

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА УПРАВЛІННЯ І ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ  
ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

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

# **ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

для самостійної роботи фармацевтів / провізорів-інтернів  
спеціальності «Фармація»

Частина I

Запоріжжя

2023

УДК 615.4(075.8)

C51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ  
(протокол № від « » р.)  
та рекомендовано для використання у навчальному процесі*

**Автори:**

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

**Рецензенти:**

*Бурлака Богдан Сергійович* – доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

*Ткаченко Наталя Олександрівна* – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри управління і економіки фармації Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

C51 **Смойловська Г. П.**

**Фармацевтична технологія** : навчальний посібник для самостійної роботи фармацевтів / провізорів-інтернів спеціальності «Фармація». Ч 1 / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна, Т. В. Хортецька. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2023. – 113 с.

Навчальний посібник «**Фармацевтична технологія**»: І частина для самостійної роботи фармацевтів / провізорів-інтернів спеціальності «Фармація» складений відповідно до плану та програми підготовки фармацевтів (провізорів)-інтернів спеціальності «Фармація» галузі знань 226.01 «Фармація» у Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті, робочого навчального плану та робочої програми «Фармацевтична технологія». Навчальний посібник містить інформацію щодо взаємодії лікарських засобів та їх видів, біодоступності, біотрансформації та біоеквівалентності лікарських засобів, нових технологій у медицині та фармації, нормування виробництва екстемпоральних лікарських засобів в аптеках, фармакопейна та біофармацевтична характеристика нових типів очних препаратів.

УДК 615.4(075.8)

© Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., Хортецька Т. В., 2023.  
©Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2023

## ЗМІСТ

<b>ПЕРЕДМОВА</b> .....	4
Перелік скорочень .....	6
Тема 1. Біодоступність, біотрансформація, біоеквівалентність як критерії оцінки якості та безпеки лікарських засобів.....	8
Тема 2. Взаємодія лікарських засобів. Види взаємодії.....	23
Тема 3. Нові технології у фармації та медицині (біотехнології, нанотехнології, лікарські засоби нового покоління).....	42
Тема 4. Сучасні імунобіологічні препарати .....	64
Тема 5. Нормування виробництва лікарських засобів в умовах аптек. Основні принципи технології, контролю якості та відпуску лікарських засобів екстемпорального виготовлення.....	79
Тема 6. Очні лікарські засоби: фармакопейна та біофармацевтична характеристика.....	97

## ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до самостійної роботи фармацевтів-інтернів спеціальності «Фармація» І частина розроблений відповідно до програми підготовки в інтернатурі (первинна післядипломна спеціалізація) за спеціальністю «Фармація» (Наказ МОЗ України 1 від 31.03.2022 року №556), інтегрованої робочої навчальної програми підготовки фармацевта/провізора-інтерна галузь знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» спеціалізація «Фармація» (від 19.05.2022 р.), робочого навчального плану фармацевтів/провізорів-інтернів спеціальності «Фармація» та робочої навчальної програми «Фармацевтична технологія» (від 19.05.2022 р.). Навчальний посібник розроблений на підставі вимог посібника «Підготовка і видання навчальної та навчально-методичної літератури» (під заг. редакцією Колесника Ю. М., ЗДМУ, 2020).

Навчальний посібник розроблений з урахуванням чинного законодавства України, у тому числі статей Державної Фармакопеї України 2-го видання, Стандартів належних практик, у відповідності до змін у примірній програмі підготовки при спеціалізації на інтернатурі.

### **Тематичний план самостійної роботи з дисципліни «Фармацевтична технологія»**

1. Біодоступність, біотрансформація, біоеквівалентність як критерії оцінки якості та безпеки лікарських засобів
2. Взаємодія лікарських засобів. Види взаємодії.
3. Нові технології у фармації та медицині (біотехнології, нанотехнології, лікарські засоби нового покоління)
4. Сучасні імунобіологічні препарати
5. Нормування виробництва лікарських засобів в умовах аптек. Основні принципи технології, контролю якості та відпуску лікарських засобів лікарських форм екстемпорального виготовлення.
6. Очні лікарські засоби: фармакопейна та біофармацевтична характеристика

7. Вушні, назальні, оромукозні лікарські засоби та гумки жувальні лікувальні на вітчизняному фармацевтичному ринку

8. Сучасні вимоги до лікарських засобів, які вимагають специфічного способу застосування

9. Особливості приготування, контролю, зберігання і відпуску лікарських засобів для дітей

10. Актуальні питання вибору та застосування лікарських косметичних засобів.

