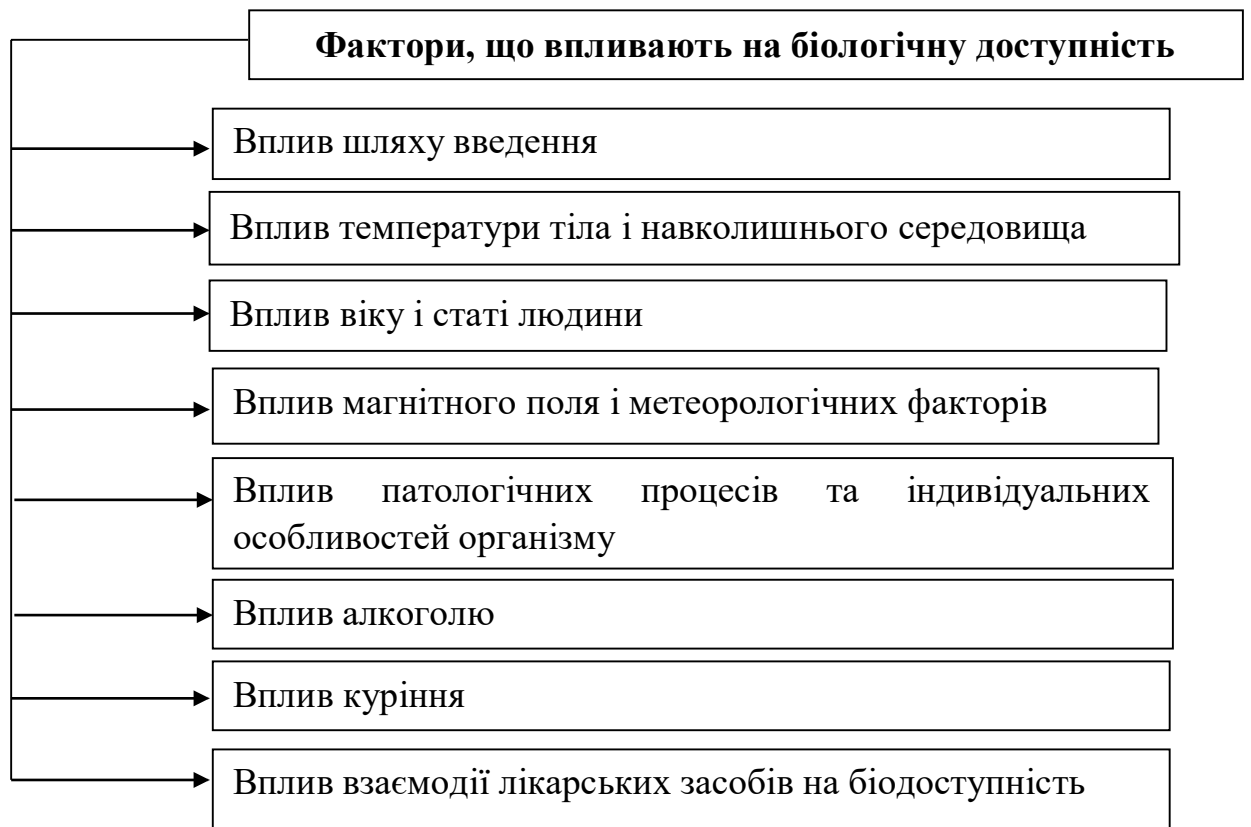
Відносна

Загальна біодоступність

Можна розрахувати, якщо у якості лікарської форми використовується розчин для внутрішнього введення, які забезпечують 100%-ву біодоступність.

Характеризує відносну ступінь всмоктування лікарської речовини з досліджуемого лікарського препарату та препарату

Частина прийнятої внутрішньо дози препарату, яка досягла системного кровотоку в незміненому вигляді і у вигляді метаболітів, що утворилися в процесі всмоктування в результаті пресистемного метаболізму («ефекту



1. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. – с29-50, 73-77.

### Питання для самоконтролю

1. Методи отримання таблеток. Вплив фармацевтичних факторів на терапевтичну ефективність таблеток.
2. Желатинові капсули, отримання і методи заповнення. Вплив фармацевтичних факторів на їх терапевтичну активність.
3. Класифікація твердих терапевтичних систем.
4. Поняття про розчинність лікарських препаратів. Фармакопейний тест визначення розчинності.
5. Вплив виду лікарської форми на швидкість всмоктування лікарської речовини, його концентрацію в біологічних рідинах і стабільність препаратів.
6. Поняття про фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів.
7. Види біологічної доступності лікарських препаратів. Визначення абсолютної і відносної біологічної доступності лікарських препаратів.
8. Розрахунок площі під фармакокінетичною кривою. Константи всмоктування та елімінації.
9. Відмінні риси в реактивності різних видів тварин на введення біологічно активних речовин.
10. Кореляція методів «in vitro» і «in vivo» при визначенні вивільнення і біодоступності лікарських речовин.

### Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

| № з.п. | Основні завдання                              | Вказівки                          | Відповіді  |
|--------|---|-----------------------------------|--|
| 1.     | Поняття капсули                               | Розкрити питання<br>Див.підручник | Біофармація: Учеб. для студ. фармац. вузів і фак. / А.І.Тихонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець, О.С.Данькевіч, Е.Е.Богущкая; Под ред. А.І. Тихонова. - Х .: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003.- - 169 с   |
| 2.     | Нові тверді лікарські форми пролонгованої дії | Розкрити питання<br>Див.відповідь | <p>Тверді лікарські форми пролонгованої дії різноманітні, створюються на основі різних технологічних принципів, а також із застосуванням широкої гами нових допоміжних речовин.</p> <p>До твердих лікарських форм пролонгованої дії слід віднести такі: багатошарові таблетки й драже, таблетки з нерозчинним скелетом; таблетки з іонітами; “просвердлені” таблетки й драже; таблетки, побудовані на принципі гідродинамічного балансу й “осмотичного</p> |
|        |   |                                   | <p>насоса”; таблетки пролонгованої дії з покриттям; таблетки, гранули й драже, дія яких обумовлюється матрицею або наповнювачем; імплантовані таблетки з регульованим вивільненням лікарської речовини та інші.</p>  |

## II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

### Завдання № 3

Встановити вплив природи мазевої основи на швидкість всмоктування лікарських речовин з мазей в кров тварин методом «in vivo».

