


Затверджено:

Засіданням кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "28" серпня 2024 р.

Завідувач кафедри 
(підпис)

Володимир ГЕЛЬМБОЛЬДТ
(Ім'я, прізвище)

Розробники:

доц., к.фарм.н. Фізор Н.С.

Самостійна робота №1

Тема №1 «Історія розробки лікарських засобів». – 9 год.

Мета: розбиратися в основних поняттях і термінології: «фармацевтична розробка»,

«якість лікарського препарату» і «життєвий цикл лікарського препарату», користуватися різноманітною літературою: основної та додаткової для узагальнення отриманого матеріалу історії розвитку фармацевтичної розробки, узагальнити знання про життєвий цикл лікарського препарату, розбиратися в основних етапах життєвого циклу нового препарату та зробити висновки про сучасний стан фармацевтичної промисловості.

Основні поняття: фармацевтична розробка лікарських засобів, якість ліків, ефективність ліків, безпечність ліків, життєвий цикл лікарського засобу.

План

I. Теоретичні питання до заняття:

1. Які основні етапи фармацевтичної розробки та дисципліни «Розробка лікарських засобів» Вам відомі?
2. Охарактеризуйте стан фармацевтичної розробки в другій половині XIX ст.
3. Характеристика поняття життєвого циклу лікарського препарату.
4. Яке сучасний стан розвитку фармацевтичної промисловості?

В історії розвитку фармацевтичної розробки і, зокрема дисципліни «Розробка лікарських засобів», вивчення якої передують: латинська мова, ботаніка, аналітична хімія, аптечна технологія ліків, фармакогнозія, фармакологія, фармацевтична хімія, токсикологічна хімія можна виділити два етапи:

I. Емпіричний етап. Людина пізнавала отруйні і лікувальні властивості рослин та методи їх обробки в певних пропорціях на власному досвіді. Історія лікознавства пов'язана з іменами видатних лікарів.

II. Науковий етап у розвитку почався з кінця XVII - початку XIX ст., чому сприяли всесвітньо відомі відкриття в біології, хімії, фізіології, патології тощо. Було відкрито експериментальні лабораторії, в яких вивчали фармакологічні властивості різних речовин.

Термін *«життєвий цикл лікарського препарату»* введений Міжнародною радою (конференцією) з гармонізації технічних вимог, що пред'являються до реєстрації лікарських препаратів для медичного застосування (ICH) в 2005 р керівництві ICH Q8 Pharmaceutical development (Фармацевтична розробка), життєвий цикл лікарського препарату визначається як «всі фази життя препарату відпочаткової розробки до його реалізації і остаточного виведення з обороту».

Основними етапами життєвого циклу нового (інноваційного, оригінального, першого в класі) препарату є наступні:

- розробка і дослідження (науково-дослідні і дослідно-конструкторські розробки, НДДКР; Research & Development, R & D);
- пошук (Screening);

- фармацевтична розробка (Pharmaceutical development);
- доклінічні дослідження (Preclinical study);
- клінічні дослідження (Clinical trials);
- державна реєстрація (Registration; в ЄС
- ліцензування, Marketing authorisation);
- виробництво (Manufacturing);
- зберігання (Storage);
- збут (Marketing);
- лонч (запуск, виведення на ринок, Launch);
- оптова реалізація (Wholesale);
- роздрібна реалізація (Retail sales);
- медичне застосування (Medical use);
- післяреєстраційний моніторинг ефективності та безпеки лікарського препарату (Postapproval / Postmarketing surveillance & Pharmacovigilance);
- утилізація (Disposal);
- виведення з обігу (Product Discontinuation).

Для успішного інтегрування вітчизняного ринку в світові структури необхідна розробка і впровадження напрямків інноваційного розвитку галузі. Це ресурсозатратне шлях розвитку, що вимагає великих фінансових вкладень як з боку держави, так і приватних та іноземних інвестицій. Зміна якісної структури ринку можна очікувати за умови продовження реформування системи охорони здоров'я і продуманої регуляторної політики держави. Від практичної реалізації прийнятих організаційних, законодавчих, фінансових та інших регуляторів буде залежати реальна можливість конкурентоспроможності фармацевтичної галузі та її гідне становище на світовому фармацевтичному ринку.

Питання для самоконтролю

1. Які основні етапи фармацевтичної розробки та дисципліни «Розробка лікарських засобів» вам відомі?
2. Що характеризує фармацевтичну розробку в другій половині XIX ст.
3. Що таке життєвий цикл лікарського препарату? Від чого залежить життєвий цикл лікарського препарату?
4. В чому особливості сучасного стану фармацевтичної промисловості?

Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

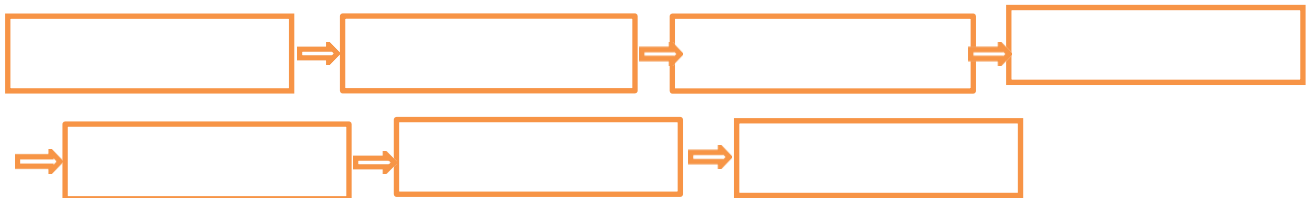
1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми (необхідність включення до методичних вказівок орієнтуючої картки вирішується колективом кафедри):

Основні задачі	Вказівки	Відповіді
1	2	3
<i>Вивчити:</i>		

Поняття якість лікарського засобу.	Дати визначення терміну.	Під якістю лікарського препарату розуміють його ефективність, безпеку і відповідність специфікації (характеристикам якості).
Поняття фармацевтична розробка.	Охарактеризувати поняття фармацевтична розробка та скласти схему розробки нового ЛЗ.	Фармацевтична розробка лікарських засобів - це комплексні експериментальні дослідження, спрямовані на наукове обґрунтування складу лікарського препарату в даній лікарській формі, виробничого процесу та його контролю, вибору пакувальних матеріалів, а також на вивчення фізико-хімічних, біологічних та мікробіологічних властивостей.
Поняття життєвий цикл лікарського засобу.	Дати визначення терміну та назвати основні життєві цикли лікарських засобів.	Життєвий цикл лікарського засобу - найбільш довгий шлях від відкриття до споживача у інноваційного (оригінального) лікарського препарату.

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

Завдання 1: Визначити аспекти життєвого циклу ЛЗ:



Завдання 2: Охарактеризувати етапи фармацевтичної розробки ЛЗ.

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. З метою раціонального використання ЛЗ в Україні впроваджена формулярна система. Державний формуляр лікарських засобів включає:

- А. лікарський засіб з доведеною ефективністю, допустимим рівнем безпеки, використання якого економічно прийнятно;
- В. лікарські засоби, у яких закінчився термін реєстрації;
- С. лікарські засоби, які проходять клінічні дослідження;
- Д. лікарські засоби, які відпускаються без рецепта;
- Е. всі зареєстровані в Україні ЛЗ.

А. клінічні

випробування; В.
експеримент;
С. плацебо;
D. доклінічні
дослідження; Е.
спостереження.

2. *На якому етапі життєвого циклу лікарського препарату закладається і підтверджується його якість?*

А. фармацевтична розробка;
В. передача технології і подальше промислове виробництво продукту; С. тільки промислове виробництво продукту;
D. припинення випуску продукту; Е. все вище перераховане.

3. *Фундаментальними елементами системи забезпечення якості, що мають міжнародне визнання, є система належних практик. Принципи і правила, пов'язані з організаційним процесом і умовами, при яких доклінічні дослідження безпечності для здоров'я людини та навколишнього середовища плануються, виконуються, контролюються, документуються, оформляються у вигляді звіту і зберігаються в архіві - це ...*

А. належна лабораторна практика; В. належна виробнича практика; С. належна клінічна практика;
D. належна практика дистрибуції; Е. належна аптечна практика.

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття – представити у вигляді презентацій або СРС.

1. Дисципліна «Розробка лікарських засобів» в системі медичних і біологічних наук.

2. Життєвий цикл лікарського препарату.

Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
2. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. — Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. — 505 с.
3. Належні практики у фармації : навч.-метод. посібник для студентів V курсу (Модуль 1, X семестр) фармац. факультетів спеціальності «Фармація» / Л. Г. Черковська, М. О. Авраменко, О. В. Кривошей [та ін.]. — Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. — 71 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. — Вид. 2-ге, випр. та допов. — Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. — 526 с.
5. European Pharmacopoeia. 9th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2017.

Допоміжна:

1. Лікарські засоби. Валідація процесів. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016.— Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. — 31 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
2. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. — Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. — 37 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 -Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. — 338 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
4. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 — К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. — 28 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
5. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. — 88 с.
6. Van Norman, G.A. Drugs and Devices. JACC [Текст] / G.A. Van Norman // Basic to Translational Science. — 2016. — V. 1. — p. 399–412.
7. Zhang, Y. Bioequivalence of generic alendronate sodium tablets (70 mg) to Fosamax® tablets (70 mg) in fasting, healthy volunteers: a randomized, open-label, three-way, reference-replicated crossover study [Текст]/ Y. Zhang, X. Chen, Y. Tang [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. — 2017. — №11. — p. 2109–2119.

Самостійна робота №2

Тема : «Класифікація лікарських засобів. Види ліків». – 9 год.

Мета: надати характеристику видам лікарських засобів і основним поняттям - лікарська речовина, лікарський засіб, лікарська сировина і лікарська форма; надати характеристику лікарським засобам та ознайомитись з основними видами ліків.

Основні поняття: лікарські засоби, лікарська речовина, лікарський засіб, діючі речовини (субстанції), лікарський препарат, лікарська форма, токсичність.

План

I. Теоретичні питання до заняття:

1. Які на сьогодні існують класифікації лікарських речовин вам відомі?
2. Дайте характеристику таким класифікаціям лікарських засобів: за хімічною будовою, за джерелами походження, по лікувальній дії, по М.Д. Машковському. Наведіть кілька прикладів лікарських засобів за переліченими вище класифікаціями.
3. Дайте характеристику таким класифікаціям лікарських засобів: по фармакологічній дії, за способом застосування, за токсичністю, за фізико-хімічними властивостями, за термінами зберігання, за способом отримання, по агрегатному стані, за видами способам упаковки, по нозологічній класифікації. Наведіть кілька прикладів лікарських засобів за переліченими вище класифікаціями.
4. Які види ліків вам відомі? Наведіть приклади.

Лікарська речовина являє собою індивідуальну хімічну сполуку чи біологічну речовину. При введенні в організм вона може попереджати захворювання, змінювати перебіг патологічного процесу, нормалізувати порушену функцію, сприяти більш швидкому видужанню.

Лікарський засіб – це лікарська речовина, затверджена відповідним органом ідозволена для застосування з лікувальною і профілактичною метою. Дозвіл на використання нової речовини як лікарського засобу видає Фармакологічний комітет МОЗу. Кінцеве вирішення про введення нового лікарського засобу в медичну практику приймає Міністр ОЗУ. Він же видає відповідний наказ. Фармакопейний Комітет ОЗ України затверджує фармакопейну статтю на лікарський засіб.

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

Готові лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти) – цедозовані лікарські засоби в тому вигляді та стані, в якому їх застосовують.

Лікарський препарат – це надання лікарському засобу певної лікарської форми.

Лікарська форма – це надання лікарському засобу певної форми, зручної для вживання і досягнення необхідного лікувального ефекту.

Нині найчастіше використовуються наступні системи класифікації лікарських засобів:

- анатомо-терапевтично-хімічна класифікація (АТХ);
- класифікація, запропонована М.Д. Машковским;
- класифікація залежно від хімічної будови;
- класифікація за джерелом походження;
- за лікувальною дією;
- по способу застосування;
- по токсичності;
- по фізико-хімічним властивостям;
- класифікація залежно від умов зберігання;
- по способу отримання;
- по видам способам упаковки;
- по агрегатному стану;
- класифікація залежно від фармакологічної активності.
- нозологічна класифікація.

Існує також значно більша та деталізована класифікація: «**Міжнародна класифікація лікарських засобів**» Всесвітньої організації охорони здоров'я. Наприкінці 60-их років ХХ ст. Всесвітня організація з охорони здоров'я запропонувала варіант «**Анатомо-терапевтично-хімічної класифікації лікарських субстанцій**» (АТХ від лат. АТС). Завершений (доповнений) варіант класифікації було опубліковано в 1996 році.

Відповідно до цієї класифікації всі субстанції лікарських препаратів поділяють на групи в залежності від органу або системи, на які вони діють, а також їх терапевтичних і хімічних характеристик. Всі ліки поділені на 14 груп (позначаються буквами латинського алфавіту). Кожна група включає терапевтичні та фармакологічні, а в деяких випадках, хімічні підгрупи. Підгрупи мають свої позначення буквами та додаткові цифрові позначення. Кожна лікарська субстанція та лікарські форми мають свій індекс, який складається з букв і цифр.

АТС поділяє лікарські засоби на групи, що мають 5 різних рівнів:

- анатомічний орган або система;
- основні терапевтичні / фармакологічні;
- терапевтичні / фармакологічні;
- терапевтичні / фармакологічні / основні хімічні;
- за хімічною структурою.

В нашій країні широко використовується також **класифікація М.Д.Машковського**, яка передбачає такі основні групи лікарських засобів:

1. Лікарські засоби, що діють переважно на центральну нервову систему.
2. Лікарські засоби, що діють переважно на периферичні нейромедіаторні процеси.
3. Засоби, що діють переважно на чутливі нервові закінчення.
4. Засоби, що діють на серцево-судинну систему.
5. Засоби, що підсилюють видільну функцію нирок.
6. Засоби, що стимулюють і розслаблюють мускулатуру матки.
7. Засоби, що регулюють метаболічні процеси.
8. Антигіпоксанти і антиоксиданти.
9. Імуномодулятори та імунокоректори.
10. Протимікробні, противірусні та протипаразитарні засоби.
11. Препарати для лікування онкологічних захворювань.
12. Рентгеноконтрастні та інші діагностичні препарати.

За хімічною будовою лікарські речовини поділяють на неорганічні (солі, оксиди, комплексні сполуки), органічні синтетичні – похідні аліфатичного, аlicиклічного, ароматичного і гетероциклічного рядів (всередині кожного ряду лікарські речовини підрозділяють на групи, ґрунтуючись на наявності тих чи інших функціональних груп та замісників), органічні природні сполуки (алкалоїди, антибіотики, гормони, вітаміни, глікозиди та інші).

За джерелами походження лікарські речовини поділяють на синтетичні (складають близько 70% усіх лікарських речовин), напівсинтетичні (отримують з природних речовин шляхом їх хімічної модифікації (наприклад, антибіотики цефалоспоринового та пеніцилінового рядів) і природні (наприклад, алкалоїди, вітаміни, гормональні речовини та ін.).

За лікувальною дією лікарські речовини поділяють на три великі групи – хіміотерапевтичні, нейрофармакологічні та регуляторні.

До *хіміотерапевтичних* відносять протиінфекційні лікарські речовини, які діють на паразитичні організми: антивірусні, антимікробні (антибіотики, антисептики), антитуберкульозні, антималярійні, фунгіцидні, протипухлинні, антигельмінтні препарати. У *нейрофармакологічній* групі розрізняють лікарські речовини, які діють на центральну нервову систему (наркотичні знеболюючі засоби, снодійні та інші психотропні препарати), і речовини, які діють на периферичну нервову систему (наприклад, місцеві анестетики). Група *регуляторних* лікарських речовин включає вітаміни, гормони, метаболіти та антиметаболіти (речовини, які регулюють активність ферментних, гормональних, імунних і генних систем).

У нейрофармакологічній групі розрізняють лікарські речовини, які діють на центральну нервову систему (наркотичні знеболюючі засоби, снодійні та інші психотропні препарати), і речовини, які діють на периферичну нервову систему (наприклад, місцеві анестетики).

Група регуляторних лікарських речовин включає вітаміни, гормони, метаболіти та антиметаболіти (речовини, які регулюють активність ферментних, гормональних, імунних і генних систем).

По способу застосування:

- для зовнішнього застосування;

- для внутрішнього застосування;
- для ін'єкційного застосування.

Токсичність - це ступінь можливого шкідливої дії хімічної або біологічної речовини на живий організм.

По токсичності:

- група препаратів списку А, об'єднує отруйні і наркотичні засоби;
- група препаратів списку Б (сильнодіючі засоби);
- група препаратів звичайного списку, які не є небезпечними з точки зору токсичності.

По фізико-хімічним властивостям:

- потребує захисту від світла;
- потребує захисту від впливу вологи;
- потребує захисту від випаровування;
- потребує захисту від впливу підвищеної температури;
- потребує захисту від пониженої температури;
- потребує захисту від впливу газів, які знаходяться в навколишньому середовищі;
- пахучі, фарбуючі, вогнебезпечні, вибухонебезпечні.

По термінам зберігання:

- з обмеженим терміном зберігання (до 3-х років);
- з терміном зберігання більше 3-х років;

По способу отримання:

- природні;
- синтетичні;

По агрегатному стану.

Класифікація запропонована академіком Ю.К. Трапом. Всі лікарські форми за агрегатним станом ділять на 4 групи: тверді, рідкі, м'які, газоподібні.
Тверді ЛФ: збори, порошки, таблетки, свічки, гірчичники, капсули.

Рідкі ЛФ: розчини, суспензії, емульсії, краплі, настої, відвари, мікстури,

примочки. М'які ЛФ: мазі, пластирі, супозиторії, капсули желатинові, пасти.

Газоподібні ЛФ: гази, пари, аерозолі.

Класифікація за агрегатним станом найбільш стара, вона зручна для первинного поділу ЛФ. Агрегатний стан частково визначає швидкість дії лікарського препарату і певною мірою пов'язане з певними технологічними процесами.

По видам способів упаковки:

1) первинна упаковка (індивідуальна) та вторинна упаковка (групова або споживча). Первинна упаковка - безпосередня (індивідуальна) упаковка, що сприяє збереженню товару при його продажу; є частиною товару і, в основному, не підлягає самостійного транспортування. Первинну упаковку в залежності від застосовуваних матеріалів, їх механічної стійкості і міцності,

які обумовлюють ступінь зберігання товарів, поділяють на групи і види. Для різноманітних лікарських форм ДС (Державним Стандартом) визначені види первинної упаковки і укупорочний матеріал.

2) вторинна упаковка - служить для захисту індивідуальної упаковки і перевершує її по інформативності; виконує захисну функцію по відношенню до товару і первинній упаковці і створює умови їх несприйнятливості до впливам ззовні.

Існують наступні види первинної упаковки для лікарських засобів. За матеріалом: жорстка, полужесткая, м'яка.

Жорстка упаковка: *метал* використовується для первинної тари: банок, пробірок (для упаковки таблеток, драже, порошків, гранул, капсул), аерозольних балонів, туб (для мазей, паст, лініментів); *скло* використовується для виробництва банок, пробірок, флаконів, пляшок (в них запаковують таблетки, драже, порошки, гранули, капсули, мазі, пасту, лініменти, очні краплі), ампул; *полімер* використовують для виготовлення пробірок, стаканчиків, банок (вони використовуються для упаковки таблеток, драже).

Напівжорстка упаковка: *картон* використовують для виробництва коробок, пачок (для пластирів, рослинних лікарських засобів); *полімери* використовують для виробництва шприц-тюбиків (для лікарських форм, призначених для ін'єкцій); тюбик-крапельниці застосовують для упаковки очних крапель; контурів, які використовуються для упаковки супозиторіїв; *комбінований матеріал* застосовують для контурної упаковки супозиторіїв, таблеток, драже, капсул, порошків, гранул, рослинних лікарських засобів.

М'яка упаковка: з полімеру застосовується як упаковка у вигляді пакетів для порошків, гранул, пластирів; паперова упаковка у вигляді пакету, звірятко використовується для упаковки драже, таблеток, рослинних лікарських засобів.

Упаковка повинна бути єдиною для кожної серії упаковуваних лікарських засобів і враховувати їх фізико-хімічні властивості:

1. лікарські засоби, чутливі до дії світла, упаковуються в світлонепроникну тару;
2. лікарські засоби, що містять летючі, що вивітрюються, гігроскопічні або окислюються речовини, упаковуються в банки або флакони, закупорені нагвинчують кришками в комплекті з пробками або прокладками з елементами ущільнювачів; пробками з елементами ущільнювачів; закривають металевими ковпачками в комплекті з пробками або прокладками з елементами ущільнювачів, закривають металевими кришками;
3. лікарські засоби, що містять легколетучі, що вивітрюються, гігроскопічні і окислюються речовини, призначені для експорту, упаковуються в тару, укупориваємою закривають кришками, або в іншу тару, що забезпечує їх збереження;
4. кожний лікарський засіб, що містить летюча речовина або володіє запахом, упаковується окремо від інших;
5. таблетовані лікарські засоби, що містять ефірні масла, перед пакуванням в пробірки загортають в парафінований папір;
6. ущільнювачі амортизатори при пакуванні таблеток, драже або капсул в

тару, яка не має пробки з амортизаторами.

Основні види вторинної упаковки, яка застосовується для лікарських засобів:

1. з картону виробляють пачки для банок, пробірок, флаконів з лікарськими засобами для ін'єкцій, пляшок, аерозольних балонів, ампул; коробки застосовують для упаковки ампул, флаконів, шприц-тюбиків;
2. з полімерів виготовляють контурну упаковку для ампул, флаконів з лікарськими засобами для ін'єкцій, шприц-тюбиків.
3. При упаковці ампул допускається застосування в якості амортизатора медичного алігніну. В кожному пакуванні з ампулами має бути вкладено пристосування для розкриття ампул.

За призначенням упаковку ділять на: споживчу, групову та транспортну. *Споживча тара* з лікарськими засобами повинна бути упакована в *групову тару* - картонні коробки або стопи з наступним пакуванням стопи в обгортковий папір. Скляні банки, пробірки, флакони, пляшки, аерозольні балони, алюмінієві труби допускається упаковувати в термоусадочну плівку. Якщо у лікарського засобу відсутня вторинна упаковка, то в групову упаковку повинні бути вкладені інструкції по застосуванню (або листки-вкладиші) в кількості, що дорівнює числу первинних упаковок. Розміри тари повинні вибиратися відповідно до кількості індивідуальних упаковок (не більше 200 штук у груповій тарі). Групова тара з лікарськими засобами повинна бути склеєна або обв'язана. Вимоги, що пред'являються до склеювання, вказуються в нормативно-технічній документації на конкретні види лікарських засобів. Для склеювання групової тари допускається застосовувати стрічку з липким шаром, гумоване клейову стрічку, крейдований папір, обгортковий папір, мішкову папір. Кожна пакувальна одиниця будь-якого виду групової тари забезпечується етикеткою. Для обв'язування групової тари застосовуються матеріали, що забезпечують міцність упаковки. При обклеюванні або обв'язування групової тари кінці заклеюються етикеткою, що забезпечує контроль розтину.

