

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОГНОЗІЇ, ФАРМХІМІЇ І ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК
для семінарських занять провізорів-інтернів
спеціальності «Загальна фармація»
Частина I

Видання третє, допрацьоване і доповнене

Запоріжжя

2019

УДК 615.4(075.8)

Ф 24

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМУ
(протокол № 2 від «_28_» листопада 2019 р.)
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

Автори:

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

Рецензенти:

Володимир Володимирович Нагорний - кандидат фармацевтичних наук,
доцент кафедри технології ліків Запорізького державного медичного
університету.

Андрій Григорович Каплаушенко - доктор фармацевтичних наук,
професор, завідувач кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного
медичного університету.

Фармацевтична технологія : навчальний посібник для
Ф 24 семінарських занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна
фармація». Ч 1 (видання третє, допрацьоване і доповнене) /
Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька, Г. Т. Андрєєва,
О. В. Мазулін. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. – 95 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**»: І частина до семінарських
занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» складений відповідно до плану
та програми підготовки провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» галузі знань 226
«Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті,
робочим навчальним планом та робочою програмою «Фармацевтична технологія». У
навчальному посібнику надано інформацію щодо актуальних питань фармацевтичного сектору
України, біофармацевтичних аспектів виготовлення ліків, реалізації стандартів GMP та
належної практики зберігання, а також загально-фармацевтичні аспекти ліків для людей
похилого і старечого віку.

УДК 615.4(075.8)

©Колектив авторів, 2019.

©Запорізький державний медичний університет, 2019

ЗМІСТ

Вступ.....	4
Перелік скорочень	5
Тема 1. Актуальні питання фармацевтичного сектору України. Стан вітчизняного виробництва лікарських засобів.	7
Тема 2. Біофармація – теоретична основа створення та раціонального і безпечного застосування лікарських препаратів.....	24
Тема 3. Реалізація стандартів GMP в сучасному виробництві лікарських засобів.....	38
Тема 4. Реалізація принципів належної практики зберігання	60
Тема 5. Загально-фармацевтичні аспекти ліків для людей похилого і старечого віку	80

Вступ

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія»: до семінарських занять провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» І частина» складений відповідно до плану та програми підготовки провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація» галузі знань 226 «Фармація, промислова фармація» у Запорізькому державному медичному університеті, робочим навчальним планом та робочою програмою «Фармацевтична технологія».

Навчальний посібник перероблено та доповнено з урахуванням чинного законодавства України, у тому числі статей Державної фармакопеї України 2-го видання, Стандартів належних практик у відповідності до змін у типовому навчальному плані та програмі спеціалізації (інтернатури) зі спеціальності «Загальна фармація».

Сучасна фармацевтична технологія – галузь науки, що стрімко розвивається, інтегруючи знання суміжних дисциплін, впроваджуючи стандарти належних практик та нові концепції. Біофармацевтична концепція сприяє розробці та виробництву лікарських засобів, що відповідають вимогам сьогодення.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія»: до семінарських занять провізорів-інтернів І частина» містить інформацію щодо актуальних питань фармацевтичного сектору України, біофармацевтичних аспектів виготовлення ліків, реалізації належних практик, а також загально-фармацевтичних аспектів ліків для людей похилого і старечого віку з ухилом на підвищення якості ліків підчас виробництва та надання консультацій пацієнту з питань застосування та зберігання ліків. Робота з навчальним матеріалом посібника сприяє поглибленню знань з фармацевтичної технології та стимулює творчу активність провізорів-інтернів при засвоєнні нового матеріалу.

Перелік скорочень

ASEAN – Assotiation of Southeast Asian Nations; Асоціація держав Південно-Східної Азії

FDA – Food and Drug Administration; Управління продовольства і медикаментів;

GCP – належна клінічна практика;

GDP – належна практика дистрибуції;

GLP – належна лабораторна практика;

GMP – Good manufacturing practice; належна виробнича практика

GPP – належна аптечна практика;

ICH – International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; Международный совет по согласованию технических требований к фармацевтическим препаратам для человека;

IPET - Improved Prescribing in the Elderly Tool; поліпшення призначення препаратів у літніх пацієнтів;

MAI - Medication Appropriateness Index; індекс відповідності медикаментів;

PIC/S – Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme; система співробітництва фармацевтичних інспекцій;

QA – Quality Assurance; забезпечення якості;

USD – доллар США;

USSR – УРСР; Українська Радянська Соціалістична Республіка;

АНД – аналітично-нормативна документація

АТ – Акціонерне товариство;

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт;

БАР – біологічно активна речовина;

ВКЯ – Відділ контролю якості;

ВМС – високомолекулярна сполука;

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;

ДД – дієтичні добавки;
ДФУ – Державна Фармакопея України;
ЄС – Європейський союз;
КМУ (КМ) – Кабінет міністрів України (Кабінет міністрів);
ЛЗ – лікарський засіб;
МОЗ (МОЗУ) – Міністерство охорони здоров'я (Міністерство охорони здоров'я України);
НВЦ – Науково-виробничий центр;
НПЗП – нестероїдний протизапальний препарат;
ПАТ – Публічне акціонерне товариство;
ПНП – потенційно невідповідний препарат;
ПР – побічна реакція;
ПрАТ – Приватне акціонерне товариство;
СТ-Н МОЗУ – Настанова МОЗ України;
ТОВ (ТзОВ) – Товариство з обмеженою відповідальністю;
ФС – Фармакопейна стаття.

Тема 1. Актуальні питання фармацевтичного сектору України. Стан вітчизняного виробництва лікарських засобів.

Мета: ознайомити провізорів-інтернів з державною програмою виробництва ліків, із державними та міжнародними вимогами до виробництва лікарських засобів, провести аналіз сучасного стану виробництва ліків в Україні.

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Питання для контролю знань

1. Державна програма виробництва ліків.
2. Міжнародні та національні вимоги до виробництва ліків в умовах фармацевтичних підприємств.
3. Законодавче регулювання виробництва фармацевтичної продукції в аптеках
4. Аналіз сучасного стану виробництва ліків в Україні

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Державна програма виробництва ліків

Державна політика у сфері створення, виробництва, контролю якості та реалізації лікарських засобів спрямовується на підтримку наукових досліджень, створення та впровадження нових технологій, розвиток виробництва високоефективних та безпечних лікарських засобів, забезпечення потреб населення ліками належної якості та в необхідному асортименті шляхом ведення Державного реєстру лікарських засобів України із забезпеченням публічного доступу до нього осіб, здійснення відповідних загальнодержавних програм, пріоритетного фінансування, надання пільгових кредитів, встановлення податкових пільг тощо.

На даний час розроблена «Концепція розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр.» згідно з якою основними напрямками формування асортименту лікарських засобів для вітчизняного виробництва з врахуванням економічної доцільності та можливості є імпортозамінюючі лікарські засоби у вигляді генеричних або біологічно подібних лікарських засобів та розвиток напрямку щодо модифікованих лікарських засобів – створення препаратів другого, третього та четвертого поколінь з відомих діючих речовин.

Основні завдання розвитку фармацевтичної промисловості представлені на рис. 1.1.

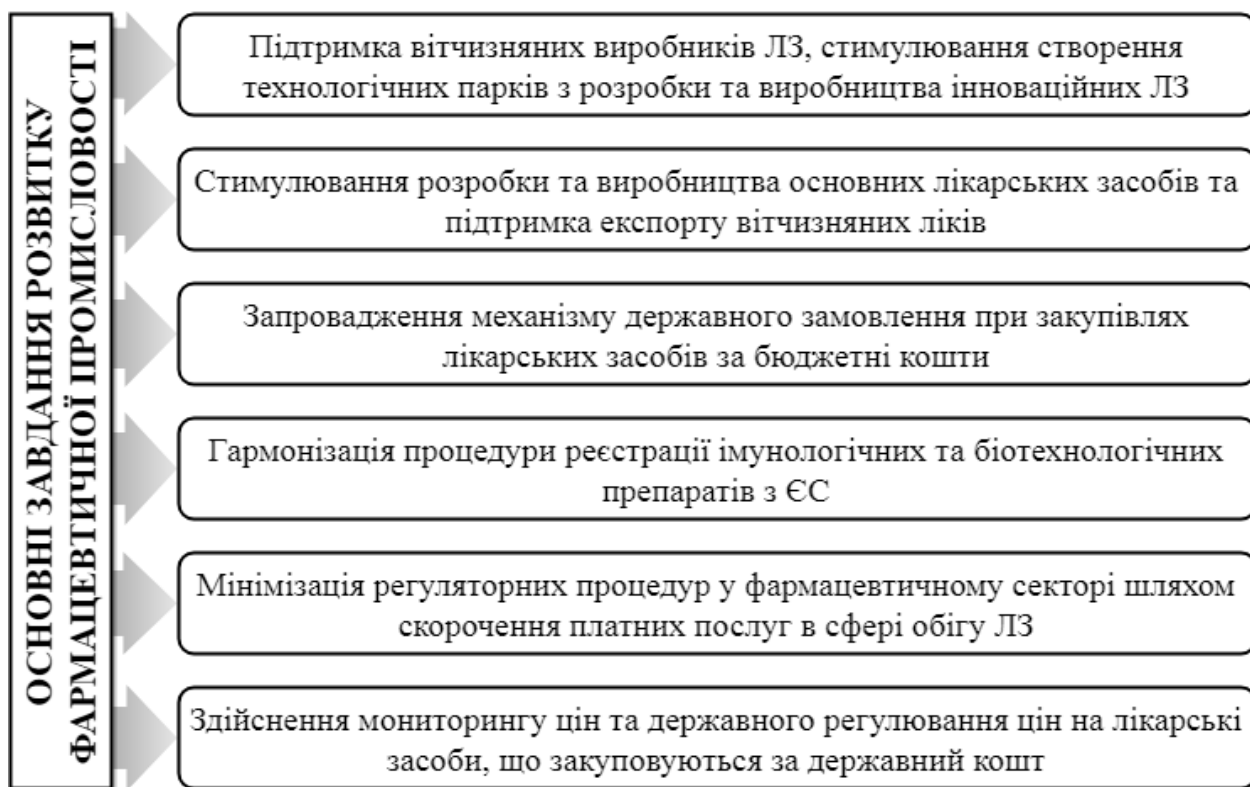


Рис. 1.1. Основні завдання розвитку фармацевтичної промисловості України

Державне нормування виробництва лікарських препаратів являє собою комплекс вимог, узаконених відповідними документами, до якості лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів,

технологічного процесу і лікарських препаратів як до готового продукту.

Виробництво лікарських засобів здійснюється фізичними або юридичними особами на підставі ліцензії, що видається в порядку, встановленому законодавством. У додатку до ліцензії зазначається перелік форм лікарських засобів, дозволених до виробництва ліцензіату, а також особливі умови провадження діяльності (стаття 10 Закону України «Про лікарські засоби»).

Підставою для видачі ліцензії на виробництво ЛЗ є наявність відповідної матеріально-технічної бази, кваліфікованого персоналу, а також умов щодо контролю за якістю лікарських засобів, що плануються виробляти. Відповідність матеріально-технічної бази, кваліфікації персоналу, а також умов щодо контролю за якістю лікарських засобів, що вироблятимуться, встановленим вимогам та заявленим у поданих заявником документах для одержання ліцензії характеристикам підлягає обов'язковій перевірці до видачі ліцензії за місцем провадження діяльності органом ліцензування у порядку, визначеному центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я.

Згідно зі статтею 55 Основ законодавства про охорону здоров'я, виробництво нових лікарських засобів та імунобіологічних препаратів для медичних цілей допускається з дозволу центрального органу виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я після встановлення їх лікувальної або профілактичної ефективності.

Якість ЛЗ повинна відповідати вимогам ДФУ і технічним умовам, затвердженим у встановленому порядку. Контроль за якістю лікарських засобів та імунобіологічних препаратів, що виготовляються підприємствами України, здійснюється центральним органом виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері контролю

якості та безпеки лікарських засобів. Загалом фармацевтичною діяльністю (у т. ч. виготовленням та виробництвом лікарських засобів) можуть займатися тільки особи, що одержали відповідну фахову освіту і відповідають єдиним кваліфікаційним вимогам (стаття 74).

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

Маркування, що наноситься на етикетку, зовнішню та внутрішню упаковку лікарського засобу, повинно містити такі відомості: назву лікарського засобу; назву та адресу його виробника; реєстраційний номер; номер серії; способи застосування; дозу діючої речовини в кожній одиниці та їх кількість в упаковці; термін придатності; умови зберігання; запобіжні заходи. Лікарські засоби, призначені для клінічних досліджень, повинні мати позначення «Для клінічних досліджень». До кожного лікарського засобу, що реалізується, повинна додаватися інструкція про застосування ЛЗ, яка містити: назву лікарського засобу; загальну характеристику; відомості про фармакологічні властивості; показання для застосування; протипоказання; взаємодію з іншими лікарськими засобами; способи застосування та дози; побічну дію; запобіжні заходи; форми випуску; умови та строки зберігання; умови відпуску (стаття 12 Закону України «Про лікарські засоби»).

Міжнародні та національні вимоги до виробництва ліків в умовах фармацевтичних підприємств.

Одним з фундаментальних елементів забезпечення якості процесу виробництва є введення правил про належну виробничу практику (Good manufacturing practice) лікарських засобів.

Перші офіційні вимоги GMP з'явилися в США в 1963 р. У 1967 р. за дорученням 20 Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я був підготовлений проект рекомендацій ВООЗ у цій галузі. Надалі правила ВООЗ переглядалися декілька раз та текст GMP став невід'ємною складовою частиною системи ВООЗ з сертифікації якості ліків в міжнародній торгівлі.

До теперішнього часу практично у всіх країнах, що виробляють лікарські препарати, прийняті або національні вимоги GMP (за даними ВООЗ у 35 країнах), або один з міжнародних документів. Настанови з GMP розрізняються за структурою і за змістом. Наприклад, в GMP США відсутнє положення про Уповноважену особу, яка бере участь в ефективному функціонуванні системи якості та видачі дозволу серії ЛЗ для звернення на фарм. ринку в ЄС. Правила GMP ВООЗ не мають ряд найважливіших додатків, які входять в GMP ЄС. Більш того, вимоги до виробництва стерильної продукції і біологічних препаратів ВООЗ істотно нижче. Документи, що прийняті у ЄС з виробництва ЛЗ представлені на рис. 1.2.

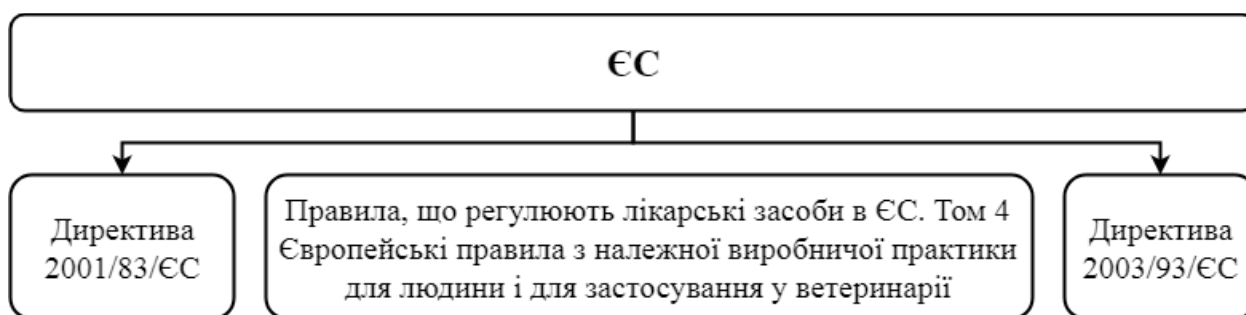


Рис. 1.2. Законодавчі документи, що регулюють виробництво ЛЗ в Європейському співтоваристві

Постановою Кабінету Міністрів України № 1419 від 28.10.2004 р. «Деякі заходи щодо забезпечення якості лікарських засобів», Міністерство охорони здоров'я зобов'язувалось забезпечити, починаючи з 1 січня 2009 р., обіг лікарських засобів відповідно до вимог Належної виробничої, дистриб'юторської, лабораторної та клінічної практик, гармонізованих з відповідними директивами ЄС і ВООЗ.

Наказом МОЗ України № 43 від 30.01.2007 р. «Про створення Ради з розробки та впровадження належної виробничої (GMP), дистрибуторської (GDP), лабораторної (GLP) та клінічної (GCP) практик» при МОЗ було створено Раду з розробки та впровадження належної виробничої, дистриб'юторської, лабораторної та клінічної практик, якій доручено підготувати програму розробки та поетапного впровадження вимог належних практик.

Дана програма була затверджена наказом МОЗУ № 162 від 04.04.2007 р. «Про затвердження Положення про Раду з розробки та впровадження належної виробничої (GMP), дистрибуторської (GDP), лабораторної (GLP) та клінічної (GCP) практик та Програми з розробки та поетапного впровадження належних практик». Основні законодавчі документи, що регулюють виробництво лікарських засобів в Україні представлені на рис. 1.3.