## III. Тестові завдання для самоконтролю

[http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/](http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs%20technology/) Тести Крок-2 з нижченазваних тем:



-Технологія приготування суспензій, емульсій, настоїв та відварів.  
Оцінка якості (АТЛ).

-Промислове виготовлення капсул. Оцінка якості (ПТЛЗ).

#### **IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття**

Методи дослідження біодоступності ліків.

#### **Список рекомендованої літератури**

##### **Основна література:**

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
4. 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.
5. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С. Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

##### **Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишнеvsька Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. 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.

## **Тема №4 «Біофармацевтичні аспекти офтальмологічних лікарських форм, терапевтичних систем типу “Ocuser”». Чинники, які впливають на якість і біодоступність офтальмологічних лікарських форм.» – 6 год.**

**Мета:** Поглибити знання в розгляді біофармацевтичних аспектів офтальмологічних лікарських форм, терапевтичних систем типу “Ocuser”. Чинники, які впливають на якість і біодоступність офтальмологічних лікарських форм.

**Основні поняття:** системи типу “Ocuser”

### **План**

#### **I. Теоретичні питання до заняття:**

##### **Очні терапевтичні системи**

Відомо, що об'єм слізної рідини в нормальних умовах складає  $0,0007\text{см}^3$ . У той момент, коли цей об'єм перевищує  $0,03\text{см}^3$ , слюза з ока витікає. При введенні в око крапель з ЛР видно, що об'єм 1 краплі дорівнює  $0,05\text{см}^3$ . Це означає, що 80 % ЛР виводиться відразу ж, тобто втрачається, а те, що залишилось, виділяється наступні 7—10 хв. Таким чином, к. к. д. очних крапель низький. Цю ваду усувають очні терапевтичні системи (ОТС), які поміщають під повіку.

ОТС — найсучасніше технологічне досягнення в створенні ліків подовженої дії, що застосовуються при лікуванні різних захворювань очей.

Дані наукових джерел свідчать, що для виготовлення очних плівок (ОЧП) як біорозчинні полімери використовуються такі плівкоутворювальні речовини:

- природні речовини тваринного та рослинного походження (желатин, колаген, хітин, пектин, трагакант, агар-агар, камеді та ін.);
- крохмалевмісні похідні (ацетилкрохмаль, оксіетилкрохмаль, оксипропілкрохмаль);
- похідні целюлози (МЦ, NaKM4, оксіетил- і оксипропілметилцелюлоза);
- похідні акрилової кислоти, полівінілові похідні, полімери оксіетилену та його похідні.

Вивільнення ЛР відбувається відповідно до кінетики рівняння нульового порядку і діє за принципом дифузії.

Великі зусилля прикладаються для створення систем з контрольованим вивільненням ЛР для застосування в офтальмології. Прикладом такої системи є ТТС «Ocuser» фірми «Alza» (США), що містить пілокарпін (рис. 26.3) і має такі переваги:

- точність дозування, що міняється в часі  $\pm 20\%$ ;
- виключення спроможності потрапляння в очі ДР, які зазвичай входять до складу очних крапель;
- стабільність рН слізної рідини;
- забезпечення тривалої дії в часі;
- зниження числа введено до одного разу на тиждень, замість проваджених раніше чотириразових інсталяцій;

— зниження витрати речовин. Вивільнення ЛР в цій системі проходить

через мембрану, яка регулює швидкість процесу в залежності від своєї поверхньої товщини. Носій пілокарпіну — овальна пластинка з кислоти альгінової, а мембраною служить кополі-мер етилену і вінілацетату. Енергію для процесу вивільнення ЛР дає різниця між тиском у резервуарі і в слізній рідині.

Але ця система значно дорожча від традиційних ліків (мазей, крапель), і при її введенні спостерігається деякий дискомфорт.

Швидкість вивільнення пілокарпіну складає  $P_{20} = 20 \text{мкг/год}$ ,  $P_{40} = 40 \text{мкг/год}$ . Сталий рівень вивільнення спостерігається 7 днів. Дію ОТС можна порівняти з 2%-вим розчином пілокарпіну в око, який уводиться 4 рази на день, що складає 28 мг, а при лікуванні ОТС-3 — 66 мг.

Мембранні ТС знайшли застосування і в стоматологічній практиці у вигляді так званих стоматологічних дисків. У таких системах оболонкою служить кополімер оксіетилметакрилату і метилметакрилату в співвідношенні 30 : 70 або 50 : 50. Система вивільняє натрію фторид по 0,021 мг на день протягом 30—180 днів.

### **Питання для самоконтролю**

1. Допоміжні речовини у виробництві офтальмологічних лікарських препаратів в Україні (основи, розчинники тощо).
2. Методи отримання таблеток. Вплив фармацевтичних факторів на терапевтичну ефективність таблеток.
3. Желатинові капсули, отримання і методи заповнення. Вплив фармацевтичних факторів на їх терапевтичну активність.
4. Поняття про розчинність лікарських препаратів. Фармакопійний тест визначення розчинності.
5. Вплив виду лікарської форми на швидкість всмоктування лікарської речовини, його концентрацію в біологічних рідинах і стабільність препаратів.
6. Поняття про фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів.
7. Види біологічної доступності лікарських препаратів. Визначення абсолютної і відносної біологічної доступності лікарських препаратів.
8. Розрахунок площі під фармакокінетичною кривою. Константи всмоктування та елімінації.
9. Відмінні риси в реактивності різних видів тварин на введення біологічно активних речовин.
10. Кореляція методів «in vitro» і «in vivo» при визначенні вивільнення і біодоступності лікарських речовин.