Групову і транспортну упаковку використовують для перевезення, складування, зберігання товарів і оптової або дрібнооптової продажу. Вона забезпечує захист товару від механічних впливів, які можуть настати в результаті здавлювання, згинання, скручування, витягування і іншого, і втрат при транспортуванні і зберіганні.

По фармакологічній дії: (на основі довідників «Лікарські засоби» М. Д. Машковського, «Компендіум – лікарські препарати» і «Лікарські препарати» - Відаль).

I. Засоби, які впливають на нервову систему. II. Засоби, які впливають на органи й тканини

1. Засоби, які впливають на серцево-судинну систему: серцеві глікозиди; антигіпертензивні; антиаритмічні; гіпохолестеринемічні; спазмолітичні.
2. Засоби, що впливають на видільну систему: діуретики.
3. Засоби, що впливають на кровотворну систему: що впливають на зсідання крові; що впливають на еритро- та лейкопоез.

4. Засоби, що впливають на систему травлення: анорексигенні; гіркоти; засоби замісної терапії; антацидні; противиразкові; гепатопротектори; послаблювальні; проносні; засоби проти діареї.

5. Засоби, які впливають на обмін речовин. Гормональні препарати гіпофіза, щитоподібної залози, пара щитоподібних, статевих залоз, кори надниркових залоз, анаболічні стероїди: інсулін та пероральні гіпоглікемічні засоби; вітаміни, макро- й мікроелементи; ферменти; антиферменти; засоби для трансфузійної терапії.

III. Хіміотерапевтичні засоби.

1. Протимікробні, противірусні, протипаразитарні: антибіотики; сульфаніламідні; протитуберкульозні; протигельмінтні; протигрибкові; противірусні; протималярійні; протисифілітичні; антисептики; дезінфікуючі.

IV. Препарати різних фармакологічних груп: антибластомні; антиалергічні; антидоти.

Нозологічна класифікація - класифікація по захворюваннях, для лікування яких використовується лікарський препарат.

Нозологічна класифікація передбачає угруповання лікарських засобів по захворюваннях або показаннями до застосування. У цій класифікації виділено 28 розділів.

1. Хвороба променева.
2. Захворювання очей.
3. Захворювання інфекційні.
4. Захворювання шкіри.
5. Захворювання молочних залоз.
6. Захворювання нервової системи.
7. Захворювання опорно-рухомого апарату і сполучної тканини.
8. Захворювання органів шлунково-кишкового тракту і гепатобіліарної зони.
9. Захворювання органів кровотворення.
10. Захворювання органів респіраторної системи.
11. Захворювання органів слуху.
12. Захворювання порожнини рота.
13. Захворювання серцево-судинної системи.
14. Захворювання уrogenітальних органів.
15. Захворювання ендокринні.
16. Порушення імунної системи.
17. Порушення обміну речовин.
18. Порушення психіки.
19. Порушення згортання крові.
20. Синдром больовий.
21. Синдром запальний.
22. Синдром гіпоксичний.
23. Синдром інтоксикаційний.
24. Синдром гарячковий.
25. Синдром зниження працездатності і фізичного перенапруження.
26. Стани акушерські невідкладні.
27. Хірургічна практика.

28. Хронічні і гострі алергічні захворювання.

Види ліків

У медицині використовується безліч різновидів лікарських препаратів. До групи **антибіотиків** відносять засоби, які допомагають впоратися з бактеріальними інфекціями. Першим ефективним антибактеріальним препаратом, який широко застосовувався в медицині, є пеніцилін.

До групи **анальгетиків** відносяться засоби, які допомагають знизити температуру і усунути болі. Найвідомішими препаратами цієї групи є аспірин і анальгін.

Ліки, під дією яких знімаються спазми, віднесені до групи **спазмолітиків**. Це такі широко використовувані препарати, як но-шпа, папаверин, дюспаталин. Для зняття нервової і м'язової напруги, а також для вирішення проблем зі сном, використовуються препарати **седативного дії**.

Анестетики - це лікарські засоби, створені для «відключення» нервів. Вони необхідні під час оперативних втручань для знеболювання.

Різні вакцини - це препарати, що допомагають виробити імунітет до інфекційних захворювань, а інсулін використовують в тих випадках, коли він не виробляється в організмі природним шляхом в потрібному для життя кількості.

Препарати, які відносяться до групи **антидепресантів** (наприклад, афабазол), можуть допомогти людині пережити стрес і впоратися з непотрібним хвилюванням. Для лікування **кишкових інфекцій** використовуються препарати антисептичної групи - ерсефурил, інтетрикс. Їх дія заснована на знищенні шкідливих мікроорганізмів, що потрапили в шлунково-кишковому тракті.

Для захисту печінки використовуються спеціальні засоби - **гепатопротектори** (гепабене, карсил, шрот розторопші).

Вітамінні комплекси (наприклад, панангін) використовуються для компенсації дефіциту мікромініералів і вітамінів. Гомеопатичні засоби, в яких використовується принцип лікування подібного подібним.

Питання для самоконтролю

1. Які класифікації лікарських речовин відомі сьогодні? Дати характеристику видам лікарських засобів. Охарактеризувати поняття: лікарська речовина, лікарський засіб, лікарська сировина і лікарська форма.
2. Що таке лікарський засіб та дайте характеристику таким класифікаціям лікарських засобів?
3. Які види ліків вам відомі?

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 (необхідність

включення до методичних вказівок орієнтуючої картки вирішується колективом кафедри):

Основні задачі	Вказівки	Відповіді
1	2	3
<i>Вивчити:</i>		
Поняття про лікарські засоби.	Охарактеризувати поняття лікарський засіб та скласти схему розробки нового ЛЗ.	Лікарські засоби – це фармакологічні речовини, дозволені уповноваженим на це органом відповідної країни у встановленому порядку для застосування з метою лікування, попередження чи діагностики захворювання у людини чи тварини.
Поняття про лікарський препарат.	Дати визначення терміну.	Лікарський препарат – це надання лікарському засобу певної лікарської форми.
Поняття про класифікацію.	Дати визначення терміну та назвати основні види класифікацій лікарських засобів.	Класифікація - це розподіл безлічі об'єктів на класи, групи та інші підрозділи за певним, загальним для кожного з них, ознакою.

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

Завдання 1: Охарактеризувати найпоширені системи класифікації лікарських

Тип класифікації	Характеристика
анатомо-терапевтично-хімічна класифікація	
за М.Д. Машковским	
залежно від хімічної будови	
за джерелом походження	
за лікувальною дією	
по способу застосування	
по токсичності	
по фізико-хімічним властивостям	
залежно від умов зберігання	
по способу отримання	
по видам способам упаковки	
по агрегатному стану	

залежно від фармакологічної активності	
нозологічна класифікація	

Завдання 2: Дослідити сучасний ринок нових видів лікарських засобів, які з'явилися за останні 5 роки та представити своє дослідження у вигляді тезів на 3 сторінки..

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. *Найбільш зручна для застосування і зберігання форма лікарського препарату:*

- A. лікарська форма;
- B. лікарський засіб;
- C. лікарський препарат;
- D. лікарська речовина;
- E. фармакологічний засіб

2. *Індивідуальна хімічна сполука, що використовується в якості лікарського засобу:*

- A. лікарська речовина;
- B. лікарська форма;
- C. лікарський засіб;
- D. лікарський препарат;
- E. допоміжна речовина.

4. *Лікарський засіб у певній лікарській формі це:*

- A. лікарський препарат;
- B. лікарська форма;
- C. лікарський засіб;
- D. лікарська речовина;
- E. фармакологічний засіб.

4. *Тверда лікарська форма зручна для широкого вживання:*

- A. таблетка;
- B. порошок;
- C. ампула;
- D. мазь.

Е. свічка.

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття – представити у вигляді презентацій або СРС.

1. Аналіз лікарських препаратів.

2. Лікарські речовини, їх аналіз та властивості.

Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармацевт. 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.
3. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. – Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. – 505 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацевт. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. та допов. – Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. – 526 с.
5. Фармацевтична енциклопедія. Видання третє / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. - К.: “Моріон”, Ф24.- 2016.- 1632 с.
6. Фармакологія: підручник для студ. мед. ф-ів / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І.С. Чекмана. – Вид. 4-те. – Вінниця: Нова книга, 2017.- 784 с.
7. European Pharmacopoeia. 9th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2017.

Допоміжна:

1. Лікарські засоби. Валідація процесів. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016.– Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. – 31 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
2. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. – Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 37 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 -Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 338 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
4. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 28 с. – (Настанова Міністерства охорони

здоров'я України).

Самостійна робота №3

Тема :«Шляхи доставки лікарських засобів». – 9 год.

Мета: ознайомитися з основними поняттями фармакокінетики лікарських речовин; познайомитись з основними шляхами введення лікарських засобів в організм

людини; надати характеристику адсорбцією ліків; навести основні етапи фармакокінетики лікарських речовин; ознайомитись з біотрансформацією та екскрецією»; охарактеризувати взаємодію ліків; надати характеристику повторному застосуванню ліків.

Основні поняття: фармакокінетика, оральне введення, ректальний шлях (per rectum), парентеральне введення, інтратекальне введення, інгаляційне введення, активний транспорт, пасивний транспорт.

План

I. Теоретичні питання до заняття:

1. Дайте характеристику поняттю фармакокінетики лікарських речовин.
2. Які на сьогодні існують основні шляхи введення лікарських засобів в організм людини?
3. Дайте характеристику процесу адсорбції ліків.
4. Дайте характеристику основним етапам фармакокінетики лікарських речовин: розподіл ліків в організмі, біологічні бар'єри, депонування.
5. Що таке біотрансформація та екскреція лікарських речовин? Дайте загальну характеристику процесам.
6. Як проходить взаємодія ліків при комплексному лікуванні? Які наслідки або позитивні якості взаємодії ліків?
7. Яким чином можливо повторне застосування ліків?

Фармакокінетика - це розділ фармакології, предметом якого є вивчення процесів всмоктування, розподілу, зв'язування, біотрансформації і виведення лікарських речовин з організму. Фармакокінетика дозволяє оцінити динаміку перебування ліків й їх метаболітів в організмі. Інакше кажучи, фармакокінетика вивчає всі ті процеси, яких зазнає ліки під впливом організму людини. Вона відповідає на питання: «Що організм робить з ліками»? Фармакокінетика вивчає рух лікарських засобів по організму людини, а саме шляхи введення лікарських засобів, їх всмоктування, розподіл, метаболізм (біотрансформацію) і виділення з організму.

На фармакокінетику лікарських засобів впливають як хімічні властивості препарату, так і індивідуальні особливості пацієнта. Деякі з них (генотип, стать, вік) можуть бути використані для прогнозування фармакологічної

відповіді у відповідних категорій пацієнтів. Наприклад, період напіввиведення деяких препаратів (особливо тих, виведення яких включає метаболізм та екскрецію) може істотно збільшуватися у літніх пацієнтів. Насправді, вікові фізіологічні зміни в організмі впливають на багато аспектів фармакокінетики.

Шляхи введення лікарських засобів в організм людини

Ентеральні шляхи введення (enteros - кишечник) забезпечують введення лікарського засобу в організм через слизові оболонки шлунково-кишкового тракту. До ентеральних шляхів введення відносять:

- Оральне введення (всередину, per os - через рот) - введення ліків в організм шляхом проковтування. При цьому ліки потрапляють спочатку в шлунок і кишечник, де протягом 30-40 хв відбувається їх всмоктування в систему ворітної вени. Далі з потоком крові ліки надходять в печінку, потім в нижню порожнисту вену, праві відділи серця і, нарешті, мале коло кровообігу.
- Ректальний шлях (per rectum) - введення ліків через анальний отвір в ампулу прямої кишки. Цим шляхом вводять м'які лікарські форми (супозиторії, мазі) або розчини (за допомогою мікроклізма). Всмоктування речовини здійснюється в систему гемороїдальних вен: верхньої, середньої і нижньої. З верхньої гемороїдальної вени речовина потрапляє в систему ворітної вени і проходить через печінку, після чого вона надходить в нижню порожнисту вену. З середньої та нижньої гемороїдальних вен ліки надходять відразу в систему нижньої порожнистої вени, минаючи печінку. Ректальний шлях введення часто застосовується у дітей перших трьох років життя.
- Сублінгвальне (під язик) і суббукальне (в порожнину між яснами і щогою) введення. Таким способом вводять тверді лікарські форми (таблетки, порошки), деякі з рідких форм (розчини) і аерозолі. При цих способах введення лікарський засіб всмоктується в вени слизової оболонки ротової порожнини і далі послідовно надходить у верхню порожнисту вену, праві відділи серця і мале коло кровообігу. Після цього ліки доставляється в ліві відділи серця і з артеріальною кров'ю надходить до органів мішенях.

Парентеральне введення - шлях введення лікарського засобу, при якому він надходить в організм минаючи слизові оболонки шлунково-кишкового тракту.

- Ін'єкційне введення. При цьому шляху введення ліки відразу потрапляють в системний кровотік, минаючи притоки ворітної вени і печінку. До ін'єкційних введенень відносять всі способи, при яких пошкоджується цілісність покривних тканин. Вони здійснюються за допомогою шприца і голки. Основна вимога до даного шляху введення - забезпечення стерильності лікарського засобу та асептичного виконання ін'єкції.
- Внутрішньовенне введення. При цьому способі введення голка шприца проколює шкіру, гиподерму, стінку вени і ліки безпосередньо вводиться в системний кровотік (нижню або верхню порожнисті вени). Ліки можуть вводиться струминно повільно або швидко (болусом), а також крапельним

способом. Таким чином вводять рідкі лікарські форми, які є істинними розчинами або ліофілізовані порошки (попередньо розчинивши їх).

- Внутрішньом'язове введення. Даним шляхом вводять всі види рідких лікарських форм і розчини порошків. Голкою шприца проколюють шкіру, гіподерму, фасцію м'язу і потім його товщу, куди і вприскують ліки. Абсорбція ліків відбувається в системі порожнистих вен. Ефект розвивається через 10-15 хв. Обсяг введеного розчину не повинен перевищувати 10 мл.
- Підшкірне введення. Даним шляхом вводять рідкі лікарські форми будь-якого виду і розчинні порошки. Голка шприца проколює шкіру і входить в гіподерму лікарську речовину, вона після введення всмоктується відразу в систему порожнистих вен. Ефект розвивається через 15-20 хв. Обсяг розчину не повинен перевищувати 1-2 мл.
- Інtrateкальне введення - введення лікарської речовини під оболонки мозку (субарахноїдальний або епідурально). Виконують шляхом ін'єкції речовини на рівні L4-L5 поперекових хребців. При цьому голка проколює шкіру, гіподерму, міжостисті і жовті зв'язки відростків хребців і підходить до оболонок мозку. При епідуральних введеннях ліки надходить в простір між кістковим каналом хребців і твердою оболонкою мозку.
- Інгаляційне введення - введення лікарської речовини шляхом вдихання його парів або найдрібніших частинок. Даним шляхом вводять газу (закис азоту), леткі рідини, аерозолі та порошки. Глибина введення аерозолів залежить від величини частинок. Частинки діаметром більше 60 мкм осідають в глотці і проковтують в шлунок. Частинки діаметром 40-20 мкм проникають в бронхіоли, а частинки діаметром 1 мкм досягають альвеол.
- Трансдермальне введення - аплікація на шкіру лікарської речовини для забезпечення його системної дії. Використовують спеціальні мазі, креми або TTS (трансдермальні терапевтичні системи - пластирі).
- Місцеве нанесення. Включає аплікацію ліки на шкіру, слизові оболонки очей (кон'юнктиву), носа, гортані, піхви з метою забезпечення високої концентрації ліки в місці нанесення, як правило, без системної дії. Вибір шляху введення ліків залежить від його здатності розчинятися у воді або неполярних розчинниках (маслах), від локалізації патологічного процесу і ступеня тяжкості захворювання. Найбільш поширені способи застосування ліків при різних видах патології.

Абсорбція ліків

Для того щоб будь-який лікарський препарат спричинив фармакологічну дію, потрібно, щоб він всмоктався в кров. Відомі такі механізми абсорбції:

- *Пасивна дифузія.* Більшість лікарських речовин проникають через біологічні мембрани в напрямку градієнта концентрації (із зони концентрованого розведення) доти, доки по обидва боки мембрани концентрація не стане однаковою;
- Існує *полегшена дифузія* за допомогою носіїв без втрати енергії за градієнтом концентрації (наприклад, глюкоза, гліцерин);

- *Фільтрація ліків* здійснюється через пори в мембрані. Через них проникають сполуки, що мають низьку молекулярну масу: вода, сечовина тощо;
- *Активний транспорт* здійснюється за допомогою специфічних транспортних систем клітин і відбувається за умови витрат енергії; так всмоктуються серцевіглікозиди, глюкокортикоїди;
- *Піноцитоз* - поглинання лікарського препарату з утворенням везикул. Цей механізм особливо важливий для ліків поліпептидної структури. Для ефективної і безпечної медикаментозної терапії слід знати фактори, що впливають на абсорбцію.

Враховуючи, що дія ліків виникає тільки після їх надходження у кровотік, було запропоновано термін «**біологічна доступність**» - кількість лікарської речовини у відсотках (%), яка досягла плазми крові, відносно вихідної дози препарату. При ентеральному шляху введення біодоступність визначається втратами речовини під час її всмоктування з травного каналу і першого проходження через печінковий бар'єр.

Біодоступність лікарської речовини під час внутрішньовенного введення досягає 100 %. На біодоступність впливають: форма препарату (рідка або тверда, наявність наповнювачів, оболонки), хімічний склад, фізіологія організму (метаболізм печінки, захворювання травного каналу, печінки та нирок).

Після всмоктування в кров лікарська речовина піддається розподілу по органам і тканинам. Розподіл по органам і тканинам найчастіше буває нерівномірним. Ступінь надходження в ту чи іншу тканину залежить від різних чинників: від молекулярної маси, від розчинності в воді і ліпідах, від ступеня дисоціації; від віку, статі; від маси жирових депо; від функціонального стану печінки, нирок, серця; від здатності долати гістогематичні бар'єри.

До гістогематичних бар'єрів відносять: капілярну стінку, гематоенцефалічний бар'єр, гематоофтальмічний бар'єр, плацентарний бар'єр. Капіляри легко проникні для лікарських речовин, так як стінка капілярів має широкі пори, через які легко проходять водорозчинні речовини з молекулярною масою не більш інсуліну (5 - 6 кДа). А жиророзчинні речовини дифундують через мембрану клітин.

Депонування (лат. *Deponere* - відкладати, віддавати на збереження) - процес збереження різних речовин в організмі з їх подальшим використанням. Іноді під депонуванням розуміють процес накопичення в тканинах різних шкідливих для організму речовин (токсинів, радіоактивних речовин та ін.).

Біотрансформація - це метаболічне перетворення ліків, в результаті яких вони набувають полярні групи, тобто зменшується розчинність в ліпідах і зростає розчинність в воді. Полярні метаболіти придатні до видалення з організму. Для прикладу можна сказати, що якби не було метаболізму, то одна терапевтична доза снодійного засобу етаміналу могла б знаходитися в організмі 100 років.

В результаті біотрансформації лікарські речовини змінюють свою біологічну активність. Можуть бути наступні варіанти зміни їх активності:

втрата активності (інактивація) - найбільш частий вид, активація - це підвищення активності. Наприклад: фталазол після гідролізу перетворюється в активну речовину - норсульфазол; уротропін перетворюється в організмі в активний формальдегід, вітамін Д гідроксилується в активний діоксівітамін «Д». Модифікація основного ефекту, коли в процесі біотрансформації з'являються інші властивості. Наприклад, кодеїн в організмі частково деметилується і перетворюється на морфін.

Екскреція - виведення ксенобіотика з організму. Лікарські засоби та їх метаболіти в основному виводяться із сечею. На швидкість ниркової екскреції впливає низка факторів:

- функція нирок (при захворюванні нирок у осіб літнього віку, а також у дітей грудного віку знижена інтенсивність гломерулярної фільтрації);
- кислотно-основний стан сечі (кислий препарат легко виводиться лужною сечею). Багато препаратів (дигітоксин, пеніциліни, тетрацикліни, стрептоміцин тощо) виводяться із жовчю в кишечник, унаслідок чого утворюються ліпідорозчинні сполуки, які повторно всмоктуються і проходять у кров та тканини, а потім знов виділяються з жовчю (ентерогепатична циркуляція).

Взаємодія ліків

Воно виникає при спільному застосуванні 2 - х і більше ліків. В результаті взаємодії ліків можуть виникати 2 результуючих ефекту: синергізм або антагонізм.

Синергізм виникає, коли дія спільно призначених ліків односпрямована. Кінцевий же результат цієї взаємодії може виявлятися сумациєю або потенціюванням ефектів. Сумация, або адитивний ефект, спостерігається при простому додаванні ефектів взаємодіючих ліків, коли кінцевий ефект дорівнює арифметичній сумі. Так можуть взаємодіяти, наприклад засоби для наркозу.

Антагонізм виникає у разі різноспрямованої дії комбінованих ліків і характеризується кінцевим зменшенням ефектів комбінованих ліків. Наприклад, при передозуванні *H*-холіноблокатором піпекуронію допомагає зняти симптоми інтоксикацію призначення протилежно-чинного МН-холіноміметика неостигміну. Антагонізм ніколи не застосовується для лікування хворих звичайної патологією, але широко застосовується в токсикології, коли потрібно ліквідувати токсичну дію ліків.

Повторне застосування ліків

Кумуляція або накопичення лікарської речовини в організмі хворого виникає при наступних умовах: 1) при патології нирок, печінки, коли є порушення

біотрансформації та екскреції ліків можуть призводити до їх накопичення; 2) при високому афінитеті лікарської речовини, наприклад, до білків плазми крові. Зниження ефектів ліків при їх повторному застосуванні називається **толерантністю**, або звикання. Цей феномен може бути пов'язаний як зі збільшенням елімінації лікарської речовини, так і з порушенням умов прояви ефектів ліків. Наприклад, зі зниженням числа функціонуючих рецепторів при тривалому застосуванні симпатоміметичних засобів, або зі зниженням

чутливості рецепторів через зміну їх просторової конформації при тривалому використанні препаратів наркотичних анальгетиків.