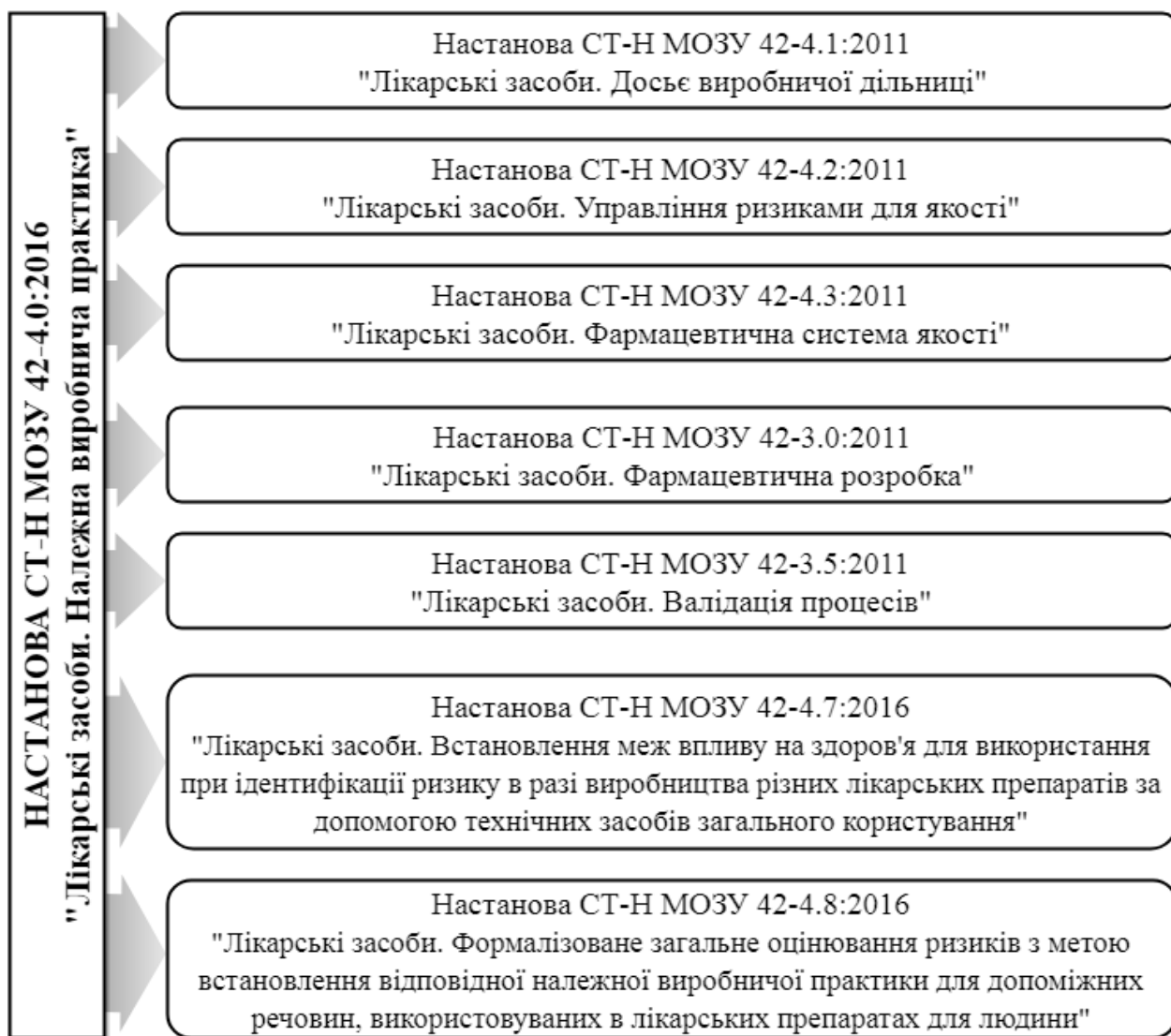


Рис. 1.3. Основні законодавчі документи, що регулюють виробництво лікарських засобів в Україні

Відеоматеріали:



Round Table «European integration of Ukrainian pharmaceutical industry»

(https://www.youtube.com/watch?v=USvymoSz_1g);



EU and USA GMP

(<https://www.youtube.com/watch?v=tqHrIxtRMY>)

Законодавче регулювання виробництва фармацевтичної продукції в аптеках

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

Правила, що нормують умови виготовлення лікарських препаратів в аптеках, регламентуються Наказами МОЗ України (рис. 1.4), Настановами МОЗ України (1.5), статтями ДФУ (рис. 1.6), Законами України та Постановами КМ України.

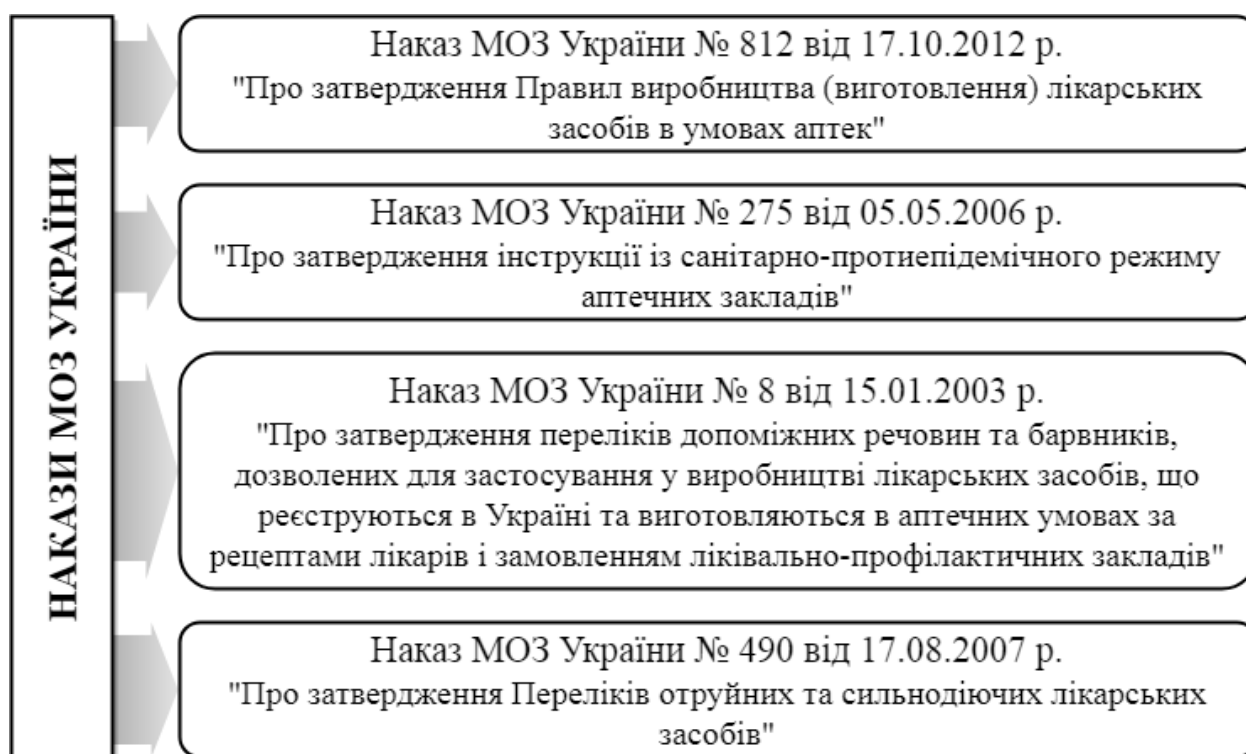


Рис. 1.4. Перелік основних Наказів МОЗУ стосовно виготовлення ЛЗ в аптеках

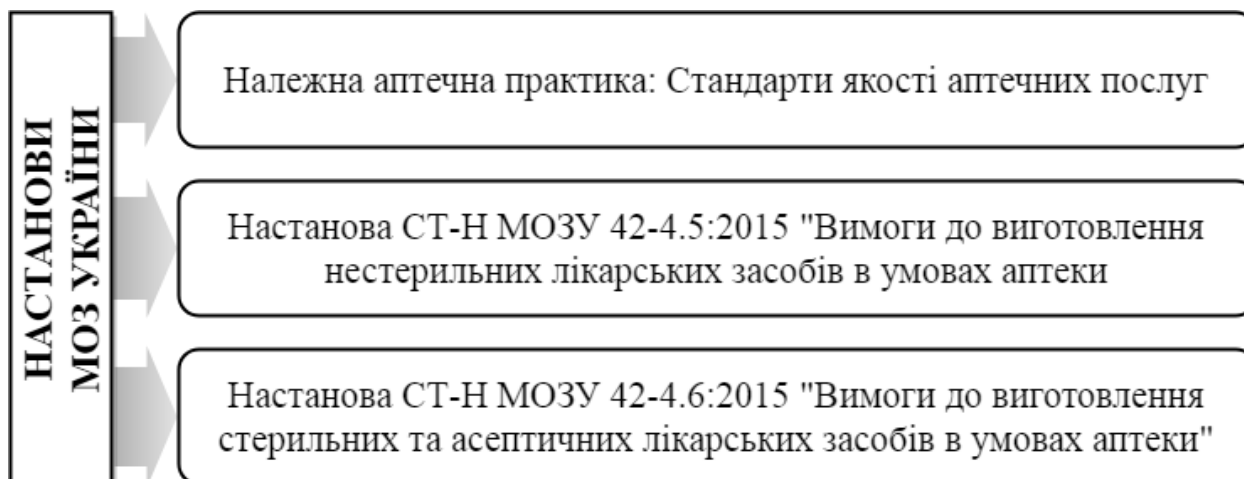


Рис. 1.5. Перелік Настанов МОЗУ стосовно виготовлення ЛЗ в аптеках

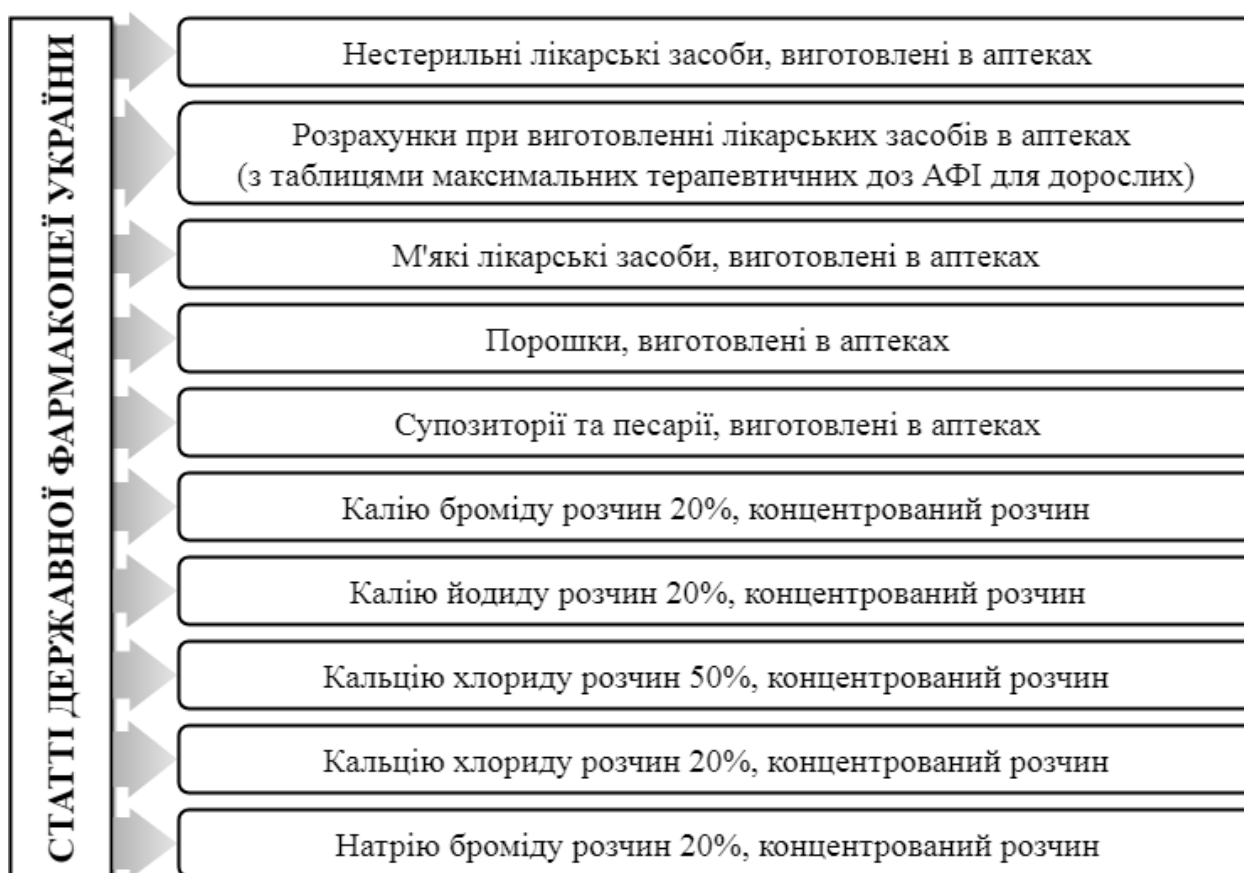


Рис. 1.6. Перелік статей ДФУ розділу «Лікарські засоби, виготовлені в аптеці»

Аналіз сучасного стану виробництва ліків в Україні

Український ринок ліків включає як виробництво лікарських засобів і виробів медичного призначення, так й оптовий і роздрібний

продаж продукції через аптечні мережі, експорт та імпорт лікарських засобів.

В Україні зареєстровано близько 13 тис. лікарських засобів, що охоплюють усі фармакологічні групи. З них понад 10 тис. складають готові лікарські засоби. У тому числі близько 3,4 тис. вітчизняного виробництва та близько 7 тис. іноземного виробництва.

З початку січня 2017 р. в Україні набув чинності новий порядок реєстрації іноземних ліків. Відтепер, виробники та дистриб'ютори препаратів вже сертифікованих у США, Швейцарії, Японії, Австралії чи Канаді за централізованою процедурою ЄС, зможуть отримувати дозвіл на їх ввезення і реалізацію за скороченою процедурою, яка фактично полягатиме лише у перевірці даних закордонної реєстрації.

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

Фармацевтичний ринок України є переважно ринком медикаментів-генериків. Частка ринку лікарських засобів, що припадає на оригінальні препарати, становить лише близько 6% у кількісному та до 19% у вартісному вираженні. Це відрізняє український фармацевтичний ринок від ринків країн з розвинутою економікою та високим рівнем захисту прав власності, де частка інноваційних препаратів значно вища. Переважна більшість оригінальних препаратів, що перебувають в обігу на ринку України – імпорتنі препарати.

Український ринок лікарських засобів сформований госпітальним і роздрібним сегментами. Роздрібний сегмент представлений, насамперед, аптечними мережами. На госпітальний сегмент ринку припадає не більше 10-12% від загального обсягу продажів в Україні. Особливістю госпітального сегменту є залежність

від виконання державних цільових програм розвитку та підтримки системи охорони здоров'я.

Український фармацевтичний ринок в більшості залишається імпортозалежним. Основними імпортерами є Німеччина, Індія, Франція, Угорщина, Італія, Словенія та інші країни.

На сьогодні промислове виробництво фармацевтичної продукції в Україні здійснюють 117 підприємств. Найбільшими українськими виробниками фармацевтичної продукції є: ПАТ «Фармак», ПраТ «Дарниця», «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Корпорація «Артеріум» («Київмедпрепарат», «Галичфарм»), АТ «Київський вітамінний завод», «Здоров'я», «Лекхім» тощо. На частку п'яти основних компаній-виробників припадає більше 50% виробленої у країні продукції.

Протягом останніх років українські підприємства-виробники фармацевтичної продукції поступово нарощували обсяги експортних поставок. Найбільшими українськими виробниками, які експортують свою продукцію є: ПАТ «Фармак», Корпорація «Артеріум», Корпорація «Здоров'я», ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», «Дарниця».

Фармацевтичне виробництво в Україні, залишаючись майже незмінним за структурою впродовж останніх 10-15 років, переважно є низькотехнологічним: тільки 3-4 підприємства здійснюють виробництво субстанцій, медичних газів та нестерильних лікарських засобів (у т. ч. традиційних), і 25% мають ліцензію на виробництво стерильних ліків.

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

З оптових дистриб'юторів ліцензію мають близько 500 підприємств, але ринок оптової дистрибуції в Україні є сконцентрованим. За даними Proxima Research, на п'ятьох найбільших оптовиків припадає майже 88% фармацевтичного ринку.

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

Наказом МОЗУ від 27.12.2012 за №1130 «Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики» було затверджено Порядок проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам GMP. Порядок розроблено у рамках дії Закону України «Про лікарські засоби», а також з урахуванням вимог директив Європейського Парламенту та Ради Європейського Союзу.

Відеоматеріали:



Pharma Ukraine

(<https://www.youtube.com/watch?v=z6t7CxiBNJk>)

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1. В Україні зареєстровано близько 13000 лікарських засобів. Проведіть аналіз наведених лікарських препаратів згідно відомостей Державного реєстру лікарських засобів. Приклад рішення надано у таблиці.

Назва лікарського засобу	МНН або синонімічне найменування	Виробник, країна	Умови відпуску
ХОФІТОЛ розчин оральний по 120 мл	Synara scolymus	Лабораторії Роза-Фітофарма Лабораторії Майолі Спіндлер, Франція	без рецепта
ФАНІГАН таблетки № 4			
СУМАМЕД таблетки, вкриті плівк. оболонкою, по 125 мг № 6			
ЕНТЕРОЛАКС таблетки по 7,5 мг № 10			
ГЕКСОРАЛ розчин для ротової порожнини 0,1 % по 200 мл			

Завдання 2. Проведіть аналіз ринку очних мазей згідно відомостей Державного реєстру лікарських засобів. Приклад рішення надано у таблиці.

Торгівельне найменування	МНН	Форма випуску	Назва виробника	Країна-виробник
ВІРОЛЕКС	Aciclovir	мазь очна, 30 мг/г (3 %) по 4,5 г у тубах	КРКА, д.д., Ново место	Словенія
ГІДРОКОРТИЗОН				
ГІДРОКОРТИЗОН - ПОС				
ЗОВІРАКС™				
ПОСИФОРМІН				
ТОБРАДЕКС®				
ФЛОКСАЛ®				

Завдання 3. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення порошків дозованих складу: димедрол 0,05, цукор 0,5. Які нормативні документи регламентують правила виготовлення даної лікарської форми.

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: http://old.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod1_ns.pdf
2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: http://old.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150701_0398_dod2_s.pdf
3. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. – Режим доступу: http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf
4. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1-2011. - Режим доступу: <http://gmpua.com/World/UA/nastanova42512011.pdf>
5. Порядок здійснення державного контролю якості лікарських засобів, що ввозяться в Україну [Електронний ресурс]: Постанова Кабінету Міністрів України від 08.08.2012 р. № 793. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/793-2012-%D0%BF>
6. Про затвердження Інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.06 р. – Режим доступу : <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0642-06>

7. Про затвердження Концепції розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я України на 2011-2020 рр. [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 13.09.2010 р. № 769. - Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0769282-10>
8. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) [Електронний ресурс] : Постанова Кабінету Міністрів України № 929 від 30.11.2016 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>
9. Про затвердження переліків допоміжних речовин та барвників, дозволених для застосування у виробництві лікарських засобів, що (лікарські засоби) реєструються в Україні та виготовляються в аптечних умовах за рецептами лікарів і замовленням лікувально-профілактичних закладів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0069-03>
10. Про затвердження Переліків отруйних та сильнодіючих лікарських засобів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 490 від 17.08.07 р. – Режим доступу: <http://zakon0.rada.gov.ua/laws/show/z1007-07>
11. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0509-19>
12. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>

13. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

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

15. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України від 04.04.1996 р. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/print1360005360446510>

16. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.93 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0044282-93?lang=ru>

Основна

1. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.

3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. –

Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.

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

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

Додаткова

1. Меньшутина Н.В. Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства / Н.В. Меньшутина, Ю. В. Мишина, С. В. Алвес. - Т. 2. - М.: БИНОМ, 2013. - 480 с.