11. Гомеопатія як метод холістичної терапії: принципи та етапи розвитку

12. Сучасні підходи до інформаційної та просвітницької діяльності фахівця фармації в аптечному закладі.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія» до самостійної роботи фармацевтів-інтернів спеціалізації «Фармація» I частина містить 6 тем з фармацевтичної технології, винесених на самостійне опрацювання. До кожної теми надані дидактичні цілі та мотивація вивчення, питання для контролю знань та інформаційний матеріал з основних питань теми. Після кожної теми наводиться перелік актуальних джерел, що використовувались для підготовки матеріалу та рекомендовані для ознайомлення.

## Перелік скорочень

DDI	– drug-drug interaction, міжлікарська взаємодія, взаємодія лікарських засобів;
EAPB	– Європейська асоціація фармацевтичних біотехнологій
FDA	– Food and Drug Administration, Управління з продовольства і контролю медикаментів США;
IFN	– Інтерферон;
P-gr	– Р-глікопротеїн
PLA	– полімолочна кислота;
АФІ	– активний фармацевтичний інгредієнт, діюча речовина;
БАР	– біологічно активна речовина;
ВІЛ	– вірус імунодефіциту людини;
ВМС	– високомолекулярні сполуки;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДД	– дієтична добавка;
ДФУ	– Державна Фармакопея України;
ЕЛЗ	– екстемпоральний лікарський засіб;
ІПФ	– інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту;
КМУ	– Кабінет Міністрів України;
ЛЗ	– лікарський засіб;
ЛП	– лікарський препарат;
ЛПЗ	– лікувально-профілактичний заклад;
ЛР	– лікарська речовина;
ЛФ	– лікарська форма;
МОЗ (МОЗУ)	– Міністерство охорони здоров'я України;
МТДД	– максимальна терапевтична добова доза;
МТРД	– максимальна терапевтична разова доза;
МФФ	– Міжнародна фармацевтична федерація;
НД	– нормативна документація;
НПЗЗ (НПЗП)	– нестероїдний протизапальний засіб (препарат);
НТД	– нормативно-технічна документація;
ОД	– одиниця активності;
ПАМАМ	– полі(амідоамін);

ПАР	–	поверхнево активні речовини;
ПКО	–	предметно-кількісний облік;
ППК	–	паспорт письмового контролю;
ППТ	–	площа поверхні тіла;
ТФСУ	–	тимчасова фармакопейна стаття;
ФС	–	фармакопейна стаття;
ЦНС	–	центральна нервова система;
ШКТ	–	шлунково-кишковий тракт.

## **Тема 1. Біодоступність, біотрансформація, біоеквівалентність як критерії оцінки якості та безпеки лікарських засобів**

**Форма та тривалість заняття:** самостійне (4 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** систематизувати знання про метаболізм та процеси біотрансформації лікарських препаратів у організмі людини, вивчити роль біотрансформації, біодоступності та біоеквівалентності при розробці препаратів.

### **Питання для контролю знань**

1. Метаболізм лікарських препаратів у організмі.
2. Біотрансформація при відкритті ліків.
3. Біодоступність та біоеквівалентність при розробці лікарських засобів.

## **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

### ***Метаболізм лікарських препаратів у організмі***

Дія будь-якого препарату настає лише при досягненні мінімальної терапевтичної концентрації діючої речовини в крові. При введенні лікарської речовини, її концентрація поступово збільшується спочатку у крові, а потім переходить до тканин. Далі концентрації вирівнюються і, зрештою, концентрація у тканинах перевищує концентрацію в крові.

Важливим фактором сили терапевтичного ефекту є тривалості циркуляції речовини в плазмі та можливе зв'язування препарату з білками плазми, що обмежує концентрацію ліків в тканинах у зв'язку з тим, що зв'язаний з білком активний інгредієнт не може проходити через мембрани і втрачає активність.