### **Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу**

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

| № з.п. | Основні завдання   | Вказівки                | Відповіді   |
|--------|--|-------------------------|---|
| 1.     | Дії необхідні для сповільнення всмоктування лікарських речовин з офтальмологічних лікарських форм. | Дати визначення терміну | <p>слізні каналці. Цей же ефект може бути досягнутий і іншим прийомом - введенням мікрокристалічних суспензій, що відрізняються зниженою швидкістю абсорбції. Застосування з цією метою масляних розчинів, незважаючи на їх ніжну дію на кон'юнктиву і високу стійкість по відношенню до мікрофлори, не набуло широкого поширення внаслідок того, що тонкий шар масла, покриваючи рогівку, істотно погіршує зір.</p>  |
| 2.     | Ізотонічність офтальмологічних розчинів.   | Дати визначення терміну | <p><b>Ізотонічність офтальмологічних розчинів</b> - необхідна умова їх приготування, оскільки розчини не ідентичні слізній рідині за складом, значенням рН та іншими показниками. Відомо, що гіпертонічні й гіпотонічні розчини погано переносяться хворими. Це пояснюється тим, що при інстиляції гіпертонічного розчину (більше 7,4 атм) із за різниці осмотичного тиску рідина виходить із клітин, які контактують з розчином, що призводить до їх зморщування. Введення розчинів з низьким осмотичним тиском викликає набряк клітин і як наслідок - розрив клітинної оболонки. В обох випадках ці явища супроводжуються болем.</p> <p>Для ізотонування офтальмологічних розчинів відповідно до рекомендацій ДФ України використовують натрію хлорид, натрію нітрат, натрію сульфід, кислоту борну, глюкозу, сорбіт та інші допоміжні речовини, які повинні бути сумісні з лікарськими речовинами, що входять до складу розчину. Кількість</p> |

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  |  |  | ізотонуючого агента повинна становити 0,9 + 0,2 % у перерахуванні на натрію хлорид. |
|--|--|--|---|

## II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

### III. Тестові завдання для самоконтролю

<http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/> Тести Крок-2 з нижченазваних тем:

-Технологія приготування мазей та супозиторій в аптечній практиці. Оцінка якості

-Приготування лікарських засобів в асептичних умовах ( Розчини для ін'єкцій, очні лікарські форми). Оцінка якості

-Промислове виготовлення очних лікарських форм. Органопрепарати. Оцінка якості

### IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття

Вплив лікарської форми речовини на біодоступність ЛЗ

#### Список рекомендованої літератури

##### Основна література:

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
4. 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.
5. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С. Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

##### Додаткова література:

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
- 2.Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
- 3.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.

**Тема №5 «Вплив фізіологічних і фармацевтичних чинників на фармацевтичну доступність і кінетику всмоктування лікарських засобів, введених ректально і вагінально» – 4 год.**

**Мета:** Поглибити знання в розгляді впливу фізіологічних і фармацевтичних чинників на фармацевтичну доступність і кінетику всмоктування лікарських засобів, введених ректально і вагінально.

**Основні поняття:** Фізіологічні фактори, фармацевтичні фактори.

**План**

**I. Теоретичні питання до заняття:**

1. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. – с 77-79.

**Питання для самоконтролю**

1. Методи визначення вивільнення лікарських речовин із м'яких лікарських форм
2. Методи визначення вивільнення лікарських речовин із супозиторіїв.
3. Поняття простої хімічної модифікації лікарських речовин і її вплив на біологічну доступність і стабільність лікарських препаратів.
4. Шляхи введення лікарських препаратів в організм і їх вплив на терапевтичну активність.
5. Основні біологічні фактори, що впливають на всмоктування лікарських речовин.
6. Вплив фізіологічного стану хворого на фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів.
7. Змінні біохімічні фактори. Метаболізм лікарських засобів.
8. Вплив екзогенних факторів на фармакотерапію.
9. Взаємодія лікарських препаратів з їжею.
10. Сучасні методи аналізу лікарських речовин в біологічних рідинах.

**Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу**

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

| № з.п. | Основні завдання  | Вказівки       | Відповіді   |
|--------|---|----------------|---|
| 1.     | Особливості ректальної абсорбції та від чого вона залежить. | Дати пояснення | Ректальна абсорбція носить характер проникнення, що протікає за законами дифузії, і тому всмоктування через мембрану залежить від концентрації лікарської речовини в ректальній рідині. |

|  |  |                       |  |
|--|--|-----------------------|--|
|  |  |                       | <p>Чим вище ця концентрація, тим швидше і значніше його абсорбція. Оскільки мембрана має ліпоїдний характер, речовини проходять через неї в неіонізованій формі. Вивільнення суспендованого лікарської речовини з основи відбувається тим швидше, чим менше розмір часток.</p>   |
|  | <p>Які фармацевтичні фактори впливають на процес всмоктування лікарських речовин, уведених ректально</p> | <p>Дати пояснення</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• розчинність речовин і їх дисперсність;</li> <li>• природа й властивості носія (температура плавлення, розчинність, реологічні властивості й ін.);</li> <li>• наявність активаторів всмоктування в лікарській системі (диметилсульфоксид, гіалуронідаза й ін.). Поверхнево-активні речовини можуть як прискорювати, так і сповільнювати всмоктування, що залежить від утворення комплексних сполук із певними фізико-хімічними властивостями;</li> <li>• наявність згущувачів, наприклад, аеросилу, що сповільнює дифузю лікарських речовин з лікарської системи на поверхню всмоктування;</li> <li>• вид лікарської форми.</li> </ul> |

## II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

### Завдання №1

#### Завдання № 3

Обчислити площу під фармакокінетичною кривою, константу елімінації і константу всмоктування стрептоциду в кров з мазі і супозиторія.



### **III. Тестові завдання для самоконтролю**

[http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/ Тести Крок-2](http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/) з нижченазваних тем:

-Промислове виготовлення таблеток ( Таблетки методом: прямого пресування, з попередньою грануляцією, тритурційні таблетки. Оболонки. Гранули. Драже).  
Оцінка якості

### **IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття**

- Ректальний шлях введення. Особливості біодоступності.
- Вагінальний шлях введення. Особливості біодоступності.