Питання для самоконтролю

1. У чому полягає суть фармакокінетики лікарських засобів? Що впливає на фармакокінетику лікарських засобів?
2. Назвіть основні шляхи введення лікарських засобів в організм людини. Назвіть основні види та охарактеризуйте їх.
3. Що таке адсорбція ліків? У чому суть процесу адсорбції. Які механізми адсорбції вам відомі?
4. Як відбувається розподіл ліків в організмі? Назвіть біологічні бар'єри, які вам відомі. Охарактеризуйте процес депонування.
5. Біотрансформація. Екскреція.
6. Взаємодія ліків. Як називається явище, коли один препарат значно підсилює дію іншого? Наведіть приклади. Яке це має значення?
7. Повторне застосування ліків. Як називається накопичення в організмі лікарських засобів при їх повторному введенні? Наведіть приклади. Яке це має значення? Що таке залежність від ліків? Види лікарської залежності. Наведіть приклади. Як називається стан, що спостерігається при раптовій відміні лікарського препарату, який викликає залежність? Що таке толерантність? Наведіть приклади. Яке це має значення?

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 (необхідність включення до методичних вказівок орієнтуючої картки вирішується колективом кафедри):

Основні задачі	Вказівки	Відповіді
1	2	3
<i>Вивчити:</i>		
Поняття про фармакокінетику.	Охарактеризувати поняття фармакокінетика та охарактеризуйте	Фармакокінетика (грец. <i>pharmakon</i> — ліки + <i>kinetikos</i> — рух) є одним із основних розділів фармакології, яка вивчає закономірності всмоктування,
	схему перебігу фармакокінетики.	розподілу, метаболізму і виділення (екскреції) лікарських препаратів.
Поняття про біотрансформацію.	Дати визначення терміну.	Біотрансформація (грец. <i>bios</i> — життя + лат. <i>transformatio</i> — перетворення) — серія хімічних перетворень речовин, які відбуваються в організмі під дією ферментів.

Поняття про адсорбцію.	Дати визначення терміну та назвати основні види адсорбції лікарських засобів.	Абсорбція ліків (лат. <i>absorptio</i> — поглинання, всмоктування) — у медичній практиці фізіологічний процес всмоктування, тобто проникнення лікарських речовин та ксенобіотиків крізь клітинні мембрани, а потім у кров і лімфу.
------------------------	---	--

3. Дослідити сучасний ринок нових видів лікарських засобів, які з'явилися за останні 5 роки та представити своє дослідження у вигляді тезів на 3 сторінки.

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

Завдання 1: Охарактеризувати шляхи введення ЛЗ:

Шлях введення	Характеристика
Оральне	
Ректальне	
Сублінгвальне	
Ін'єкційне	
Внутрішньовенне	
Внутрішньом'язове	
Підшкірне введення	
Інtrateкальне введення	
Інгаляційне введення	
Трансдермальне введення	
Місцеве нанесення	

Завдання 2: Охарактеризувати основні види взаємодій між ЛЗ та представити своє дослідження у вигляді тезів на 3 сторінки.

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Що характерно для внутрішньовенного шляху введення ліків?

- A. швидкий розвиток лікувального ефекту;
- B. повільний розвиток лікувального ефекту;
- C. присутність біологічної фільтрації;
- D. можливість введення масляного розчину;
- E. швидкість розвитку лікувального ефекту, як і при пероральному введенні.

2. Що характерно для внутрішньом'язового шляху введення ліків?

- A. можливість введення ліків з місцевоподрізнюючої дією;
- B. відсутність біологічної фільтрації;
- C. дія ЛЗ розвивається швидше, ніж при підшкірному введенні;
- D. дія ЛЗ розвивається повільніше, ніж при підшкірному введенні;
- E. швидкість розвитку дії ЛЗ як і при внутрішньовенному введенні.

3. Вкажіть шлях введення ліків, при якому відсутня біологічна фільтрація:

- A. внутрішньовенний;
- B. ректальний;
- C. сублінгвальний;

- D. пероральний;
- E. внутрішньом'язовий.

4. Вкажіть визначення терміну «фармакодинаміка» ліки:

- A. розглядає механізм, характер і вид лікарського препарату;
- B. розподіл лікарських речовин в організмі;
- C. метаболізм ліків;
- D. сукупність фармакологічних ефектів;
- E. виведення лікарських речовин з організму.

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття – представити у вигляді презентацій або СРС.

1. Нові лікарські форми і системи доставки лікарських засобів: особливості пероральних лікарських форм.

2. Вплив шляху введення лікарських засобів на їх фармакотерапевтичну активність.

Список рекомендованої літератури

Основна:

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

2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармацевт. 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.

3. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. – Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. – 505 с.

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

5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацевт. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. та допов. – Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. – 526 с.

6. Фармацевтична енциклопедія. Видання третє / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. - К.: “Моріон”, Ф24.- 2016.- 1632 с.

7. European Pharmacopoeia. 9th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2017.

Допоміжна:

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис. 2017. № 2. С.79-78.

2. Лікарські засоби. Валідація процесів. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016.– Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. – 31 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
3. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. – Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 37 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 -Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 338 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
5. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 28 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
6. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. – 88 с.
7. Навчальний посібник для студентів спеціальності «Фармація» / Рубан О.А., Гриценко В.І., Запорожська С.М. – Х.: НФаУ, 2016. – 72 с.
8. 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.

Самостійна робота №4

Тема : «Принципи створення нових лікарських засобів. Раціональний дизайн – новітня технологія розробки ліків». – 9 год.

Мета: ознайомитись з основними шляхами створення і дослідження нових лікарських засобів та шляхами пошуку розробки нових лікарських засобів, а також з основними стратегіями створення нових синтетичних лікарських речовин; з принциповою схемою розробки нового лікарського речовини.

Основні поняття: віртуальний скринінг, лікарська речовина, лікарський засіб, біотехнологія, біотрансформація, комбінаторна хімія, раціональний дизайн ліків, фармакотерапевтичний ефект.

План:

I. Теоретичні питання до заняття:

1. Основні стадії біологічного вивчення лікарської речовини.
2. Основні шляхи створення і дослідження нових лікарських засобів. Шляхи пошуку розробки нових лікарських засобів.
3. Основні стратегії створення нових синтетичних лікарських речовин.
4. Принципова схема розробки нового лікарського речовини.
5. Історія досліджень дизайну ліків.

6. Моделювання і віртуальний скринінг, заснований на структурі молекулярної мішені.

7. Поняття «раціональний дизайн лікарських засобів». Застосування комп'ютерних технологій в раціональному дизайні.

Створення кожного нового оригінальної лікарської речовини є результатом розвитку фундаментальних знань і досягнень медичних, біологічних, хімічних та інших наук, проведення напружених експериментальних досліджень, вкладення великих матеріальних витрат. Успіхи сучасної фармакотерапії були наслідком глибоких теоретичних досліджень первинних механізмів гомеостазу, молекулярних основ патологічних процесів, відкриття і вивчення фізіологічно активних сполук (гормони, медіатори, простагландини та ін.). Отриманню нових хіміотерапевтичних засобів сприяли досягнення у вивченні первинних механізмів інфекційних процесів і біохімії мікроорганізмів.

Лікарська речовина - індивідуальна хімічна сполука, що використовується в якості лікарського засобу.

Лікарський засіб - однокомпонентний або комплексний склад, що володіє профілактичною і лікувальною ефективністю.

Основи стратегії (принципи) створення нових синтетичних лікарських речовин

Щорічно хіміки синтезують, виділяють і характеризують від 100 до 200 тисяч нових речовин. Багато з цих речовин проходять первинні випробування на виявлення тієї чи іншої біологічної активності. Цей етап пошуку лікарської речовини називають скринінгом (відсіювання). Його принцип був вперше розроблений при пошуку противосифілітичних засобів серед органічних сполук миш'яку. Скринінг проводять в біологічних лабораторіях на живих клітинах, мікроорганізмах або шматочках живих тканин (*in vitro*), на здорових або спеціально заражених тварин (*in vivo*): на мишах, щурах, морських свинках, собаках, мавпах.

Для отримання потенційно біологічно активних речовин хіміки задовго до появи машинного аналізу прагнули керуватися принципами цілеспрямованого синтезу, які могли бути вироблені лише при ретельному і глибокому вивченні залежності лікарської активності від хімічної і стереохімічної будови органічної сполуки. Сьогодні стратегія і тактика створення новітніх лікарських речовин спираються на наступні принципи.

1. **Копіювання відомих фізіологічно-активних речовин.** Прикладом використання такого прийому може бути синтез антибіотика левоміцетину. Спочатку левоміцетин (хлорамфенікол) був виділений з культурної рідини *Streptomyces venezuelae*, а потім був отриманий синтетично. В даний час цей препарат отримують в промисловості 10-стадійним синтезом зі стиролом.

2. **Принцип хімічного модифікування структури відомих синтетичних і природних лікарських речовин.** Цей прийом є інтуїтивним, уможливленим. З його допомогою виходячи з аналогії двох структур біоактивності відомої речовини як би переносять на нове з'єднання. Очікують

при цьому, що біоактивність останнього виявиться більшою.

3. **Принцип введення фармакофорної групи** відомої лікарської речовини в молекулу нової речовини. Фармакофорним називають такий структурний елемент або фрагмент молекули, який забезпечує фармакологічну активність. Так, на основі азотистого іприту було отримано сімейство протиракових препаратів шляхом введення в різні речовини N, N-діхлордіетіламійного або азирідинового фрагменту (наприклад, сарколізін і ін.).

4. **Принцип молекулярного моделювання.** Цей підхід в поєднанні з рентгеноструктурним аналізом дозволяє встановити стереохімічні особливості молекули лікарської речовини і біорецептора, конфігурацію їх хіральних центрів, виміряти відстані між окремими атомами, групами атомів або між зарядами в разі цвіттеріонів структур ліки і біорецепторної ділянки його захоплення. Отримувані таким чином дані дозволяють більш цілеспрямовано проводити синтези біоактивних молекул із заданими на молекулярному рівні параметрами. Цей метод був успішно використаний в синтезі високоефективних анальгетиків - аналогів морфіну, а також для отримання ряду лікарських речовин, що діють на центральну нервову систему подібно природному нейромедіатору γ -аміномасляної кислоти (фенігама і ін.).

5. **Створення комбінованих препаратів.** Розроблено основні принципи і правила складання комбінованих засобів. Найчастіше в комбіновані засоби включаються лікарські речовини, які діють на етіологію захворювання і основні ланки патогенезу хвороби. У комбінований засіб зазвичай включаються лікарські речовини в малих або середніх дозах, якщо між ними існують явища взаємного посилення дії (потенціювання або підсумовування).

6. **Стратегія проліків.** Лікарський препарат після введення в організм відразу ж піддається атаці ферментними системами, які захищають організм від чужорідних речовин (ксенобіотиків). Лікарська речовина таким чином біодеградує з утворенням різних похідних, називаємих метаболітами. У ряді випадків встановлено, що не саме введення лікарської речовини (її в цьому випадку називають проліками), а його метаболіт має лікувальний ефект. Тому ретельне вивчення метаболізму лікарських речовин, синтез і біотестування його метаболітів можуть привести до створення нових лікарських речовин. На цій основі виникла ідея явного синтезу проліків, яка сама по собі не має лікувальної дії, але має такі структурні угруповання, які дозволяють їм легко долати в організмі захисні бар'єри і точно доставлятися в хворий орган. При попаданні в біомішені ці проліки метаболізуються і перетворюються в справжні ліки. Вважається, що майже четверта частина всіх нових лікарських речовин вводиться в даний час у вигляді проліків.

7. **Концепція антиметаболітів** базується на створенні синтетичної лікарської речовини, структурно близької до натурального (ендогенного) метаболіту організму людини. Завдання такої синтетичної речовини, називаємою антиметаболітом, полягає в заміні метаболіту в природних реакціях організму. Антиметаболіти повинні лише частково виконувати в організмі функції метаболітів. Будучи хімічними імітаторами метаболітів,

лікарські речовини такого роду «обманюють» контролюючі ферментні системи, що вбудовуються в метаболічну схему, замінюють справжній метаболіт (наприклад, в зростаючому ланцюга ДНК або РНК). Подібний прийом був успішно використаний в синтезі протиракових препаратів, а також для гальмування росту і розвитку патогенних вірусів при створенні ацикловіру - високоефективного антигерпесного препарату.

8. **Методологія комбінаторної хімії.** Цей принцип суміщення хімії та біології виникло і став швидко розвиватися в 1990-х роках як частина загальної стратегії відкриття нових лікарських речовин. Стратегія комбінаторної хімії заснована на недавній розробці декількох революційних хімічних і біологічних методів паралельного синтезу і випробування великої кількості з'єднань. Була створена техніка мініатюризації синтезів і біовипробувань, що дозволяє синтезувати розчині або на твердих підкладках від сотень до декількох тисяч нових з'єднань в день і швидко їх тестувати у вигляді сумішей або після виділення індивідуальних речовин.

9. Зв'язки структура-біологічна активність. Хімічна і просторова будова речовини визначає наявність у нього біоактивності. Однак її рівень (ефективність дії) може в значній мірі залежати від різноманітних факторів. Більшість лікарських речовин має мати гарну водорозчинність, так як вони переносяться в організмі головним чином кров'яним струмом, що сприяє створенню концентрації, достатній для прояву фармакологічної дії. Багато лікарських речовин повинні мати хорошу ліпофільність і мати здатність проникати через клітинні напівпроникні мембрани, щоб впливати на біохімічні процеси метаболізму. Препарати, що діють на центральну нервову систему, повинні вільно переходити з крові в спинномозкову рідину і мозок, тобто долати гематоенцефалічний бар'єр. Іншим бар'єром для проникнення лікарських речовин з крові до тканин органу-мішені є стінки капілярів. Існує ще один бар'єр - плацентарний, що відокремлює організм матері і плоду, він легко проникний для лікарських речовин, тому відбір препаратів, призначених вагітним жінкам, надзвичайно суворий.

В цілому лікарська молекула крім основного фармакофорного угруповання, безпосередньо відповідає за терапевтично ефект, повинна містити гідрофільні і / або ліпофільні фрагменти (бути збалансована за ним), щоб здійснювався її нормальне перенесення до відповідної системи організму.

При конструюванні лікарської речовини намагаються враховувати вищенаведені чинники, вводячи відповідні хімічні угруповання в потенційну лікарську речовину. Так, введення в структуру фенольних угруповань карбоксильних або сульфогруп, основного або амонійного атома азоту (четвертинна сіль) покращує водорозчинність органічної молекули лікарської речовини, змінює її основність або кислотність, підсилює, як правило, її біодію.

Моделювання та віртуальний скринінг, заснований на структурі молекулярної мішені

Очевидно, що достовірність моделювання, як і ефективність всього процесу конструювання нових ліків, можна істотно підвищити, якщо враховувати не тільки структуру і властивості лігандів, а й інформацію про будову білка-мішені. Методи, що враховують ці дані, носять загальну назву структурно-орієнтованого драг-дизайну (SBDD, Structure-Based Drug Design).

Ці методи не вимагають покупки дорогих баз залежності біологічної активності від хімічної структури. Інформація про тривимірну структуру білків є у вільному доступі на спеціальних сайтах. Для моделювання взаємодії ліганда з мішенню також безкоштовні академічні версії програм (DOCK, AutoDock). Єдиною проблемою є лише те, що для потокового віртуального скринінгу застосовуються тільки комерційні програми, вартість яких наближається до сотні тисяч доларів.

Оскільки в Україні досить молодих талановитих програмістів, які мають біологічну освіту, то нами було вирішено почати розробку власної програми для структурно орієнтованого віртуального скринінгу. На розробку програми було витрачено понад чотири роки, і зараз вона успішно використовується для віртуального скринінгу.

Молекулярний докинг (або молекулярні стикування) - це метод молекулярного моделювання, який дозволяє передбачити найбільш вигідну для утворення стійкого комплексу орієнтацію і положення однієї молекули (ліганд) по відношенню до іншої (мішень).

Вихідною інформацією для докінгу служать тривимірні структури білка (рецептора) і ліганда, конфірмаційна рухливість і взаємне розташування яких моделюється в процесі докінгу. Результатом моделювання є конформація ліганду, яка найкращим чином взаємодіє з білковим сайтом зв'язування.

Докінг дозволяє скоротити витрати коштів та часу за рахунок проведення процедури, аналогічної високопродуктивному біологічному скринінгу, на комп'ютерних комплексах. Ця процедура називається віртуальним скринінгом. Програма по черзі бере з бібліотеки структуру за структурою, обчислює для кожного енергію зв'язування. На основі цієї інформації для біологічного скринінгу відбирають з'єднання з низькою енергією зв'язування.

Основною перевагою докінгу є те, що в «реальних» фармакологічних випробуваннях потрібно буде досліджувати не бібліотеку, яка містить мільйони з'єднань, а тільки «віртуальні прототипи», ідентифіковані по енергії зв'язування на комп'ютері.

Докінг має і недоліки, зокрема парадокс подібності, який полягає в тому, що з'єднання з дуже подібними хімічними структурами можуть мати діаметрально різну біологічну активність, хоча з точки зору алгоритмів докінгу практично не відрізняються. Існують також і інші проблеми. Так і в маленьких фірмах, і в компаніях-гігантах, оснащених найсучаснішим комп'ютерним обладнанням, результати докінгу потрібно обробляти вручну. Зрозуміло, вже не сотні тисяч структур, а сотні. Досвідченими фахівцями кожен ліганд проглядається в комплексі з білком. На підготовку таких фахівців йдуть роки, вони повинні мати базову біологічну освіту, знання з хімії, інформатики та, головне, досвід в медичній хімії.

Такі фахівці працюють у відділі комбінаторної хімії, про досвід їх роботи свідчить великий перелік розроблених інгібіторів протеїнази, а також кількість наукових публікацій у престижних західних наукових журналах.

Застосування комп'ютерних технологій в раціональному дизайні

Перш за все слід зазначити, що сучасний рівень розвитку комп'ютерних методик не дозволяє розробляти нові лікарські препарати тільки з використанням комп'ютерів. Основні переваги, які дають обчислювальні методи в цьому випадку, - це скорочення часу на випуск нових ліків на ринок і зниження вартості розробок.

Основні комп'ютерні методи, використовувані в драг-дизайні:

- розрахунок властивостей «подібності ліків»;
- передбачення просторової структури мішеней і їх активних центрів;
- віртуальний скринінг;
- дизайн нових лікарських препаратів *de novo*;
- моделювання зв'язування ліганд-мішень;
- моделювання, засноване тільки на структурі ліганду.

Віртуальний скринінг - це комп'ютерна (*in silico*) оцінка афінності або біологічної активності великої кількості хімічних сполук на основі моделювання їх взаємодії з відповідною молекулою мішені, або структурної подібності до сполук з експериментально визначеною афінністю або активністю. Ця процедура схожа на високопродуктивний біологічний скринінг, але, на відміну від нього, виконується в умовах *in silico* («в комп'ютері»). Відповідно, віртуальний скринінг може базуватися на знаннях про структуру молекули мішені або тільки на структурі і афінності (або активності) лігандів.

Обмеження застосування комп'ютерних методів

Незважаючи на всю свою перспективність, комп'ютерні методи мають ряд обмежень, які необхідно мати на увазі, щоб правильно уявляти собі можливості цих методів.

Перш за все, хоча ідеологія *in silico* має на увазі проведення повноцінних комп'ютерних експериментів, тобто експериментів, результати яких цінні і достовірні самі по собі, необхідна обов'язкова експериментальна перевірка отриманих результатів. Тобто, мається на увазі тісне співробітництво наукових груп, які проводять комп'ютерний експеримент, з іншими експериментальними групами.

Крім того, комп'ютерні методи поки не в силах врахувати всього різноманіття впливу лікарського препарату на організм людини, тому ці методи не в силах ні скасувати, ні навіть істотно скоротити клінічне тестування, що займає основну частку часу в розробці нового препарату.

Таким чином, на сьогоднішній день роль комп'ютерних методів в драг-дизайні зводиться до прискорення і здешевлення досліджень, що передують клінічних випробувань.

1. Дослідити сучасний ринок нових видів лікарських засобів, які з'явилися за останні 5 роки та представити своє дослідження у вигляді тезів на 3 сторінки.

Питання для самоконтролю

1. Які основні стадії біологічного вивчення лікарських засобів вам відомі?
2. У чому основна суть створення і дослідження нових лікарських засобів? Назвіть основні шляхи пошуку розробки нових лікарських засобів?
3. Які існують основні принципи створення нових лікарських засобів?
4. Поясніть основну схему шляху лікарського речовини від задуму до запуску готової лікарської форми.
5. Як зароджувалася історія з дизайну ліків?
6. У чому основна суть моделювання і віртуального скринінгу?
7. Охарактеризуйте поняття «раціональний дизайн» лікарських засобів.
8. Яке застосування комп'ютерних технологій в раціональному дизайні?
Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

2. Скласти словник основних понять з теми

3. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми (необхідність включення до методичних вказівок орієнтуючої картки вирішується колективом кафедри):

9. Основні задачі	Вказівки	Відповіді
1	2	3
<i>Вивчити:</i>		
Поняття про біотехнологію.	Охарактеризувати поняття біотехнологія та охарактеризуйте її роль.	<i>Біотехнологія</i> - це мультидисципліна, в розвитку якої велику роль відіграють молекулярна біологія, включаючи молекулярну генетику, імунологію, різні галузі хімії і ряд технічних дисциплін.
Поняття про мішені.	Дати визначення терміну.	« <i>Мішенню</i> » може бути молекула, що виробляється в надмірному обсязі, що може перешкоджати нормальному функціонуванню організму, або молекула, яка не виробляється в достатньому обсязі або патологічне середовище.
Поняття про біотрансформацію.	Дати визначення терміну.	<i>Біотрансформація</i> (грец. <i>Bios</i> - життя + лат. <i>Transformatio</i> перетворення) - серія хімічних перетворень речовин, які відбуваються в організмі під дією ферментів.

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

Завдання 1: Охарактеризувати основні стратегії створення нових синтетичних ЛЗ:

Стратегія	Характеристика
Копіювання відомих фізіологічно-активних речовин	
Принцип хімічного модифікування структури відомих синтетичних і природних лікарських речовин	
Принцип введення фармакофорної групи	
Принцип молекулярного моделювання	
Створення комбінованих препаратів	
Стратегія проліків	
Концепція антиметаболітів	
Методологія комбінаторної хімії	
Зв'язки структура-біологічна активність	

Завдання 2: Охарактеризуйте шляхи та проблеми в створенні оригінальних ЛЗ та представити своє дослідження у вигляді презентації.

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Форма випуску лікарських засобів, яка найкращим чином відповідає міті застосування і найбільш вигідна для використання з лікувальною і профілактичною метою

- A. Лікарська речовина;
- B. Лікарський засіб;
- C. Лікарська форма;
- D. Реактив;
- E. Допоміжні речовини.

2. Як можна називати лікарський засіб після відповідної технологічної обробки у відповідності з правилами фармації

- A. Лікарська речовина;

- В. Лікарський препарат;
 - С. Лікарська форма;
 - Д. Реактив;
 - Е. Препарат порівняння.
3. Як називається форма випуску лікарських засобів, яка найкращим чином відповідає меті застосування і найбільш вигідна для використання з лікувальною і профілактичною метою?
- А. Лікарська речовина;
 - В. Лікарський препарат;
 - С. Форма випуску;
 - Д. Реактив;
 - Е. Допоміжні речовини.
4. Який правовий акт містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю (фізико-хімічні, хімічні, біологічні) якості лікарських засобів?
- А. Державна фармакопея України;
 - В. Фармакопейна стаття;
 - С. Наказ МОЗ;
 - Д. Закон України;
 - Е. Державний реєстр ЛЗ.