Необхідно також враховувати, що під час перебуванні лікарської речовини в організмі, вона зазнає комплекс фізико-хімічних та біохімічних перетворень з утворенням більш полярних і водорозчинних метаболітів.



**Біотрансформація (метаболізм)** – це зміна хімічної структури лікарського засобу і його фізико-хімічних властивостей під дією ферментів організму з метою перетворення ліпофільних речовин, які легко реабсорбуються в ниркових канальцях, у гідрофільні полярні сполуки, що швидко виводяться нирками.

У більшості випадків біотрансформація лікарських речовин здійснюється в печінці, але ферменти, що приймають участь у їх метаболизмі, можуть перебувати і в крові або інших тканинах.

Лікарські препарати в організмі людини піддаються біотрансформації, у результаті якої утворюються метаболіти або кон'югати, які можуть істотно змінювати як терапевтичний ефект, так і токсичність лікарського засобу.

Біотрансформації відбуваються за допомогою механізмів, класифікованих як фаза I (модифікація), фаза II (кон'югація) і в деяких випадках фаза III (додаткова модифікація та виведення).

На першій фазі, яку ще називають метаболічна трансформація, відбуваються несинтетичні реакції, до яких відносять окислення, відновлення, гідроліз. Під час метаболічної біотрансформації утворюються метаболіти. Але більшість ліків спочатку метаболізується за участю несинтетичних реакцій (метаболічної трансформації) з утворенням реакційноздатних метаболітів, які потім вступають у реакції кон'югації. У другій фазі ліки вступають у синтетичні реакції, то утворюються кон'югати у результаті проходження реакцій ацетилювання, метилювання, створення сполук з глюкуроною кислотою, гліцином і ін.

Метаболіти менш активні, ніж вихідні сполуки, але іноді також можуть ставити активнішими та більш токсичними ніж вихідні речовини. Кон'югати зазвичай малоактивні.

Модифікації фази I змінюють хімічну структуру препарату, зазвичай шляхом окислення, відновлення, гідролізу, циклізації/дециклізації та видалення водню або додавання кисню. У деяких випадках цей процес призводить для перетворення неактивних проліків на метаболічно активний препарат.

Окислення зазвичай призводить до метаболітів, які все ще зберігають частину своєї фармакологічної активності. Наприклад, препарат діазепам перетворюється на першій фазі у десметилдіазепам, а потім на оксазепам. Обидва ці метаболіти викликають подібні фізіологічні та психологічні ефекти самого діазепаму.

Окислення деяких ліків відбувається під впливом немікросомальних ферментів, які локалізовані в цитоплазмі або мітохондріях. Реакція відновлення препаратів може відбуватися за участю мікросомальних (наприклад, хлорамфенікол) або немікросомальних ферментів (наприклад, налоксон). Гідроліз лікарських засобів здійснюється в основному немікросомальними ферментами (естеразами, амидазами, фосфатазами) у плазмі крові та тканинах з розривом ефірних, амідних і фосфатних зв'язків. Гідролізу піддаються складні ефіри (ацетилхолін, прокаїнамід, ацетилсаліцилова кислота).

У процесі біосинтетичних реакцій до функціональних груп молекул лікарських речовин або їх метаболітів приєднуються залишки ендогенних сполук (глюкуронової кислоти, глутатіону, гліцину та ін.) або високополярні хімічні групи (ацетильна). Такі реакції відбуваються за участю ферментів (сульфотрансфераза, метилтрансфераза, глюкуронилтрансфераза, ацетилтрансфераза, глутатіонтрансфераза, гліцинтрансфераза) печінки, ферментів інших тканин (легенів, нирок), які локалізуються в мікросомах або в цитозольній фракції. Кон'югація зазвичай робить сполуку фармакологічно інертною та водорозчинною, котру легко вивести.

У ферментному метаболізмі беруть участь ферменти різних класів: оксиредуктази, трансферази, гідролази, ліази, ізомерази, лігази. Основним елементом метаболічного процесу, що відбувається у печінці, є цитохроми родини P450, які представляють собою білки класу гемопротеїнів, які каталізують реакції окиснення органічних речовин. Ці білки знаходяться в мітохондріях та клітинних стінках. Деякі з цих ферментів активні в трансформації безлічі субстратів, інші – лише одного. Багато ліків можуть впливати на ці ферменти та змінювати швидкість метаболізму ліків.