### **Список рекомендованої літератури**

#### **Основна література:**

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
4. 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.
5. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С. Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

#### **Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. 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.

## **Тема № 6 «Біоеквівалентність лікарських засобів – як критерій їх якості» – 4 год.**

**Мета:** Поглибити знання в розгляді біоеквівалентності лікарських засобів – як критерій їх якості.

**Основні поняття:** Біоеквівалентність.

### **План**

#### **I. Теоретичні питання до заняття:**

З поняттям біодоступності тісно пов'язане поняття біоеквівалентності. Два лікарських засоби вважаються біоеквівалентними, якщо вони забезпечують однаково біодоступність лікарської речовини після призначення в однаковій дозі і однаковою лікарській формі. За регламентом ВООЗ (1994, 1996) і ЄС (1992) відмінності у фармакокінетичних показниках для біоеквівалентності препаратів не повинні перевищувати 20%.

В даний час вивчення біоеквівалентності є основним видом медико-біологічного контролю якості генеричних препаратів. Впровадження визначення біоеквівалентності як методу дозволяє зробити обґрунтований висновок про якість, ефективність та безпечність порівнюваних препаратів на підставі меншого обсягу первинної інформації і в більш стислі терміни, ніж при проведенні клінічних випробувань.

На сьогоднішній день існують регламенти вивчення біоеквівалентності ВООЗ (1996), ЄС (1992). У них викладені основні обґрунтування необхідності проведення досліджень біоеквівалентності. Ці дослідження обов'язково проводять, якщо існує ризик відсутності біоеквівалентності або ризик зниження фармакотерапевтичного дії і клінічної безпеки препарату.

Наприклад, обов'язково оцінюються препарати для лікування станів, при яких необхідний гарантований терапевтичний ефект; препарати з малою терапевтичною широтою; препарати, фармакокінетика яких ускладнена зниженням абсорбції менше 70% або з високою елімінацією (понад 79%); препарати з незадовільними фізико-хімічними властивостями (низька розчинність, нестабільність, поліморфізм); препарати з задокументованим підтвердженням існування проблеми біодоступності.

Дослідження біоеквівалентності (фармакокінетичною еквівалентності) ні в якій мірі не слід розглядати як альтернативу випробуванням фармацевтичної еквівалентності - еквівалентності генеричних препаратів за якісним і кількісним складом лікарських засобів, оцінюваного по фармакопейним тестів, оскільки фармацевтична еквівалентність не гарантує еквівалентності фармакокінетичною. Разом з тим, дослідження біоеквівалентності припускають, що біоеквівалентності оригіналу генеричні препарати забезпечують однаково ефективність і безпеку фармакотерапії, тобто є терапевтичними еквівалентами.

Оцінка біоеквівалентності базується на результатах вивчення відносної біодоступності лікарського речовини в порівнюваних препаратах. За своєю сутністю дослідження біоеквівалентності є осо-бий вид фармакокінетичної дослідження. Перш за все необхідно підкреслити, що вивчення

біоеквівалентності - це клінічні випробування, де суб'єктом дослідження виступає людина. Тому до таких досліджень пред'являються всі ті офіційні вимоги і положення, що і до всіх інших клінічних випробувань. Планувати і проводити дослідження за визначенням біоеквівалентності повинен колектив фахівців різного профілю: клінічні фармакологи, лікарі-клініцисти, біохіміки, хіміки-аналітики. Вивчення біоеквівалентності має проходити в повній відповідності з принципами «Належної клінічної практики» (GLP) з метою гарантії якості представлених даних і захисту прав, здоров'я і благополуччя досліджуваних.

Дослідження біоеквівалентності на тварин не отримали широкого визнання і практично не використовуються. До них вдаються лише на етапі доклінічних досліджень або в разі вивчення препаратів, призначених для використання у ветеринарії. Як правило, термін «біоеквівалентність» в цьому випадку замінюється терміном «фармакокінетична еквівалентність».

При визначенні еквівалентності протимікробних препаратів можливе використання методів *in vitro*, однак і в цьому випадку термін «біоеквівалентність» вважають за краще не використовувати.

В даний час в Україні є достатня матеріально-технічна база, використовуються високоефективні методи для визначення фармакокінетичних параметрів, проводиться підготовка фахівців в області досліджень біоеквівалентності, що дозволяє вирішувати актуальну задачу по оцінці ефективності та безпеки генеричних препаратів вітчизняного та закордонного виробництва.

1. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. – с 58-60.

### **Питання для самоконтролю**

1. Препарати-генерики. Контроль якості.
2. Біоеквівалентність лікарських засобів.
3. Поняття про хімічну, біологічну, терапевтичну еквівалентність ліків.
4. Сучасні методи визначення ефективності лікарських препаратів.
5. Методи «*in vitro*» (прямий дифузії через мембрану, «агарових пластинок», хроматографічний, тест розчинності та ін.).
6. Методи «*in vivo*», які проводяться на лабораторних тваринах, здорових людях і добровольцях, ізольованих органах при одноразовому і багаторазовому введенні.
7. Сучасні методи визначення концентрації лікарських речовин в біологічних рідинах (кров, сеча, виділення організму).
8. Мікробіологічні і акантозний тести.
9. Графічний метод розрахунку площі фармакокінетичною кривою і ступеня всмоктування ліків. Визначення константи всмоктування та елімінації.
10. Радіоізотопний метод.

11. Кореляція методів «in vitro» і «in vivo» при визначенні біодоступності лікарських речовин.

### Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

| № з.п. | Основні завдання                           | Вказівки         | Відповіді  |
|--------|--|------------------|--|
| 1.     | Які препарати вважаються біоеквівалентним? | Розкрити питання | Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для геометричного середнього, обчисленого для індивідуальних відносин логарифмічно перетворених значень кожного з перерахованих фармакокінетичних параметрів (за винятком Ст <sub>ах</sub> ), для досліджуваного препарату до таких для препарату порівняння, знаходиться в межах 0,80 .. 1,25. Для Ст <sub>ах</sub> відповідні межі становлять 0,70 ... 1,43. Межі вищезгаданого довірчого інтервалу розраховують за допомогою двох односторонніх тестів (переважно за методом Schuirmann'a) після логарифмічного перетворення значень фармакокінетичних параметрів. Якщо названий довірчий інтервал в разі параметрів AUC <sub>t</sub> або AUC <sub>∞</sub> виходить за встановлені межі, препарати вважаються небіоеквівалентними. |

### II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

#### Завдання №1

Встановити вплив поліморфних модифікацій препаратів інсуліну на швидкість його вивільнення методом «in vivo».