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття – представити у вигляді презентацій або СРС.

1. Розробка нових лікарських препаратів на основі мітохондріальної-адресованих антиоксидантів (SkQ).

2. Раціональний дизайн ліків - новий напрям у фармакології
Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармацевт. 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.
3. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. — Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. — 505 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацевт. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] — Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. — 632 с.
5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацевт. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. — Вид. 2-ге, випр. та

допов. – Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. – 526 с.

6. Фармацевтична енциклопедія. Видання третє / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. - К.: “Моріон”, Ф24.- 2016.- 1632 с.

7. European Pharmacopoeia. 9th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2017.

Допоміжна:

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис. 2017. № 2. С.79-78.

2. Лікарські засоби. Валідація процесів. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016.– Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. – 31 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

3. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. – Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 37 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 - Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 338 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

5. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 28 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

6. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. – 88 с.

Самостійна робота №5

Тема :«Встановлення об'єкта фармакологічної дії лікарського засобу». –**9 год.**

Мета: ознайомитися з поняттям фармакологічний ефект; з основними механізмами дії ліків на організм людини; з основними видами дії ліків та з характеристикою поняття фармакотерапія й основними видами фармакотерапії.

Основні поняття: головна дія, етіотропна дія, механізм дії, патогенетична дія, побічна дія, рецептори, симптоматична дія, фармакодинаміка, фармакологічний ефект .

План:

I. Теоретичні питання до заняття:

1. Характеристика поняття фармакологічний ефект.
2. Основні механізми дії ліків на організм людини.
3. Основні види дії ліків.

4. Характеристика поняття фармакотерапія. Основні види фармакотерапії.

Фармакодинаміка (грец. *pharmacop* – ліки, отрута, зілля; *dynamis* – сила) являє собою комплекс змін в організмі під впливом лікарських засобів. Головне завдання фармакодинаміки – вивчення механізму дії ліків, і в першу чергу – первинної фармакологічної реакції (фармакологічного ефекту). В основі первинної фармакологічної реакції є перенесення протонів і електронів з одної речовини на іншу, що здійснюється кількома типами хімічних зв'язків.

Фармакологічний ефект – це результат взаємодії між медикаментами і організмом, який починається з впливу лікарської речовини на мішені або рецептори клітини.

Для кожної лікарської речовини характерні свої фармакологічні ефекти, причому частіше використовуються ті, що виражені найбільш сильно. Вони носять назву «**основні фармакологічні ефекти**», інші називають побічними. **Побічна дія ліків** – це небажані ефекти, які входять в спектр фармакологічної активності препарату і виникають при використанні ліків в терапевтичних дозах (не в випадках передозування).

Способи, якими лікарські речовини викликають різні фармакологічні ефекти, називають **механізмом дії**.

Механізм дії – це спосіб досягнення фармакологічного ефекту. Терапевтичні і токсичні ефекти ліків залежать від їх перетворень в організмі пацієнта.

Рецептори – це вбудовані в клітинну мембрану білки. Саме через них центри нервової системи відстежують і регулюють стан підвідомчих органів і систем. По мережах нервових волокон і кровоносних судин передаються різні сигнали, що активізують відповідний тип рецепторів: кожен медіатор або гормон має «свій»рецептор.

Типові механізми взаємодії ліків і рецептора:

1. Лікарський препарат, маючи структурну подібність до метаболіту (медіатора), взаємодіючи з рецептором, спричиняє його збудження (імітуючи дію медіатора). Препарат називають **агоністом**. Міцність зв'язування ліків з певними рецепторами обумовлюється їхньою структурою і позначається терміном «афінітет».

2. Лікарський препарат, подібний до метаболіту, але й не дає можливості метаболіту зв'язуватися з рецептором. Ліки називають **антагоністами**.

3. Ліки (діючи на рецептори) можуть поєднувати властивості і агоністів, і антагоністів. У такому разі їх називають **агоністами-антагоністами**.

4. При взаємодії з апостеричним центром рецептора ліки спричиняють конформаційні зміни в структурі рецептора, у тому числі активного центру,

змінюючи його чутливість до метаболітів організму – *модулюючий ефект*.

5. Ефект ліків може реалізуватися за рахунок звільнення метаболітів від зв'язків з білком або іншими субстратами, активації чи інактивації ферментів.

Названі варіанти механізму дії ліків не вичерпують усіх можливостей взаємодії ліків з рецептором. Не для всіх ліків встановлено механізм дії.

Властивості рецепторів:

- відповідальні за вибірковість дії ліків;
- на рівні рецепторів відбувається дія лікарських засобів;
- препарати, що зв'язуються з рецепторами і змінюють їх функції, є агоністами, а ті, що не змінюють функції, - антагоністами.

У медичній практиці частіше використовують кілька лікарських засобів, які спрямовані на усунення причини хвороби, пригнічення механізмів її розвитку, ліквідацію основних симптомів, доповнення недостатньої функції окремих органів. Наприклад, при запаленні легень використовують протибактеріальні засоби (етіотропне лікування), дезінтоксикаційні, протизапальні, відхаркувальні (патогенетичне лікування), знеболювальні (симптоматичне лікування). Таке комплексне використання лікарських засобів дає можливість значно скоротити термін лікування і уникнути ускладнень. Проте не слід вдаватися до надмірних призначень - поліпрагмазії, оскільки це збільшує ризик виникнення небажаних ефектів. У сучасній медицині ця проблема є дуже актуальною.

Лікарські засоби можуть надавати різні види дії на організм в залежності від шляхів введення, тривалості застосування, дози віку і стану організму.

Місцевою дією ліків умовно називається така, яка проявляється на місці його застосування до того, як фармакологічний агент всмоктається в кров та рознесеться по всьому організму (наприклад, анестезуючий, в'яжучий, припікаючу, подразнюючу дію і т. п. Однак місцева дія викликає завжди ряд рефлекторних реакцій всього організму, а тому це поняття виявляє відносним.

Види дії лікарських засобів:

Фармакологічна дія:

1. Місцева (пререзорбтивна) - дія препарату на місце застосування (місцевоанестезуюча). Під пререзорбтивною дією розуміють комплекс ефектів, що виникають на місці застосування лікарського засобу. Місцево діють речовини, які застосовують у вигляді присипок, мазей, паст, лініментів, розчинів. Багато лікарських засобів при місцевому застосуванні можуть всмоктуватись у кров (лідокаїн, ультракаїн).

2. Резорбтивна (загальна) дія – дія препарату після всмоктування і

надходження у велике коло кровообігу, а потім у тканини; залежить від шляху введення і здатності препарату проникати через біологічні бар'єри. Так діє більшість лікарських засобів. Наприклад, аміназин спричиняє дію переважно на нервову систему, а дигоксин – на серцево-судинну. Резорбтивна дія є прямою, коли ефект зумовлений безпосереднім впливом речовини на організм. Наприклад, строфантин підвищує скоротливу здатність серцевого м'яза безпосереднім впливом на міокард.

3. Пряма дія (первинна дія) - це безпосередній контакт лікарської речовини з тканинами.

4. Вторинна (непряма) дія - є наслідком первинних змін.

Пряма і непряма дія можуть бути протилежно спрямовані. Наприклад, кофеїн викликає тахікардію за рахунок прямого стимулюючого впливу на кардіоміоцити і брадикардію внаслідок центрального збуджуючого впливу на блукаючий нерв. Однією з різновидностей непрямої дії є рефлекторна, коли при подразненні лікарською речовиною рецепторів (рефлексогенних зон) одних органів кінцеві ефекти визначаються з боку інших органів, пов'язаних з першими складними рефлекторними механізмами.

5. Оборотна дія - неміцна взаємодія «речовина - рецептор» (для більшості препаратів). Це дія, після якої ефекти лікарських препаратів зникають і функція органів відновлюється.

6. Необоротна дія - міцна взаємодія «речовина - рецептор». Це дія, після якої функція клітин, тканин не відновлюється.

7. Вибіркова дія - дія препарату тільки на певні рецептори (афінітет речовини до рецептора).

8. Невибіркова дія - це дія на декілька видів рецепторів, органів, клітин.

9. Ефект рефлекторної дії на екстерн - або інтерорецептори проявляється зміною стану виконавчих органів (наприклад, гіркоти - для збудження апетиту; гірчичники - при захворюваннях органів дихання).

Фармакотерапевтична дія.

Дія лікарських речовин може бути *загальною (неспецифічною)* або *вибірковою (специфічною)*. Про загальну дію говорять, коли фармакологічний агент виявляє вплив на більшість органів і тканин організму (наприклад, анаболічні гормональні препарати, біогенні стимулятори). Якщо ефект виявляється з боку точно визначених структур або органів – це вибіркова дія.

Переважаюча дія не завжди пов'язана з накопиченням лікарського засобу у певних органах чи тканинах. Наприклад, серцеві глікозиди накопичуються в надниркових залозах (понад 90 %), але практично не впливають на них, проте малі концентрації, зосереджені в міокарді, зумовлюють терапевтичний ефект.

1. Головна (основна) дія - це дія, за допомогою якої досягають терапевтичний ефект.

2. Побічна дія – небажані прояви властивостей лікарських засобів в терапевтичних дозах.

3. Етіотропна дія – фармакологічні впливи, що спрямовані на усунення безпосередньої причини захворювання.

4. Симптоматична дія - це дія, яка спрямована на послаблення або усунення симптомів захворювання.

5. Патогенетична дія – дія спрямована на специфічний обривання перебігу хвороби на певних її етапах.

Основна (головна) дія – це фармакологічний ефект препарату, який зумовлює лікувальну дію. Наприклад, клофелін знижує артеріальний тиск (основна дія) і одночасно викликає сухість слизової оболонки ротової порожнини, носа (**побічна дія**).

Розрізняють **оборотну** і **необоротну** дію лікарських засобів. У першому випадку функція клітин і тканин відновлюється через певний проміжок часу. Так діють місцеві анестетики, снодійні, анальгетичні засоби та інші. Необоротна дія ліків зумовлена деструкцією ферментів, клітин і тканин.

Важливою характеристикою фармакодинаміки є **вибірковість, або селективність** дії. Коли говорять про дію ліків, то мають на увазі основний ефект.

Фактори, які впливають на дію ліків.

Зі сторони організму: біологічний вид, вік, стать, маса тіла, функціональні особливості організму, патологічні процеси, екзогенні фактори, ідіосинкразія – особлива форма своєрідної індивідуальної реакції організму на лікарські речовини, внаслідок генетичних порушень.

Зі сторони ліків: джерела отримання, хімічна будова, фізико-хімічні властивості, лікарська форма, доза, шляхи введення, тривалість лікування, послідовність прийому, комбінування препаратів, широта терапевтичної дії.

Фармакотерапія (грец. pharmakon - лікарський засіб, отрута, зілля; therapeia - лікування) - науково обґрунтоване застосування лікарських засобів для лікування при конкретному захворюванні з урахуванням особливостей його перебігу, тривалості, форми і стадії, патогенетичних механізмів розвитку, а також супутніх захворювань. Мета фармакотерапії зводиться до ліквідації або обмеження причин захворювання, впливу на механізми патологічного процесу, з одного боку, і на стимуляцію механізмів одужання, з іншого. Тому лікування завжди повинно бути комплексним, що складається з декількох ЛЗ різних фармакологічних груп, як правило, з різним механізмом дії, і комбінуватися з певним режимом праці, відпочинку, харчування, фізіотерапевтичними процедурами, лікувальною гімнастикою і санітарно-курортним лікуванням.

Лікар та провізор повинні чітко розуміти смислове значення загальних термінів, якими позначаються ліки, і зміни в організмі, що відбуваються при їх введенні.

Ліки (лікарський засіб, лікарський препарат) – фармакологічний засіб, дозволений МОЗ України до застосування з метою лікування, запобігання або діагностики захворювання.

Лікарська речовина – індивідуальна хімічна сполука або біологічна речовина, дозволена до застосування.

Фармакологічна речовина – індивідуальна речовина з

фармакологічною активністю, яка досліджується.

Фармакологічний препарат – фармакологічна речовина в лікарській формі, яка досліджується.

Решта назви ліків: фізіологічно, біохімічно активна речовина, медикамент, медичний або фармацевтичний препарат – є невдалими або нераціональними синонімами слова "ліки".

Дія ліків ще поділяється на **фармакотерапевтичну** і **негативну**. Перша визначає, на яку ланку захворювання (причину, патогенез, симптоми) діють ліки, друга використовується для характеристики безпечного застосування препаратів. Сучасна фармакотерапія використовує ліки з етіотропною, патогенетичною, симптоматичною і стимулюючою діями.

Якщо захворювання вже розвинулося, то лікування має здійснюватися за кількома принципами.

1. Найраціональнішим є **етіотропне** (грец. aitia - причина і tropos - напрям) лікування, тобто ліквідація причини патологічного стану. Цей вид лікування є найбільш успішним у клініці інфекційних захворювань. 2. Через те що етіологія багатьох патологічних станів вивчена недостатньо, часто основним стає **патогенетичне лікування**. У деяких випадках зміни, що виникають під час захворювання, вже самостійно, без участі етіологічних чинників, підтримують його перебіг (хибне коло)..

3. Кожне захворювання має певну симптоматику. Деякі симптоми (біль, гарячка, судоми тощо) хворі переносять дуже важко. У таких випадках застосовують **симптоматичне лікування**. Ліквідація деяких симптомів може полегшити стан хворого і перебіг захворювання, але не може усунути його причини.

4. Часто захворювання супроводжується недостатньою функцією деяких органів і систем. У таких випадках застосовують **замісне лікування**. Наприклад, хворим на атрофічний гастрит (зниження секреторної функції шлунка) призначають препарати шлункового соку. Для доповнення недостатньої функції залоз внутрішньої секреції при деяких ендокринних захворюваннях призначають відповідні гормональні препарати.

5. **Паліативна фармакотерапія** - фармакотерапія, спрямована на полегшення страждань інкурабельних (невиліковних) хворих, наприклад, призначення наркотичних анальгетиків при неоперабельних онкологічних захворюваннях. Профілактичне застосування лікарських засобів - проводять з метою попередження виникнення захворювання.

Застосування лікарських засобів в діагностичних цілях.

Застосування лікарських засобів в діагностичних цілях - їх використання для діагностики будь-якого захворювання. Наприклад, для діагностики стенокардії напруги - виявлення взаємозв'язку між больовим синдромом і об'єктивними ознаками коронарної недостатності. Ангінозний напад провокують внутрішньовенним введенням препарату дипіридамолу, який викликає розвиток синдрому коронарного обкрадання. Інший приклад - застосування препарату пентагастрина (синтетичного аналога гормону травного тракту гастриту) для діагностики секреторною і кіслотоотворною функції шлунка) і т.п.

Сучасна фармакотерапія повинна бути строго індивідуалізованою та

вибірковою. Золоте правило «Лікувати хворого, а не хворобу», яке до недавнього часу було лише добрим побажанням, за допомогою нині використовуюваного арсеналу лікарських засобів стає все більш реально здійсненним. Разом з тим нерідко індивідуальні особливості хворих не завжди враховуються при лікуванні, особливо в амбулаторній практиці. Хворі отримують стандартні дози медикаментів, лікування проводиться шаблонно. Ще трапляються випадки рекомендації того чи іншого лікарського засобу «про всяк випадок». Такий підхід не можна вважати раціональним.

Однак лікарська терапія не повинна бути у всіх випадках методом, хоча медикаментозна терапія серед інших видів лікарської допомоги, згідно з даними ВООЗ, становить 90%. Її необхідно поєднувати з іншими методами лікування - дієтою, режимом, фізіотерапією, психотерапією, лікувальною фізкультурою і т.п.

Питання для самоконтролю

1. Як ви розумієте поняття «фармакологічний ефект». Які види фармакологічних ефектів вам відомі?
2. Охарактеризуйте механізми дії лікарських препаратів.
1. Що таке рецептори? Які функції вони виконують? Назвіть основні властивості ферментів.
2. Назвіть основні типи взаємодії лікарських сполук з рецепторами.
3. Назвіть основні види дії лікарських засобів на організм людини.
4. Які фактори впливають на дію ліків на організм людини?
5. Охарактеризуйте поняття фармакотерапія. Назвіть основні види фармакотерапії.

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 (необхідність включення до методичних вказівок орієнтуючої картки вирішується колективом кафедри):

Основні задачі	Вказівки	Відповіді
1	2	3
<i>Вивчити:</i>		
Поняття про механізм дії.	Охарактеризувати поняття механізм дії та охарактеризуйте його роль.	<i>Механізм дії</i> - це спосіб досягнення фармакологічного ефекту. Терапевтичні і токсичні ефекти ліків залежать від їх перетворень в організмі пацієнта.
Поняття про	Дати визначення	Фармакотерапія - лікарський засіб,

фармакотерапію.	терміну.	отрута, зілля; therapēia - лікування) - науково обґрунтоване застосування лікарських засобів для лікування при конкретному захворюванні з урахуванням особливостей його перебігу, тривалості, форми і стадії, патогенетичних механізмів розвитку, а також супутніх захворювань.
Поняття про побічну дію.	Дати визначення терміну.	Побічна дія – небажані прояви властивостей лікарських засобів в терапевтичних дозах.

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

Завдання 1: Охарактеризувати найпоширені види дії ЛЗ:

Дія ЛЗ			
Фармакологічна дія		Фармакотерапевтична дія	
Дія	Характеристика	Дія	Характеристика
Місцева		Головна	
Резорбтивна		Побічна	
Пряма		Етіотропна	
Непряма		Симптомологічна	
Оборотна		Патологічна	
Необоротна			
Вибіркова			
Невибіркова			
Рефлексивної дії			

Завдання 2: Дослідити можливість застосування нових ЛЗ в діагностичних цілях та представити своє дослідження у вигляді тезів на 3 сторінки.

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Назвіть вид лікарської взаємодії, що має місце при спільному застосуванні антацидних засобів, які знижують повноту всмоктування H₂-блокаторів.

- A. Фармакодинамічний синергізм;
- B. Фармакодинамічний антагонізм
- C. Фармакокінетичний синергізм;
- D. Фармакокінетичний антагонізм;
- E. Фармацевтична взаємодія;

2. Назвіть вид лікування, який спрямований на усунення причини захворювання.

- A. Етіотропна терапія;
- B. Симптоматична терапія;
- C. Патогенетична терапія;
- D. Замісна терапія;
- E. Стимулююча терапія.

3. Назвіть вид лікування, який має метою вплив на механізм

хвороби,полегшення й поліпшення функції уражених органів.

- A. Етіотропна терапія;
- B. Симптоматична терапія;
- C. Патогенетична терапія;
- D. Замісна терапія;
- E. Стимулююча терапія.

4. Назвіть вид лікування, який має метою вплив на механізм хвороби, полегшення й поліпшення функції уражених органів.

- A. Етіотропна терапія;
- B. Симптоматична терапія;
- C. Патогенетична терапія;
- D. Замісна терапія;
- E. Стимулююча терапія.

Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття – представити у виглядіпрезентацій або СРС.

- 1. Фармакологія проти фармацевтики.**
- 2. Особливості фармакотерапії у літніх людей.**

Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М.Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
3. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. – Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. – 505 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацев. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 632 с.
5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацев. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. та допов. – Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. – 526 с.
6. Фармацевтична енциклопедія. Видання третє / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. - К.: “Моріон”, Ф24.- 2016.- 1632 с.
7. European Pharmacopoeia. 9th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2017.

Вспомогательная:

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис.

2017. № 2. С.79-78.

2. Лікарські засоби. Валідація процесів. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016.– Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. – 31 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

3. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. – Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 37 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 -Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 338 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

5. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 28 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

6. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. – 88 с.

Самостійна робота №6

Тема : «Основні законодавчі та нормативні акти щодо виробництва та обігу лікарських засобів. Органи державного контролю. Державна фармакопея України (ДФУ)». – 9 год.

Мета: ознайомитись з основними законодавчими і нормативними актами України, з ДФУ, а також з основними принципами організації надання фармацевтичної допомоги населенню.

Основні поняття:

Державна фармакопея України (ДФУ) – це правовий документ, що містить загальні вимоги до ліків, фармацевтичні статті (ФС), а також методики контролю якості.

Стандарт – це нормативний документ, розроблений і затверджений визнаним органом, у якому встановлені правила, вимоги, загальні характеристики, що стосуються різних видів діяльності чи їх результатів, для досягнення впорядкування у визначеній галузі.

Фармакопейна стаття (ФС) – нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і терміну зберігання, методів контролю якості лікарського засобу.

Фармацевтична допомога (англ. - pharmaceutical care) - це комплекс фармацевтичних (спеціальних) організаційно-правових, соціально-економічних та інформаційних заходів, здійснюваних фармацевтичним працівником і спрямованих на збереження здоров'я й життя людини, профілактику та лікування з метою усунення фізичних і, як наслідок, моральних страждань людей незалежно від їх соціального та матеріального статусу в суспільстві та інших факторів.

Фармацевтична послуга – це надана населенню фармацевтична допомога як результат професійної діяльності фармацевтичних працівників на якісному

сервісному рівні, що має вартісну оцінку на основі договірних цін.

Фармацевтична профілактика – це напрямок професійної діяльності провізорів та фармацевтів, спрямований на організацію та проведення заходів зі збереження, зміцнення здоров'я громадян, покращання якості їх життя та профілактики рецидиву захворювання, а також патологічних станів.

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

План:

I. Теоретичні питання до заняття:

1. Основні законодавчі і нормативні акти України, які регламентують фармацевтичну діяльність в області забезпечення лікарськими засобами населення.
2. Основні органи державного контролю над якістю лікарських засобів та умовами їх виробництва.
3. Державна фармакопея України (ДФУ).
4. Основні принципи організації надання фармацевтичної допомоги населенню.
5. Характеристика Належної аптечної практики.

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

Будь-який вид діяльності аптек регулюється Законами України, Постановами Кабінету міністрів (КМ), наказами Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ).

1. Наказом МОЗ від 13.09.2010 р. № 769 затверджена концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 роки.

2. Закон України від 4 квітня 1996 року «Про лікарські засоби», який регулює правовідносини, пов'язані із створенням, реєстрацією, виробництвом, контролем якості та реалізацією лікарських засобів, визначає права і обов'язки підприємств, установ, організацій та громадян, а також повноваження у цій сфері органів державної виконавчої влади і посадових осіб.

Відповідно до Закон України «Про лікарські засоби» у 1996 р. було створено Центр побічної дії ЛЗ у складі Фармакологічного комітету МОЗ України. В 1999 р. створено відділ фармакологічного нагляду у складі Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України. У 2002 р. Україна стала 68-им членом міжнародної програми ВООЗ з моніторингу побічних дій (ПД) ЛЗ.