2. Система качества и надлежащие практики в фармации: Учебное пособие / Ю. В. Подпружников, А. С. Немченко, Л. Н. Андрюкова, Н. И. Гуменюк. – Киев: ТОВ «СПК ГРУП Україна», 2017. – 652 с.

3. Современные аспекты использования наноматериалов в бальнеологии и медицине (обзор литературы) / М. Б. Мамучиева, Д. В. Компанцев, Г. В. Саградян // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2017. - № 19 (268). – С. 20-28.

Інформаційні ресурси

1. ЗДМУ – Запорізький державний медичний університет. Офіційний сайт [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.zsmu.edu.ua

2. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>

Тема 2. Біофармація – теоретична основа створення та раціонального і безпечного застосування лікарських препаратів.

Мета: ознайомити провізорів з основами біофармацевтичної концепції та впливу різних біофармацевтичних факторів на біодоступність, біоеквівалентність та стабільність лікарських засобів.

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Питання для контролю знань

1. Основи біофармацевтичної концепції
2. Вплив фармацевтичних факторів на біодоступність лікарських препаратів
3. Вплив фармакологічних факторів на біодоступність лікарських препаратів

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Основи біофармацевтичної концепції

Тривалий час фармацевтична технологія як складовий елемент фармації займалася питаннями узагальнення, обґрунтування та вдосконалення техніки приготування ліків емпіричним шляхом. Тільки в 30-ті роки минулого століття під впливом розвитку хімії, біології, медицини та інших дисциплін починається розвиток теоретичних і експериментальних досліджень.

Перше поняття «біофармація» з'явилося після встановлення фактів терапевтичної нееквівалентності лікарських препаратів, коли лікарські засоби одного складу, що були виготовлені різними фармацевтичними підприємствами, мали різну терапевтичну ефективність. Це обумовлювалося рядом причин: подрібненістю

лікарських речовин, підбором допоміжних речовин і розходженням технологічних процесів, так званих фармацевтичних факторів.

Біофармація вивчає залежність терапевтичної дії лікарських препаратів на організм від різних факторів (фармацевтичних, біологічних, фармакологічних, ін.). Вплив фармацевтичних і біологічних змінних чинників на ступінь ефективності ліків можна простежити на рис. 2.1.



Рис. 2.1. Фармакокінетична схема етапів проходження ліків у організмі людини

Перш ніж активна речовина почне всмоктуватись, вона повинна вивільнитись із лікарської форми (таблетки, супозиторії, мазі) та потрапити до поверхні всмоктування. Сам процес абсорбції є дифузійним і залежить від багатьох чинників: кількості, властивостей та фізичного стану активної речовини, загального складу та властивостей фармацевтичної системи, технологічних чинників і фізіологічного стану поверхні всмоктування.

Оскільки терапевтична ефективність лікарських препаратів визначається процесами їх всмоктування, розподілу й виведення з макроорганізму, біофармація приділяє особливу увагу вивченню цих процесів, так само як і впливу на них фізико-хімічних властивостей лікарських речовин. Тому всі лікарські форми зараз розглядаються в біофармацевтичних аспектах. Біофармацевтичні дослідження спрямовані на вивчення взаємодії ліків як хімічної системи і макроорганізму як біологічної системи. При однаковому режимі дозування (доза, частота прийому), такі фактори можуть бути

значущими з точки зору їх впливу на процес всмоктування та поділяють на:

- фактори, пов'язані з біофармацевтичними параметрами готової лікарської форми (фізико-хімічні властивості діючої речовини, вид готової лікарської форми і її характеристики, склад і характеристика допоміжних речовин, технологічні параметри виробничого процесу);

- чинники, пов'язані з індивідуальними параметрами організму пацієнта (вік, стать, супутні захворювання, особливості функціонування органів і систем, ритмічність фізіологічних процесів і ін.);

- зовнішні чинники, не пов'язані з пацієнтом і ЛЗ, але які модифікують процес всмоктування (прийом їжі, одночасно прийняті ЛЗ).

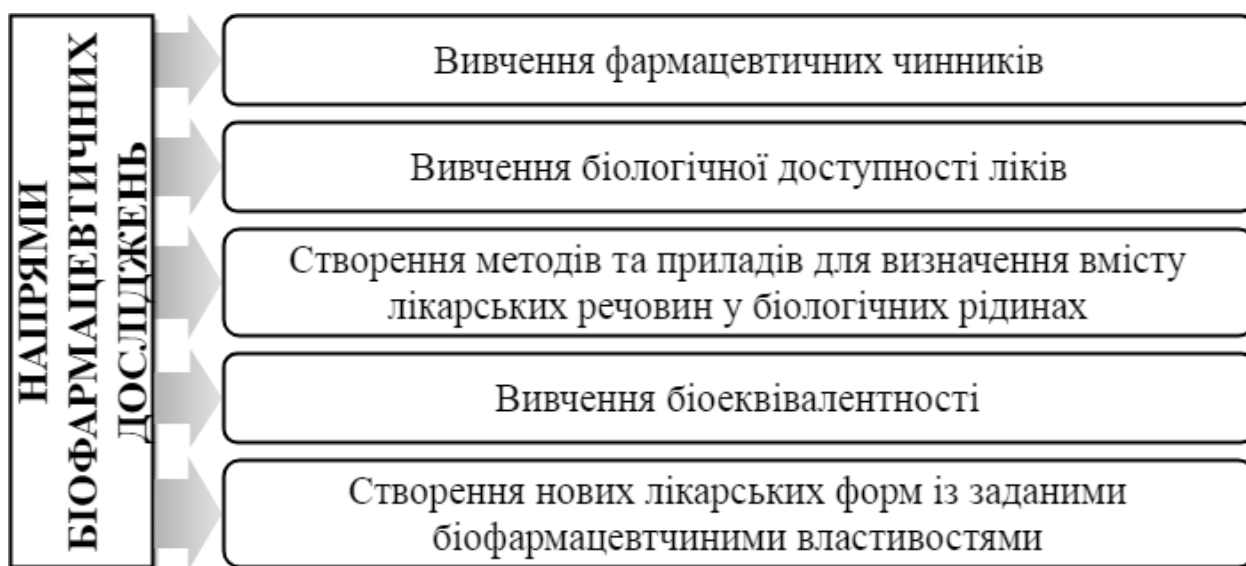


Рис. 2.2. Основні напрями біофармацевтичних досліджень

Ключовими біофармацевтичними властивостями, що впливають на абсорбцію лікарських форм, є:

- вивільнення фармакологічно активної речовини з лікарської форми в розчин (розчинність і кінетика розчинення);

- стабільність розчиненої речовини в фізіологічних рідинах;

- транспорт лікарської речовини через біологічні мембрани (проникність);

- процес біотрансформації ліків, який призводить до його інактивації ще до того, як ліки потраплять у системний кровотік.

Біофармацевтичні дослідження показують істотну залежність від виду лікарського засобу не лише терапевтичної ефективності лікарської субстанції, але і розвитку небажаних реакцій організму їх застосування. Останні досягнення в області молекулярної медицини та потужні інструменти для підвищення обчислювальної потужності дозволяють дослідникам краще зрозуміти внутрішні проблеми захворювання людини на молекулярному рівні.

Основною задачею біофармації в сучасній технології ліків є максимальне підвищення терапевтичної ефективності лікарських речовин і зниження до мінімуму їх можливої побічної дії на організм.

Відеоматеріали:



Interrelationship Between Biopharmaceutics,
Pharmacodynamics and Pharmacokinetics

(https://www.youtube.com/watch?v=67dGqL_HOVA)

Вплив фармацевтичних факторів на біодоступність лікарських препаратів

Фармацевтичні фактори, що впливають на біологічну дію лікарських препаратів, розділяють на 5 груп:

- 1) хімічна модифікація препарату (сіль, кислота, комплексні сполуки);
- 2) фізико-хімічні стани лікарської речовини (форма кристала, розміри);
- 3) допоміжні речовини, їх природа, кількість;
- 4) вид лікарської форми і шляхи введення;
- 5) фармацевтична технологія.

Під терміном *проста хімічна модифікація лікарських речовин* розуміють, коли одна і та ж речовина може бути використана як лікарський засіб у різних хімічних сполуках (сіль, основа, кислота, ефір, комплексне сполука й ін.), у яких цілком зберігається відповідальна за фармакологічний ефект частина молекули речовини. Прикладом таких ліків є кодеїн - основа і кодеїну фосфат - сіль; кофеїн - основа і кофеїну-бензоат натрію – сіль, диклофенак натрію – диклофенак калію та багато інших.

Біофармація приділяє вивченню фактора простої хімічної модифікації серйозну увагу, тому що дослідження його впливу на фармакокінетику лікарських речовин дозволяє значно підвищити ефективність лікарського втручання зі зменшенням побічних дій, підвищити стабільність багатьох лікарських препаратів.

Фізико-хімічний стан лікарської речовини має значний вплив на її біологічну активність (рис. 2.3). Відома здатність хімічних сполук мати різну структуру, що характеризується у кожному конкретному випадку специфічною сукупністю властивостей. Геометрична форма і склад кристалів, що утворюються, залежать від характеру розчинника, швидкості кристалізації, температури процесу, домішок, величини тиску і інших чинників. Вважають, що 1/3 всіх органічних сполук мають принаймні дві кристалічні форми.

Питанням подрібнення у фармацевтичній технології надається особливе значення. За ступеню дисперсності (подрібнення) лікарські дисперсні системи класифікуються на гомогенні та гетерогенні. Гомогенні – однофазні системи з розміром частинок для низькомолекулярних сполук до 1 нм, а для ВМС від 1 до 100 нм). Гетерогенні – двофазні грубодисперсні системи з розміром частинок від 100 до 1000 нм і більше.

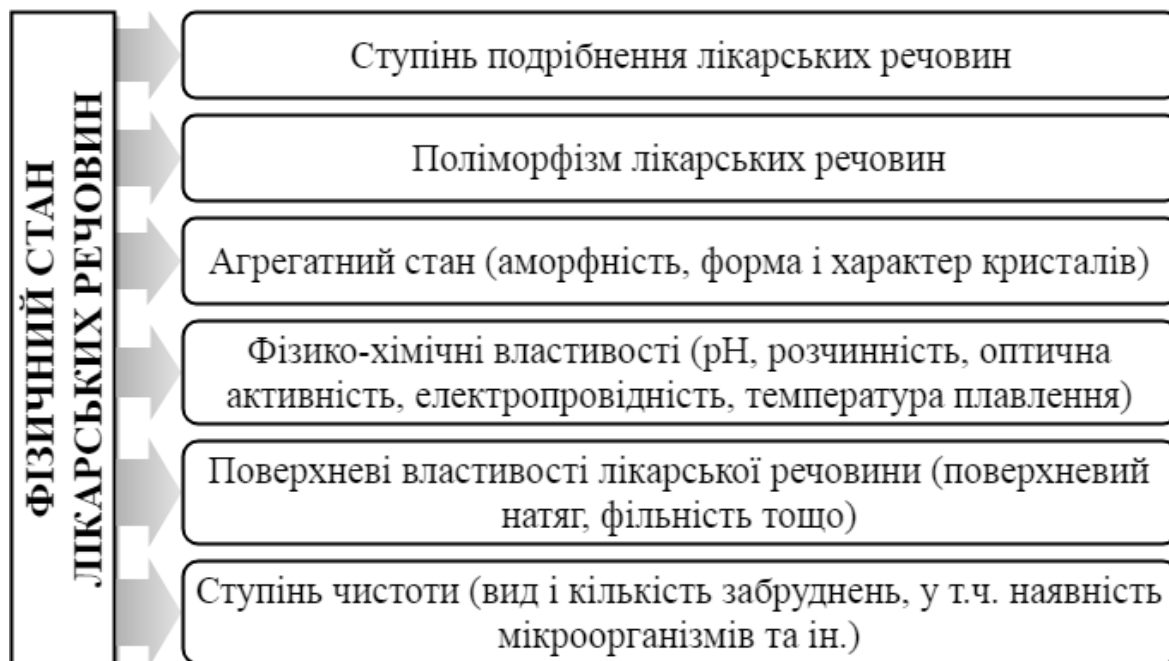


Рис. 2.3. Фактори впливу фізичного стану лікарських речовин

Дисперсність лікарської речовини впливає на сипкість порошкоподібних матеріалів, насипну масу, однорідність змішування, точність дозування. Вплив зменшення величини часток на підвищення терапевтичної активності було доведено для сульфаніламідних препаратів, антибіотиків, кардіотонічних засобів та інших. Вибір ступеня подрібнення лікарської речовини має бути науково обґрунтований. Не можна вважати за правильне прагнення до отримання в кожному випадку мікронізованого порошку, тому що інколи це призводить до інактивації речовини, швидкого виведення її з організму, прояву токсичної дії та зниження стабільності препарату. При виробництві ліків у кожному конкретному випадку вихідна субстанція подрібнюється до такого ступеня, при якому забезпечується оптимальна лікувальна та мінімальна побічна дія ліків.

Поліморфізм - властивість хімічної речовини утворювати в різних умовах кристалізації кристали, що відрізняються один від другого класом симетрії або формою, фізичними, а іноді і хімічними властивостями. Утворення різних поліморфних модифікацій

спостерігається: при заміні розчинників; при введенні різних допоміжних речовин; при сушінні, очищенні, приготуванні лікарських препаратів і в процесі їхнього зберігання. Явище поліморфізму серед лікарських речовин особливо поширене серед саліцилатів, барбітуратів, сульфаніламідів, гормональних засобів та ін. Так, рибофлавін та норсульфазол мають по 2, кортизон ацетат – 5, ацетилсаліцилова кислота – 6 поліморфних форм, які мають різну розчинність, стійкість до окиснення та деструктивних процесів. Поліморфні модифікації тої самої речовини характеризуються різними константами стабільності, температурою фазового переходу, розчинністю, що в остаточному підсумку і визначає як стабільність речовини, так і його фармакологічну активність. При цьому особливе значення має розчинність різних поліморфних модифікацій, тому що від неї залежить всмоктування ЛР.

Безводні лікарські речовини або кристалогідрати мають різну розчинність, що призводить до зміни їх фармакологічної дії. Наприклад, швидше розчиняються безводні форми кофеїну, ампіциліну, теofilіну, в порівнянні з їх кристалогідратами, а отже і швидше всмоктуються.

На терапевтичну активність лікарських речовин істотний вплив чинять також їх оптичні властивості. Серед оптичних ізомерів немає відмінності у хімічній формулі, але кожен з них обертає площину поляризаційного променя в певному напрямі. Не дивлячись на те, що хімічний аналіз повністю підтверджує наявність однієї і тієї ж речовини в лікарських препаратах з різними ізомерами, вони не будуть терапевтично еквівалентні. Прикладом цього може бути L-ізомер адреналіну, що має у 800 разів вищий бронхорозширювальний ефект, ніж його D-ізомер.

Фармакологічна активність препарату визначається не тільки будовою, розміром (масою) та кількістю активної субстанції, але й

іншими її властивостями. Так, на всмоктування через ліпідний бар'єр впливає також ступінь іонізації, коефіцієнт розподілу речовини тощо.

Найбільш помітний вплив на ефективність ліків виявляють **допоміжні речовини**, які використовуються у виробництві ліків для створення форми або терапевтичної системи, надання їм певних властивостей (терміну придатності, дії, консистенції тощо) або з метою оптимізації технологічних процесів (створення оболонки, покриття і т. ін.). Наукове обґрунтування раціонального використання допоміжних речовин має значення при розробленні складу будь-яких ліків.

Біофармацевтичні дослідження також довели значимість **лікарської форми** як одного з основних факторів, що впливають на терапевтичний ефект. Це пов'язано з умовами вивільнення та подальшого всмоктування активної фармацевтичної речовини, оптимальну її дію, точність дозування, зовнішній вигляд, зручність зберігання, застосування фармацевтичного препарату і т.п.

Біофармація вимагає також теоретичного обґрунтування **технологічних процесів** (подрібнення, розчинення активної речовини, температурний режим, умови грануляції, таблетування маси тощо) при виробництві ліків. Так покриття таблеток оболонками дозволяє уникнути подразливої дії ліків на слизову, захистити їх від деструктивного впливу різних чинників зовнішнього середовища або може локалізувати місце дії, створити більш високу концентрацію в шлунку або кишечнику.

Відеоматеріали:



Вплив фармацевтичних факторів
(<https://www.youtube.com/watch?v=Dc4ItYQAHRI>)

Вплив фармакологічних факторів на біодоступність лікарських препаратів

Лікарська форма моделюється з метою забезпечення і контролю необхідного вивільнення і розчинення діючої речовини. Абсорбції піддається розчинена речовина, в зв'язку з цим процес розчинення є одним з найбільш значущих чинників у забезпеченні необхідної біодоступності активної речовини з готової лікарської форми. Швидкість розчинення сферичних частинок лікарської речовини описується рівнянням Ноя-Уїтні, заснованому на дифузії і не пов'язаному з хімічними реакціями. Рівняння має ряд обмежень, але дозволяє показати, як зміни фізико-хімічних і фізіологічних факторів можуть впливати на швидкість розчинення лікарської речовини в шлунково-кишковому тракті.

Швидкість розчинення лікарської речовини відповідно до рівняння Ноя-Уїтні прямо пропорційна його розчинності в дифузному шарі. Для АФІ, які є слабкими електролітами, велике значення в забезпеченні належного переходу в розчин має рН дифузійного шару, яке визначається pK_a і розчинністю ЛЗ, pK_a і розчинністю буферів шлунково-кишкового вмісту. Швидкість розчинення АФІ слабких кислот в шлунку ($pH = 1-3,5$) відносно низька і відносно висока для слабких основ. З підвищенням рН у міру просування ЛЗ по шлунково-кишкового тракту відповідно змінюється і розчинність. Залежність швидкості розчинення від рН дифузійного шару також є одним із шляхів моделювання розчинності готової лікарської форми. Оскільки рН дифузійного шару буде підвищуватися зі зміною хімічної природи лікарської речовини зі слабкою кислоти на сіль слабкої кислоти і сильної основи до 5-6, дана модифікація сприяє значному підвищенню розчинності ЛЗ, які є слабкими кислотами. Подальша дифузія розчиненої форми слабкої кислоти за рамками дифузійного шару призводить до його седиментації, однак з огляду на великої площі

ефективної поверхні відбувається швидке повторне розчинення. Так, наприклад, гіпоглікемічну засіб толбутамід натрію в 5000 разів швидше розчиняється в формі натрієвої солі, ніж в формі слабкої кислоти, що сприяє швидкому і нетривалому гіпоглікемічному ефекту, в той час як в формі кислоти гіпоглікемічний ефект наростає повільно і більш тривалий.