### III. Тестові завдання для самоконтролю

[http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/](http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs%20technology/) Тести Крок-2 з нижченазваних тем: Промислове виготовлення м'яких лікарських форм. Оцінка якості

### IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття

Терапевтична еквівалентність.

### **Список рекомендованої літератури**

#### **Основна література:**

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
4. 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.
5. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С. Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

#### **Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. 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.

**Тема №7 «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення доклінічних досліджень.» – 4 год.**

**Мета:** Поглибити знання в розгляді порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення доклінічних досліджень.

**Основні поняття:** Доклінічні дослідження.

### **План**

#### **I. Теоретичні питання до заняття:**

Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення окремих досліджень розроблені відповідно до статті 6 Закону України «Про лікарські засоби».

##### **1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ**

1.1. Доклінічне вивчення лікарських засобів передбачає хімічні, фізичні, біологічні, мікробіологічні, фармакологічні, токсикологічні та інші наукові дослідження з метою вивчення їх специфічної активності та безпечності.

1.2. Доклінічне вивчення лікарських засобів передбачає здійснення хімічних, фізичних, біологічних, мікробіологічних, фармакологічних, токсикологічних та інших наукових досліджень з метою встановлення специфічної та загальної фармакологічної активності, а також нешкідливості для організму діючих речовин та готових лікарських препаратів.

1.3. Доклінічне вивчення є невід'ємною частиною процесу створення лікарського засобу. Встановлені за результатами доклінічного вивчення характеристики специфічної фармакологічної активності та нешкідливості під час застосування та щодо його можливих віддалених наслідків є принциповими факторами, які визначають можливість передачі лікарського засобу до промислового випуску та доцільність його медичного застосування.

Регламентуючі та контрольні функції щодо порядку організації та проведення, а також визначення необхідних обсягів доклінічного вивчення лікарських засобів виконує Фармакологічний комітет МОЗ України.

1.4. Доклінічне вивчення лікарських засобів проводиться спеціалізованими дослідними базами (установами, організаціями та підприємствами), перелік яких визначається на підставі сертифікації з урахуванням норм, що застосовуються в міжнародній практиці.

1.5. Сертифікацію баз доклінічного вивчення лікарських засобів та контроль за їх діяльністю з метою сприяння додержанню вимог до планування та проведення досліджень, порядку реєстрації одержаних результатів здійснює Фармакологічний комітет МОЗ України через Центр доклінічного вивчення лікарських засобів і відповідні експертні групи.

1.6. Контроль матеріалів (звіту) доклінічного вивчення лікарського засобу щодо додержання методичних вимог, необхідних обсягів та достовірності здійснюється спеціалізованими експертними комісіями Фармакологічного

комітету МОЗ України. У випадках проведення доклінічного вивчення лікарських засобів на несертифікованих дослідних базах або за умови виконання доклінічних досліджень спеціалізованими установами інших країн, які не сертифіковані за стандартами ОБР одержані результати підлягають контролю з боку Центру доклінічного вивчення лікарських засобів Фармакологічного комітету МОЗ України щодо їх відповідності встановленим вимогам.

1.7. Доклінічне вивчення лікарських засобів може виконуватися на договірних засадах. Авторські, майнові й немайнові права, пов'язані з доклінічним вивченням лікарських засобів, регулюються відповідно до законодавства.

## **2. ПОРЯДОК ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

2.1. Порядок доклінічних досліджень визначається відповідно до рубрикації лікарських засобів у наступних групах:

1. Лікарські засоби з нових фармакологічних субстанцій.
2. Відомі лікарські засоби з новим шляхом введення.
3. Відомі лікарські засоби з принципово новими підходами до дозування.
4. Лікарські засоби зі зміненою технологією одержання відомих фармакологічних субстанцій без зміни типу та складу лікарської форми.
5. Лікарські засоби на основі ресинтезованих фармакологічних субстанцій (за відомою технологією).
6. Лікарські засоби комбіновані, які вміщують дві та більше відомих фармакологічні субстанції.
7. Лікарські засоби комбіновані, які поряд з відомими вміщують нові фармакологічні речовини.
8. Лікарські засоби зі зміною в складі допоміжних фармацевтичних речовин на основі відомих фармакологічних субстанцій у відомій лікарській формі.
9. Лікарські засоби, рекомендовані за новими показаннями без зміни типу, складу лікарської форми та режиму вживання.
10. Лікарські засоби, зареєстровані в колишньому СРСР до 01.12.91 р., НТД на які розроблені в Україні.
11. Лікарські засоби, виготовлені за вітчизняною технологією з використанням імпортованих фармакологічних субстанцій і (чи) імпортованих фармацевтичних речовин, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР.
12. Лікарські засоби, які виготовлені за ліцензійною технологією з використанням фармакологічних і фармацевтичних субстанцій, лікарські форми яких відповідають зареєстрованим в Україні чи в колишньому СРСР.
13. Гомеопатичні лікарські засоби.
14. Лікарські засоби, виготовлені за новою технологією з використанням імпортованої таблетмаси, грануляту, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР.
15. Лікарські засоби, виготовлені за новою технологією з використанням імпортованих фармакологічних субстанцій і (чи) імпортованих фармацевтичних речовин, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в

16. колишньому СРСР.

17. Лікарські засоби, виготовлені з “in bulk” (фасування готової лікарської форми), що зареєстровані у формі “in bulk”.

18. Обсяг доклінічних досліджень, які необхідно провести для подання матеріалів до Фармакологічного комітету МОЗ України з метою подальшої експертизи, визначається згідно із зазначеними I—XVI групами лікарських засобів і є однаковим для вітчизняних і зарубіжних лікарських засобів (дослідження проводяться за необхідністю).

19. Лікарські засоби з нових фармакологічних субстанцій: *Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Хронічна токсичність;
4. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
5. Можлива кумулятивна дія;
6. Можливі алергенні властивості;
7. Токсична дія на імунну систему;
8. Тератогенність; ембріолетальність; фетотоксичність; гонадотоксичність;
9. Можливі мутагенні властивості;
10. Можлива канцерогенна дія;
  11. Лікарська залежність: при необхідності; обов’язково - для принципово нових лікарських засобів;
  12. Лікування отруєнь при передозуванні в експерименті. *Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за кількома критеріями;
2. Загальна фармакологія.