3. Закон України від 24 лютого 1994 року «Про забезпечення

санітарного та епідемічного благополуччя населення» регулює суспільні відносини, які виникають у сфері забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя, визначає відповідні права і обов'язки державних органів, підприємств, установ, організацій та громадян, встановлює порядок організації державної санітарно- епідеміологічної служби і здійснення санітарно-епідеміологічного нагляду в Україні.

Для оцінки технічного рівня виробництва та якості лікарських засобів ВООЗ була створена «Система посвідчення якості фармацевтичних препаратів у міжнародній торгівлі». Для участі в цій системі необхідна наявність у країні шести умов:

- *Державна реєстрація лікарських засобів.*
- *Систематична державна інспекція фармацевтичних виробництв.*
- *Належна аптечна практика (Good Pharmacy Practice, GPP).* GPP розроблена з метою забезпечення належної якості фармацевтичних послуг, що надаються аптечними працівниками населенню України та поширюється на об'єкти роздрібної реалізації лікарських засобів і виробів медичного призначення.
- *Належна виробнича практика (GMP - good manufacturing practice) –* правила виробництва лікарських засобів – один з найважливіших документів у світовій практиці, що визначає вимоги до виробництва та контролю якості лікарських засобів.

Правила GMP спрямовані на забезпечення високого рівня якості та безпеки лікарських засобів і гарантування того, що лікарський засіб виготовлено у відповідності зі своєю формулою (складом), не містить сторонніх включень, марковано та упаковано належним чином, що лікарський засіб зберігає свої властивості протягом усього терміну придатності. Правила GMP встановлюють вимоги до системи управління якістю, контролю якості, персоналу, приміщень та обладнання, документації, виробництва продукції та проведення аналізів за контрактами, рекламацій, порядку відкликання продукції і організації самоінспекцій.

- *Належна лабораторна практика (GLP - good laboratory practice) –* правила проведення якісних лабораторних досліджень, які передбачають ретельне вивчення нового препарату на різних тваринах;
- *Належна клінічна практика (GCP - good clinical practice) –* правила проведення якісних клінічних досліджень, що гарантують надійність та достовірність отриманих даних і забезпечують захист прав людини.

Робота по запровадженню стандартів GMP на підприємствах була розпочата в 2002 році і проводиться за програмою поетапного впровадження правил GMP.

Впровадження правил GMP на підприємстві та вдосконалення системи забезпечення якості підприємства відбувається за такими основними напрямками:

- Навчання принципам і основам GMP персоналу підприємства.
- Удосконалення системи документування.
- Реконструкція виробничих приміщень та приміщень

- аналітичної й мікробіологічної служб.
- Проведення валідаційних заходів.
 - Проведення внутрішніх аудитів (самоінспекцій).
 - Робота з рекламаціями та невідповідностями.

Державний контроль якості лікарських засобів - це сукупність організаційних та правових заходів, спрямованих на додержання суб'єктами господарської діяльності незалежно від форм власності та підпорядкування вимог законодавства щодо забезпечення якості ЛЗ.

Верховна Рада України визначає державну політику і здійснює законодавче регулювання відносин у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів.

Кабінет Міністрів України через систему органів державної виконавчої влади проводить в життя державну політику у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів, організує розробку та здійснення відповідних загальнодержавних та інших програм у межах своїх повноважень, забезпечує контроль за виконанням законодавства про лікарські засоби.

Державний контроль якості лікарських засобів під час оптової та роздрібною реалізації здійснюється шляхом інспектування Державною та територіальними інспекціями суб'єктів господарської діяльності всіх форм власності і підпорядкування, які займаються оптовою чи роздрібною реалізацією лікарських засобів, для перевірки додержання ними вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів та лабораторної перевірки зразків лікарських засобів, відібраних уповноваженими особами або інспекторами Державної та територіальних інспекцій під час інспектування організацій.

На даний момент розпочато процедуру вступу Державної інспекції з контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я до PIC/S, ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» прийнятою спостерігачем до Європейської Фармакопеї тощо.

Відповідно до Закону України «Про Концепцію Загальнодержавної програми адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу», постанови Кабінету Міністрів України від 28.10.2004 р. № 1419 та розпорядження Кабінету Міністрів України від 10.09.2008 р. № 1247-р в ліцензійні умови введено обов'язковість виконання вимог настанов з GMP та GSP, гармонізованих з відповідними настановами ЄС. Вимоги GMP ЄС постійно актуалізуються, тому є необхідність щодо постійного внесення змін до ліцензійних умов провадження діяльності фармацевтичних підприємств.

Виробництво лікарських засобів в Україні дозволено здійснювати за технологічною документацією, розробленою на підставі двох різних стандартів, один з яких не відповідає GMP. В Державній Фармакопеї України введені сучасні вимоги до інгаляційних лікарських засобів – продукції, критичної для життя і здоров'я хворих на бронхіальну астму та хронічний

обструктивний бронхіт, а настанову, що регламентує розробку цих препаратів та експертизу реєстраційного досьє вводити в дію навіть не заплановано.

Державна фармакопея України (ДФУ) – це правовий документ, що містить загальні вимоги до ліків, фармацевтичні статті (ФС), а також методики контролю якості (Закон України «Про лікарські засоби», ст. 2). ДФУ має законодавчий характер. Її вимоги, що висуваються до ліків, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України, які виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують ЛП, незалежно від їх форми власності.

Якість лікарських препаратів перебуває в прямій залежності від якості вихідних сировинних матеріалів, способу й умов їх виготовлення. Тому, здійснюючи контроль за їх виробництвом, держава встановлює однакові вимоги і спеціальні норми якості до лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів. Таким чином, **нормування якості лікарських засобів** – це процес встановлення і застосування стандартів.

Стандарт – це нормативний документ, розроблений і затверджений визнаним органом, у якому встановлені правила, вимоги, загальні характеристики, що стосуються різних видів діяльності чи їх результатів, для досягнення впорядкування

у визначеній галузі. Стандарти ґрунтуються на узагальнених досягненнях науки, техніки, практичного досвіду та спрямовані на досягнення оптимальної користі для суспільства. Залежно від того, яка організація по стандартизації (міжнародна, регіональна чи національна) приймає стандарти, вони відповідно поділяються на міжнародні, регіональні та національні. За сферою дії стандарти поділяють на державні (ДСТ), галузеві (ГСТ), і стандарти підприємств (СТП). Наприклад, стандарти, що поширюються на лікарські засоби, є галузевою нормативно-технічною документацією (НТД) і затверджуються Міністерством охорони здоров'я. **Фармакопейна стаття (ФС)** – нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і терміну зберігання, методів контролю якості лікарського засобу. Спочатку на кожен новий лікарський засіб затверджується тимчасова фармакопейна стаття (ТФС) на певний термін (найчастіше на 3 роки). Якщо після закінчення цього терміну лікарський засіб, нормований даною ТФС, виправдав себе у медичній практиці і його виробництво стає стабільним, то на нього розробляється постійно діюча ФС.

На сучасному етапі розвитку системи фармацевтичного забезпечення населення та суспільства в цілому основним завданням аптечних закладів є надання населенню кваліфікованої повноцінної, своєчасної та ефективної фармацевтичної допомоги з дотриманням певних стандартів, які гарантують кожному пацієнтові споживання ЛЗ, що індивідуально відповідає медичному випадку та дозволяє проведення ефективної та безпечної фармакотерапії.

Фармацевтична допомога (англ. - pharmaceutical care) - це комплекс фармацевтичних (спеціальних) організаційно-правових, соціально-економічних та інформаційних заходів, здійснюваних фармацевтичним працівником і спрямованих на збереження здоров'я й життя людини,

профілактику та лікування з метою усунення фізичних і, як наслідок, моральних страждань людей незалежно від їх соціального та матеріального статусу в суспільстві та інших факторів.

До основних складових фармацевтичної допомоги відносять:

- забезпечення ЛЗ процесу надання фармацевтичної допомоги (послуги);
- фармацевтичну опіку з її основними складовими - фармацевтичною профілактикою та фармацевтичною діагностикою;
- фармацевтичну етику та деонтологію.

Фармацевтична деонтологія вивчає норми поведінки провізора, спрямовані на максимальне підвищення ефективності фармакотерапії та створення сприятливого клімату у відносинах із хворими, лікарем, колегами.

Фармацевтична діагностика - складова фармацевтичної опіки та один із аспектів професійної діяльності провізорів, спрямований на організацію раціонального використання ЛЗ хворим шляхом виконання функції контролю правильності виписування рецептів, якості ЛП та рівня інформованості пацієнта щодо правил їх прийому, а також умов зберігання.

Фармацевтична профілактика – це напрямок професійної діяльності провізорів та фармацевтів, спрямований на організацію та проведення заходів зі збереження, зміцнення здоров'я громадян, покращання якості їх життя та профілактики рецидиву захворювання, а також патологічних станів. Фармацевтичну допомогу можна класифікувати за такими критеріями:

- тип надання: амбулаторна (включає рецептурний і безрецептурний відпуск ЛЗ провізором, дистанційні форми торгівлі ЛЗ) і стаціонарна;
- обсяг надання;
- джерела реімбурсації, з яких сплачується вартість наданої фармацевтичної допомоги (ресурси централізованих страхових фондів у системі ОМС, державний бюджет, у т. ч. фонди державних цільових програм, власні кошти громадян, фонди ДМС, благодійні внески, кошти гуманітарних організацій та міжнародних фондів тощо).

Фармацевтична послуга – це надана населенню фармацевтична допомога як результат професійної діяльності фармацевтичних працівників на якісному сервісному рівні, що має вартісну оцінку на основі договірних цін. Фармацевтична послуга може бути обчислена у відповідних показниках, пронорована та проаналізована. Фармацевтична допомога надається на життєвовабезпечувальному та здоров'язберігальному рівнях відповідно до затверджених стандартів, клінічних протоколів, Державного формуляра ЛЗ, основних страхових переліків ЛП тощо. Доступність і якість надання фармацевтичної допомоги фінансово забезпечуються державним бюджетом або централізованими фондами обов'язкового медичного страхування (ОМС), кошти яких спрямовуються на реалізацію національних проектів або державних цільових програм (на боротьбу з онкологічними захворюваннями, цукровим діабетом, розсіяним склерозом, СНІД/ВІЛ, туберкульозом та іншими тяжкими й соціально небезпечними захворюваннями).

Належна аптечна практика (Good Pharmacy Practice, GPP) - сукупність правил з роздрібною реалізацією ЛЗ, їх зберігання, контролю якості, виготовлення в умовах аптеки, відпуску, раціонального використання за принципами клінічної доцільності та економічної доступності в інтересах

пацієнта, дотримання яких забезпечує якість ЛЗ на всіх етапах їх закупівлі, виготовлення, зберігання та роздрібною реалізації, а також передбачає реалізацію відповідального самолікування.

- Правила визначають роль фармацевта в системі охорони здоров'я, його місце в зміцненні здоров'я населення і профілактики захворювань, безпечного, ефективного і раціонального лікування, виявлення і вирішення проблем при застосуванні лікарських препаратів.

- Правила спрямовані на забезпечення населення якісними, безпечними лікарськими засобами, виробами медичного призначення і медичної техніки, надання достовірної інформації про лікарський засіб, пропаганду здорового способу життя та профілактику захворювань, забезпечення раціонального застосування рецептурних лікарських препаратів, вплив на прописування і використання лікарських препаратів і надання інформації про які мали місце побічні дії лікарських препаратів і надання допомоги при самолікуванні.

- Правила призначені для фармацевтичних працівників з метою вдосконалення якості надання фармацевтичних послуг і підвищення їх персональної відповідальності в діяльності по зміцненню здоров'я і запобігання захворюваності населення.

Один з основних елементів НАП - це діяльність, пов'язана з впливом фармацевта на прописування і застосування ЛЗ.

Місія GPP - покращення здоров'я людини у цілому та раціональне використання ЛЗ у процесі надання фармакотерапії пацієнтам для вирішення їх проблем зі здоров'ям у кожному окремому випадку, що передбачає:

- постійну готовність допомогти пацієнту, як у випадку, коли він має призначення ЛЗ лікарем, так само і без нього;
- виявлення та вирішення проблем зі здоров'ям;
- профілактику здоров'я;
- гарантію ефективного та безпечного використання лікарських засобів;
- відповідальність з точки зору раціонального використання обмежених ресурсів системи охорони здоров'я.

Для забезпечення виконання місії були сформульовані відповідні стандарти Належної аптечної практики, в рамках яких основні завдання аптеки відповідають напрямкам її діяльності (рис. 1).

Рис. 1. Основні принципи організації надання фармацевтичної допомоги населенню.



Таким чином, GPP – це практика, в рамках якої провізор несе відповідальність за потреби пацієнтів, які користуються фармацевтичними послугами, у наданні медичної допомоги, що базується на принципах доказової медицини.

Питання для самоконтролю

1. Яка основна особливість лікарських засобів? Визначте в чому полягає важливість дотримання якості лікарського засобу при розробці та виготовлення лікарських засобів?
2. Які основні законодавчі акти України, які регламентують фармацевтичну діяльність у галузі забезпечення лікарськими засобами населення Ви знаєте?
3. Назвіть основні нормативні акти щодо виробництва та обігу лікарських засобів Вам відомі?
4. Що таке державний контроль якості лікарських засобів? Охарактеризуйте основні органи державного контролю?
5. Що таке Державна фармакопея України (ДФУ)? Яку структуру має ДФУ?
6. Охарактеризуйте основні принципи організації надання фармацевтичної допомоги населенню. Належна аптечна практика. 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 (необхідність включення до методичних вказівок орієнтуючої картки вирішується колективом кафедри):

Основні задачі	Вказівки	Відповіді
1	2	3
<i>Вивчити:</i>		
Поняття про стандарт.	Дати визначення терміну.	Стандарт – це нормативний документ, розроблений і

		затверджений визнаним органом, у якому встановлені правила, вимоги, загальні характеристики, що стосуються різних видів діяльності чи їх результатів, для досягнення впорядкування у визначеній галузі.
Поняття про фармацевтичну допомогу.	Охарактеризувати поняття фармацевтична допомога та охарактеризуйте її роль в терапії хворих.	<i>Фармацевтична допомога</i> (англ. - pharmaceutical care) - це комплекс фармацевтичних (спеціальних) організаційно-правових, соціально-економічних та інформаційних заходів, здійснюваних фармацевтичним працівником і спрямованих на збереження здоров'я й життя людини, профілактику та лікування з метою усунення фізичних і, як наслідок, моральних страждань людей незалежно від їх соціального та матеріального статусу в суспільстві та інших факторів.
Поняття про якість лікарського засобу	Дати визначення терміну.	Побічна дія – небажані прояви властивостей лікарських засобів в
Фармацевтична профілактика		
Фармацевтична послуга		

Завдання 2: Дослідити основне значення та приклади надання населенню України фармацевтичної допомоги та представити своє дослідження у вигляді презентації.

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Який нормативно-технічний документ встановлює вимоги до якості лікарського засобу, яке затверджується на певний термін...

А) Державний стандарт ДСТ

Б) Галузевий стандарт ГСТУ

В) Тимчасова фармакопейна стаття (ТФС)

Г) Фармакопейна стаття (ФС)

Д) Промисловий регламент

2. Нормативний документ, в якому встановлені вимоги до конкретної продукції й послуг, та регулює відносини між постачальником та споживачем. Який документ відповідає даному визначенню?

А) Стандарт

Б) Промисловий регламент

В) Промислові умови

Г) Методичні вказівки

3. Правила GMP

- регламентують..А) Вимоги до персоналу
Б) Фармацевтичну технологію
В) Вимоги до будівлі та приміщенню фармацевтичного виробництваГ) Всі відповіді вірні

- 4.** Що не регламентують правила GMP..А) Фармацевтичну термінологію
Б) Вимоги до біологічної доступності лікарського засобу
В) Вимоги до будівлі та приміщенню фармацевтичного виробництваГ) Вимоги до персоналу

Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття – представити у вигляді презентацій або СРС.

- 1. Розробка методології фармацевтичної допомоги з різними категоріями хворих.**
- 2. Державна система контролю якості ліків в Україні.**

Список рекомендованої літератури

Основна:

- 1.** Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
- 2.** Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М.Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.
- 3.** Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. – Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. – 505 с.
- 4.** Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацев. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 632 с.
- 5.** Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацев. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. та допов. – Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. – 526 с.
- 6.** Фармацевтична енциклопедія. Видання третє / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. - К.: “Моріон”, Ф24.- 2016.- 1632 с.
- 7.** European Pharmacopoeia. 9th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2017.

Допоміжна:

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис. 2017. № 2. С.79-78.
2. Лікарські засоби. Валідація процесів. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016.– Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. – 31 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
3. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. – Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 37 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 -Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 338 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
5. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 28 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
6. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. – 88 с.

Самостійна робота № 7

Тема №7 «Доклінічні дослідження». – 9 год.

Мета: ознайомитися з поняттям та документацією доклінічної розробки лікарських засобів, сформулювати теоретичні знання в основних принципах доклінічних досліджень, познайомитися з біотичними нормами проведення доклінічних досліджень.

Основні поняття: Відповідальний виконавець, доклінічні дослідження лікарських засобів, інспектор, належна лабораторна практика (GLP) , служба контролю якості.

План:

I. Теоретичні питання до заняття:

1. Поняття доклінічного дослідження лікарських засобів.
2. Основні принципи Належної лабораторної практики (GLP).
3. Основні положення, терміна, поняття і документація доклінічних досліджень.
4. Основні види доклінічних досліджень.
5. Біоетичні норми проведення доклінічних досліджень.

Доклінічні дослідження лікарських засобів - етап створення ліків, що включає комплекс дослідницьких процедур і операцій по визначенню нешкідливості та специфічної активності з метою отримання дозволу на їх

клінічні випробування з подальшим впровадженням препарату в промислове виробництво і медичну практику.

Дослідження в рамках доклінічних розробок проводяться у вигляді:

- *комп'ютерного моделювання*: «виконується на комп'ютері або за допомогою комп'ютерної симуляції», наприклад, прогнозування даних про токсичність продукту на основі відомостей про його хімічну структуру, отриманих на основі бази даних;
- *досліджень в лабораторних умовах* (лат. «в склі»): процес здійснюється в контрольованих умовах поза живим організмом, наприклад, використання культур гепатоцитів (клітин печінки) для вивчення метаболізму;
- *досліджень в природних умовах* (лат. «в (на) живому»): експерименти на цілому живому організмі на відміну від тканин або клітин, наприклад, на тварин, людей або рослинах.

Належна Лабораторна Практика GLP

Правила GLP вимагають впровадження в повсякденну практику ряду стандартних умов, які охоплюють всі етапи доклінічних досліджень токсичності та нешкідливості лікарських речовин. Кожна країна ЄС має лабораторію, яка атестована відповідно до вимог GLP. Допускається як внутрішня (національна), так і зовнішня (уповноваженими органами міжнародних організацій) атестація за вимогами GLP. При цьому держава повинна забезпечити наявність Національного органу контролю GLP, Національної програми GLP, Національного регламентного органу GLP. Контроль над дотриманням правил GLP в Україні здійснює група атестації та інспекції баз доклінічного вивчення ЛЗ при ДФЦ (Державному Фармакопейному Центрі) і Комітеті з питань гігієнічного регламентування МОЗ України.

Вимоги GLP при проведенні доклінічних дослідженнях:

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

Метою доклінічних досліджень ЛЗ є визначення його терапевтичної ефективності, а також впливу на основні анатомічні та фізіологічні системи організму. У процесі вивчення фармакодинаміки нового ЛЗ визначають не тільки його специфічну фармакологічну дію, але й можливі побічні ефекти, які пов'язані з механізмом його дії. Вплив ЛЗ на здоровий та хворий організм може бути різним, тому фармакологічні дослідження проводяться на здорових тваринах і тваринах з модельованою патологією.

Основні терміни та поняття доклінічної розробки ЛЗ:

Аудит випробувань - порівняння первинних (вихідних) даних та супроводжуваних записів з проміжним або заключним звітом з метою визначення точності запису даних, відповідності проведення досліджень протоколу випробувань та стандартним операційним процедурам.

Відповідальний виконавець - особа, що відповідальна за весь процес проведення випробування та призначається керівником установи. За призначення відповідального виконавця, керівник установи повинен мати чітке уявлення про обсяги його поточного та припустимого завантаження. Головний графік робіт перераховує плановані випробування в розвитку та цілком, і повинен використовуватись як настанова в призначенні відповідального виконавця. У випадку заміни відповідального виконавця в процесі випробування (наприклад, у зв'язку зі зміною його роду діяльності), керівник установи повинен детально документувати факт заміни, причини заміни і прізвище заміної особи.

Головний графік робіт. Головний графік робіт є дуже важливим та корисним документом, що забезпечує ясне розуміння пересування та використання ресурсів. Головний графік робіт використовується для оцінки обсягів робіт, що виконані. Головний графік робіт, як правило, повинен містити інформацію з наступних пунктів: ідентифікаційні атрибути випробування, тест-система, природа (Фармакопейному Центрі) і Комітеті з питань гігієнічного регламентування МОЗУ країни.

Вимоги GLP при проведенні доклінічних дослідженнях:

11. Організація дослідної установи і персоналу.
12. Програма забезпечення якості.
13. Приміщення.
14. Обладнання, матеріали та реактиви.
15. Тест-системи.
16. Досліджувані і стандартні зразки.
17. Стандартні процедури операційні.
18. Проведення досліджень.
19. Звіти про результати дослідження.
20. Зберігання та архівування звітів і матеріалів.

Метою доклінічних досліджень ЛЗ є визначення його терапевтичної ефективності, а також впливу на основні анатомічні та фізіологічні системи організму. У процесі вивчення фармакодинаміки нового ЛЗ визначають не тільки його специфічну фармакологічну дію, але й можливі побічні ефекти, які пов'язані з механізмом його дії. Вплив ЛЗ на здоровий та хворий організм може бути різним, тому фармакологічні дослідження проводяться на здорових тваринах і тваринах з модельованою патологією.

Основні терміни та поняття доклінічної розробки ЛЗ:

Аудит випробувань - порівняння первинних (вихідних) даних та

супроводжуваних записів з проміжним або заключним звітом з метою визначення точності запису даних, відповідності проведення досліджень протоколу випробувань та стандартним операційним процедурам.

Відповідальний виконавець - особа, що відповідальна за весь процес проведення випробування та призначається керівником установи. За призначення відповідального виконавця, керівник установи повинен мати чітке уявлення про обсяги його поточного та припустимого завантаження. Головний графік робіт перераховує плановані випробування в розвитку та цілком, і повинен використовуватись як настанова в призначенні відповідального виконавця. У випадку заміни відповідального виконавця в процесі випробування (наприклад, у зв'язку зі зміною його роду діяльності), керівник установи повинен детально документувати факт заміни, причини заміни і прізвище заміної особи.