Прикладом другої фази метаболізму є кон'югація оксазепаму (активний метаболіт діазепаму) з молекулою глюкуроніда. При кон'югації оксазепам стає фізіологічно неактивним і виводиться без подальшої хімічної модифікації.

Знання процесів біотрансформації ліків дозволяють створювати препарати, активність яких буде проявлятися тільки в кишечнику або навіть в органі, на який спрямована дія ліків.

Під час біотрансформації як гідрофобних, так і гідрофільних ліків, з ними можуть відбуватися такі зміни:

- підвищення активності лікарських речовин (біоактивація);
- інактивація лікарських препаратів та їх метаболітів;
- перетворення неактивних сполук в активний метаболіт (проліки);
- поява метаболітів з іншими властивостями;
- утворення токсичних метаболітів («летальний синтез»).

Швидкість біотрансформації ліків залежить від багатьох факторів: від активності відповідних ферментів, від статі, віку, генетичних особливостей, стану організму, одночасного призначення інших лікарських засобів. У чоловіків активність ферментів вище, ніж у жінок, тому що синтез цих ферментів стимулюється чоловічими статевими гормонами. Крім того, біологічно активні сполуки можуть накопичуватися в жировій тканині, якої у жінок від природи більше. Тому деякі речовини метаболізуються швидше у чоловіків, ніж у жінок. У новонароджених активність більшості ферментів метаболізму знижена, гематоенцефалічний бар'єр не функціональний, тому всі лікарські засоби практично відразу потрапляють у головний і спинний мозок немовляти з усіма витікаючими наслідками. Тому в перші тижні життя не рекомендується призначати багато препаратів. Активність ферментів печінки, у тому числі CYP450, знижується у похилому віці, внаслідок чого зменшується швидкість метаболізму багатьох ліків, тому особам старше 65 років ряд препаратів призначають в менших дозах.

При захворюваннях печінки у будь якого віці знижується активність ферментів, сповільнюється біотрансформація лікарських засобів, відбувається посилення і подовження їх дії.

Швидкість метаболізму також залежить від шляху надходження речовин до організму. Речовини, що вводяться перорально, можуть частково або повністю руйнуватися при проходженні через слизову кишечнику, печінку, у той же час при парентеральному введенні вони майже не змінюються. Тому дослідження метаболізму при різних шляхах введення лікарського засобу необхідно для обґрунтування раціонального застосування.

Важливим є врахування елімінації лікарських речовин. Як правило, метаболізм спрямований на утворення менш токсичних речовин, що досягається збільшенням розчинності молекул речовини у воді та полегшенням виділення їх з організму.

Для оцінки швидкості виведення лікарської речовини із сечею використовують показник ниркового кліренсу. Патологічні стани організму також можуть порушувати виділення лікарських речовин через нирки, що призводить до змін переносимості ліків, викликає побічні ефекти.

Деякі лікарські речовини (наприклад, сульфаніламід) піддаються зворотному всмоктуванню в ниркових каналцях, що сприяє тривалішій циркуляції речовини в організмі. Окремі ліки, зокрема, пеніциліни, активно секретуються в ниркових каналцях, що прискорює їх елімінацію.

На виведення ліків, що представляють собою слабкі кислоти і основи, впливає значення рН сечі. Слабкі кислоти швидко елімінуються при лужній реакції сечі (нітрофурантоніни, саліцилати, сульфаніламід), а слабкі основи – у кислому середовищі (новокаїн, хінін).

### ***Біотрансформація при відкритті ліків***

Оскільки біотрансформація відіграє визначну роль у фармакокінетиці, розуміння того як лікарський засіб метаболізується в організмі є важливим при розробці ліків.

Біотрансформація *in vitro* є одним із важливих експериментальних методів ідентифікації сполук, структура та властивості яких нагадують активний фармацевтичний інгредієнт. Для дослідження використовується аналіз мікросомальної стабільності, проведений для препарату *in vitro*, період напіввиведення ( $T_{1/2}$ ) для препарату, а також внутрішній кліренс ( $CL_{int}$ ).