*Фармакокінетика*

2.2.2. Відомі лікарські засоби з новим шляхом введення: *Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на одному виді тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія.

*Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за кількома критеріями. *Фармакокінетика*

2.2.3. Відомі лікарські засоби з принципово новими підходами до дозування: *Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Хронічна токсичність;
4. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
5. Можлива кумулятивна дія;
6. Можливі алергенні властивості;
7. Токсична дія на імунну систему;
8. Тератогенність; ембріолетальність; фетотоксичність; гонадотоксичність;
9. Можливі мутагенні властивості;



10. Лікарська залежність.

*Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за кількома критеріями;

2. Загальна фармакологія.

*Фармакокінетика*

1. Динаміка всмоктування та виведення;

2. Біодоступність.

2.2.4. Лікарські засоби зі зміненою технологією одержання відомих фармакологічних субстанцій без зміни типу та складу лікарської форми:

*Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на одному виді тварин при введенні препарату в лікарській формі;

2. Підгостра токсичність;

3. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;

4. Можливі алергенні властивості.

*Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність.

*Фармакокінетика*

2.2.5. Лікарські засоби на основі ресинтезованих фармакологічних субстанцій (за відомою технологією):

*Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на одному виді тварин при введенні препарату в лікарській формі в порівнянні з лікарською формою на основі оригінальної субстанції;

2. Підгостра токсичність;

3. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;

4. Можливі алергенні властивості.

*Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність.

*Фармакокінетика*

2.2.6. Лікарські засоби комбіновані, які вміщують дві та більше відомі фармакологічні субстанції:

*Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;

2. Підгостра токсичність;

3. Хронічна токсичність;

4. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;

5. Можлива кумулятивна дія;

6. Можливі алергенні властивості;

7. Токсична дія на імунну систему;

8. Тератогенність; ембріолетальність; фетотоксичність; гонадотоксичність;

9. Можливі мутагенні властивості;

10. Лікарська залежність: при необхідності.

### *Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за кількома критеріями;
2. Загальна фармакологія.

### *Фармакокінетика*

1. Динаміка всмоктування та виведення;
2. Біодоступність.

2.2.7. Лікарські засоби комбіновані, які поряд з відомими вміщують нові фармакологічні речовини:

### *Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Хронічна токсичність;
4. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
5. Можлива кумулятивна дія;
6. Можливі алергенні властивості;
7. Токсична дія на імунну систему;
8. Тератогенність; ембріолетальність; фетотоксичність; гонадотоксичність;
9. Можливі мутагенні властивості;
10. Можлива канцерогенна дія;
  11. Лікарська залежність: при необхідності; обов'язково - для принципово нових лікарських засобів;
  12. Лікування отруень при передозуванні в експерименті. *Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за кількома критеріями;
2. Загальна фармакологія.

2.2.8. Лікарські засоби зі зміною в складі допоміжних фармацевтичних речовин на основі відомих фармакологічних субстанцій у відомій лікарській формі:

### *Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
4. Можливі алергенні властивості.

### *Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за одним критерієм.

### *Фармакокінетика*

1. Динаміка всмоктування та виведення;
2. Біодоступність.

2.2.9. Лікарські засоби, рекомендовані за новими показаннями без зміни типу, складу лікарської форми та режиму вживання.

*Нешкідливість* Дослідження не проводяться.

### *Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за одним критерієм;

2. Специфічна активність за кількома критеріями. *Фармакокінетика*  
2.2.10. Лікарські засоби, зареєстровані в колишньому СРСР до 01.12.91 р., НТД (нормативно-технічна документація) на які розроблена в Україні;

— до Фармакологічного комітету МОЗ України надаються матеріали, які були розглянуті у Фармакологічному комітеті СРСР. Додаткові клінічні дослідження не проводяться.

2.2.11. Лікарські засоби, виготовлені за вітчизняною технологією з використанням імпортованих фармакологічних субстанцій і (чи) імпортованих фармацевтичних речовин, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР:

*Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на одному виді тварин.

*Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за одним критерієм.

*Фармакокінетика*

2.2.12. Лікарські засоби, які виготовлені за ліцензійною технологією з використанням фармакологічних і фармацевтичних субстанцій, лікарські форми яких відповідають зареєстрованим в Україні чи в колишньому СРСР:

*Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на одному виді тварин.

*Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за одним критерієм.

*Фармакокінетика*

2.2.13. Гомеопатичні лікарські засоби:

*Нешкідливість*

1. Хронічна токсичність;

2. Можливі алергенні властивості.

*Фармакологічна активність*

*Фармакокінетика*

2.2.14. Лікарські засоби, виготовлені за новою технологією з використанням імпортованої таблетмаси, грануляту, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР:

*Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на одному виді тварин.

*Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за одним критерієм.

2.2.15. Лікарські засоби, виготовлені за новою технологією з використанням імпортованої фармакологічної субстанції і (чи) імпортованих фармацевтичних речовин, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР:

*Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на одному виді тварин.

*Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за одним критерієм.

2.2.16. Лікарські засоби, виготовлені із “in bulk” (фасування готової лікарської форми), що зареєстровані у формі “in bulk”:  
Доклінічні дослідження не проводяться.

### Питання для самоконтролю

1. Поняття простої хімічної модифікації лікарських речовин і її вплив на біологічну доступність і стабільність лікарських препаратів.
2. Класифікація допоміжних речовин і їх роль при приготуванні лікарських форм. Вплив природи допоміжних речовин на швидкість всмоктування лікарських засобів і їх терапевтичну ефективність.
3. Вплив виду лікарської форми на швидкість всмоктування лікарської речовини, його концентрацію в біологічних рідинах і стабільність препаратів.
4. Шляхи введення лікарських препаратів в організм і їх вплив на терапевтичну активність.
5. Вплив технологічного фактора на фармакотерапію.
6. Поняття стабільності лікарських препаратів. Роль стабілізаторів в технології лікарських препаратів.
7. Вплив умов зберігання лікарських препаратів на їх стабільність.
8. Поняття про фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів.
9. Основні біологічні фактори, що впливають на всмоктування лікарських речовин.
10. Вплив фізіологічного стану хворого на фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів.
11. Змінні біохімічні фактори. Метаболізм та елімінація лікарських засобів.

### Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

| № з.п. | Основні завдання  | Вказівки                | Відповіді   |
|--------|---|-------------------------|---|
| 1.     | Порядок проведення до клінічного вивчення лікарських засобів. | Дати визначення терміну | Тихонов, О. І. Аптечна технологія ліків. Біофармацевтичні аспекти геріатричних препаратів: лекція для аспірантів спец. "Технологія ліків та Організація фармацевтичної справи" / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, О. Є. Богущька. - Х.: Вид-во НФаУ, 2009. - 74 с. |
| 2.     | Де проводиться сертифікація доклінічного                      | Дати пояснення          | Сертифікацію баз доклінічного вивчення лікарських засобів та контроль за їх діяльністю з метою  |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  | вивчення лікарських засобів та контроль за їх діяльністю. |  | сприяння додержанню вимог до планування та проведення досліджень, порядку реєстрації одержаних результатів здійснює Фармакологічний комітет МОЗ України через Центр доклінічного вивчення лікарських засобів і відповідні експертні групи. |
|--|---|--|--|

## II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

### III. Тестові завдання для самоконтролю

[http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/ Тести Крок-2](http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/) з нижченазваних тем:

- Промислове виготовлення фармацевтичних розчинів сиропів, екстракційних препаратів. Оцінка якості
- Промислове виготовлення препаратів біогенних стимуляторів. Аерозолі. Оцінка якості

### IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття

Підготувати презентацію (реферат): Основні напрямки удосконалення ЛП та розвитку біофармацевтичних досліджень.

### Список рекомендованої літератури

#### Основна література:

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
4. 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.
5. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С. Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

#### Додаткова література:

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. 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.

**Тема № 8 «Проведення клінічних випробувань лікарських засобів» – 4 год.**  
**Мета:** Поглибити знання в розгляді проведення клінічних випробувань лікарських засобів.

**Основні поняття:** Клінічні випробування

## План

### I. Теоретичні питання до заняття:

Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
від 25.09.2002 р. № 355

*ЗАРЕЄСТРОВАНО* в Міністерстві  
юстиції України 14 жовтня 2002 р. за  
№ 825/7113

## ЗМІНИ ТА ДОПОВНЕННЯ до інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань

### У розділі 2:

Підпункт 2.1.1 пункту 2.1 після слів «пацієнтах (добровольцях)» доповнити словами «та (або) здорових добровольцях».

Пункт 2.1 доповнити підпунктами 2.1.7, 2.1.8 такого змісту:

«2.1.7. *Біодоступність* — швидкість та ступінь, з якими активна субстанція або її активна частина абсорбується з лікарської форми та стає доступною в місці її передбачуваної дії».

«2.1.8. *Біоеквівалентність* — два лікарські засоби вважаються біоеквівалентними, якщо вони фармацевтично еквівалентні або фармацевтично альтернативні та їх біодоступність після введення в однакових молярних дозах подібна в ступені, який дає змогу розраховувати на їх однакову ефективність та безпеку».

Пункт 2.3 доповнити підпунктом 2.3.1 такого змісту:

«2.3.1. *Генеричний лікарський засіб* — готовий лікарський засіб, який здатний замінити новий лікарський засіб після закінчення терміну дії патенту».

Пункт 2.16 після слів «Експертиза матеріалів» доповнити словами «доклінічного вивчення та», а також після слів «оцінка матеріалів» доповнити словами «доклінічного вивчення та».

Розділ 3 викласти в такій редакції:

«3.1. Для проведення клінічного випробування лікарського засобу замовник подає в Центр заяву довільної форми, до якої додаються:

матеріали, які містять загальну інформацію про лікарський засіб;  
результати його доклінічного вивчення та клінічних випробувань (якщо такі проводились);

зразок лікарського засобу із сертифікатом його походження, затвердженого

замовником<sup>1, 2</sup>;

відомості щодо того, де був вироблений лікарський засіб, наданий на клінічні випробування;<sup>1 2</sup>

відомості про технологію виготовлення (виробництва) лікарського засобу та документація, за якою здійснювався контроль виготовлення та якості лікарського засобу<sup>2</sup>.

3.2. Надані матеріали підлягають експертизі в Центрі, яка проводиться в порядку, передбаченому розділом 4 цієї Інструкції. При позитивних висновках, наданих замовником матеріалів, Центром визначаються клінічна база (бази), вид та обсяг клінічних випробувань. Про прийняте рішення Центр повідомляє замовнику.

У разі надання на клінічні випробування лікарського засобу несерійного виробництва Центр може перевірити умови його виготовлення.

3.3. Після визначення клінічних баз замовник подає в Центр матеріали: протокол клінічного випробування лікарського засобу, який розробляється відповідно до виду та фази випробування лікарського засобу, методичних рекомендацій та нормативних документів Центру, а також Європейського Економічного Співтовариства. Структура протоколу наведена в додатку 1;

брошуру дослідника (реферативний виклад результатів доклінічного та клінічного (якщо проводилось) досліджень лікарського засобу, які мають значення для його вивчення на людині) або інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Структура брошури дослідника наведена в додатку 2;

інформацію для досліджуваного та (або) форму інформованої письмової згоди;

індивідуальну реєстраційну форму (у разі потреби);

результати попередніх експертиз та (або) рішень Центру, що стосуються доклінічного вивчення та клінічного випробування лікарського засобу (за наявності)».

У розділі 4:

3.1. Назву розділу 4 викласти в такій редакції: «Експертиза матеріалів доклінічного вивчення або клінічного випробування лікарських засобів».

3.2. У пункті 4.1 слова «у пункті» замінити словами «у розділі».

3.3. Пункт 4.2 викласти в такій редакції: «Експертиза матеріалів доклінічного вивчення лікарського засобу або клінічного випробування проводиться на умовах договору між замовником та Центром. Оплаті підлягає експертиза матеріалів доклінічного вивчення та клінічного випробування згідно з протоколом (без урахування кількості клінічних баз) та поправками до протоколу».