Головний графік робіт. Головний графік робіт є дуже важливим та корисним документом, що забезпечує ясне розуміння пересування та використання ресурсів. Головний графік робіт використовується для оцінки обсягів робіт, що виконані. Головний графік робіт, як правило, повинен містити інформацію з наступних пунктів: ідентифікаційні атрибути випробування, тест-система, природа випробування, прізвища відповідального виконавця та головних дослідників, атакож дати початку та закінчення випробування.

Головний дослідник. Керівник установи у випадку багатоцентрових випробувань повинен забезпечити призначення головного дослідника, що має відповідну освіту, кваліфікацію та досвід, та розуміння яким вимог GLP достатньо для успішного керівництва фазою випробування, що делегується.

Замовник - юридична або фізична особа, яка доручає та фінансує випробування.

Зразок - деяка кількість досліджуваної речовини або препарату порівняння. **Досліджуваний зразок** (тестовий, або тест-зразок) - зразок, який є предметом дослідження.

Референтний або стандартний зразок - це зразок, з яким порівнюється досліджуваний зразок. Порівняння може йти по якій-небудь властивості (властивостями) досліджуваного і стандартного зразка.

Інспектор - особа, яка проводить інспекцію лабораторії від імені уповноваженого національного органу з моніторингу за дотриманням принципів GLP.

Інспекція лабораторії - експертиза процедур та існуючої практики проведення випробувань на предмет оцінки ступеня відповідності їх принципам GLP. Під час інспекції вивчаються керівні структури та процедури проведення випробувань в лабораторії, а також проводиться опитування провідного технічного персоналу.

Місце випробування - розміщення фази (фаз) випробування в разі

багатоцентрових випробувань. Прізвище особи, що виступає як керівник установи в термінах GLP, повинно бути вказано в документах. Фактично на цьому рівні закріплюється загальна відповідальність за забезпечення відповідності випробування до вимог GLP.

Моніторинг дотримання принципів GLP - періодична інспекція лабораторій та / або перевірка випробувань з метою підтвердження відповідності принципам GLP.

Належна лабораторна практика (GLP) - сукупність правил, що стосуються організації та умов, за яких лабораторні випробування плануються, виконуються, коректуються і надаються у вигляді звіту.

Національна програма з контролю за дотриманням принципів GLP - докладна схема, встановлена кожною окремою державою з метою моніторингу відповідності принципам GLP установ (лабораторій), розташованих на її території шляхом проведення інспекцій та перевірки досліджень.

Національний уповноважений орган з моніторингу дотримання принципів GLP - керівний орган держави, який відповідає за здійснення контролю за дотриманням установами (лабораторіями) принципів GLP на її території, а також виконання інших функцій, пов'язаних із дотриманням принципів GLP.

Носій (розчинник) - будь-який агент, який використовується для змішування, диспергування, розчинення випробовуваної речовини чи препарату порівняння з метою сприяння умовам їх введення у тест-систему.

Обов'язки керівника установи. Головним обов'язком керівника установи є забезпечення випробування достатньою кількістю кваліфікованого персоналу, відповідними засобами, обладнанням та матеріалами, які необхідні для своєчасної адекватної проведення випробування.

Первинні дані - усі вихідні лабораторні записи та документація або засвідчені їх копії, які є результатом вихідних спостережень та роботи в процесі виконання випробувань.

Плани лабораторій. Плани лабораторій є важливими документами, оскільки вони демонструють якість організації лабораторії та ступінь адекватності поділу функцій та діяльності.

Препарат порівняння - добре відома хімічна речовина або суміш, що використовується як основа для порівняння з речовиною, що випробовується.

Проба - матеріальна похідна тест-системи, призначена для випробування, аналізу або зберігання.

Протокол випробування - документ, що визначає загальний обсяг випробування.

Реєстрація персоналу. Відповідно до вимог GLP, керівник установи повинен забезпечити реєстрацію даних про кваліфікацію, освіту, досвід кожного працівника, а також наявність посадових інструкцій. Посадові інструкції повинні подаватись відповідно до правил GLP, тобто вони повинні

містити найменування роботи, необхідний досвід та освіту працівника для її виконання, а також перелік основних процедур, що входять у компетенцію GLP.

Речовина, що випробовується - хімічна (біологічна) речовина або суміш, що підлягає випробуванню.

Серія - обмежена кількість або партія досліджуваної речовини або речовини порівняння, одержаної протягом певного циклу виробництва способом, який передбачає забезпечення дотримання тотожності, і відповідно позначається.

Сітковий графік. Повинен бути сформований сітковий графік випробування, у якому ідентифікуються головні керівники випробування, відповідальні за дотримання правил GLP, а також визначаються основні лінії зв'язку та звітності між тест-системами. Графік повинен відображати основні області робіт, що мають відношення до GLP, крім того, у ньому повинні бути зазначені особи, що несуть відповідальність перед GLP-організаціями.

Служба контролю якості - система внутрішнього контролю, призначена для підтвердження того, що випробування проводиться відповідно до правил GLP.

Стандартна операційна процедура (СОП) - опис технологічного процесу або методики проведення певних лабораторних випробувань або робіт, викладений у письмовому вигляді. Ці процедури не описуються детально в протоколі випробувань та методичних посібниках. Обов'язком керівника установи є призначення особи, що відповідає за ведення системи СОП. Функції цієї особиполягають у перевірці СОП за визначений проміжок часу, у своєчасному введенні нових і удосконалених СОП, у відповідному розподілі СОП, а також у забезпеченні ведення історичного файлу СОП, який поповнюється.

Статус відповідності принципам GLP - рівень дотримання лабораторією принципів GLP, визначений уповноваженим національним органом, який проводить моніторинг дотримання принципів GLP.

Тест-система - тварини, рослини, мікроорганізми, а також клітинні, субклітинні, хімічні або фізичні системи чи їх комбінації, що використовуються у випробуваннях: *фізико-хімічні* (апаратура, яка використовується для отримання фізико-хімічних даних) *біологічні* (тест-системи тваринного або рослинного походження). Тест-система може включати в себе також складні екологічні системи.

Уповноважений регулюючий орган - національний орган, який несе юридичну відповідальність щодо всіх питань контролю за хімічними речовинами.

Установа (лабораторія), яка проводить випробування - персонал, приміщення та діючі пристрої, необхідні для проведення випробувань.

Документація доклінічних досліджень

Кожному дослідженню повинен бути привласнений унікальний ідентифікаційний номер, розроблений і оформлений його протокол, оформлена первинна документація, підготовлений заключний звіт.

Види доклінічних досліджень

Доклінічне вивчення ЛЗ включає дослідження в лабораторних умовах і / або досліди на лабораторних тварин з метою визначення специфічної активності та безпечності ЛЗ.

Обов'язково доклінічні дослідження на тваринах проводяться для:

- нових (оригінальних) діючих речовин і лікарських форм, в які входять ціречовини;
- нових допоміжних речовин, які раніше не використовувалися в складах ЛЗ або даних лікарських формах;
- фіксованої комбінації, яка містить хоча б дві діючі речовини з відомим профілем безпеки та ефективності кожної з них, але які раніше не застосовувалися в даному співвідношенні з терапевтичною метою;
- рослинних лікарських препаратів.

Доклінічні дослідження ЛЗ поділяють на такі категорії:

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

При проведенні контрольованих досліджень на тваринах необхідно керуватися загальними етичними принципами:

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

Концепція 3R (англ. *reduction, refinement and replacement*) - скорочення, удосконалення та заміна по відношенню до експериментування на

лабораторних тваринах була вперше запропонована Расселом і Берчем (Russel & Burch) в їх трактаті під назвою «Принципи гуманної методики експерименту», опублікованому в 1959 р. Нині принцип 3R є загальноприйнятим світовим стандартом, що дозволив отримати новий науковий досвід в галузі створення альтернатив і значною мірою скоротити кількість використовуваних лабораторних тварин.

Refinement	Reduction	Replacement
удосконалення, тобто гуманізація при підготовці та проведенні експерименту за рахунок використання знеболюючих і нетравматичних методів.	скорочення кількості використовуваних тварин без компромісу з науковим результатом і якістю біомедичного дослідження і тестування, а також без компромісу з благополуччям тварин.	заміна високоорганізованих тварин низькоорганізованими або використання альтернативних методів.

Питання для самоконтролю

1. У чому основна суть доклінічних досліджень лікарських засобів?
2. Дайте характеристику Належної лабораторній практиці. Охарактеризуйте основні принципи GLP.
3. Дайте характеристику загальним положенням, термінам, поняттям і документації доклінічних дослідження лікарських засобів.
4. Які види доклінічних дослідження лікарських засобів вам відомі?
5. Охарактеризуйте біоетичні норми проведення доклінічних досліджень.

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 (необхідність включення до методичних вказівок орієнтуючої картки вирішується колективом кафедри):

Основні задачі	Вказівки	Відповіді
1	2	3
<i>Вивчити:</i>		
Поняття про протокол дослідження.	Охарактеризувати поняття протокол дослідження та охарактеризуйте його роль при виконанні доклінічних	Протокол випробування - документ, що визначає загальний обсяг випробування.

	досліджень.	
Поняття про належну лабораторну практику (GLP).	Дати визначення терміну.	Належна лабораторна практика (GLP) - сукупність правил, що стосуються організації та умов, за яких лабораторні випробування плануються, виконуються, коректуються і надаються у вигляді звіту.
Поняття про препарат порівняння	Дати визначення терміну.	Препарат порівняння - добре відома хімічна речовина або суміш, що використовується як основа для

	порівняння з речовиною, що випробовується.
--	--

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

Завдання 1: Охарактеризувати основні терміни та поняття ДД згідно таблиці:

Термін	Характеристика
Аудит випробувань	
Відповідальний виконавець	
Зразок	
Належна лабораторна практика (GLP)	
Протокол випробування	
Сітковий графік	
Тест-система	
Стандартні операційні процедури	

Завдання 2: Назвіть основні категорії, в яких проводяться доклінічні дослідження ЛЗ та представити своє дослідження у вигляді презентації.

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Принципи GLP були затверджені Радою OECD

у... році. А) 1981

Б) 1995

В) 1979

Г) 1990

2. Етичні принципи для Доклінічних досліджень описані та затверджені за принципу або концепцією...

А) «2R»

Б) Принцип GLPB) «3R»

Г) Принципи GMP

3. Тварини, рослини, мікроорганізми, а також клітинні, субклітинні, хімічні або фізичні системи чи їх комбінації, що використовуються у випробуваннях мають назву

А) Тест система

Б) Замовник

В) Зразок

Г) Проба

4. Етап створення ліків, який включає комплекс дослідницьких процедур та операцій з визначення нешкідливості та специфічної активності з метою одержання дозволу на їх клінічні випробування має назву...

А) Система правил Належної Лабораторної

Практики Б) Система правил Належної

Клінічної Практики

В) Доклінічні дослідження ЛЗ

Г) Стандартна операційна

процедура Д) Промисловий

регламент

Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття – представити у вигляді презентацій або СРС.

1 Якісні доклінічні дослідження – необхідний етап розробки і впровадження в клінічну практику нових лікарських речовин.

2. Етичні та правові аспекти доклінічних досліджень лікарських засобів.

Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармацевт. 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.
3. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. — Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. — 505 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацевт. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] — Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. — 632 с.
5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацевт. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.].; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. — Вид. 2-ге, випр. та допов. — Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. — 526 с.
6. Фармацевтична енциклопедія. Видання третє / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. - К.: “Моріон”, Ф24.- 2016.- 1632 с.
7. European Pharmacopoeia. 9th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2017.

Допоміжна:

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис. 2017. № 2. С.79-78.
2. Лікарські засоби. Валідація процесів. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016.— Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. — 31 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
3. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. — Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. — 37 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 -Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. — 338 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
5. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 — К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. — 28 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

6. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. – 88 с.

Самостійна робота № 8

Тема : «Клінічні дослідження» – 9 год.

Мета: познайомитись з клінічними дослідженнями і Належної клінічної практики; з видами і фазами клінічних досліджень; дати характеристику ефективності та безпечності лікарських засобів в Україні; ознайомитись з клінічними дослідженнями особливих категорій пацієнтів; Дати характеристику етичним принципам клінічних досліджень.

Основні поняття: Клінічні дослідження, ефект лікарського засобу, медикаментозна комплаєнтність, плацебо, терапевтична ефективність лікарських засобів.

План:

1. Характеристика клінічних досліджень.
2. Характеристика Належної клінічної практики.
3. Види і фази клінічних досліджень.
3. Характеристика ефективності та безпеки лікарських засобів в Україні.
4. Клінічні дослідження особливих категорій пацієнтів.
5. Характеристика етичним принципам клінічних досліджень.

Клінічні дослідження - це вивчення безпеки та / або ефективності досліджуваного препарату у людини для виявлення або підтвердження його клінічних, фармакологічних, фармакодинамічних властивостей, побічних ефектів і / або для вивчення його всмоктування, розподілу, біотрансформації та виведення. Терміни «клінічне випробування» і «клінічне дослідження» є синонімами.

Всі клінічні дослідження проводяться з дотриманням спеціальних міжнародних правил **Належної клінічної практики (Good Clinical Practice - GCP)**.

Принципи GCP згідно Керівництву 42-7.0: 2005 (які відповідають п. 2.1-2.13 ICH GCP).

1. Клінічні випробування слід проводити відповідно до етичних принципів Гельсінської декларації, правилами GCP і відповідними регуляторним вимогам. Перший принцип визначається трьома основними етичними вимогами, які мають рівне значення, є повага до людини, милосердя і справедливість.

Визначення і тлумачення цих та інших етичних принципів можна знайти в різних міжнародних документах, серед яких:

- Гельсінкська декларація Всесвітньої медичної асоціації.
- Міжнародне керівництво з етики для біомедичних досліджень за участю людей в якості піддослідних - Ради міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS).
- Бельмонтський звіт.
- Нюрнберзький кодекс та інші.

Протокол клінічного дослідження описує його цілі, дизайн, методологію, містить статистичні викладки і обґрунтування дослідження. Протокол повинен бути розроблений таким чином, щоб клінічне дослідження могло дати статистично і науково значущі відповіді на поставлені питання, які відповідають цілям дослідження. Клінічне дослідження не може бути визнано етичним, якщо воно не дає науково значущих результатів.

6. Випробування слід проводити відповідно до протоколу, щодо якого заздалегідь отримане схвалення / позитивне рішення ЕК.

7. Відповідальність за надання суб'єктам випробування медичної допомоги і прийняття рішень медичного характеру може взяти на себе тільки кваліфікований лікар.

8. Всі особи, які беруть участь в проведенні клінічного дослідження, повинні мати освіту, професійну підготовку та досвід, відповідні виконуваних функцій.

9. До включення суб'єкта в клінічне випробування необхідно отримати його добровільну *інформовану згоду*.

10. Реєструвати, обробляти і зберігати всю отриману в ході клінічного випробування інформацію слід таким чином, щоб забезпечити коректне подання, інтерпретацію і верифікацію даних.

11. Необхідно забезпечити конфіденційність документів, що дозволяють встановити особу суб'єкта, при дотриманні прав на недоторканність приватного життя і конфіденційність відповідно до існуючих регуляторних вимог.

12. Виробництво та зберігання досліджуваних препаратів, а також поводження з ними повинні здійснюватися відповідно до принципів Належної виробничої практики. Препарати необхідно застосовувати відповідно до затвердженого протоколом.

13. Слід використовувати систему методик, що забезпечують якість клінічного випробування у всіх його аспектах.

Тільки після того, як клінічні дослідження завершені та проаналізовано їх результати, то фармацевтична компанія, що проводила дослідження, може подати заявку до державного органу на реєстрацію препарату (запросити дозвіл на його застосування). Жоден лікарський препарат не може бути виведений на ринок, якщо він не пройшов етап клінічних досліджень. Залежно від результатів досліджень заявка на реєстрацію може бути відхилена або схвалена.

Навіщо брати участь у клінічних дослідженнях? Хто може брати участь у клінічних дослідженнях?

У кожного учасника клінічних досліджень можуть бути на це свої причини. Для когось аргументом «за» стане можливість довго спостерігатися й лікуватися у висококваліфікованого фахівця і безкоштовно отримувати найсучасніші, але ще не зареєстровані препарати. У когось стимул до участі у дослідженні може виявитися альтруїстичним - можливість принести користь іншим людям, внести свій внесок у

науковий пошук. Хтось, навпаки, ніколи не братиме участі в дослідженнях, наприклад, побоюючись побічних ефектів.

Що відбувається під час клінічного дослідження?

Докладний план дослідження описаний в документі, який називається *протокол дослідження*. У протоколі вказано тривалість дослідження, критерії включення і виключення учасників, розклад прийому препаратів. У протоколі обов'язково вказується перелік і розклад обстежень та аналізів, які повинен пройти і здати пацієнт. Протокол розробляється спонсором дослідження - як правило, це фармацевтична компанія, а виконується лікарями-дослідниками в клініках. Щоб дослідження могло початися, протокол спочатку повинен пройти етичну експертизу й одержати схвалення комісії з питань етики при лікувально-профілактичному закладі, де буде проводитись клінічне випробування та Державного експертного центру МОЗ України. Ті характеристики, при відповідності яким пацієнт не може бути прийнятий в клінічне дослідження, називаються *критеріями виключення*. У числі таких характеристик можуть бути стать, вік, певне захворювання, стадія і його тривалість, особливості попереднього лікування, тощо. Критерієм виключення в багатьох дослідженнях є вагітність і годування груддю, тому що невідомо, як препарат може вплинути на плід або на здоров'я дитини, потрапляючи в його організм через плаценту чи грудне молоко. Жінки репродуктивного віку, включені в клінічне дослідження, повинні використовувати надійні методи контрацепції.

Що дає участь у клінічному випробуванні пацієнту.

Для країни це передусім зменшення витрат на лікування пацієнтів інноваційними препаратами.

Це також можливість у майбутньому зареєструвати ефективний та безпечний лікарський засіб. Адже якщо компанія проводить у країні клінічні дослідження, значить, вона зацікавлена пізніше зареєструвати та випускати свій лікарський засіб на її ринок.

Оновлюється устаткування медичних закладів, встановлюється високо технологічне обладнання, що дозволяє обстежувати та лікувати інноваційними методами за найвищими світовими стандартами.

Крім того, всі лікарі, долучені до клінічного випробування, спершу проходять підготовку. За 2019 рік Державний експертний центр провів навчання для 1353 лікарів-дослідників.

Види клінічних досліджень.

1. Порівняльні дослідження.
2. Сліпі дослідження.
3. Відкриті дослідження.
4. Плацебо-контрольовані дослідження.
5. Рандомізація.

Основні фази клінічного дослідження.

Звичайно поява нового лікарського засобу на ринку можлива лише за умови попереднього тривалого і досить складного його клінічного дослідження.

Перша фаза проводиться на 20-80 здорових добровольцях, звичайно молодих чоловіках, з метою встановлення діапазону доз, в межах його досліджувана речовина добре переноситься при одноразовому чи повторному введенні. Тут важливо отримати інформацію щодо переносимості і безпечності досліджуваної речовини (ДР) для прийняття рішення про продовження дослідження чи припинення. На цій фазі випробування, яка продовжується від 6 до 12 міс, як правило, відсіюється біля 1/3 кандидатів у лікарські засоби через їх погану переносимість чи недостатню адсорбцію.

В ході фази I досліджуються:

- 1) Безпека, переносимість, фармакокінетика (ФК) і фармакодинаміка (ФД) однієї дози.
- 2) Безпека, переносимість, ФК і ФД множинних доз.
- 3) Біодоступність.
- 4) Пропорційна ФК і ФД множинних доз.
- 5) Метаболізм ЛЗ і його взаємозв'язок з масою тіла.
- 6) Вплив віку, статі, їжі, функції печінки і нирок на ФК і ФД однієї дози і множинних доз.

Друга фаза клінічного випробування - це перший досвід застосування ДР у пацієнтів з захворюванням, для лікування якого передбачається її використовувати. Рані дослідження на цій фазі нерідко називають щільними, бо результати їх забезпечують оптимальне планування більш дорогих і широких досліджень в майбутньому. Головна мета - доказати клінічну ефективність при дослідженні на 200 - 600 хворих, визначити рівні терапевтичних доз ДР, схеми дозування та ін. Інколи цю фазу розділять на фазу II_a і фазу II_b .

А) Фаза II_a - пробне клінічне дослідження (pilot trials), сплановане переважно на визначення рівня безпечності ДР на відібраних невеликих групах пацієнтів з захворюванням або синдромом, у відношенні до якого ДР планується застосовувати з терапевтичною, діагностичною або профілактичною метою.

Б) Фаза II_b - включає в себе більш широкі базові клінічні випробування (pivotal trials). Вони проводяться з метою як визначення ефективності і безпечності досліджуваної речовини. Тут необхідно визначити оптимальні рівні доз її для того, щоб мати змогу продовжити дослідження на III фазі. Дослідження на II фазі - це контрольовані дослідження, в яких ефекти ДР порівнюють з ефектами плацебо, стандартного лікарського засобу або контролем слугує група пацієнтів, які не отримують лікування взагалі.

Третя фаза клінічних випробувань представляє собою суворі контрольовані дослідження, які проводяться з метою визначення безпечності і ефективності ДР в умовах, наближених до тих, в яких вона буде використана у випадку, коли отримає дозвіл на медичне застосування, тобто стане лікарським засобом. В цих дослідженнях приймають участь більше 2000, навіть понад 10 тис.

(мегадослідження) хворих. Така кількість пацієнтів дозволяє вивчити особливості діїДР при різному перебігу захворювання, за наявності супутніх патологічних процесів, як і при поєднанні її з іншими лікарськими засобами.

Лікарський засіб повинен мати одну або декілька наступних переваг перед існуючими:

- бути більш ефективним, ніж відомі препарати аналогічної дії;
- мати кращу переносимість (при однаковій ефективності);
- бути ефективним у тих випадках, коли лікування відомими препаратами безрезультатно;
- бути вигіднішим економічно;
- мати простіший метод примінення;
- мати зручнішу лікарську форму;
- при комбінованій терапії повинен підвищувати ефективність вже існуючих засобів, не збільшуючи їх токсичність.

Четверта фаза клінічних випробувань здійснюється після реєстрації лікарського препарату та його надходження на ринок, з метою визначення терапевтичної значимості лікарського засобу, стратегії його подальшого використання, а також для отримання додаткової інформації про спектр та частоту побічних реакцій та взаємодії з іншими лікарськими засобами.

Результати IV фази можуть бути використанні для:

1. удосконалення схем дозування препарату;
2. встановлення строків лікування;
3. взаємодії з їжею і (або) іншими лікарськими препаратами;
4. порівняльного аналізу з іншими стандартними курсами лікування;
5. застосування в інших вікових групах або у пацієнтів інших категорій;
6. впливу окремих ефектів лікарського засобу на виживання (зниження або підвищення рівнів смертності);
7. результатів тривалого застосування у пацієнтів різних груп.