Фізико-хімічні фактори, що впливають на значення змінних факторів, включають в себе розмір часток, молекулярну і кристалічну структуру, гідрофільність і ступінь солюбілізації, розмір молекули діючої речовини. Значущими фізіологічними факторами є вміст сурфактанту в шлунковому соку і жовчі, наявність компонентів їжі і в'язкість порожнинного вмісту, рухова активність шлунково-кишкового тракту, шлунково-кишкова секреція і кількість рідини в зоні розчинення лікарського засобу. Кожен із зазначених факторів надає різний вплив на параметри швидкості розчинення ЛР.

Молекулярна структура сприяє встановленню взаємодій між молекулами лікарської речовини і розчинником (середовищем шлунково-кишкового тракту). Сила тяжіння між полярними молекулами значно більше виражена, ніж неполярними. Полярний розчинник буде більшою мірою розчиняти речовина, молекули якого полярні (принцип «подібне розчиняється в подібному»), і навпаки. Це твердження вірно не для усіх випадків, так як сили міжмолекулярної взаємодії, залучені в процес розчинення, знаходяться під впливом ряду різних факторів. Моделювання розчинності шляхом модифікації молекулярної структури є досить поширеним підходом підвищення біодоступності. З урахуванням середовища розчинення лікарського засобу, підвищення розчинності може бути досягнуто шляхом введення в молекулярну структуру полярних замісників. Необхідно мати на увазі, що замісники одночасно з підвищенням розчинності можуть підвищувати і хімічну нестабільність молекули речовини, так

як є субстратом для гідролітичного розщеплення і інших типів хімічних реакцій.

Відеоматеріали:



MeltDose

<https://www.youtube.com/watch?v=7NkgW2vCerU>



Фармакокінетика (простим язиком).

<https://www.youtube.com/watch?v=V4u51-iUXHY>

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1. Лікар прописав хворому мазь сірчану 33% 10,0 г для лікування корости. Для приготування мазі фармацевт використав вазелінову основу. Чи вірно підібрана мацева основа? Обґрунтуйте технологію приготування та наведіть відповідні розрахунки.

Завдання 2. При визначенні розчинності порошку складу: тіаміну броміду 0,02, рибофлавіну 0,02, глюкози 0,2; через 30 хвилин було визначено кількість інгредієнтів: тіаміну броміду 19 мг, рибофлавіну 17 мг, глюкози 198 мг. Визначить константу швидкості розчинення компонентів.

Завдання 3. Визначити вплив виду мацевої основи на швидкість вивільнення та фармацевтичну доступність лікарських речовин у 10% мазі натрію саліцилату при застосуванні наступних основ:

1. Вазелінова основа
2. Вазелін-ланолінова основа
3. Емульсійна основа вода / олія
4. Емульсійна основа олія / вода
5. Метилцелюлозна основа

Приклад виконання завдання до семінарського заняття

Завдання 1. Лікар прописав хворому мазь сірчану 33% 10,0 г для лікування корости. Для приготування мазі фармацевт використав вазелінову основу. Чи вірно підібрана мазева основа? Обґрунтуйте технологію приготування та наведіть відповідні розрахунки.

Критична оцінка ситуації

Основа для приготування сірчаної мазі підібрана не вірно. Сірчана мазь виготовляється на свинячому жирі або емульсійній основі. Склад мазі на свинячому жирі 3,3 г сірки, свинячого жиру 6,7 г. Склад мазі на емульсійній основі: сірки 3,3 г, вазеліну 4,02 г, емульгатор Т2 0,67 г, води очищеної 2,01 г. Загальна маса 10,0 г. Кількість основи для подрібнення – 1,65 г (3,3 г : 2).

Особливість приготування полягає в ретельному подрібненні сірки і наступному додаванні розплавленої основи.

1. 3,3 г порошку сірки очищеної подрібнюють з 1,65 г розплавленого свинячого жиру, потім додають 5,05 г жиру. Ретельно перемішують до однорідної маси.

2. Емульгатор Т2 тугоплавка речовина, тому його розплавляють в першу чергу. 10 г емульгатора Т2 сплавляють на водяній бані з 60 г вазеліну і потім при розтиранні додають 30,0 мл гарячої води. Масу перемішують до охолодження.

Також існує II спосіб отримання основи: у фарфорову чашку вміщують емульгатор Т2 (10,0 г), розплавляють на водяній бані. Теплий сплав переносять до ступки та додають по частинам 30 мл води очищеної до повного поглинання води з отриманням однорідної маси сметано подібної консистенції. До неї додають частинами 60,0 г вазеліну. Перемішують до однорідності.

3,3 г порошку сірки очищеної подрібнюють з 1,65 г розплавленої основи, а потім додають решту кількість розплавленої основи. Готову

мазь переносять у широкогорлу банку. Оформлюють етикетками «Зберігати у прохолодному місці», «Берегти від дітей».

Рекомендована література

Основна

1. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних; за ред. О. І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця: Нова Книга, 2016. – 536 с.
2. Биофармация: Учеб. для студ. фарм. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т.Г. Ярных, И.А. Зупанец, А. С. Данькевич, Е. Е. Богуцкая, Н. В. Бездетко, Ю. Н. Азаренко; Под ред. А. И. Тихонова. - Х. : Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. - 240 с.
3. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін. ; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
4. Практикум по биофармации: Учеб. пособие для студентов вузов / А.И. Тихонов, Е.Е. Богуцкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. - Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые станицы, 2003. - 96 с.
5. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. – 632 с.
6. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків. Навчальний посібник / І. М. Перцев, О. Х. Пімінов, М. М. Слободянюк та ін; за ред. І. М. Перцева. – Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 728 с.

Додаткова

1. Биотехнология: введение в специальность / Ю.А. Кошелев, В.В. Россихин, Г.С. Башура и др. – Бийск: Алтайвитамины, 2005. – 240 с.
2. Кузьміна Г.І. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Г.І. Кузьміна, А.П. Строкань. - Вісник Хмельницького національного університету. – 2013. - № 3. – С. 144 -147.

Інформаційні ресурси

1. ЗДМУ – Запорізький державний медичний університет. Офіційний сайт [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.zsmu.edu.ua
2. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>

Тема 3. Реалізація стандартів GMP в сучасному виробництві лікарських засобів.

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Мета: ознайомити провізорів-інтернів з міжнародними та національними вимогами до виробництва лікарських засобів та реалізацією стандартів GMP в сучасному виробництві ЛЗ.

Питання для контролю знань

1. Належна виробнича практика як частина системи забезпечення якості
2. Основні положення належної виробничої практики. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016
3. Реалізація стандартів GMP в сучасному виробництві лікарських засобів в Україні. Вимоги до технологічного процесу.
4. Вимоги Належної виробничої практики до персоналу, задіяного у виробництві лікарських препаратів для людини

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Належна виробнича практика як частина системи забезпечення якості

Метою виробництва будь-яких лікарських засобів є отримання продукту високих споживчих якостей і забезпечення рентабельності його виробництва. Фармацевтична промисловість Європейського Союзу працює згідно з стандартами щодо управління якістю при розробці, виробництві та контролі якості лікарських засобів. Незалежно від того, реалізується фармацевтична продукція на території ЄС чи за його межами, дотримання правил і вимог GMP є обов'язковим для виробників фармацевтичної продукції.

Стратегічним напрямком розвитку системи забезпечення якості лікарських засобів за умов ринкових відносин та європейської інтеграції України є гармонізація з європейськими стандартами, у першу чергу – шляхом створення системи управління якістю всього циклу обігу лікарських засобів шляхом впровадження вимог GLP, GCP, GMP, GDP, GPP. На цей час, відповідно до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів), виробництво лікарських засобів здійснюється з додержанням вимог зазначених документів та вимог належної виробничої практики, гармонізованої із законодавством ЄС.



Рис. 3.1 Система забезпечення якості на фармацевтичному виробництві

Належна виробнича практика – частина системи забезпечення якості (рис. 3.1), яка гарантує, що продукцію постійно виробляють та контролюють за стандартами якості, що відповідають її призначенню, а також у відповідності до вимог реєстраційного досьє, протоколу клінічних досліджень та специфікації на цю продукцію.

Офіційні керівництва GMP складають юридичну та змістовну базу правил GMP. Вони використовуються у якості основних вимог при ліцензуванні та інспектуванні підприємств та є обов'язковими для підприємств-виробників готових лікарських засобів та діючих речовин, незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності. Принципи GMP зазвичай затверджуються на рівні Законів, а детальні правила – на рівні підзаконних актів.

У наш час існують міжнародні, регіональні та національні керівництва з GMP (рис. 3.2), які можуть суттєво різнитися за структурою, змістом, обсягом та повнотою вимог. Наприклад, GMP ЄС містить положення про Уповноважену особу, а GMP США – не містить. В Україні, з огляду на стратегію інтеграції з ЄС, керівництва з GMP також у першу чергу гармонізуються з відповідними документами ЄС.



Рис. 3.2 Найбільш популярні офіційні керівництва з GMP

Відеоматеріали:



Webinar: GMP 101 (Intro to Good Manufacturing Practice)
<https://www.youtube.com/watch?v=F-k2zHxt5Wo>



Стандарт GMP - Good Manufacturing Practice -
Надлежащая производственная практика
<https://youtu.be/x3WsBtzliE8>

Основні положення належної виробничої практики. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016

На цей час в Україні положення належної виробничої практики для людини встановлюються Настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» затвердженою Наказом МОЗ України від 29.07.2016 р. № 798, яка відповідає документу «The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use» зі ступенем відповідності «модифікований». Настанова у чинній редакції 2016 р. складається з трьох частин (рис. 3.3).

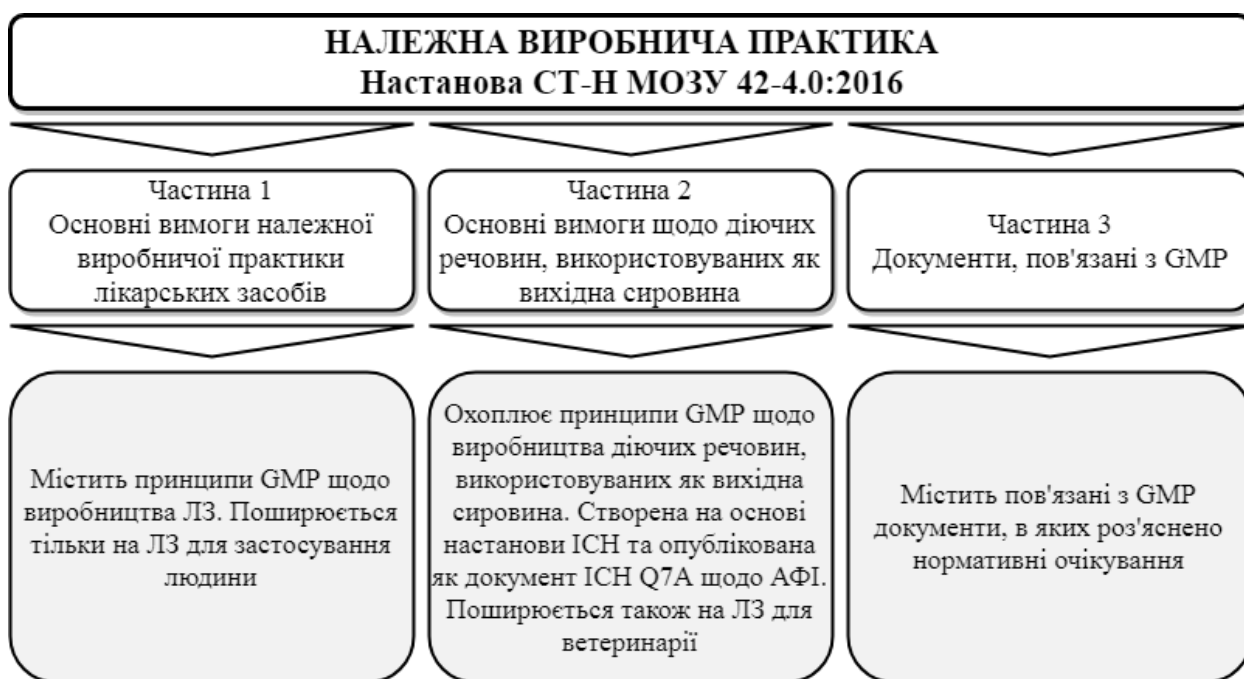


Рис. 3.3 Структура настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»

Частина 1 Настанови (рис. 3.4) містить принципи GMP щодо виробництва лікарських засобів. Вона поширюється на виробництво лікарських засобів для людини, включаючи їх повне і неповне виробництво, а також різні процеси фасування, пакування чи

маркування, на серійне виробництво ЛЗ та виробництво ЛЗ для клінічних випробувань.

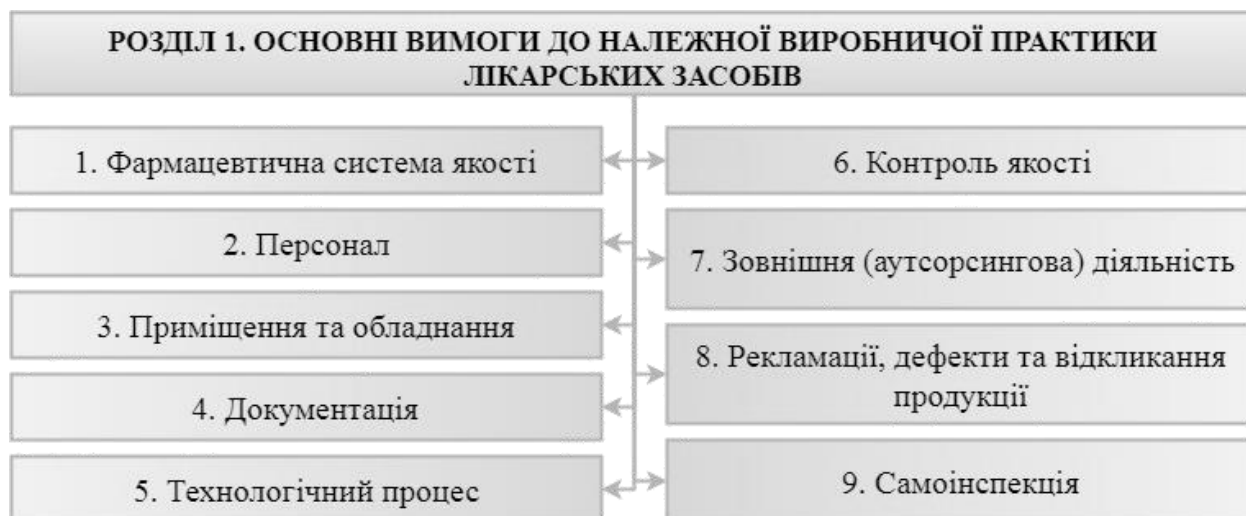


Рис. 3.4 Структура Частини 1 «Основні вимоги до належної виробничої практики лікарських засобів».

До складу Частини 1 Настанови входять 9 глав. Глава 1 починається із принципів, визначених у Директиві 2003/94/ЕС та Директиві 91/412/ЕЕС та містить фундаментальну концепцію управління якістю при виробництві лікарських засобів. У наступних главах містяться принципи, у яких сформовані цілі управління якістю стосовно аспекту, якому присвячена кожна глава, і наведені правила, обов'язкові до виконання.

Частина 2 Настанови (рис. 3.5) охоплює принципи GMP щодо виробництва діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина.

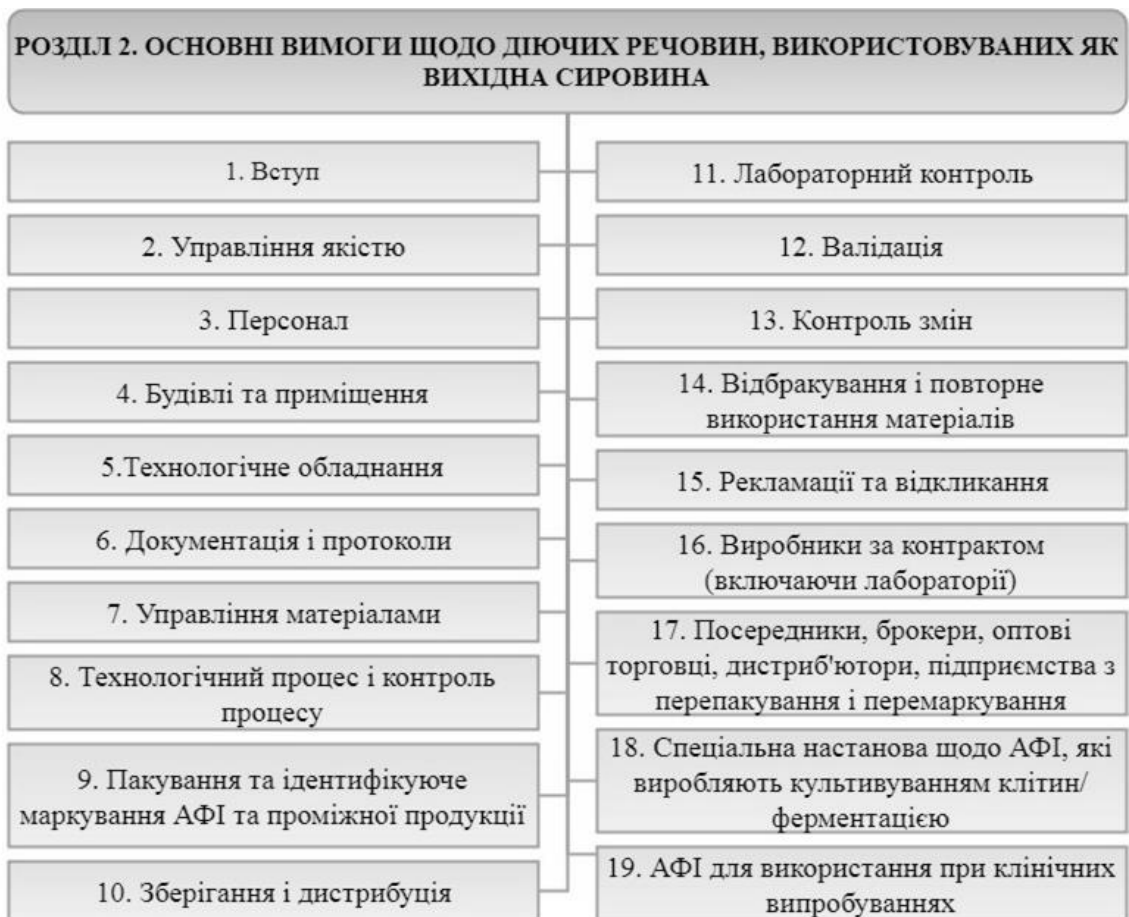


Рис. 3.5 Структура Частини 2 «Основні вимоги до діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина»

Частина 3 Настанови (рис. 3.6) містить пов'язані з GMP документи, в яких роз'яснено нормативні очікування щодо сучасних найкращих практичних рішень. Ці документи наведені у вигляді додатків з 1 по 19. Додатки частини 3 містять більш докладні правила для специфічних галузей діяльності. До деяких виробничих процесів необхідно застосовувати декілька додатків. Документи, що входять до частини 3 Настанови, поширюються на виробництво як діючих речовин, так і ЛП для людини, у тому числі на повне і неповне виробництво, а також процеси фасування, пакування чи маркування. Додатки не поширюються на процеси виготовлення, фасування, перепакування чи перемаркування, якщо ці процеси здійснюються винятково для роздрібною торгівлі ЛЗ фармацевтами в аптеках.