3.4. Пункт 4.3 після слів «додаткові дані стосовно» доповнити словами «доклінічного вивчення або». Друге речення пункту 4.3 викласти в такій редакції: «Час, потрібний для їх підготовки, не входить до терміну експертних



робіт».

Абзац другий пункту 4.3 після слів «то матеріали» доповнити словами «доклінічного вивчення або».

3.5. Абзац перший пункту 4.4 після слів «до матеріалів» доповнити словами «доклінічного вивчення або». В абзаці другому пункту 4.4 після слів «то матеріали» вилучити слова «клінічного випробування».

3.6. Абзац шостий пункту 4.7 після слова «(добровольців)» доповнити словами «і здорових добровольців».

4. У розділі 5:

4.1. Пункт 5.1 доповнити реченням такого змісту: «Лікарський засіб передається за актом передання, в якому зазначаються кількість та номери серії лікарського засобу, які були подані до Лабораторії контролю якості лікарських засобів Центру для проведення контролю якості (для міжнародних багатоцентрових клінічних випробувань відповідно до сертифіката якості лікарського засобу, наданого виробником)».

4.2. Пункт 5.8 доповнити реченням такого змісту: «При потребі Центр має право вилучити досліджуваний лікарський засіб у кількості, необхідній для проведення повторного аналізу якості в Лабораторії контролю якості лікарських засобів Центру, а також для проведення інших експертиз».

5. У розділі 6:

5.1. Пункт «6.2. Експертиза результатів клінічного випробування проводиться безкоштовно» — виключити.

5.2. Пункт 6.9 викласти в такій редакції: «При позитивних висновках експертизи Центр затверджує результати клінічного випробування, викладені в звіті, та рекомендує або не рекомендує продовження проведення клінічного випробування лікарського засобу. Про прийняте рішення Центр повідомляє замовнику».

6. Доповнити Інструкцію про проведення клінічних випробувань та експертизу матеріалів клінічних випробувань розділом 6 такого змісту:

*«6. Особливості проведення клінічних випробувань лікарських засобів з метою встановлення біоеквівалентності*

6.1. Клінічні випробування лікарських засобів та експертиза матеріалів щодо клінічного випробування з метою встановлення біоеквівалентності проводяться відповідно до розділів 3—7 цієї Інструкції.

6.2. Об'єктом дослідження при проведенні клінічного випробування з метою встановлення біоеквівалентності є генеричні лікарські засоби, які призначаються для позасудинного введення за умови, що їх дія опосередкована появою речовини в системному кровообігу.

6.3. Як препарат порівняння використовують відповідні лікарські засоби з доведеною біодоступністю, перелік яких визначає Центр.

6.4. До клінічного випробування з метою встановлення біоеквівалентності можуть залучатися пацієнти (добровольці) або здорові добровольці.

6.5. Як здорові добровольці до клінічного випробування з метою встановлення біоеквівалентності можуть залучатися особи віком від 18 до 55 років. Здоровими добровольцями можуть бути особи, які не мають хронічних захворювань серцево-судинної та нейроендокринної систем, печінки, нирок, а також особи, які не мають обтяженого алергологічного анамнезу.

До дослідження не можуть залучатися неповнолітні особи, вагітні та жінки, які годують дитину груддю, особи, які перебувають у слідчих ізоляторах, у місцях позбавлення волі, а також військовослужбовці строкової служби.

6.6. Відповідні дослідження протипухлинних, психотропних та лікарських засобів, які застосовуються при ВІЛ-інфекціях, можуть проводитися із залученням пацієнтів, яким показано призначення досліджуваного лікарського засобу».

7. У зв'язку із цим розділ 6 цієї Інструкції вважати розділом 7.

### Питання для самоконтролю

1. Вплив факторів навколишнього середовища на фармакотерапію.
2. Взаємодія лікарських препаратів з їжею.
3. Поняття про терапевтичну нееквівалентності лікарських препаратів і причини її виникнення.
4. Бренди та генерики. Заміна лікарських препаратів їх аналогами.
5. Види біологічної доступності лікарських препаратів. Визначення абсолютної і відносної біологічної доступності лікарських препаратів.
6. Методи «in vivo», які проводяться на живих організмах лабораторних тварин, здорових людей добровольцях і на ізольованих органах при одноразовому і багаторазовому введенні.
7. Відмінні риси в реактивності різних видів тварин на введення біологічно активних речовин.
8. Методи «in vitro», що застосовуються в біофармації (прямий дифузії через мембрану, «агарових пластинок», хроматографічний, тест розчинності та ін.).
9. Сучасні методи визначення концентрації лікарських речовин в біологічних рідинах (кров, сеча, і інші виділення організму).
10. Графічний метод розрахунку площі фармакокінетичною кривою і відносної ступеня всмоктування в залежності від фармацевтичних факторів. Визначення константи всмоктування та елімінації

### Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

| № з.п. | Основні завдання | Вказівки | Відповіді |
|--------|------------------|----------|-----------|
|--------|------------------|----------|-----------|

|    |   |                         |   |
|----|---|-------------------------|---|
| 1. | Проведення клінічних випробувань лікарських засобів | Дати визначення терміну | Тихонов, А. І. Вплив біологічних факторів і факторів зовнішнього середовища на біологічну доступність лікарських препаратів: лекція для позааудитор. роботи студ. спец. «Фармація» / А. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, Е. Е. Богуцька. - Х.: Вид-во НФаУ, 2009. - 83 с. |
| 2. | Генеричний лікарський засіб                         | Дати визначення терміну | Генеричний лікарський засіб- це готовий лікарський засіб, який здатний замінити новий лікарський засіб після закінчення терміну дії патенту.  |

## **II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:**

### **III. Тестові завдання для самоконтролю**

[http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/](http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs%20technology/) Тести Крок-2 з нижченазваних тем: Промислове виготовлення парентеральних лікарських засобів Оцінка якості

### **IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття**

Підготувати презентацію (реферат):

- Методи дослідження in vitro
- Методи дослідження in vivo

### **Список рекомендованої літератури**

#### **Основна література:**

1. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
4. 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.
5. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С. Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

### **Додаткова література:**

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. 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.