Ефективність лікарського засобу.

Клінічні дослідження проводиться для оцінки ефективності та безпечності лікарського засобу. Клінічні дослідження це єдиний спосіб довести ефективність і безпеку будь-якого нового препарату. На ефективність лікарського засобу суттєво впливають також пов'язані між собою біологічні (фізіологічні та біохімічні) перемінні чинники (вік, стать, маса тіла, імунний статус, генетичні особливості пацієнта; наявність у ШКТ корисної мікрофлори та активність ферментів, коферментів і вітамінів, наявність супутніх захворювань, особливо печінки та нирок, характерність перебігу основного захворювання тощо).

Ефективність лікарського засобу (ЛЗ) (лат. *Effectus* - дія або *efficio* - дію) - це властивість лікарського засобу виявляти відповідний вплив на

людський організм, який призводить до таких запланованих змін функцій, що досягається терапевтична мета застосування ліку. Це характеристика ступеня позитивного впливу лікарського засобу на перебіг хвороби. Ефективність визначається у показниках зниження захворюваності, смертності, що вимагає довготривалих досліджень.

Ефект лікарського засобу (effect) – це фармакологічні властивості препарату, що проявляються при його прийомі. Ефект характеризує різницю між дією досліджуваного лікарського засобу і плацебо або індиферентною речовиною. Статистичне визначення ефекту означає, що різниця у величині ефекту є статистично істотна, враховуючи можливість похибки. Клінічна істотність ефекту означає, що досліджуваний вплив лікарського засобу є релевантним для клінічної практики.

Терапевтична ефективність лікарських засобів (effectiveness) – це показник, який відображає співвідношення між прийомом лікарського засобу та його ефективністю. Терапевтична ефективність ілюструє різницю між величиною ефекту досліджуваного препарату у порівнянні з плацебо або іншим лікарським засобом за звичайних обставин лікарської практики. Така інформація виникає при проведенні фармакоепідеміологічних досліджень. Так, фармакоепідеміологія займається аналізом результатів, явищ, що спостерігаються при прийомі лікарських засобів, при цьому увага акцентується на встановленні позитивних, небажаних та побічних ефектів.

Психологічні й емоційні фактори також мають вплив на ефективність лікарського засобу. Серед таких факторів виділяють:

- плацебо;
- згоду хворого;
- здорову впевненість.

Плацебо (placebo) – це інертна чи неактивна субстанція, яка призначається хворому замість лікарського засобу, але хворий про це не знає. Існують хворі, що мають потребу в прийомі лікарського засобу, тому плацебо може викликати терапевтичну відповідь. За даними одного дослідження у 35 % хворих, які приймали плацебо, зменшились больові відчуття.

Згода пацієнта або медикаментозна комплаєнтність (medication compliance) - характеризує ступінь дотримання хворим дози та режиму прийому лікарського засобу, а також способу життя тощо. Одиницею вимірювання комплаєнтності є відношення призначеної дози (D), яка прийнята протягом призначеного періоду часу (T) і вимірюється у %.

У сучасних фармакоеконімічних дослідженнях все більше уваги приділяють пацієнту і використовують такі поняття:

Задоволеність (satisfaction) – це оцінка пацієнтом відчуття фізичного і психологічного задоволення від ефективності проведеного лікування.

Постійність (medication persistence) – це час від початку прийому лікарського засобу до завершення лікування, вимірюється у часовому показнику.

Прихильність (adherence) – синонім терміну згода пацієнта і характеризує звикання пацієнта до вимог режиму лікування, способу життя для отримання ефекту фармакотерапії.

Здорова впевненість – це віра хворого в позитивний результат лікування. Ця впевненість залежить від культури хворого, його віку, попередньої отриманої дії препаратів. Наприклад, при довготривалій гіпертонії хворий має позитивний чи негативний досвід ефективності, впливу різних лікарських засобів на самопочуття, якість життя тощо.

Клінічні дослідження особливих категорій пацієнтів

Для певних категорій пацієнтів може знадобитися проведення окремих досліджень. Така необхідність може бути обумовлена тим, що:

- для деяких категорій пацієнтів існують певні ризики чи переваги, які потребують особливої уваги, або можуть вимагатися різні дозування або графік прийому препарату.

Клінічні дослідження за участю пацієнтів похилого віку. Застосування препаратів пацієнтами даної категорії потребують особливої уваги у зв'язку з наявністю у багатьох з таких пацієнтів інших супутніх захворювань, а також у зв'язку з одночасним прийомом інших препаратів і ризиком їх взаємодії.

Клінічні дослідження за участю пацієнтів з порушеннями екскреції. Люди, у яких проблеми з виведенням препаратів з організму обумовлені захворюваннями нирок або печінки.

Клінічні дослідження за участю вагітних жінок. Для проведення клінічних досліджень за участю вагітних жінок в зв'язку з тим, що прийом препарату передбачений під час вагітності: в обов'язковому порядку проводити дослідження репродуктивної токсичності. Необхідно приділяти особливу увагу цим дослідженням ще до початку участі вагітних жінок в них, при цьому дуже важливо постійно стежити за ходом вагітності, розвитком плода і дитини.

Клінічні дослідження за участю жінок, які годують груддю. Коли в клінічних випробуваннях беруть участь жінки, які годують груддю, необхідно стежити за реакцією їх дітей на препарат. У деяких випадках препарати (або що містяться в них метаболіти) потрапляють в молоко матері, що вимагає окремого вивчення.

Клінічні дослідження за участю дітей. Клінічні дослідження за участю дітей необхідні, щоб удосконалити існуючі методи терапії дитячих захворювань. Діти представляють собою вразливу групу пацієнтів, оскільки в порівнянні з дорослими вони мають фізіологічні та психологічні особливості, а також особливості розвитку.

Етичні принципи клінічних досліджень

Медичні дослідження, в яких людина виступає в якості суб'єкта - випробуваного, тобто клінічні дослідження, є предметом підвищеної уваги з боку суспільства, стурбованого дотриманням прав людини. Фундаментальні принципи етичної експертизи є твердження безумовної цінності людської істоти не тільки в біологічній, а й в особистісній перспективі. Дотримання етичних принципів гарантує повагу і відсутність дискримінації людини, який погодився взяти участь в медичному дослідженні. До базових етичних принципів відносять принцип поваги до особистості випробуваного, принцип

благодіяння і справедливості.

Питання для самоконтролю

1. Що таке клінічні дослідження? Охарактеризуйте їх. Дайте характеристику належної клінічної практики.
2. Дайте характеристику основним видам і фазами клінічних досліджень.
3. Що являє собою ефективність та безпечність лікарського засобу?
4. У чому особливості клінічних досліджень особливих категорій пацієнтів?
5. Назвіть основні етичні принципи клінічних досліджень.

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 (необхідність включення до методичних вказівок орієнтуючої картки вирішується колективом кафедри):

Основні задачі	Вказівки	Відповіді
1	2	3
<i>Вивчити:</i>		
Поняття про терапевтичну ефективність лікарських засобів	Охарактеризувати поняття терапевтична ефективність та охарактеризуйте його роль в ефективності досліджувального препарату.	Терапевтична ефективність лікарських засобів – це показник, який відображає співвідношення між прийомом лікарського засобу та його ефективністю.
Поняття про клінічні дослідження.	Дати визначення терміну.	Клінічні дослідження - це вивчення безпеки та / або ефективності досліджуваного препарату у людини для виявлення або підтвердження його клінічних, фармакологічних, фармакодинамічних властивостей, побічних ефектів і / або для вивчення його всмоктування, розподілу, біотрансформації та виведення.
Поняття про плацебо.	Дати визначення терміну.	Плацебо - це речовина без явних лікувальних властивостей, яке може використовуватися як ліки або маскувати ліки.

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

Завдання 1: Охарактеризувати основні види клінічних досліджень (КД):

Вид КД	Характеристика
Порівняльні	
Сліпі	
Відкриті	
Плацебо-контрольовані	
Рандомізовані	

Завдання 2: Дослідити сучасний стан проведення клінічних досліджень в Україні та представити своє дослідження у вигляді тезів на 3 сторінки.

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Нормативно-

технічний документ, який встановлює вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і терміну зберігання, методів контролю якості лікарського засобу має назву

А) Фармакопейна стаття (ФС)

Б) Тимчасова фармакопейна стаття (ТФС) В) Галузевий стандарт ГСТУ

Г) Державний стандарт ДСТ

2. Документ, що визначає вимоги до виробництва та контролю якості лікарських засобів має назву..

А) GLP

Б) ФС

В) GMP

Г) ДФУ

3. З якого року Україна є єдиною серед країн колишнього СРСР має свою національну Фармакопею?

А) 2001

Б) 1998

В) 2008

Г) 2004

4. В Державній фармакопеї України (ДФУ) на даний момент скільки є доповнень?

А) 4

Б) 2

В) 5

Г) 3

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття – представити у вигляді презентацій або СРС.

1. Клінічні дослідження лікарських засобів в гінекології.

2. Етичні та правові аспекти наукових досліджень над людиною.

Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармацевт. 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.
3. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. — Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. — 505 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацевт. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] — Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. — 632 с.
5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармацевт. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. — Вид. 2-ге, випр. та допов. — Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. — 526 с.
6. Фармацевтична енциклопедія. Видання третє / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. - К.: “Моріон”, Ф24.- 2016.- 1632 с.
7. European Pharmacopoeia. 9th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2017.

Допоміжна:

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис. 2017. № 2. С.79-78.
2. Лікарські засоби. Валідація процесів. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016.— Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. — 31 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
3. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. — Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. — 37 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 -Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. — 338 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
5. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 — К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. — 28 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
6. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.:

Самостійна робота №9

Тема : «Загальні принципи найменування лікарських препаратів» – 6 год.

Мета: познайомитись з основними поняттями найменувань лікарських засобів; орієнтуватися в правилах надання лікарського засобу певної назви, познайомитись із загальними рекомендаціями щодо надання торгових назв лікарським препаратам; орієнтуватися в переліку лікарських засобів в системі фармацевтичного забезпечення населення; познайомитись з основними принципами вибору назв ліків; познайомитись з АТС класифікацією.

Основні поняття: Міжнародні непатентовані назви (МНН), лікарські засоби, найменування (назва лікарського засобу), номенклатура лікарських засобів, торгові назви лікарського засобу, хімічні назви.

План:

1. Основні поняття найменувань лікарських засобів.
2. Правила надання лікарського засобу певної назви.
3. Загальні рекомендації щодо надання торгових назв лікарським препаратам.
4. Перелік лікарських засобів в системі фармацевтичного забезпечення населення.
5. Основні принципи вибору назв ліків.
6. Характеристику АТС класифікацією.

Назва лікарського засобу - назва, дана лікарському засобу, яка може бути як вигаданою заявником (виробником), так і загальноприйнятою або науковою, що може супроводжуватися назвою торгової марки або найменуванням заявника (виробника). Найменування лікарського засобу для реєстрації в Україні може відрізнятися від назви, під якою лікарський засіб зареєстрований в референтній країні.

Хімічні назви (Chemical Names) є похідними від молекулярних формул діючих речовин і характеризують хімічну структуру молекули. Хімічна формула речовини показує, з яких елементів складається конкретна речовина та скільки атомів кожного елемента входить до складу його молекули. Ця група назв не дістала широкого використання, оскільки носить суто науковий характер.

Міжнародні непатентовані назви (МНН) (International Nonproprietary Names, або скорочено INN) - це загальноприйняті назви лікарських засобів, які рекомендовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (далі - ВООЗ). Класифікаційна система МНН була розроблена норвезькими вченими та рекомендована ВООЗ у середині ХХ століття.

Відповідно до ст. 8 «Процедури відбору рекомендованих міжнародних непатентованих назв фармацевтичних субстанцій, встановленої резолюцією Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я» (далі - ВАОЗ) ЕВ 15.R7 з поправками, внесеними в 1969 році резолюцією ЕВ 43.R9, МНН не можуть бути зареєстровані як торговельні марки, а також не можуть бути її складовою частиною.

Україна як незалежна держава в 1992 році підтвердила своє членство у ВООЗ, членом якої УРСР була з 1948 року, та відповідно має дотримуватись всіх вимог ВООЗ, зокрема й щодо МНН.

З урахуванням наведених положень ДСІВ, у особі експертного органу що проводить експертизу поданих на реєстрацію торговельних марок (Державне підприємство «Український інститут промислової власності»), з метою уникнення надання виробникам виключних прав власності на подібні найменування, має усі підстави для відмови у реєстрації заявлених позначень, що відтворюють або містять у своєму складі частину МНН. Перевірка експертами конкретних назв здійснюється за переліками визнаних МНН, які публікуються ВООЗ.

Підставою для відмови у наданні правової охорони МНН як торговельної маркіє, зокрема, положення п. 2 ст. 6 Закону України «Про охорону прав на знаки для товарів і послуг» від 15 грудня 1993 р. № 3689-ХІІ, згідно з яким не можуть отримати правову охорону торговельні марки, які складаються з позначень, що є загальноживаними як позначення товарів і послуг певного виду. Так, наприклад, не може бути зареєстроване як торговельна марка відносно товарів групи «фармацевтичні препарати» позначення «Paracetamol», оскільки воно повністю відтворює відповідне МНН, або ж позначення «Paracetamol-forte», «Paracetamol-plus» тощо, оскільки вони містять у своєму складі як елемент позначення, тотожне МНН.

Так, можливою є реєстрація як торговельної марки позначення, котре містить усвоєму складі частину МНН яка виконує роль основи (stem), тобто якщо вона вказує на лікарську групу, механізм дії або хімічний чи біохімічний зв'язок. Такий підхід був погоджений *Постійним комітетом з питань законодавства в сфері торговельних марок*, промислових зразків і географічних зазначень Всесвітньої організації інтелектуальної власності (далі - ВОІВ) за результатами консультацій в рамках співробітництва з ВООЗ. Як приклад, можна зазначити, що у торгових назвах багатьох лікарських препаратів на основі «енаприлу», що є МНН, застосовується частина «ена», яка виконує роль основи («Енаприл», «Еназил», «Енарелан» тощо).

Спеціальний комітет Всесвітньої організації охорони здоров'я - ВООЗ (*World Health Organization - WHO*) багато років очолює роботу по присвоєнню єдиних міжнародних непатентованих найменувань лікарських

речовин (*International Nonproprietary Name - INN*), якими може користуватися будь-яка держава, будь-яке підприємство, фірма, що виробляють даний лікарський речовина.

Найменувань лікарських речовин (*International Nonproprietary Name – INN*) визначають фармацевтичні речовини або активні фармацевтичні інгредієнти. Кожне INN – це унікальне ім'я, яке є всесвітньо визнаним і є суспільним надбанням. Непатентовані найменування також розглядаються як родові найменування.

Система INN, як вона існує сьогодні, була створена в 1950 році Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я резолюцією WHA3.11. Перший перелік міжнародних непатентованих найменувань фармацевтичних речовин був опублікований у 1953 році. Узагальнений перелік INN складає на сьогодні вже близько 7000 найменувань. Їх число зростає з кожним роком на 120-150 нових INN.

Мета системи INN полягає, з одного боку, у забезпеченні медичних працівників унікальним та дійсним в усьому світі найменуваннями для ідентифікації кожної фармацевтичної речовини. Така система у вигляді INN, має важливе значення для чіткої ідентифікації фармацевтичних речовин, вірних рецептів та відпуску лікарських засобів для пацієнтів, а також для спілкування та обміну інформацією міжмедичними працівниками і вченими по всьому світу. З другого боку ця система слугує для забезпечення уніфікованого підходу до реєстрації торговельних марок для лікарських (фармацевтичних) засобів.

З 1953 р в офіційному виданні ВООЗ «**WHO Drug Information**» списки МНН (*INN*) даються на 4 мовах в наступній послідовності: латинський (напівжирним шрифтом), англійський, французький, іспанський. Еталоном є латинська граматична форма-іменник середнього роду 2-ої відміни, має в Nom.sing. закінчення **-um**.

Торгові назви лікарського засобу (Trade Names) - це назви, під якими лікарський засіб надходить до цивільного обігу. Такі назви носять ідентифікуючий характер, за допомогою них споживачі здатні відрізнити лікарські засоби одного виробника від аналогічних лікарських засобів іншого. В Україні торгова назва лікарського засобу обов'язково повинна вказуватись під час його державної реєстрації.

Торгові найменування можуть бути декількох видів, коли в якості торгового найменування використовуються:

- а) хімічну назву
- б) тривіальне найменування
- в) МНН (INN) або його частину

наприклад: Ніфедипін - серцево-судинний засіб

1) *хімічна назва* - 1/4 дигідро 2,6 диметил-4- (2-нітрофеніл) -3,5-

піридинкарбонової кислоти диметилловий ефір

2) *тривіальне назва* - ніфедипін

3) *МНН (INN)* - Nifedipinum

4) *торгові назви* - Cordaflex, Corinfar, Cordipin, Adalat, Nicardia, Nifedipin

Більшість назв сучасних лікарських препаратів прямого зв'язку з лікарською дією не мають. Як правило, при складанні назв індивідуальних препаратів надають перевагу поєднанню елементів (складів) хімічної назви діючої сполуки, а комбінованих – назв компонентів. Іноді до назв включають фрагменти, які вказують на фармакологічну групу препарату (такі як «нейро», «лепто», «спазмо», «уро», «дерм» та ін.). Так назва «аміназин» походить від назви «хлордиметиламінопропілфенотіазин». Звідси походить і назва «хлорпромазин».

Відповідно до багаторічної практики розробки торгових назв і їхнього правового захисту вважається, що назва загалом може нести інформацію про властивості і достоїнства препаратів, але тільки не безпосередньо, а в алегоричному змісті шляхом використання аналогій, що створюють образи певних споживчих властивостей товарів (наприклад, апресин – від *a* (заперечення) і *pressure* (тиск – артеріальний); *норваск* – від *norma* і *vascular* (судинний); адверзутен – від *adverse* (проти) і *tensio* (тиск (крові)), но-шпа – від *no* (заперечення) і *spa* (spasm); панадол – від *pan* і *doleur* - повне зняття болюї т.п.).

В основу даних Правил були покладені загальноприйняті в усьому світі принципи раціонального вибору назв ліків:

- Назви ліків є частиною медичної термінології і покликані допомагати фахівцям (медичним і фармацевтичним працівникам) і споживачам орієнтуватися в їх складі і дії.
- Назви лікарських засобів різного складу і дії повинні суттєво відрізнятися за написанням і звучанням.
- Не допускається використання назв, що здатні ввести в оману споживача щодо дійсного складу і дії лікарського засобу.

Ці принципи, а також основні функції торгових назв ліків визначають основні вимоги до їх складання:

- назва може походити від хімічного складу препарату (складатися з частин хімічної назви сполуки (наприклад, сульфокамфокаїн), або поєднувати хімічну назву і профіль дії препарату (наприклад, кордіамін: кор- серце, діамін - похідне від хімічної назви сполуки));
- оригінальна торгова назва повинна відрізнятися від назв інших вітчизняних та зарубіжних препаратів як за написанням, так і за звучанням;
- для препарату - генерика як торгову назву можна використовувати його міжнародну непатентовану назву;
- назва препарату не повинна містити окремих букв та цифр, якщо вони не несуть смислового навантаження і не виконують розрізняльної функції;
- у назві можна відображати групові взаємозв'язки препаратів шляхом

використання загальних групових складів – стемів (див. табл. 1);

- не допускається використовувати видові назви типу «Таблетки від головного болю», «Таблетки від застуди», «Таблетки від кашлю», «Мазь від радикуліту», «Таблетки від захитування та нудоти» та інші загальнозживані позначення.

Лікарські засоби – речовини або їх суміші природного, синтетичного чи біотехнологічного походження, які застосовуються для запобігання вагітності, профілактики, діагностики та лікування захворювань людей або зміни стану і функцій організму. Лікарські засоби допускаються до застосування в Україні після їх державної реєстрації. В системі фармацевтичного забезпечення населення представлено такі переліки лікарських засобів:

- Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення;
- Перелік лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів;
- Перелік лікарських засобів вітчизняного та іноземного виробництва, які можуть закуповувати заклади й установи охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів;
- Обов'язковий мінімальний асортимент лікарських засобів для аптек.

Відповідно до розробленої ВООЗ Концепції основних лікарських засобів - **основні лікарські засоби** – це лікарські засоби, які повинні задовольняти потреби більшості населення. На базі Примірного переліку основних лікарських засобів ВООЗ, який має рекомендаційний характер, країни формують національні переліки з метою раціонального використання лікарських засобів.

В Україні – це **Національний перелік основних лікарських засобів і виробів медичного призначення**, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від

25 березня 2009 року №333. Національний перелік є переліком ефективних та безпечних лікарських засобів, які застосовуються в Україні для лікування найбільш розповсюджених інфекційних, хронічних та хірургічних захворювань, у тому числі ісоціально небезпечних хвороб.

Питання для самоконтролю

1. Чому є необхідність найменування лікарських препаратів? Як відбувається присвоєння лікарському засобу певного імені?
2. Назвіть основні функціональні групи назв лікарських засобів.
3. Які є загальні рекомендації по складанню торгових назв лікарських засобів?
4. Назвіть популярні ЛЗ в системі фармацевтичного забезпечення населення.
5. Які основні принципи вибору назв ліків?
6. У чому полягає суть АТС - класифікаційної системи?

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 (необхідність включення до методичних вказівок орієнтуючої картки вирішується колективом кафедри):

Основні задачі	Вказівки	Відповіді
1	2	3
<i>Вивчити:</i>		
Поняття назва лікарського засобу.	Охарактеризувати поняття терапевтична ефективність та	Найменування (назва лікарського засобу) - назва, дана лікарському засобу, яка може бути як вигаданою заявником (виробником), так і
	охарактеризуйте його роль в ефективності досліджувального препарату.	загальноприйнятою або науковою, що може супроводжуватися назвою торгової марки або найменуванням заявника (виробника).
Поняття про хімічні назви.	Дати визначення терміну.	Хімічні назви є похідними від молекулярних формул діючих речовин і характеризують хімічну структуру молекули.
Поняття про торгові назви.	Дати визначення терміну.	Торгові назви - це назви, під якими лікарський засіб надходить до цивільного обігу.

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

Завдання 1: Надати характеристику основним типам найменувань ЛЗ та навести приклади:

Назва	Характеристика	Приклад
Хімічна		
Тривіальна		
Торгова		

Завдання 2: Дослідити сучасний фармацевтичний ринок нових видів лікарських засобів, що з'явилися за останні 5 років і подати своє дослідження у вигляді презентації.