РОЗДІЛ 3. ДОКУМЕНТИ, ПОВ'ЯЗАНІ З GMP

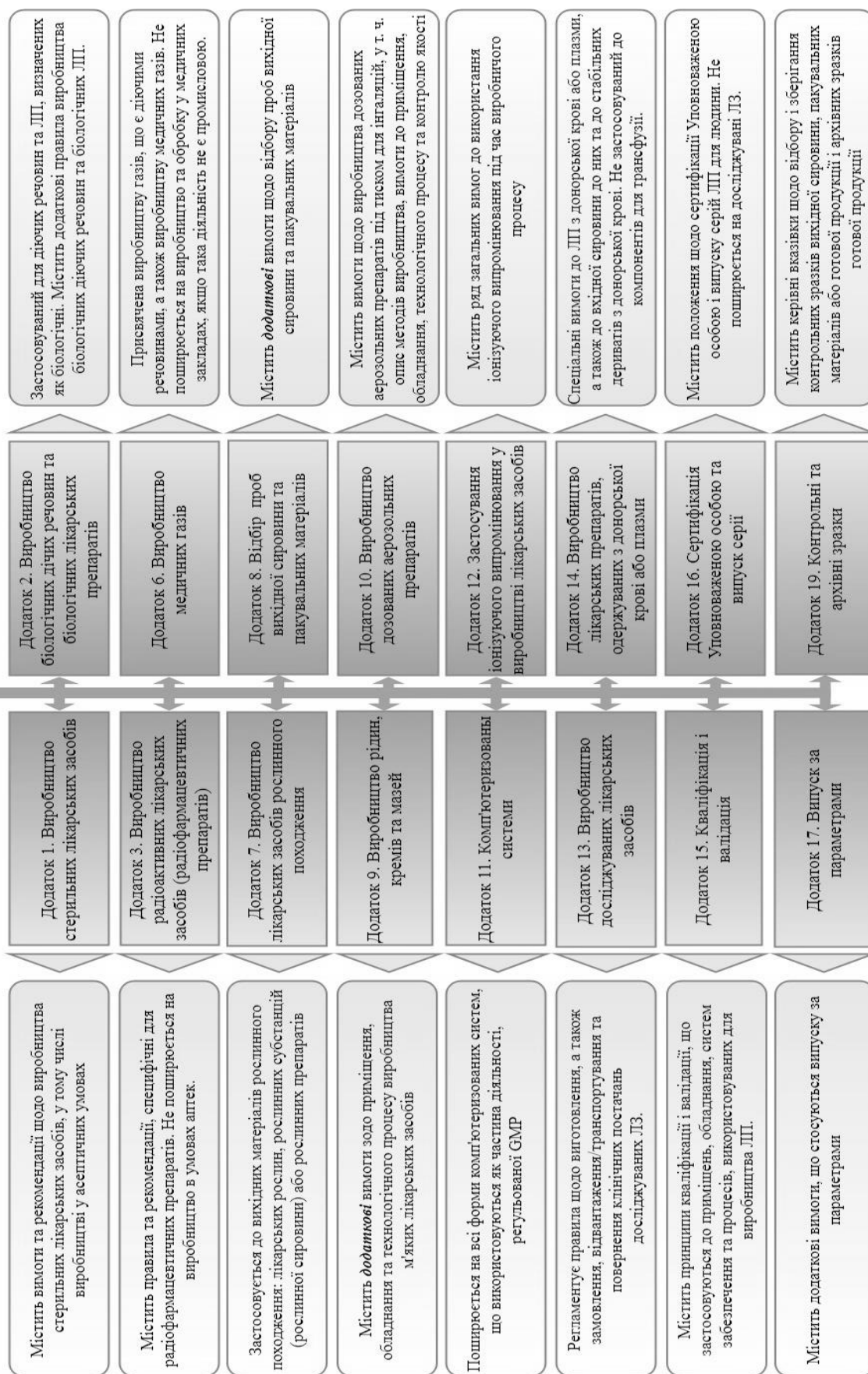


Рис. 3.6 Структура Частини 3 «Документи, пов'язані з GMP»

Різні автори виділяють від 8 до 12 принципів GMP. У спрощеному вигляді основні вимоги GMP можна представити у вигляді наступної схеми (рис. 3.7):

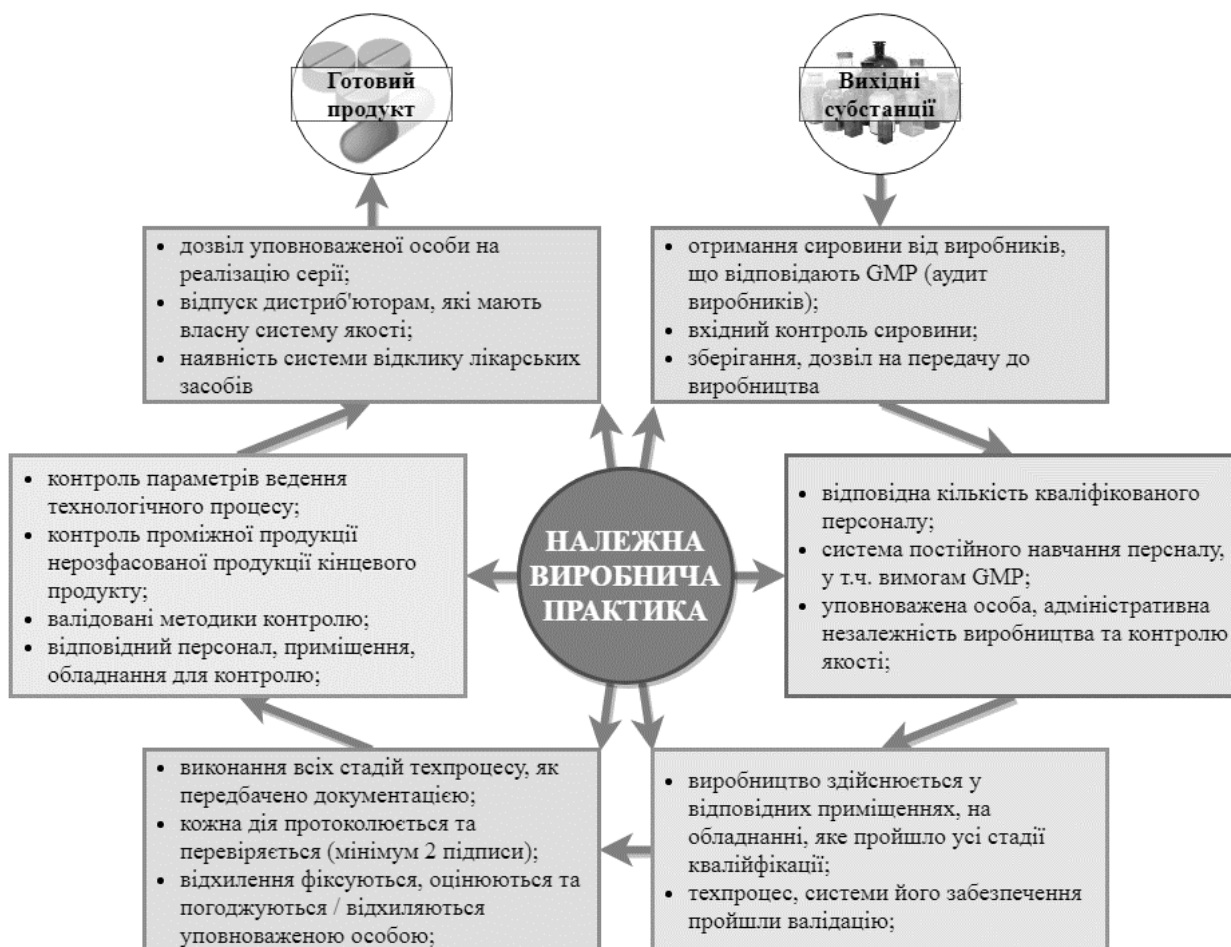


Рис. 3.7 Основний зміст вимог GMP

Таким чином, належна виробнича практика висуває вимоги до управління якістю, персоналу, приміщення та устаткування (обладнання), документації, виробництва, контролю якості, робіт за контрактом, рекламації і відгуків на продукцію та самоінспекцій.

Відеоматеріали:



10 Principles of GMP | Good Manufacturing Practices

<https://www.youtube.com/watch?v=tf3GNp2L7Mk>

Реалізація стандартів GMP в сучасному виробництві лікарських засобів в Україні. Вимоги до технологічного процесу.

Одним з найважливіших аспектів виробництва ліків, який регламентується GMP, є вимоги до різних аспектів технологічного процесу (рис. 3.8).



Рис. 3.8. Вимоги GMP до організації технологічного процесу.

Згідно вимог Належної виробничої практики, операції технологічного процесу слід здійснювати за чітко встановленими методиками. Вони мають відповідати принципам належної виробничої практики з метою одержання продукції необхідної якості та бути у відповідності з ліцензією на виробництво і реєстраційним досьє, які їх стосуються.

Загальні вимоги GMP до технологічного процесу є наступними:

1. Технологічний процес мають здійснювати і контролювати компетентні особи.

2. Будь-які дії, проведені з матеріалами і продукцією, такі як одержання і карантин, відбір проб, зберігання, маркування, розподіл, обробка, пакування і дистрибуція, слід здійснювати відповідно до письмових методик або інструкцій і за необхідності – протоколювати.

3. Усі матеріали, що надходять, необхідно перевіряти, щоб гарантувати, що постачання відповідає замовленню. Контейнер (тара) за необхідності мають бути очищені й марковані із зазначенням необхідної інформації.

4. Ушкодження тари і будь-які інші причини, що могли б несприятливо вплинути на якість матеріалу, мають бути досліджені, запротокольовані, а інформація про них повідомлена у відділ контролю якості.

5. Матеріал, що надходять, і готову продукцію негайно після одержання чи обробки аж до видачі дозволу на використання або дистрибуцію слід утримувати в карантині за допомогою роздільного зберігання чи відповідних адміністративних заходів.

6. Якщо закупається проміжна і нерозфасована продукція, то за нею при одержанні слід проводитися як із вихідною сировиною.

7. Усі матеріали і всю продукцію слід зберігати у відповідних умовах, створених виробником, і у визначеному порядку для забезпечення поділу серіями й оборотності складського запасу.

8. Необхідно проводити перевірки виходів і зіставлення кількостей, щоб гарантувати, що немає відхилень, які перевищують допустимі межі.

9. Не можна здійснювати одночасно чи послідовно роботи з різною продукцією в тому самому приміщенні, за винятком тих випадків, коли не існує ризику переплутування чи перехресної контамінації.

10. На кожній стадії обробки продукція та матеріали мають бути захищені від мікробної та іншої контамінації.

11. При роботі із сухими матеріалами і продукцією необхідно вжити особливих застережних заходів із метою запобігання утворенню і поширенню пилу. Це особливо важливо при роботі із сильнодіючими або сенсibiliзуючими матеріалами.

12.Протягом усього часу обробки всі використовувані матеріали, контейнери для нерозфасованої продукції, основні одиниці обладнання і за необхідності – кімнати мають бути марковані етикетками або іншим способом із зазначенням оброблюваної продукції або матеріалу, а також їхньої активності (у разі необхідності) і номери серії. Там, де це прийнятно, таке маркування має також зазначати стадію технологічного процесу.

13.Етикетки, прикріплені до контейнерів, обладнання чи приміщень, мають бути чіткими, однозначними, а їхня форма має відповідати прийнятій на фірмі. Часто корисно на доповнення до інформації на етикетках для зазначення статусу (наприклад: у карантині, прийнято, відбраковано тощо) використовувати кольори.

14.Мають бути проведені перевірки, що гарантують належне з'єднання трубопроводів та інших частин обладнання, що застосовуються для транспортування продукції з однієї зони в іншу.

15.Наскільки це можливо, слід уникати будь-якого відхилення від інструкцій або методик. Якщо відбулося відхилення від них, то воно має бути письмово санкціоноване компетентною особою із залученням за необхідності відділу контролю якості.

16.Доступ у виробничі приміщення має бути дозволений тільки уповноваженому на це персоналу.

Організуючи технологічний процес, слід уникати контамінації вихідної сировини та продукції іншими лікарськими засобами, немедичною продукцією, технічними отрутами (пестицидами та ін.), генетичним матеріалом та ін.

Перехресній контамінації слід запобігати, приділяючи увагу конструкції приміщень та обладнання (розділ 3 ч. 1 Настанови). Це має супроводжуватися увагою до розробки процесу та впровадженням будь-яких відповідних технічних та організаційних заходів,

включаючи ефективні та відтворювані процеси очищення для обмеження ризику перехресної контамінації.

Для оцінки та контролю ризиків перехресної контамінації, що становить вироблювана продукція, слід використовувати процес управління ризиками для якості, що включає оцінку сили дії та токсикологічних властивостей. Також слід враховувати конструкцію технічних засобів (обладнання) та їх використання, потоки персоналу і матеріалів, результати мікробіологічного контролю, фізико-хімічні характеристики діючої речовини, параметри технологічного процесу та ін.

Технічні та організаційні заходи щодо запобігання перехресній контамінації та їх ефективність слід періодично перевіряти згідно з установленими методиками.

До введення будь-яких методик, слід проводити дослідження з валідації. Якщо вводять нову виробничу рецептуру або спосіб виготовлення, мають бути виконані дії, які демонструють їхню придатність для рутинного (серійного) виробництва. Також валідації підлягають істотні зміни виробничого процесу, у тому числі зміна обладнання та матеріалів, що може вплинути на якість продукції та/чи відтворюваність процесу.

GMP висуває суворі вимоги до вихідної сировини, включаючи як діючі, так і допоміжні речовини.

Вихідну сировину, за можливості, слід закуповувати безпосередньо у виробника. Встановлені виробником показники якості вихідної сировини мають бути обговорені з постачальником. До використання дозволяється тільки така вихідна сировина, яка дозволена відділом контролю якості й термін придатності якої ще не закінчився. Кожну серію вихідних матеріалів необхідно розглядати як окрему щодо відбору проб, проведення випробувань і видачі дозволу на використання.

Вихідну сировину повинні видавати тільки призначені особи згідно з письмовою методикою, щоб гарантувати, що потрібні матеріали точно зважені чи відміряні в чисті й належним чином марковані контейнери.

Необхідно здійснювати незалежну перевірку кожної виданої речовини, а також її маси чи об'єму; ця перевірка має бути запротокольована.

Речовини, видані для кожної серії, мають зберігатися поруч і бути чітко марковані.

Перед початком будь-якої технологічної операції мають бути вжиті заходи, які гарантують, що робоча зона й обладнання є чистими і вільними від будь-яких речовин чи документації, не потрібних для запланованої операції.

Готову продукцію до видачі остаточного дозволу на її випуск слід тримати в карантині в умовах, установлених виробником. Після видачі дозволу на випуск готову продукцію необхідно зберігати як придатний для використання запас в умовах, встановлених виробником.

Відеоматеріали:



cGMP Training (<https://youtu.be/LTveeuXeRkK>),



Современное фармацевтическое производство по стандартам GMP (<https://youtu.be/VdA61zwlpDU>)

Вимоги Належної виробничої практики до персоналу, задіяного у виробництві лікарських препаратів для людини

Для виконання всіх завдань, що знаходяться у сфері відповідальності виробника, необхідний персонал, який має достатню кваліфікацію. Весь персонал повинний знати принципи належної виробничої практики, що стосуються його діяльності, а також пройти

первинне і подальше навчання відповідно до його обов'язків, включаючи інструктаж з виконання гігієнічних вимог.

1. Виробник повинен мати відповідну кількість співробітників з необхідною кваліфікацією та практичним досвідом роботи. Вище керівництво має визначити і забезпечити достатні та належні ресурси (людські, фінансові, матеріальні, технічні засоби та обладнання), щоб впровадити та підтримувати систему управління якістю і постійно підвищувати її ефективність. Коло обов'язків окремого співробітника не має бути настільки великим, щоб становити будь-який ризик для якості.

2. У виробника має бути організаційна схема, де чітко зазначені взаємовідносини керівників виробництва, відділу контролю якості та, за необхідності, відділу забезпечення якості або відділу якості, а також чітко визначене місце Уповноваженої(их) особи (осіб) в ієрархії управління.

3. Особи на відповідальних посадах повинні мати конкретні обов'язки, визначені в посадових інструкціях, а також відповідні повноваження для їх виконання. Їх службові обов'язки можуть бути передані призначеним заступникам, що мають достатній рівень кваліфікації. У колі обов'язків персоналу, який відповідає за дотримання належної виробничої практики, не має бути не охоплених ділянок або безпідставного дублювання сфер відповідальності.

4. Вище керівництво несе основну відповідальність за забезпечення наявності ефективної системи управління якістю для досягнення цілей у сфері якості, а також за те, що функції, обов'язки та повноваження визначені, доведені до відома та впроваджені в рамках всієї організації. Вище керівництво має заснувати політику у сфері якості, де буде описано загальні наміри і напрямок діяльності компанії стосовно якості, а також забезпечити постійну придатність і

ефективність системи управління якістю та відповідність вимогам GMP шляхом участі у перевітках з боку керівництва.

До керівного (ключового) персоналу належать керівник виробництва, керівник відділу контролю якості, Уповноважені особи (особа). Обов'язки Уповноваженої особи можуть бути покладені на керівника виробництва та / чи керівника ВКЯ.