Під час імітації процесу біотрансформації, препарат обробляється мікросомальними білками та перевіряється на виникнення можливих метаболітів. Це допомагає ідентифікувати метаболіти I фази (синтезовані метаболіти), які можуть виникнути внаслідок окислення, відновлення, деалкілування, епоксидування, дегалогенування, тощо.

Мікросоми зазвичай використовуються *in vitro* як джерело ферментів для вимірювання метаболічної стабільності, оскільки саме вони експресують основні ферменти, що метаболізують ліки (цитохром P450, глюкуронозилтрансферазу тощо). Також мікросоми зручніше використовувати порівняно з моделями цілих клітин.

Знання метаболічної стабільності нещодавно відкритих препаратів-кандидатів є важливим для прогнозування фармакокінетичних параметрів, які лежать в основі прорахування дози препарату та частоти дозування. Крім того, характеристика ферментів, відповідальних за метаболізм, дозволяє передбачити фактори, які ймовірно змінять кліренс нових хімічних речовин.

Якщо активний інгредієнт обробити гепатоцитами або цитозолем, то в даному випадку можна отримати метаболіти як I фази, так і II фази (кон'югатні метаболіти). Дослідження на основі гепатоцитів для визначення внутрішнього кліренсу сполук, імітують систему *in vivo* більшою мірою, ніж мікросоми. Наявність ферментів як I фази, так і II фази при дослідженні на моделі гепатоцитів призводить також до кращої оцінки кліренсу препаратів. Але кількість ферментів в гепатоцитах менша порівняно з мікросомами, що призводить до меншої кількості метаболітів для гепатоцитів. Отже, для підтвердження деяких метаболітів фази II, таких як глюкуронізація та кон'югація

глутатіону, фармацевтичні препарати інкубують із мікросомами разом із кофакторами, такими як глутатіон.

Для досліджень беруть гепатоцити, отримані від різних тварин (щури, миші, собаки, мавпи) та людини для розуміння впливу видових відмінностей на метаболізм. Дослідження гепатоцитів допомагає ідентифікувати вид, схожий на людський, і вибрати модельну систему для подальших досліджень будь-якого препарату. Таким чином, і мікросоми, і гепатоцити є важливими елементами, що використовуються в якості матриці для вивчення ксенобіотиків-фармацевтичних препаратів.

Існують і інші методи для отримання метаболітів. Наприклад, застосування часточок печінки, фракцій S9 печінки, очищених ферментів СУР, мікробна та грибкова біотрансформація тощо. Усі ці підходи мають свої переваги та недоліки, тому вибір методу ґрунтується на аналізі субстанцій та можливості застосування методу. Якщо місце метаболізму відоме, можна використовувати відповідні субклітинні фракції, такі як S9 печінки або препарати мікросом.

Іноді більш доцільно застосовувати мікробну біотрансформацію, яка використовується як економічно ефективна альтернатива для збільшення масштабу реакції для ідентифікації метаболіту, але вона дає метаболіти не ссавців, тому для точного визначення бажаних продуктів потрібне ретельне хроматографічне порівняння.

Доступні рекомбінантні ферменти включають СУР ссавців і мікробного походження. Ферменти, що походять від бактерій та актиноміцетів, мають помітно широкий діапазон каталітичних здібностей. Вони ідеально підходять для дрібномасштабного скринінгу, але в цьому випадку також необхідне хроматографічне порівняння, щоб підтвердити, що ці продукти є мішенями для ссавців.

Існує ряд переваг проведення скринінгу препаратів-кандидатів на активні метаболіти під час відкриття ліків. Основна причина полягає в тому, що цей процес може призвести до відкриття лікарського засобу-кандидата з чудовими атрибутами розробки ліків, такими як: покращена фармакодинаміка

(дезлоратадин – лоратадин) або фармакокінетика (дезлоратадин – лоратадин, триваліший  $t_{1/2}$ ); менша ймовірність взаємодії між ліками; менш варіабельна фармакокінетика та/або фармакодинаміка (дезлоратадин-лоратадин); покращений загальний профіль безпеки (морфін – морфін-6-О-глюкуронід, менше нудоти) і покращені фізико-хімічні властивості (наприклад, розчинність).