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. На судовому засіданні адвокат не назвав Закон України, що регулює правовідносини, пов'язані зі створенням, реєстрацією, виробництвом та контролем якості лікарських засобів. Назвіть його
 - A. Закон України „Про лікарські засоби”;
 - B. Закон України „Про власність”;
 - C. Закон України „Про підприємництво”;

- D. Закон України „Про захист населення від інфекційних хвороб”;
- E. Закон України.
2. Згідно рекомендацій ВООЗ назва лікарського засобу вказується за
- A. Міжнародною непатентованою назвою;
- B. Хімічною назвою;
- C. Торговою назвою;
- D. Оригінальною назвою;
- E. Комерційною назвою;
3. Перелік ефективних, безпечних ЛЗ і ВМП для профілактики, діагностики та лікування найбільш розповсюджених патологічних станів, виходячи з їх значущості для охорони здоров'я конкретної країни носить назву
- A. Основних ЛЗ ;
- B. ЛЗ предметно-кількісного обліку;
- C. Субстандартних ЛЗ ;
- D. Прекурсорів ;
- E. Безрецептурних ЛЗ.
4. З метою раціонального використання ЛЗ в Україні впроваджено формулярну систему. Державний формуляр лікарських засобів включає
- A. ЛЗ з доведеною ефективністю, допустимим рівнем безпеки, використання яких економічно прийнятним
- B. ЛЗ, які проходять клінічні дослідження C. ЛЗ, у яких закінчився термін реєстрації
- D. ЛЗ, що відпускаються без рецепта
- E. всі зареєстровані в Україні ЛЗ

Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття – представити у вигляді презентацій або СРС.

- 1. Міжнародні непатентовані найменування як основа формування обмежувальних переліків лікарських засобів.**
- 2. Сутність, недоліки та переваги АТС - класифікаційної системи.**

Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення
1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

3. Забезпечення, контроль якості і стандартизація лікарських засобів: Навчально-методичний посібник / За ред. професора Н. О. Ветютневої. – Вінниця, ПП «ТД» Едельвейс і К», 2016. – 505 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 632 с.
5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. та допов. – Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. – 526 с.
6. Фармацевтична енциклопедія. Видання третє / Голова ред. ради та авторпередмови В.П.Черних. - К.: “Моріон”, Ф24.- 2016.- 1632 с.
7. European Pharmacopoeia. 9th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2017.

Додаткова:

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис. 2017. № 2. С.79-78.
2. Лікарські засоби. Валідація процесів. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016.– Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. – 31 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
3. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. – Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 37 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
4. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 -Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 338 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
5. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 – К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. – 28 с. – (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).

Самостійна робота №10

Тема : «Основні захворювання людини та провідні групи лікарських речовин на сучасному фармацевтичному ринку». – **6 год.**

Мета: познайомитися з класифікацією хвороб, орієнтуватися в видах захворювань людини і знати основні періоди розвитку захворювання, познайомитися із головними (основними) захворюваннями людини та основними ЛЗ для їх лікування.

Основні поняття: Антипсихотики (антипсихотичні препарати), противиразкові засоби, рецидив, смерть, хвороба (або захворювання).

План:

1. Характеристику понять «здоров'я» і «хвороба».
2. Основні причини та риси хвороб.
3. Загальну прийняту класифікацією хвороб.
4. Види захворювань людини та основні періоди розвитку захворювання.
5. Основні захворювання людини.
6. Найпоширеніші лікарські засоби на сучасному фармацевтичному ринку.

Хвороба (або **захворювання**) - патологічний процес, який проявляється порушеннями морфології (анатомічної, гістологічної будови), обміну речовин чи / та функціонування організму (його частин) у людини / тварини.

Причинами хвороби стають патологічні процеси, викликані патогенними факторами таких груп:

- *фізичними факторами* (температура, оптичне та іонізуюче випромінювання, механічні фактори – тиск, вібрація, механічні пошкодження тощо);
- *хімічними факторами* (неорганічними та органічними речовинами тощо);
- *біологічними факторами* (вірусами, мікроорганізмами, паразитичними червами, комахами та продуктами їх життєдіяльності (токсинами) тощо);
- *психосоціальними факторами* (стрес, психогенна травма тощо).

Будь-який з цих факторів викликає стан хвороби, якщо він є неадекватний (тобто надзвичайний, незвичний) для організму. Неадекватність може бути кількісною (кількість подразника є надмірною для організму), якісною (на організм впливає фактор, по відношенню до якості якого в організмі не вироблено захисно- пристосувальних механізмів), тимчасової (кількісно і якісно адекватний подразник впливає тривалий час або в такі проміжки часу і в такому ритмі, які незвичні для організму) і залежить від індивідуальних властивостей даного організму (тобто визначається індивідуальною реактивністю даного організму зма у вигляді підвищеної чутливості).

Класифікація захворювань людини:

1. **За етіологічним принципом (спільність причини для групи захворювань):** *спадкові* (полідактилія, фенілкетонурія, брахідактилія, гемофілія, тирозиноз), *вроджені* (дитячий церебральний параліч, вади серця, вовча паща, сифіліс, токсоплазмоз, СНІД), *набуті* – інфекційні (мікробні, вірусні, паразитарні), неінфекційні (інтоксикації, травми, кінетози).
2. **За патогенетичним принципом (спільністю механізмів виникнення хвороб):** хвороби обміну речовин, запалення, порушення периферичного кровообігу, пухлини, гіпоксія, голодування.
3. **За віком** – хвороби новонароджених, хвороби дитячого та старечого віку (дитячі і геріатричні хвороби).
4. **За статтю** – гінекологічні хвороби, андрологічні хвороби.
5. **За топографо-анатомічним принципом** – хвороби серця, легень, нирок, очей і т.д.
6. **За клінічним перебігом** – ефемерні, блискавичні, гострі, підгострі,

надгострі, хронічні.

7. За екологічним принципом – тропічні хвороби, хвороби Крайньої Півночі.

8. За соціальним принципом – професійні хвороби, хвороби військового часу,
«хвороби цивілізації»

9. Залежно від співвідношення структурних та функціональних порушень органічні і функціональні хвороби.

10. Залежно від методів, які переважно використовують для лікування хвороб, – терапевтичні і хірургічні хвороби.

11. Залежно від рівня уражень – молекулярні, хромосомні, тканинні, системні хвороби.

Але разом з тим, існує загальноприйнята класифікація хвороб:

- Внутрішні хвороби - галузь медицини, що займається проблемами етіології, патогенезу і клінічних проявів захворювань внутрішніх органів, їх діагностики, нехірургічного лікування, профілактики і реабілітації. До сфери терапії відносяться захворювання дихальної системи (пульмонологія), серцево-судинної системи (кардіологія), шлунково-кишкового тракту (гастроентерологія), сечовидільної системи (нефрологія), сполучної тканини (ревматологія) і ін. Лікарі, що займаються нехірургічним лікуванням внутрішніх хвороб, називають я терапевтами (інтерністами).
- Хірургічні хвороби (хірургія) - це захворювання, головним методом лікування яких є операція.
- Злоякісні захворювання (онкологія) - це захворювання, в основі яких лежить неконтрольований процес розмноження одного з видів клітин.
- Спадкові хвороби захворювання, виникнення і розвиток яких пов'язаний з дефектами в програмному апараті клітин, що передаються у спадок через гамети.
- Хвороби органів, що беруть участь в виношуванні вагітності і пологах(гінекологія).
- Шкірні хвороби - це хвороби, ключовим клінічним проявом яких є ураження шкіри.
- Очні хвороби - органічні і функціональні ураження зорового аналізатору людини, що обмежують його здатність бачити, а також ураження придаткового апарату ока. За захворювання зорового аналізатора великі і їх прийнято групувати в кілька розділів.
- Інфекційні хвороби - це група захворювань, що викликаються проникненням в організм патогенних (хвороботворних) мікроорганізмів.
- Венеричні хвороби - це хвороби, які передаються головним чином статевим шляхом.
- Хвороби, ключовим клінічним феноменом яких є порушення об'єктивного сприйняття дійсності (психіатрія).
- Хвороби вуха, носа і горла (отоларингологія).
- Дитячі хвороби (педіатрія).
- Хвороби неправильного харчування (дієтологія) (від нестачі, від надлишку).
- Інтеркурентні хвороби - захворювання, що виникає на тлі вже наявної

хвороби, за походженням не пов'язане з нею і обтяжлива її перебіг (наприклад, грип у хворого на гострий інфаркт міокарда).

Класифікація захворювань постійно зазнає різних змін. З 1970 р. використовується Міжнародна класифікація хвороб (МКХ), прийнята ВООЗ. До 2019 року діяла МКХ-10 (10-го перегляду). 20 травня 2019 року у Женеві ВООЗ було представлено нове 11-те видання МКХ-11 на Всесвітній асамблеї охорони здоров'я. Це найбільш повний та систематизований перелік відомих і визнаних доказовою медициною хвороб та станів. Ним користуються медики, страхові компанії та застосовують у системі охорони здоров'я для прийняття рішень по всьому світу. МКХ-11 містить близько 55 тис. унікальних кодів для характеристики травм, хвороб та причин смертності. Перелік набере чинності після узгодження з усіма країнами ВООЗ.

Основні періоди розвитку хвороб

У розвитку хвороби виділяють *п'ять періодів*: контактний, латентний, продромальний, період розпалу і завершення хвороби.

Контактний період. Це період контакту причини з макроорганізмом. Він може бути короткочасним (наприклад при дії високої температури) і довготривалим, як за умов впливу професійних шкідливостей на виробництві. Для цього періоду характерним є поняття «перед хвороби». Термін «перед хворобою» не є точно детермінованим, однак під ним слід розуміти такий стан, коли саногенетичні механізми або перенапружені, або ослаблені (внаслідок дії несприятливих чинників після перенесеного раніше іншого захворювання і т.д.). У цій ситуації фактор, який в організмі з нормальними саногенетичними механізмами не викличе захворювання, може стати неадекватним для даного організму і бути причиною виникнення хвороби.

Латентний період (прихований). Це відрізок часу від початку дії хвороботворного агента до появи реакції організму у вигляді виявлених хворобливих явищ, або симптомів. Стосовно інфекційних захворювань цей період називається інкубаційним. Тривалість прихованого періоду буває різною – від кількох секунд до декількох місяців і навіть років. Під час латентного періоду проходить виснаження первинних саногенетичних механізмів. Отруєння настає вміть або через декілька хвилин після дії сильних отрут. Запалення внаслідок опіку рентгенівськими променями може виникнути через кілька тижнів і навіть місяців. Кожне інфекційне захворювання має більш-менш визначений інкубаційний період. Наприклад, інкубаційний період кору – 6-13 днів, висипного тифу – 11-14 днів, скарлатини – 4-11 днів, сказу – від 1-го до 5-ти років. Знати латентний період дуже важливо для проведення профілактичних заходів (ізоляція у випадку інфекційних захворювань), атакож для лікування, нерідко ефективного лише в цьому періоді.

Продромальний період. У цьому періоді хвороби виявляються перші ознаки хвороби, які носять неспецифічний характер: загальне нездужання, підвищення температури тіла, головний біль, озноб і т.п. Це період передвісників хвороби. При багатьох хворобах (наприклад, крупозна

пневмонія, чума та ін.) клінічна картина бурхливо розвивається після латентного періоду практично без вираженого періоду передвісників. Виділити продромальний період для цілого ряду хронічних захворювань, що розвиваються повільно або проявляються головним чином своїми ускладненнями, досить важко.

Період розпалу хвороби (виражених проявів, маніфестаційний). У цей період розвиваються симптоми, характерні для даного захворювання (специфічні), група симптомів, які є загальними, характерними для даного захворювання (симптомокомплекс) і група симптомів, пов'язаних єдиним патогенезом (синдром).

Ускладнення – це вторинний патологічний процес по відношенню до даної хвороби, який виникає в зв'язку з особливостями патогенезу первинного (основного) захворювання або як непередбачений наслідок проведених діагностичних та лікувальних заходів. Наприклад, бронхіальна астма ускладнилась пневмосклерозом; виразкова хвороба шлунку – кровотечею з виразки і т.д. **Загострення** – це посилення клінічної симптоматики хвороби на фоні її гострого перебігу. В період розпалу хвороби в процес включаються вторинні саногенетичні механізми, і від їх протиборства з механізмами патогенезу залежить завершення хвороби.

Завершення хвороби. Спостерігається таке завершення хвороби: одужання (повне і неповне), рецидив, перехід у хронічну форму, смерть. **Одужання** – процес, який веде до ліквідації порушень, що викликані хворобою, і відновлення нормальних відносин організму з середовищем, і перш за все відновлення працездатності. Повне видужання – це стан, при якому зникають усі сліди хвороби та організм повністю відновлює всі пристосувальні можливості. При неповному одужанні виражені наслідки хвороби. Вони залишаються надовго чи навіть назавжди (зростання листків плеври, звуження мітрального отвору). Процеси одужання починаються з моменту виникнення хвороби, а не після того, як минули стадії хвороби. Серед механізмів одужання розрізняють *термінові* (аварійні) та *довготривалі*.

Рецидив – новий прояв хвороби після, здавалось би, одужання чи неповного її припинення, наприклад: відновлення нападів малярії після більш-менш тривалого інтервалу. Говорять про рецидив запалення легень, коліту і т. п.

Перехід у хронічну форму означає, що хвороба протікає повільно, з тривалими періодами ремісії (місяці і навіть роки). Такий перебіг хвороби визначається вірулентністю збудника і, головним чином, реактивністю організму. Так, при недотриманні курсу лікування в похилому віці багато хвороб набувають хронічного характеру (хронічний гастрит, ентероколіт).

Смерть – це процес поступового припинення життя.

Основні захворювання людини

До провідних (основних) захворювань, які є найпоширенішими серед

населення України є *інфекційні захворювання*:

- *кишкові інфекційні хвороби* - шигельоз, холера, сальмонельоз, вірусні гастроентерити (ротавіруси, Норфолк-віруси), амебіаз, тощо);
- *інфекційні хвороби дихальних шляхів* - грип, ГРВІ, менінгококова інфекція, дифтерія, тощо;
- *кров'яні інфекційні захворювання* - малярія, хвороба Лайма, епідемічний висипний тиф, сонна хвороба, тощо;
- *інфекційні захворювання зовнішніх покривів* - лептоспіроз, сказ, правець, бешиха, тощо;
- *інфекційні хвороби з множинними механізмами передачі* - чума, туляремія, сибірка тощо;
- *інфекційні захворювання з вертикальним механізмом* (від матері до дитини, в тому числі, й трансплацентарно) - Тогch-інфекції;
- *гемоконтактні інфекційні хвороби* (внаслідок штучного медичного та немедичного парентерального втручання) – вірусні гепатити В, С, D, ВІЛ-інфекція, тощо.

Ця класифікація теж має певні недоліки, але є такою, що дозволяє виділити групи різних за етіологією хвороб, такі, що мають спільні патогенетичні і клінічні риси. А також *неінфекційні захворювання (НІЗ)* (серцево-судинні, цукровий діабет, онкологічні захворювання та психічні захворювання).

Провідні групи лікарських препаратів на сучасному фармацевтичному ринку

Сумарно в усьому світі найбільше закупаються лікарські препарати наступних **фармакотерапевтичних груп**:

1. Регулятори рівня холестерину і тригліцеридів. Холестерин (іноді холестерол; англ. cholesterol) – речовина з групи стеролів. У значних кількостях міститься в нервовій та жировій тканинах, печінці тощо. Це біохімічний попередник стероїдних гормонів, жовчних кислот, ліпопротеїнів (сполук, у формі яких ліпіди транспортуються по організму) та вітаміну D.

2. Тригліцериди - органічні речовини, продукти етерифікації карбонових кислот і трьохатомного спирту гліцерину. В живих організмах виконують, перш за все, структурну та енергетичну функції: вони є основним компонентом клітинної мембрани, а в жирових клітинах зберігається енергетичний запас організму. Звичайні значення максимального вмісту в крові 150 мг/дл. Якщо рівень досягне 200 мг/дл, то у вас вже є проблеми з рівнем тригліцеридів. Рівень тригліцеридів в крові сильно зростає після прийому їжі (особливо, багатої жирами) і алкоголю. Також високий рівень тригліцеридів у вагітних. Крім того, рости він може при прийомі комбінованих оральних контрацептивів, фуросеміду, верошпірону, холестираміну і кортикостероїдів. Проблеми з нирками, панкреатит, інфаркт міокарда ведуть до стійкого зростання рівня тригліцеридів в крові, тоді як гіперфункція щитовидної залози і проблеми з всмоктуванням поживних речовин - до зниження. Падає рівень тригліцеридів після інтенсивних фізичних навантажень, а також через прийом

статинів і метформіну.

3. Противиразкові засоби (проти - лат. *ulcus* - виразка, в результаті від прото- індо-європейської бази *elk-es* - рани) - група ЛП, що застосовують при лікуванні виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, гастроєзофагеального рефлюксу, гіперацидного гастриту та інших захворювань ШКТ, викликаних гіперсекрецією. Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки - поліетіологічні захворювання, тому для лікування необхідна комплексна терапія.

3. Антипсихотики (антипсихотичні препарати) - психотропні препарати, призначені в основному для терапії психотичних розладів; їх традиційна назва - нейролептики. Термін «нейролептики» (грец. *Νευρον* - нерв, нервова система; грец. *Ληψη* - утримання) часто використовують як назва антипсихотичних препаратів першого покоління - так званих типових (класичних) антипсихотиків. Нейролептики використовуються при лікуванні шизофренії.

4. Антидепресанти і стабілізатори настрою. Антидепресанти - різні за хімічним складом (трициклічні, інгібітори моноаміноксидази і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну) і механізмом дії психотропні речовини, що поліпшують настрій, знімають почуття пригніченості, нервову напругу і тривогу, підвищують психічну активність. Антидепресанти підвищують рівень серотоніну у мозку і через те використовуються для лікування психічних розладів, зокрема, депресій та неврозів. Багато препаратів синтетичних антидепресантів мають серйозні побічні ефекти і застосовуються обмежено.

5. Стабілізатори настрою є основною групою препаратів, рекомендованих для лікування біполярного афективного розладу. При цьому вибір лікарського засобу залежить від фази розлади, вираженості симптомів і відповіді на лікування в минулому. Найпоширеніші препарати: літій, вальпроєва кислота, карбамазепін, ламотриджин.

6. Людські інсуліни та аналоги. Виділяють *інсуліни* тварини і людські. Тварини інсуліни добувають з підшлункової залози свиней і великої рогатої худоби. Відповідно з тривалістю ефекту і часом його настання інсуліни ділять на три основні групи: швидкодіючі (короткої дії), середньої тривалості дії і довгостроково діючі.

На сьогоднішній день наша країна має великі можливості для розвитку фармацевтичної галузі. Це розвинений ринок лікарських засобів, великий науковий потенціал, сучасна управлінська структура, а також досвідчені кадри і потенціал для фармацевтичної освіти. Проте низка проблем у фармацевтичній сфері залишається гострою і потребує першочергового вирішення.

Питання для самоконтролю

1. Як ви розумієте поняття «здоров'я»? Назвіть основні концепції здоров'я.
2. Як ви розумієте поняття захворювання? Назвіть основні причини виникнення захворювань. Охарактеризуйте вчення про захворювання людини.
3. Як розвивалося представлення захворювання людини? Назвіть основні причинити риси захворювань людини.

4. За якими критеріями класифікують захворювання людини? Що Вам відомо про Міжнародну класифікацію хвороб?
5. Які основні періоди розвитку хвороб Вам відомі?
6. Які провідні захворювання є найпоширенішими серед населення України?
7. Які провідні групи лікарських препаратів на сучасному фармацевтичному ринку Вам відомі.

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 (необхідність включення до методичних вказівок орієнтуючої картки вирішується колективом кафедри):

Основні задачі	Вказівки	Відповіді
1	2	3
<i>Вивчити:</i>		
Поняття здоров'я.	Охарактеризувати поняття здоров'я та охарактеризуйте його роль.	Здоров'я - стан повного фізичного, душевного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність захворювань і фізичних дефектів.
Поняття захворювання.	Дати визначення терміну.	Захворювання - патологічний процес, який проявляється порушеннями морфології (анатомічної, гістологічної будови), обміну речовин чи / та функціонування організму (його частин) у людини / тварини.
Поняття одужання.	Дати визначення терміну.	Одужання – процес, який веде до ліквідації порушень, що викликані хворобою, і відновлення нормальних відносин організму з середовищем, і перш за все відновлення працездатності.

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

Завдання 1: Охарактеризувати основні періоди розвитку захворювання:

Період захворювання	Характеристика
Контактний	
Латентний	
Продромальний	

Розпалу	
Завершення	
Рецидив	
Хронічна форма	
Смерть	

Завдання 2: Дослідити сучасний ринок нових видів лікарських засобів, які є провідними в лікуванні різних захворюванням населенням України та представити своє дослідження у вигляді тезів на 3 сторінки.

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Форма випуску лікарських засобів, яка найкращим чином відповідає міті застосування і найбільш вигідна для використання з лікувальною і профілактичною метою

- A. Лікарська речовина;
- B. Лікарський засіб;
- C. Лікарська форма;
- D. Реактив;
- E. Допоміжні речовини.

2. Як можна називати лікарський засіб після відповідної технологічної обробки у відповідності з правилами фармації

- A. Лікарська речовина;
- B. Лікарський препарат;
- C. Лікарська форма;
- D. Реактив;
- E. Препарат порівняння.

3. *Лікарський засіб у певній лікарській формі це:*

- A. лікарський препарат;
- B. лікарська форма;
- C. лікарський засіб;
- D. лікарська речовина;
- E. фармакологічний засіб.

4. *Тверда лікарська форма зручна для широкого вживання:*

- A. таблетка;
- B. порошок;
- C. ампула;
- D. мазь.
- E. свічка.

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття – представити у виглядіпрезентацій або СРС.

1. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в

Україні.

2. Здоров'я людини як медико-біологічна та соціальна категорія. Провідні групи лікарських препаратів на сучасному фармацевтичному ринку.

Список рекомендованої літератури

Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення
1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с.
2. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармацев. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М.Перцева. — Х.: Золоті сторінки, 2016. — 720 с.
3. Загальна теорія здоров'я та здоров'язбереження: колективна монографія / за заг. ред. проф. Ю. Д. Бойчука. — Харків: Вид. Рожко С. Г., 2017. — 488 с.
4. Інфекційні хвороби: підручник (ВНЗ IV р. а.) / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін.; за ред. О.А. Голубовської. — 2-е вид. — Всеукраїнське спеціалізоване видання «Медицина», 2018. — 688 с.
5. Фармацевтична енциклопедія. Видання третє / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. - К.: "Моріон", Ф24.- 2016.- 1632 с.
6. European Pharmacopoeia. 9th edition. Council of Europe, Strasbourg, 2017.

Допоміжна:

1. Лікарські засоби. Валідація процесів. СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016.— Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2016. — 31 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
2. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів. СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. — Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. — 37 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 -Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. — 338 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).
4. Лікарські засоби. Принципи належної практики дистрибуції діючих речовин для лікарських засобів для людини. СТ-Н МОЗУ 42-5.2:2020 — К.: М-во охорони здоров'я України, 2020. — 28 с. — (Настанова Міністерства охорони здоров'я України).