Уповноважена особа має такі службові обов'язки:

а) Уповноважена особа повинна підтвердити, що кожна вироблена в Україні серія лікарських засобів виготовлена та проконтрольована відповідно до чинного законодавства та вимог реєстраційного досьє;

б) якщо лікарські препарати надходять з інших країн, незалежно від того, чи були вони вироблені в Україні, Уповноважена особа має гарантувати, що кожна серія пройшла в Україні повний якісний аналіз, а також кількісний аналіз, як мінімум, діючих речовин, а також, що всі випробування або перевірки, необхідні для підтвердження якості лікарських препаратів відповідають вимогам реєстраційного досьє. Уповноважена особа повинна зафіксувати в реєстрі або еквівалентному документі, передбаченому для цієї мети, як були проведені операції, а також засвідчити перед видачею всякого дозволу на випуск, що кожна серія продукції вироблена та/або перевірена відповідним чином.

Уповноважена особа може бути звільнена від обов'язків щодо проведення такого контролю тільки в окремих випадках, передбачених чинним законодавством України (зокрема, при імпорті лікарських препаратів із іншої країни та наявності відповідної міжнародної угоди України з країною-експортером щодо заходів стосовно дотримання виробником лікарських препаратів стандартів GMP, що еквівалентні правилам цієї настанови, та проведення контролю в країні-експортері).

Особи, які є відповідальними за виконання таких обов'язків, мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з чинним законодавством України; для виконання своїх обов'язків вони повинні постійно і безперервно знаходитися у розпорядженні власника ліцензії на виробництво.

Обов'язки Уповноваженої особи можуть бути передані тільки іншій(им) Уповноваженій(им) особі(ам).

Положення належної виробничої практики також стосуються і гігієнічних вимог до персоналу, задіяного у виробництві лікарських засобів:

1. Мають бути складені детальні програми з гігієни праці, адаптовані до різних потреб у межах підприємства. Вони мають містити методики, що стосуються здоров'я, дотримання гігієнічних правил і одягу персоналу. Кожен співробітник, обов'язки якого передбачають перебування в зонах виробництва і контролю, повинен розуміти ці методики і суворо їх дотримуватись. Керівний персонал повинен сприяти розвитку програм з гігієни праці, які необхідно широко обговорювати під час навчальних занять;

2. При влаштуванні на роботу кожен повинен пройти медичний огляд. Виробник відповідає за наявність інструкцій, відповідно до яких забезпечується його інформування про стан здоров'я співробітників, який може вплинути на якість продукції. Після першого медичного огляду подальші проводяться періодично, а також у тих випадках, коли це необхідно для роботи або здоров'я персоналу. В Україні медичний огляд регламентується Постановою КМ України від 23.05.2001 р. № 559 «Про затвердження переліку професій, виробництв та організацій, працівники яких підлягають обов'язковим профілактичним медичним оглядам, порядку проведення цих оглядів та видачі особистих медичних книжок» та Наказом МОЗ України від 23.07.2002 р. № 280 «Щодо організації проведення обов'язкових профілактичних

медичних оглядів працівників окремих професій, виробництв і організацій, діяльність яких пов'язана з обслуговуванням населення і може призвести до поширення інфекційних хвороб»;

3. Мають бути вжиті заходи, які б гарантували, наскільки це можливо, щоб жоден співробітник з інфекційним захворюванням або відкритими ранами на відкритих ділянках тіла не був зайнятий у виробництві лікарських засобів;

4. Кожна особа, яка входить у виробничі зони, повинна носити захисний одяг, що відповідає виконуваним нею операціям. Забороняється у чистих зонах носити браслети, годинники, ювелірні прикраси, використовувати косметику;

5. Заборонено їсти, пити, жувати або палити, зберігати їжу, напої, тютюнові вироби або особисті лікарські засоби у виробничих зонах і зонах зберігання. Взагалі, мають бути заборонені будь-які дії, що порушують гігієнічні вимоги усередині виробничих зон або в будь-якій іншій зоні, якщо вони можуть негативно вплинути на продукцію;

6. Слід уникати прямого контакту між руками оператора і відкритою продукцією та будь-якою частиною обладнання, що контактує з продукцією;

7. Персонал повинен бути навчений правилам застосування засобів для миття рук;

8. Будь-які специфічні вимоги до виробництва особливих груп продукції, наприклад, стерильних препаратів, описані в додатках до Настанови.

Відеоматеріали:



Good Manufacturing Practices <https://youtu.be/nv-NGFQ9mpM>

Ситуаційні завдання

Завдання 1. На початку робочого дня у одного з фармацевтів, що задіяний у технологічному процесі виготовлення лікарських засобів, було встановлено почервоніння ділянок шкіри руки. Руку обробили маззю календули та допустили до приготування ліків. Дайте критичну оцінку цієї ситуації відповідно до вимог GMP.

Завдання 2. Фармацевтичне підприємство виробляє плацебо для проведення клінічних досліджень. Після завершення технологічного процесу та одержання серії готової продукції, лікарський засіб був негайно поставлений замовнику. Дайте критичну оцінку цієї ситуації відповідно до вимог GMP.

Завдання 3. Фармацевтичні підприємства виробляють широкий спектр лікарських засобів. Вкажіть, у яких додатках Настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» роз'яснено нормативні очікування щодо сучасних найкращих практичних рішень для виготовлення ряду лікарських засобів. Заповніть таблицю за зразком. Для отримання додаткової інформації про вказані лікарські засоби, скористайтеся відомостями Державного реєстру лікарських засобів.

Найменування лікарського засобу, форма випуску	Виробник	Лікарська форма	Додаток настанови
АБИПИМ® порошок для розчину для ін'єкцій по 500 мг у флаконах № 1	Нектар Лайфсайдс Лімітед, Індія	Порошок для розчину для ін'єкцій	Додаток №1
АДІ-Біолік суспензія для ін'єкцій по 0,5 мл (1 доза) в ампулах № 10	ПАТ «ФАРМСТАНДАРТ-БІОЛІК», Україна	Суспензія для ін'єкцій	
СЕРОБІД® інгаляція під тиском, суспензія, 25 мкг/дозу,	Ципла Лтд. (Юніт ІІ), Індія	Інгаляція під тиском, суспензія	

по 120 доз в алюмінієвому контейнері з дозуючим клапаном; по 1 контейнеру у картонній коробці			
ЕЛІДЕЛ® крем для зовнішнього застосування 1 % по 15 г у тубі № 1	МЕДА Меньюфекчеринг, Франція	Крем для зовнішнього застосування	
ПОСИФОРМІН мазь очна 2 % по 5 г мазі у тубі №1	УРСАФАРМ Арцнайміттель ГмбХ, Німеччина	Мазь очна	
КОМБІГАН® краплі очні, по 5 мл у флаконі-крапельниці № 1	Аллерган Фармасьютікалз Ірландія, Ірландія	Краплі очні	
КИСЕНЬ МЕДИЧНИЙ ГАЗОПОДІБНИЙ газ у балонах сталевих об'ємом 40 л	ДП «Науково-виробничий комплекс газотурбобудування «Зоря»-«Машпроект», Україна	Газ медичний	

Приклад виконання завдання до семінарського заняття

Завдання 1. На початку робочого дня у одного з фармацевтів, що задіяний у технологічному процесі виготовлення лікарських засобів, було встановлено почервоніння ділянок шкіри руки. Руку обробили маззю календули та допустили до приготування ліків. Дайте критичну оцінку цієї ситуації відповідно до вимог GMP.

Критична оцінка ситуації

Згідно положень GMP щодо гігієнічних вимог до персоналу, що зайнятий на виготовленні лікарських засобів, при наявності у співробітників інфекційних захворювань і відкритих пошкоджень на

незахищених ділянках поверхні тіла, їх потрібно відсторонити від участі в роботі, оскільки при цьому ЛЗ, що виробляються, піддаються ризику контамінації. Відсторонення від роботи повинно тривати доти, доки стан працівника не покращиться, або кваліфікований медичний персонал не встановить, що участь співробітника у виробництві не буде піддавати ризику безпеку або якість ЛЗ.

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. – Режим доступу: http://aipm.org.ua/wp-content/uploads/2016/08/GMP_42-4.0_2016.pdf
2. Ліцензійні умови провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) [Електронний ресурс]: Постанова КМУ від 30.11.2016 р. № 929. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF>
3. Про затвердження переліку професій, виробництв та організацій, працівники яких підлягають обов'язковим профілактичним медичним оглядам, порядку проведення цих оглядів та видачі особистих медичних книжок [Електронний ресурс]: Постанова КМУ від 23.05.2001 р. № 559. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/559-2001-%D0%BF#n11>
4. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>

5. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України від 04.04.1996 р. – Режим доступу: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96- %D0 %B2 %D1 %80/](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/)

6. Щодо організації проведення обов'язкових профілактичних медичних оглядів працівників окремих професій, виробництв і організацій, діяльність яких пов'язана з обслуговуванням населення і може призвести до поширення інфекційних хвороб [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 23.07.2002 р. № 280. - Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0639-02#n7>

Основна

1. 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.

2. Сметаніна К. І. Основи стандартизації та сертифікації лікарських засобів. Навчальний посібник / К. І. Сметаніна. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 376 с.

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

Додаткова

1. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

2. Система качества и надлежащие практики в фармации: Учебное пособие / Ю.В. Подпужников, А.С. Немченко, Л.Н. Андрюкова, Н.И. Гуменюк. – Киев: ТОВ «СПК ГРУП Україна», 2017. – 652 с.

Інформаційні ресурси

1. ЗДМУ – Запорізький державний медичний університет. Офіційний сайт [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.zsmu.edu.ua
2. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>
3. Технологическая одежда для чистых помещений, антистатическая одежда и средства индивидуальной защиты – Лаборатория технологической одежды [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.lamsystems-lto.ru/>

Тема 4. Реалізація принципів належної практики зберігання

Мета: ознайомити провізорів із основними положеннями та принципами належної практики зберігання лікарських засобів.

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Питання для контролю знань

1. Терміни та поняття, що стосуються належної практики зберігання лікарських засобів.
2. Забезпечення умов зберігання лікарських препаратів у відповідності з вимогами GSP.
3. Умови зберігання лікарських препаратів у відповідності з вимогами ДФУ та інших нормативних документів.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Терміни та поняття, що стосуються належної практики зберігання лікарських засобів

Належна практика зберігання лікарських засобів (GSP) – спеціальні заходи, призначені для організацій, задіяних у виробництві лікарських засобів, їх зберіганні, транспортуванні, дистрибуції та роздрібній торгівлі.

Мета цієї настанови – доповнити вищезазначені документи шляхом опису спеціальних заходів, які вважаються необхідними для зберігання й транспортування лікарських засобів. Ці правила повинні застосовувати не тільки виробники лікарських засобів, але й імпортери, підрядники та оптові постачальники, аптечні заклади та лікарняні аптеки.

Терміни та поняття наведені у Належній практиці зберігання зустрічаються і в інших нормативних документах. На деяких термінах потрібно акцентувати увагу.

Термін «активний фармацевтичний інгредієнт» має низку найбільш поширених назв-синонімів (активна, лікарська, діюча речовина або субстанція), які широко використовуються в науковій і практичній фармації та медицині. Активний фармацевтичний інгредієнт має відповідати вимогам ДФУ або АНД. Рівень вимог АНД має бути не нижчим за вимоги певної монографії ДФУ. Якщо на АФІ є сертифікат відповідності монографії Європейської Фармакопеї або аналітичний дозвіл уповноваженого органу, якість АФІ може контролюватися безпосередньо монографією ДФУ. Для активного фармацевтичного інгредієнта, що є стандартизованою сумішшю БАР тваринного або рослинного походження чи неорганічною речовиною, можливі додаткові вимоги, які зазначаються в окремих статтях ДФУ. В окрему групу виділяють рослинні субстанції – цілі, подрібнені або порізані рослини, частини рослин, водоростей, грибів, лишайників у необробленому, зазвичай висушеному вигляді, а іноді й свіжі. Витяжки з рослин, не призначені безпосередньо для лікування (настойки, екстракти), також вважаються субстанціями. Зразки всіх серій активних фармацевтичних інгредієнтів, використаних для виробництва фармацевтичних препаратів, зберігаються на підприємстві не менше 2-х років після випуску готової продукції при відповідних умовах.

Термін придатності – це термін, до якого виробник гарантує повний терапевтичний ефект та описану в інструкції ступінь безпеки при умові знаходження в умовах, що відповідають вимогам діючої нормативно-технічної документації. На всіх лікарських засобах (рецептурних та безрецептурних), ДД та травах, що відпускаються з аптек, має бути вказаний термін придатності.

Дата, вказана на упаковці, актуальна до моменту, доки до таблеток, капсул або розчину не має доступ повітря, тобто до відкриття первинної упаковки. З цього моменту на вихідний термін придатності покладатися не можна. Однак, згідно дослідженням зі стабільністю хімічних сполук, термін придатності при неушкодженій первинній та вторинній упаковці препарату може бути значно більшим вказаного при дотриманні умов зберігання.

На пакуванні або інструкції у деяких ліків може бути зазначено, протягом якого терміну після відкриття упаковки потрібно використати препарат. По закінченні цього терміну препарат може припинити здійснення лікувального ефекту, а інколи навіть стати небезпечним.

Окремі ЛЗ нарівні з основним терміном придатності мають додатковий. Такі препарати після закінчення основного терміну підлягають переконтролю в контрольній-аналітичній лабораторії і при позитивному результаті реалізуються згідно з додатковим терміном придатності. Переконтролю підлягають також ЛП, в яких до закінчення терміну придатності виявлені ознаки зовнішніх змін.

Дата повторних випробувань – це дата, коли матеріал має бути випробуваний повторно, з метою підтвердження його придатності для використання. Це дата, що зазначає, коли слід повторно оцінити зразки діючої речовини, щоб переконатися в тому, що вона все ще відповідає вимогам специфікації і, отже, придатна для використання при виробництві даного лікарського засобу.

Контамінація (забруднення) – це небажане внесення домішок хімічної чи мікробіологічної природи або чужорідних речовин у вихідну сировину, проміжну продукцію, готову продукцію чи АФІ під час технологічного процесу, відбору проб, пакування або перепаккування, зберігання і транспортування.

Мікробна контамінація ліків – забруднення субстанцій та препаратів мікроорганізмами, що є небезпечним з огляду на можливість виникнення інфекцій (у разі наявності патогенних і умовно-патогенних мікробів) або втрати специфічної фармакологічної активності ліків внаслідок біодеградації, до якої призводить їх контамінація насамперед сапрофітною мікрофлорою. Мікробна контамінація лікарських препаратів є наслідком порушення санітарно-гігієнічних умов при їх виготовленні, зберіганні або використанні. У процесі виробництва потенційними джерелами мікроорганізмів у ліках можуть бути повітря приміщень, технологічне обладнання, інвентар, технологічний одяг і руки персоналу, сировина, допоміжні матеріали, вода, первинна упаковка тощо. Гарантом, що виключає мікробну контамінацію, є організація виробництва та зберігання лікарських препаратів згідно з правилами GMP, які містять певні вимоги до виробничих приміщень, обладнання, персоналу, вихідних матеріалів, отримання й зберігання води, контролю якості й зберігання лікарських препаратів тощо.

Перехресна контамінація (перехресне забруднення) - контамінація (забруднення) сировини, матеріалу або продукції іншою сировиною, іншим матеріалом або іншою продукцією. Виникає під час виробництва при неконтрольованому виділенні пилу, газів, парів, аерозолів із матеріалу і продуктів, що обробляються, із залишків цих агентів на обладнанні, при перенесенні комахами, що проникли в приміщення тощо. До найбільш небезпечних забруднювачів належать сильно сенсibiliзуючі речовини, біологічні препарати (гормони та інші), субстанції цитостатиків тощо. Найбільш небезпечна для препаратів для ін'єкцій, препаратів, що накладаються на відкриту рану, та тих, що призначають у високих дозах або протягом тривалого часу. Перехресну контамінацію ліків можна запобігти за допомогою відповідних технологічних або організаційних заходів згідно з

правилами належної виробничої практики: сегрегація виробництва (виробництво у відокремлених зонах) або за принципом кампаній (з розподілом за часом) з наступним очищенням, використання під час технологічного процесу «закритих» систем, пристроїв (обладнання) повітряних шлюзів, використання захисного одягу, процедур очищення й деконтамінації та контролю їх ефективності.

При зберіганні препаратів слід враховувати такі параметри, як температура, освітлення, вологість та чистота приміщення. Правильне зберігання ЛЗ може збільшити термін їх можливого використання. Більшість ЛЗ може зберігатися при температурі до +25°C, ті, що вимагають захисту від дії підвищеної температури, зберігаються при кімнатній температурі (18-20°C) або прохолодній (12-15°C). Для деяких препаратів потрібно зберігання у холодильнику при температурі 5-8°C.

Зберігання лікарських засобів в аптеках здійснюється за такими правилами:

1. У відповідності до токсикологічних груп:
 - наркотичні, психотропні ЛЗ і прекурсори списку № 1;
 - отруйні препарати;
 - сильнодіючі ліки;
 - лікарські засоби загального списку.
2. У відповідності до фармакологічних груп.
3. У залежності від способу застосування (внутрішнє і зовнішнє).
4. Лікарські засоби в масі «ангро» або «балк-формі» у відповідності до агрегатного стану (рідкі, сипучі, газоподібні тощо).
5. У залежності від фізико-хімічних властивостей препаратів і впливу різних факторів зовнішнього середовища.
6. З урахуванням встановлених термінів зберігання для лікарських засобів з обмеженим терміном придатності.
7. З урахуванням характеру різних лікарських форм.

Вироби медичного призначення слід зберігати окремо за групами:

- гумові вироби;
- вироби з пластмас;
- перев'язувальні засоби та допоміжні матеріали;
- вироби медичної техніки.

При зберіганні фармацевтичної продукції дуже важливу роль виконує її маркування. До маркування лікарських засобів висовують такі вимоги:

- на зовнішній упаковці лікарських засобів шрифтом Брайля зазначаються назва лікарського засобу (для ліків в одному дозуванні та лікарській формі, а також для рослинних лікарських засобів); доза діючої речовини (якщо лікарський засіб існує більш ніж у 1 дозі, у випадку комбінованих препаратів-генериків); лікарська форма (якщо лікарський засіб має декілька подібних форм випуску). Обов'язково є дані про умови зберігання лікарського засобу;

- МОЗ України визначає ліки, упаковка яких не маркується шрифтом Брайля або шрифтом Брайля зазначається тільки назва лікарського засобу. Не маркуються шрифтом Брайля діючі речовини (активні фармацевтичні інгредієнти) та лікарські засоби у формі «in bulk».

Маркування є необов'язковим на первинній (внутрішній) упаковці лікарського засобу або на вторинній (зовнішній) упаковці лікарського засобу, що застосовується виключно спеціалістами, які мають медичну освіту (препарати-сироти, лікарські засоби для парентерального введення, радіофармацевтичні лікарські засоби, окремі категорії медичних імунобіологічних препаратів).

Відеоматеріали:



Обладнання для зберігання ліків на складах
https://www.youtube.com/watch?time_continue=202&v=OBZnPT2T0t8

Забезпечення умов зберігання лікарських препаратів у відповідності з вимогами GSP

На підставі нормативного документа Всесвітньої організації охорони здоров'я «Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)» та документу ЄС CPMP/QWP/609/96/Rev 2 розроблено та впроваджено Настанову «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» (СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011, наказ МОЗ України від 03.10.2011 № 634).

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» доповнює настанову «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» та застосовується для організації належного зберігання лікарських засобів при їх виробництві, оптовій та роздрібній реалізації, для аудиту, інспектування, сертифікації відповідних суб'єктів господарювання та ліцензування виробництва лікарських засобів, їх оптової та роздрібною торгівлі.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» регламентує такі аспекти виробництва, що стосуються зберігання лікарських засобів, персоналу, приміщень і обладнання, аспекти зберігання поверненого товару, зберігання під час відправки та транспортування, аспекти відкликання продукції (рис. 4.1).

Настанова регламентує, що на кожній ділянці зберігання повинна бути достатня кількість кваліфікованого персоналу, що пройшов відповідне навчання щодо належної практики зберігання, чинних регуляторних вимог, процедур та безпеки відповідно до закріплених обов'язків. Також вказується на необхідність застосування персоналом

захисного або робочого одягу відповідно до діяльності, що здійснюється.



Рис. 4.1. Аспекти, що регламентує GSP

Згідно вимог GSP, матеріали та продукція повинні зберігатися у належних приміщеннях, які відповідають усім вимогам Належної практики зберігання та чинного законодавства.

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

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

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

Високоактивні чи радіоактивні матеріали, наркотичні та інші шкідливі, чутливі та/або небезпечні речовини і лікарські засоби, а також речовини, щодо яких існує особливий ризик безпеки, пожежі чи вибуху (наприклад, легкозаймисті рідини та тверді речовини, гази, що знаходяться під тиском) слід зберігати у спеціально призначеній зоні із відповідними додатковими заходами щодо безпеки та охорони.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Повернені товари слід зберігати у карантинній зоні.

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

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

При транспортуванні також слід дотримуватись визначених умов зберігання. Лікарські засоби які потребують зберігання в умовах

контрольованої температури, слід транспортувати в таких же умовах з використанням відповідним чином пристосованих технічних засобів.

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

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

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

- «Зберігати при температурі нижче 25°C» або «Зберігати при температурі нижче 30°C»;
- «Зберігати в холодильнику» або «Зберігати і транспортувати охолодженим»;
- «Зберігати в морозильній камері» або «Зберігати і транспортувати в морозильній камері»;
- додаткові:
 - «Не охолоджувати»;
 - «Не заморожувати».

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

Деякі лікарські засоби, не зважаючи на те, що зберігаються у підходящому контейнері, вимагають особливих вказівок на упаковці для забезпечення збереження якості під час зберігання (рис. 4.2).



Рис. 4.2. Спеціальні зазначення відносно умов зберігання.

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

Умови зберігання лікарських препаратів у відповідності з вимогами ДФУ та інших нормативних документів

У Державній фармакопеї України не виділено безпосередньо розділ зберігання лікарських засобів. Але у розділі «Загальні статті на лікарські засоби» у кожній статті виділено спеціальна частина ЗБЕРІГАННЯ, у якій описано певні особливості зберігання стосовно даної лікарської форми (рис. 4.3). Описані у ДФУ лікарські засоби слід зберігати таким чином, щоб запобігти їхньому забрудненню і, по можливості, розкладанню.

Як витікає з схеми, загальною вимогою ДФУ 2.0 при зберіганні лікарських форм є забезпечення умов для збереження належної мікробіологічної чистоти.

Деякі загальні монографії на лікарські форми не містять розділу зберігання. Це пов'язано, у першу чергу, із залежністю умов зберігання таких лікарських форм від їх складу та особливостей пакування. Так, наприклад, лікарські засоби, що знаходяться під тиском, слід берегти від впливу світла, підвищеної температури, механічних пошкоджень, що пов'язано з особливостями пакування, властивостями, що обумовлені хімічним складом діючих речовин, такі засоби можуть різнитися дуже сильно, тому така загальна стаття не містить розділу «зберігання».

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

- «У повітронепроникному контейнері». Продукт має зберігатися у повітронепроникному контейнері.

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

Таким чином, вимоги ДФУ 2.0 гармонічно доповнюється та уточнюються вимогами Належних практик, служачи, у першу чергу методичними вказівками для організації умов зберігання лікарських засобів та АФІ, а також для визначення належних умов зберігання у процесі досліджень стабільності.

Певні аспекти зберігання регламентуються також іншими нормативними актами – наказ МОЗ України від 16.09.1993 р. № 44 «Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення», що має рекомендаційний характер) Наказ МОЗ України від 16.12.2003 р. № 584 «Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах» та ін.

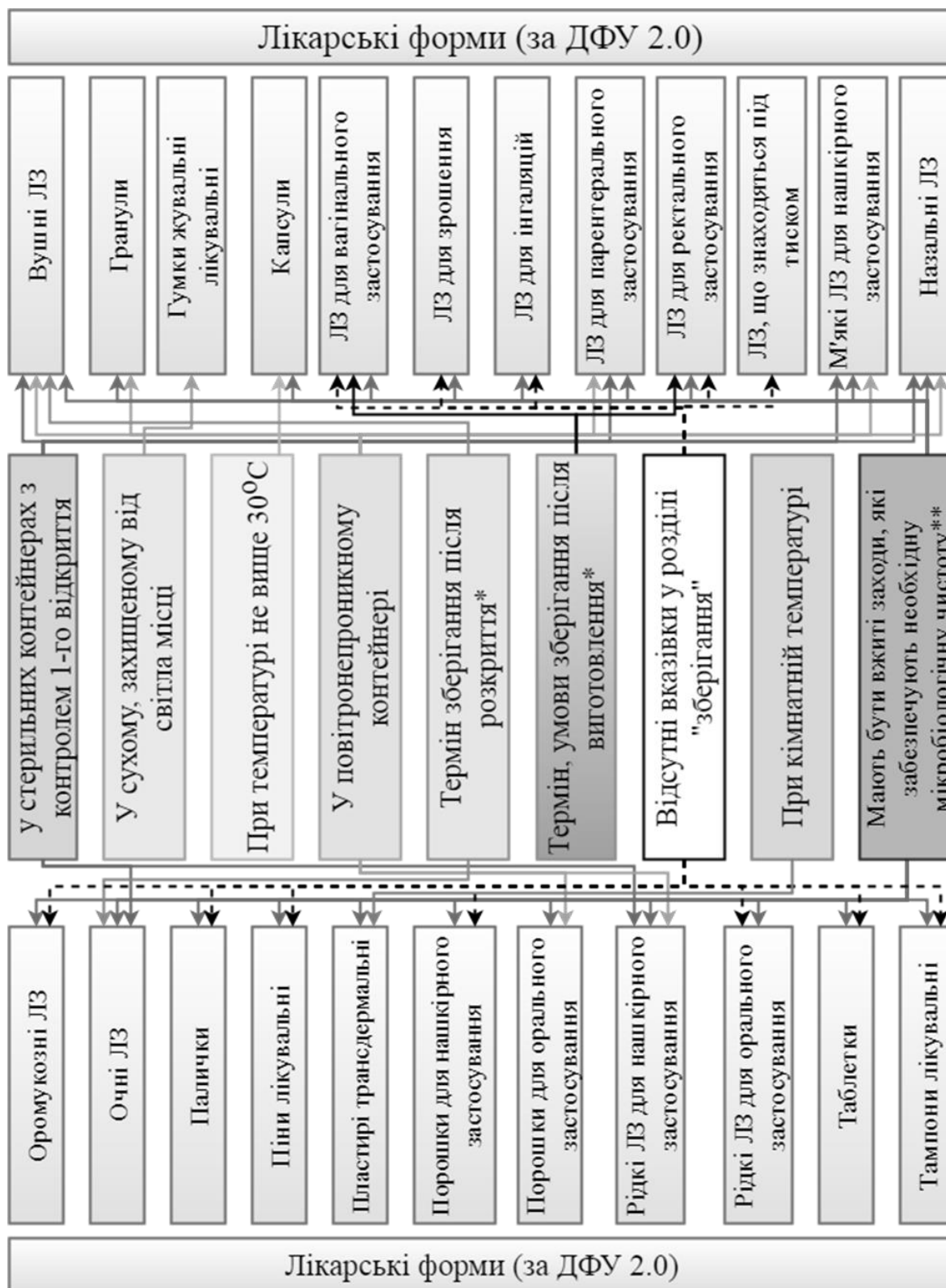


Рис. 4.3. Вказівки ДФУ 2.0 щодо умов зберігання лікарських форм (* - підрозділ «маркування»; ** - підрозділ «виробництво»)

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1. Провізор відпустив пацієнту лікарський засіб «Суша мікстура від кашлю» складу: алтейного кореня екстракт сухий, натрію гідрокарбонат; солодкового кореня екстракт сухий; амонію хлорид; анісова олія; *допоміжні речовини*: цукор кондитерський. З огляду на склад лікарської форми, які рекомендації стосовно зберігання він повинен надати пацієнту?

Завдання 2. Встановіть відповідність наведених у таблиці визначень представленим термінам

Терміни: Активний фармацевтичний інгредієнт, Дата закінчення терміну придатності, ~~Допоміжна~~ речовина, Контамінація, Маркування, Продукція «in bulk», Специфікація.

Термін	Визначення
Допоміжна речовина	будь-яка речовина, що входить в лікарську форму, за винятком діючої речовини.
Термін	Визначення
	діяльність, пов'язана з вибором правильної етикетки з необхідною інформацією та нанесенням цієї етикетки, що відбувається після перевірки чистоти лінії.
	опис властивостей, характеристик і функцій об'єктів
	дата, розміщена на етикетці контейнера лікарського препарату, що зазначає час, до якого серія цього препарату, як очікується, буде відповідати затвердженій специфікації при зберіганні у визначених умовах; після закінчення цієї дати ця серія препарату не повинна застосовуватися.
	лікарський засіб, призначений для виробництва готового лікарського засобу, який пройшов усі стадії технологічного процесу, крім стадії фасування та/або кінцевого пакування і маркування.

	стандартизована БАР або їх суміш, одержана шляхом синтезу, біотехнології або з об'єктів людського, тваринного, рослинного чи мінерального походження, і дозволена до медичного застосування з метою виробництва (виготовлення) лікарських препаратів.
	потрапляння в певне середовище будь-якого домішку, який змінює властивості цього середовища. забруднення сполуки сторонніми речовинами: зараження культури мікроорганізмів або живої тканини чужорідним біологічним матеріалом (вірусами, бактеріями, грибами).

Завдання 3. Визначить температурний режим зберігання нижченаведених препаратів:

Найменування, форма випуску	Виробник	Температура зберігання, °С
АКТЕМРА концентрат для розчину для інфузій (20 мг/мл), у флаконі з безб. нейтр. скла типу I, закуп. пробкою з бутылкаучуку № 1	Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія.	від 2 до 8
ГЕПАРИН-БІОЛІК розчин для ін'єкцій, 5000 МО/мл по 1 мл в ампулах № 5	ПАТ «ФАРМСТАНДАРТ-БІОЛІК», Україна	
ГЛОД-ВІШФА настоянка по 100 мл у флаконах	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна	
ІНТРАЛІПІД 20% емульсія для інфузій по 100 мл у флаконах № 1	Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ (повний цикл виробництва; візуальний контроль та вторинне пакування), Австрія	
ПРЕДНІЗОЛОН-ДАРНИЦЯ розчин для ін'єкцій по 1 мл (30 мг/мл) № 3	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	

Приклад виконання завдання до семінарського заняття

Завдання 1. Провізор відпустив пацієнту лікарський засіб «Суша мікстура від кашлю» складу: алтейного кореня екстракт сухий, натрію гідрокарбонат; солодкового кореня екстракт сухий; амонію хлорид; анісова олія; *допоміжні речовини*: цукор кондитерський. З огляду на склад лікарської форми, які рекомендації стосовно зберігання він повинен надати пацієнту?

Критична оцінка ситуації

Лікарський препарат представляє собою порошок, призначений для приготування мікстури шляхом розведення водою. Даний лікарський препарат містить:

- компоненти, що потребують захисту від звітрювання (анісова олія, амонію хлорид);
- гігроскопічні компоненти (алтейного кореня екстракт сухий, натрію гідрокарбонат, солодкового кореня екстракт сухий);
- компоненти, що є чутливими до дії кисню повітря, впливу світла та підвищеної температури (алтейного кореня екстракт сухий, солодкового кореня екстракт сухий, анісова олія)
- компоненти, що містять велику кількість вуглеводів (алтейного кореня екстракт сухий, солодкового кореня екстракт сухий, цукор).

З огляду на вищезгадане лікарський засіб у формі порошку потребує захисту від впливу світла, підвищеної температури, кисню повітря, звітрювання та впливу вологи. Для забезпечення належних умов зберігання сухої мікстури від кашлю слід зберігати у оригінальній упаковці або у герметично закритому флаконі темного скла при температурі не вище +25 °С.

Після приготування лікарський засіб є складною мікстурою, що містить велику кількість вуглеводів та леткі компоненти, тому її слід зберігати у щільно закритому флаконі темного скла при температурі не вище 8°C, термін зберігання – 3-7 діб.

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи

1. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. - Режим доступу: <http://gmpua.com/World/UA/nastanova42512011.pdf>
2. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 876 від 18.04.2019 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0509-19>
3. Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 677 від 29.09.2014 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1515-14>
4. Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 242 від 24.04.2015 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0550-15>
5. Про лікарські засоби [Електронний ресурс]: Закон України № 123/96-вр від 04.04.1996 р. - Режим доступу: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96- %D0 %B2 %D1 %80/](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80/)
6. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України № 44 від 16.03.93 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0044282-93?lang=ru>

Основна

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

2. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
3. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.
4. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 2. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 336 с.
5. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]. - Х. : НФаУ : Оригінал, 2016. – 632 с.
6. Технологія ліків промислового виробництва: підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фар мац. ф-тів вищ. навч. закл.: в 2-х ч. / В. І. Чуєшов, Є. В. Гладух, і. В. Сайко [та ін.]– 2-е вид., перероб і доп. – Х.: НФаУ: Оригінал, 2012. – ч. 2. – С. 185-187
7. Фармацевтическая технология экстенпоральных лекарственных средств [Текст] : учеб. для фарм. вузов и ф-тов / В. В. Гладышев [и др.] ; под ред. В. В. Гладышева ; МЗ Украины, Запорож. гос. мед. ун-т, Кафедра технологии лекарств. - Д. : Экономика, 2014. - 374 с.
8. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев [та ін.]. ; за ред. І. М. Перцева. - 2-е вид., перероб. та доп. - Вінниця : Нова книга, 2007. - 728 с.

Додаткова

1. Система качества и надлежащие практики в фармации: Учебное пособие / Ю. В. Подпружников, А. С. Немченко, Л. Н. Андрюкова, Н. И. Гуменюк. – Киев: ТОВ «СПК ГРУП Україна», 2017. – 652 с.

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

Інформаційні ресурси

1. ЗДМУ – Запорізький державний медичний університет. Офіційний сайт [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.zsmu.edu.ua
2. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>

Тема 5. Загально-фармацевтичні аспекти ліків для людей похилого і старечого віку

Мета: ознайомити провізорів-інтернів із особливостями розробки, призначення та застосування ліків у людей похилого та старечого віку.

Форма та тривалість заняття: семінарське (4 години)

Питання для контролю знань

1. Біофармацевтичні аспекти геріатричних ліків.
2. Особливості дії ліків у геронтології, побічні дії. Методики визначення потенційно невідповідних препаратів
3. Використання інноваційних технологій для розробки та прийому препаратів у геріатрії

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Біофармацевтичні аспекти геріатричних ліків.

Геріатрія - галузь клінічної медицини, яка вивчає хвороби людей літнього й старечого віку, розробляє методи їх лікування і профілактики з метою збереження фізичного і психічного здоров'я людини до глибокої старості.

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

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

Зважаючи на вікові зміни у організмі, зазвичай потрібно застосування препарату в більш низьких дозах. У пацієнтів цієї вікової категорії побічні реакції при проведенні фармакотерапії розвиваються в цілому частіше, ніж в інших вікових групах. Це пов'язано з особливостями фармакокінетики і фармакодинаміки лікарських речовин у людей літнього віку. Тому їм переважно призначають комплексну терапію. Крім того, порушення в системі гомеостазу підвищують ризик виникнення побічних реакцій.

Найбільш часто в геріатричній практиці застосовують різні препарати, що мають гіпотензивну дію (діуретики, β -адреноблокатори, антагоністи кальцію), серцеві глікозиди, бронходилататори (теофілін, антагоністи β_2 -адренорецепторів), НПЗП, психотропні (антидепресанти, седативні), цукрознижувальні засоби. Для кожної групи препаратів є свої особливості дозування та застосування в геріатричній практиці.

Геріатричні препарати - біологічно активні речовини або комбінації лікарських речовин, які проявляють загальну стимулюючу дію на старіючий організм, сприяють нормалізації порушеного обміну і функцій, покращують стан за наявності нефротичного синдрому і підвищують трофічну функцію організму.

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

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

Перспективи розвитку фармацевтичної технології визначаються вимогами сучасної фармакотерапії, які передбачають створення

максимально ефективних з лікувальної точки зору ЛПІ при вмісті в них мінімуму лікарських субстанцій, що не володіють побічними діями. Тому складання композицій комбінованих препаратів - один з шляхів пошуку нових ліків.

Принципи, на основі яких створюються ці ліки, можуть бути різними. Найчастіше у комбіновані препарати включають лікарські речовини, які адекватно впливають на причину захворювання і основні ланки патогенезу хвороби. У комбінований препарат зазвичай включають лікарські речовини в малих або середніх дозах, коли між ними існують явища синергізму - взаємного посилення дії у вигляді потенціювання або підсумовування.

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

Особливості дії ліків у геронтології, побічні дії. Методики визначення потенційно невідповідних препаратів

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

фармакологічна активність взаємодіючих препаратів, можуть розвиватися побічні реакції.

Високий рівень розвитку побічних реакцій на ліки у хворих старших вікових груп обумовлений як віковими структурно-функціональними змінами органів і систем, що призводять до порушень фармакокінетики і фармакодинаміки ліків, так і віковою поліморбідністю і викликаної нею полипрагмазією.

У пацієнтів похилого віку відзначають зміни всіх основних стадій фармакокінетики лікарських речовин: всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення. Найбільш частими причинами порушення абсорбції лікарських засобів у літніх осіб є уповільнення евакуаторної здатності шлунку і ослаблення моторики кишечника. Зміни пропорції м'язової маси, жирової тканини і об'єму позаклітинної рідини, а також вікові особливості зв'язування лікарських засобів білками крові істотно впливають на розподіл ЛЗ.

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

Згідно з даними епідеміологічного дослідження, проведеного в лікувальних установах України, кількість захворювань у одного хворого збільшується з 3-4 у сьомому десятиріччі життя до 5-6 у дев'ятому, що зумовлює одночасне призначення цим хворим декількох лікарських препаратів різних фармакотерапевтичних груп (від 5 на одного хворого). Внаслідок цього збільшується ризик розвитку побічних реакцій у результаті як взаємодії ліків, так і небажаної їх дії на окремі ланки патологічного процесу. Використання окремих фармакологічних груп ЛЗ у людей похилого віку викликає прискорений розвиток побічних реакцій.

Виходячи з потенційної можливості розвитку побічних реакцій у хворих похилого віку, деякі лікарські препарати були віднесені до непоказаних для призначення хворим старших вікових груп. Сформовані досить чіткі уявлення про заходи щодо підвищення безпеки і зниження побічних ефектів в старості. Один із шляхів підвищення безпеки лікування, який має чітко виражену геронтологічну специфіку, оформився в концепцію «потенційно невідповідних препаратів» (ПНП), які розділяють на 2 групи. До першої групи входять лікарські засоби, призначення яких небажано хворим старшого віку незалежно від діагнозу, у другу - препарати, призначення яких обмежується при певних клінічних ситуаціях.

До теперішнього часу для оцінки призначення ПНП у пацієнтів старших вікових груп сформовані чотири методи:

- 1) критерії М. Beers;
- 2) поліпшення призначення препаратів у літніх пацієнтів (IPET - Improved Prescribing in the Elderly Tool);
- 3) скринінговий інструмент у людей похилого віку (STOPP - the Screening Tool of Older Person's Prescriptions);
- 4) індекс відповідності медикаментів (MAI - Medication Appropriateness Index).

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

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

3) препарати, не показані при коморбідних станах.

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

Другий метод оцінки призначення ліків (IPET або Канадські критерії) являє собою список 14 найбільш поширених помилок при виписуванні препаратів, розроблений експертами Canadian Consensus Panel в 1997 р. Аналогічно критеріям M. Beers, немає переконливих свідчень про ефективність IPET в зниженні ризику ПР, смертності або економічних та інших витрат. IPET не знайшла втілення у відповідних організаційних структурах і документах.

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

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

стандартизувати рейтинговий процес оцінки. У результаті формується сумарна оцінка з діапазоном значень від 0 до 18: 0 означає, що препарат неприйнятний за жодним пунктом, 18 - відповідає всім пунктам, що регламентуються. Три компонента МАІ (показання, ефективність, дублювання) використовуються з метою встановлення необгрунтованої поліфармації при призначенні ПНП. Перевагами системи МАІ є те, що вона з успіхом може використовуватися в амбулаторних і госпітальних умовах, демонструє гарну відтворюваність, надійність. Оскільки оцінка ПНП заснована на множинних параметрах, вона може бути застосована до будь-якого препарату в контексті специфічних для кожного пацієнта характеристик.

Відеоматеріали:



Geriatric Pharmacology

(<https://www.youtube.com/watch?v=y48OEKNs0xY>)

Використання інноваційних технологій для розробки та прийому препаратів у геріатрії

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

Метою регенеративної медицини є репарація або заміна тканин і органів, ушкоджених в результаті процесу старіння, придбаних травм або захворювань людини. Регенеративна медицина формується на стику біології, медицини та інженерії. Вважають, що вона здатна

корінним чином змінити способи поліпшення здоров'я шляхом відновлення, підтримки і поліпшення функцій органів і тканин при використанні методів терапевтичного клонування, 3D-біопрінтинга і клітинної терапії.

Суть методу *3D-біопрінтингу* - створення тканин і органів з конгломератів клітин, подібно до конструктора. Здійснюються такі процеси на спеціально розроблених 3D-біопринтерах пошарово, за цифрової тривимірної моделі. Картриджі принтерів при цьому заправляють сфероїдами-конгломератами клітин, які «капають» на спеціальну підкладку - своєрідну біобумагу. Надрукувавши один шар з клітинних сфероїдів, зверху наносять другий, який «зростається» з першим. Так поступово отримують об'ємний живий об'єкт - тканину або орган. В Японії розроблена методика тривимірного друку кровоносних судин на основі формування капілярного малюнка за допомогою технології межелементних з'єднань. За допомогою цієї технології можна створювати штучні капіляри товщиною всього 10 мкм і складні капілярні малюнки. Малюнок судин відтворюється на скляному субстраті, який потім використовується для створення тривимірних капілярів, які повторюють цей малюнок.

Клітинна терапія - новий метод лікування хвороб, що дозволяє відновити пошкоджені частини тіла за допомогою трансплантації здорових і нових клітин (стовбурових клітин). Під час трансплантації здорових і нових клітин відновлюють пригнічені функції спеціалізованих клітин, а також і пошкоджені тканини і органи. Найвідомішим прикладом клітинної терапії є використання стовбурових клітин донора для трансплантації кісткового мозку. За допомогою цих клітин вже можна вилікувати багато захворювань: гострі та хронічні лейкози, мієлопроліферативні і лімфопроліферативні розлади, вроджені розлади обміну речовин, еритроцитів, імунної системи, різні форми раку.

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

Біogerонтологія займається вивченням клітинної і молекулярної основи захворювань і процесу старіння організму. Всесвітньо відомі дослідження, пов'язані з тіломірами (кінцевими ділянками хромосом), які при діленні клітини запобігають пошкодженню геному і впливають на механізм старіння. Ці відкриття дозволяють подовжувати життя людини і скоротити терміни непрацеспроможності. Завдяки відкриттю тіломерази з'явилася можливість регенерації та оздоровлення тканин. Конвергенція і інтеграція нано-, біо-, інфо- і когнотехнологій розширюють можливості біотехнологій, якісно змінюючи їх спрямування і напрями застосування.

У геріатричній практиці особлива увага приділяється прийому ліків, оскільки пацієнти старечого віку забувають прийняти ліки або приймають їх повторно, що небезпечно. На даний час існує кілька інноваційних методів, що широко використовувати в розвинених країнах.

1) Нагадування в смартфоні. Існують спеціалізовані додатки або сервіси нагадувань про те, що пора прийняти ті або інші ліки. К додаткам, що розроблені для нагадування прийому ліків відносять Pill Reminder, Dosecast, Medisate, MyTherapy, Mr.Pillster та інші.

2) «Розумні» контейнери для ліків, підключені до Мережі. Ці пристрої контролюють кількість таблеток в контейнері і можуть відправляти текстові або голосові нагадування пацієнтам про необхідність приймати ліки. Прикладами таких пристроїв є GlowCap, AdhereTech, MedReady та інші.

3) Гейміфікація. Додатки, схожі на гру, які надають психологічні стимули для пацієнтів для того щоб брати в них участь і досягати результатів. Такі методи не працюють для одного препарату протягом довгого часу, проте на короткій дистанції вони ефективні.

GlowCap - це спеціальна кришка, яка підходить до більшості баночок з ліками (в США) і починає блимати помаранчевим світлом, коли прийшов час прийняти ліки. Через годину, якщо ви її не послухалися, GlowCap починає програвати мелодію. Якщо людина все одно забуде прийняти ліки після нагадування, то через пару годин отримає додаткове повідомлення на свій телефон.

Баночка AdhereTech нагадує про необхідність прийняти таблетку шляхом дзвінка або текстового повідомлення на телефон, а також миготінням світла прямо в баночці. Вона містить чіп бездротового зв'язку CDMA, який автоматично відправляє невелику кількість даних, про те, коли пляшка була відкрита, і скільки таблеток (або рідких ліків) було прийнято, що важливо, оскільки люди похилого віку можуть плутати дозування. Для вимірювання дозування і вологості використовується вбудований в банку сенсор.

Система розподілу (дозатор) таблеток MedReady 1700 схожа на звичайну семиденну коробочку для ліків. Це простий пристрій, який гарантує, що користувач отримує правильну дозу ліків в потрібний час. Дозатор має 28 чарунок для тижневого набору ліків і може вміщувати десятки різних видів таблеток. Коли підходить час приймати ліки, лоток всередині пристрою автоматично повертається до потрібної чарунку, і лунає звуковий і світловий сигнал. Потрібні таблетки виявляються під невеликою кришкою у верхній частині дозатора, і щоб їх взяти досить зрушити кришку. Якщо, незважаючи на сигнали, ліки не використовуються, пристрій через бездротову мережу негайно надсилає відповідне повідомлення лікарю або особі, яка доглядає за пацієнтом. Для цього MedReady забезпечена модемом

мобільного зв'язку, що дозволяє зв'язуватися з системою на центральному комп'ютері, що містить інформацію про правила прийому таблеток пацієнтом і їх виконанні.

Відеоматеріали:



GlowCap® Instructional Videos: Escalating Reminder
(<https://www.youtube.com/watch?v=QHQBxFdMZ5A>);



Could a smart pill bottle help you take your meds on time?
(<https://www.youtube.com/watch?v=IbNczAr3h8g>),



MedReady Medication Dispenser Informational Video
(<https://www.youtube.com/watch?v=euN5fUr3PQI>)

Завдання до семінарського заняття

Завдання 1. Вирішіть кросворд та введіть ключове слово у форму нижче.

1. Який компонент МАІ доповнює аналіз за показаннями та дублюванням при аналізі на необґрунтовану поліфармацію?

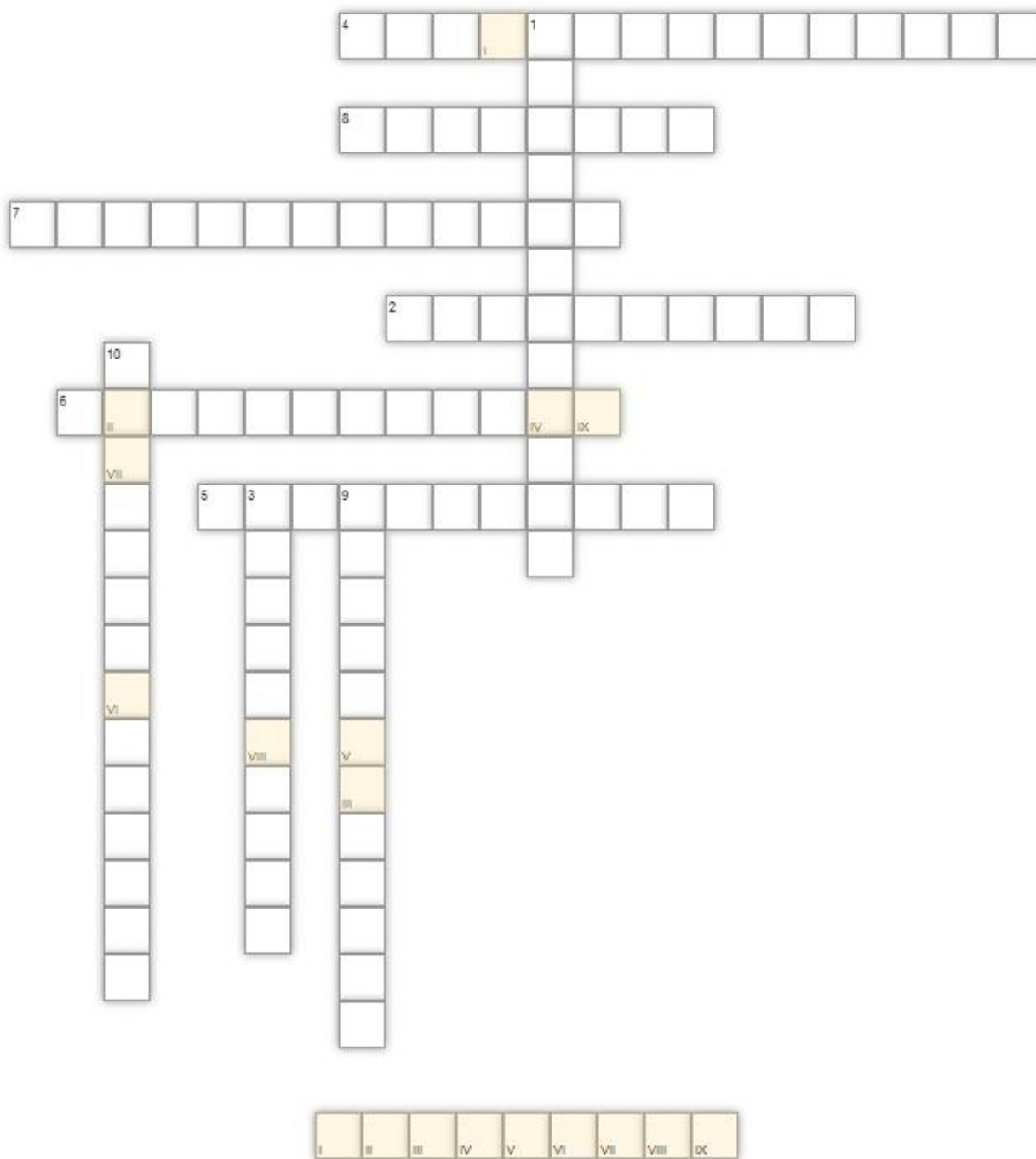
2. Клітини, які використовуються для трансплантації у ході клітинної терапії.

3. Створення органічних та штучних тканин.

4. Дисципліна, що займається вивченням клітинної і молекулярної основи захворювань і процесу старіння організму.

5. Створення тканин і органів з конгломератів клітин на спеціальних 3D-біопринтерах.

6. Використання ігрових методів для регуляції приймання ліків геріатричними пацієнтами.



7. Наявність у пацієнта декількох непов'язаних один з одним захворювань.

8. Вік понад 75 років.

9. Призначення пацієнту великої кількості лікарських засобів, часто необґрунтоване.

10. Препарати, які застосовуються для профілактики старіння, виявляють загальностимулюючу дію та спрямовані на нормалізацію порушеного обміну.

Завдання 2. На фармацевтичному ринку України зареєстровано близько 13000 лікарських засобів, деякі з них мають особливості при застосуванні особами літнього віку. Визначить у нижченаведених препаратах особливості при застосуванні людини похилого віку. Заповніть таблицю за зразком.

Найменування	Форма випуску	Особливості застосування у людей літнього віку
БАГОМЕТ	Таблетки пролонгованої дії, вкриті оболонкою, що містить метформіну гідрохлориду 850 мг, № 10	У пацієнтів літнього віку можливе погіршення функції нирок, тому дозу необхідно підбирати на основі оцінки функції нирок, яку слід регулярно контролювати. Не рекомендується застосовувати у віці старше 60 років
ДІАМАКС	Капсули, що містять діацереїну 50 мг, № 10	
МОВАЛГІН	Таблетки, що містять мелоксикаму по 7,5 мг та 15 мг, № 10	
САНДІМУН	Концентрат для розчину для інфузій, що містить циклоспорин 50 мг, по 1 мл № 10	
НЕОМІДОНТАН	Капсули, що містять амантадину гідрохлориду 100 мг, № 10	
ЗОВІРАКС	Таблетки, що містять ацікловіру 200 мг, № 25	

Завдання 3. До аптеки надійшов рецепт на виготовлення рідкої лікарської форми дорослому у віці 70 років наступного складу:

Rp: Sol. Coffeini-natrii benzoatis 5% - 180 ml

Natrii bromidi 5,0

Magnesii sulfatis 1,5

Tincturae Leonuri 10 ml

M.D.S. По 1 ст. ложці 3 рази на день. Дорослому 70 років.

Інтерн в підставку відміряв 180 мл води очищеної, розчинив в ній 9,0 г кофеїну бензоату натрію, натрію броміду 5,0 г, магнію сульфату 1,5 г, процідив у склянку для відпуску, додав 10 мл настойки собачої кропиви, оформив до відпуску етикетками «Внутрішнє», «Берегти від дітей». Дайте критичну оцінку ситуації. Обґрунтуйте технологію виготовлення даної лікарської форми.

Рекомендована література

Нормативно-законодавчі документи

1. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2011. - 42 с.
2. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. - Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

Основна

1. Аптечна технологія ліків : підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ України III – IV рівнів акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних ; за ред.

О. І. Тихонова. – Вид. 4-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.

2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвський, В. Д. Рибачук та ін.; за ред. І. М. Перцева. – Х. : Золоті сторінки, 2010. – 600 с.

3. Допоміжні речовини у виробництві ліків: навч. посіб. для студентів вищ. фармац. навч. закл. / О. І. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій; за ред. І. М. Перцева. – Харків: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.

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

5. Фармацевтическая технология экстемпоральных лекарственных средств [Текст] : учеб. для фарм. вузов и ф-тов / В. В. Гладышев [и др.] ; под ред. В. В. Гладышева ; МЗ Украины, Запорож. гос. мед. ун-т, Кафедра технологии лекарств. - Д. : Экономика, 2014. - 374 с.

6. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / І. М. Перцев [та ін.]. ; за ред. І. М. Перцева. - 2-е вид., перероб. та доп. - Вінниця : Нова книга, 2007. - 728 с.

Додаткова

1. Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря: навчальний посібник / Ю. В. Вороненко, О. Г. Шекера, Л. А. Стаднюк [та ін.]; за ред.: Ю. В. Вороненко, О. Г. Шекери, Л. А. Стаднюка; Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Інститут сімейної медицини. – Київ: Заславський О. Ю., 2015. – 528 с

2. Геріатрична фармакологія: підручник для студентів вищих учбових медичних закладів / І. С. Чекман, І. Ф. Бєленічев, Н. О. Горчакова, Н. В. Савченко [та ін.]. – Київ-Запоріжжя, 2015. – 163 с.

3. Закревська О. В. Загальні підходи до медикаментозного лікування пацієнтів похилого віку / О. В. Закревська // Практикуючий лікар. – 2015. - № 2. – С. 57-63.
4. Клиническая фармакология и фармакотерапия: учебник. - 3-е изд., перераб. и доп. / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. - 2012. - 840 с.
5. Сметаніна К. І. Сучасні аспекти екстемпорального виготовлення ліків для геріатричних хворих / К. І. Сметаніна // Ліки України Плюс. – 2015. - № 2 (23). – С. 17-18

Інформаційні ресурси

1. ЗДМУ – Запорізький державний медичний університет. Офіційний сайт [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.zsmu.edu.ua
2. Державний реєстр лікарських засобів [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua>