Синтезовані метаболіти можуть бути піддані подальшим біологічним, фармакологічним і токсикологічним дослідженням, при проведенні яких можуть виникнути сполуки з більш високою активністю та потужністю. Є багато випадків, коли метаболіти в подальшому були розроблені як ліки. Наприклад, дезлоратадин (Кларинекс) і фексофенадин (Алегра) спочатку були ідентифіковані як метаболіти, а пізніше розроблені як ліки.

Біотрансформація також допомагає оптимізувати структуру препарату. Наприклад, утворення аддуктів глутатіону в певній ділянці молекули свідчить про можливість токсичності в організмі людини. Ця важлива інформація допомагає виконати необхідні зміни в ідентифікованому місці та запобігає утворенню сполук, що виявляють токсичність.

Іншим випадком застосування досліджень метаболітів є досягнення збалансованості біодоступності і кліренса препарату. Для сполук, які мають погані кліренсні властивості, існує потреба введення певних функціональних груп в сполуку або внесення модифікацій у структуру молекули, щоб можна було покращити кліренсові властивості сполуки. Наприклад, утворення метаболітів II фази, таких як глюкуронідні кон'югати, є кращим способом посилення кліренсної властивості сполук.

Виявляють імовірну структуру метаболітів I фази та II фази за допомогою рідинної хроматографії та мас-спектрометрії. Чутливі мас-спектрометри прискорили виявлення ліків і метаболітів в дуже низьких кількостях на рівні атомів і ідентифікування їх структури. Хроматографія в поєднанні з мас-спектрометрією сприяє вирішенню проблеми отримання відомостей стосовно вивільнення, поглинання, розподілу та метаболізму лікарських засобів.

Для оцінки біотрансформації та зв'язувальної спорідненості активних метаболітів також використовують віртуальний скринінг *in silico*. Моделювання *in silico* – це процес розробки комп'ютерної моделі з відповідним алгоритмом для проведення контрольованого експерименту. Він передбачає поєднання експериментів *in vivo* та *in vitro* з віртуальними випробуваннями, виключаючи незначущі змінні з великої кількості змінних параметрів. Віртуальний скринінг зараз широко використовує обчислювальні методи, такі як моделювання фармакофорів на основі лігандів і докінг на основі структури. Моделювання на основі лігандів може бути побудовано на наявних знаннях про біологічну активність вихідної молекули та/або інших сполук із відомою активністю проти фармакологічної мішені, тоді як докінг на основі структури може використовувати тривимірну структуру зв'язування мішені (рецептор або фермент). Застосування методів *in silico* допомагає ідентифікувати ізоформи ферментів; які, ймовірно, метаболізують сполуку, а також залежність метаболізму від концентрації та ідентифікацію очікуваних метаболітів.

Дослідження метаболізму мають вагомe значення при розробці нових ліків, оскільки багато потенційно корисних препаратів відпадають на другий план через різноманітні недоліки, побічні ефекти та ін. Однак, є численні приклади досліджень метаболізму, які довели вплив деяких ліків через їх активні метаболіти або розробки хімічних модифікацій, які призводять до покращених ліків із більшою метаболічною стабільністю та ефективністю.

Тому сучасна тенденція направлена на дослідження метаболізму до відкриття ліків на початковій стадії оптимізації, щоб результати могли інформувати та керувати вибором найбільш підходящого кандидата, таким чином уникаючи подальшого реактивного підходу, який призводить до витрат і затримок на етапі розробки. Цьому сприяє поява широкого інструментарію для метаболічних досліджень *in vitro*, що охоплюють системи тваринних тканин (печінка S9, мікросоми, гепатоцити), мікробну біотрансформацію та розширення спектру рекомбінантних ферментів.



### ***Біодоступність та біоеквівалентність при розробці лікарських засобів***

Визначення біодоступності та оцінка біоеквівалентності є важливими елементами при розробці нових препаратів та державній реєстрації лікарських засобів. Крім того, необхідно враховувати, що після закінчення терміну дії патенту на інноваційний лікарський препарат, фармацевтичні компанії можуть подати скорочену заявку на генеричний лікарський препарат, а для затвердження таких засобів МОЗ України вимагає, щоб докази середньої біоеквівалентності при абсорбції ліків були надані за допомогою проведення досліджень біодоступності та біоеквівалентності.

Для терапевтичного ефекту недостатньо потрапляння АФІ в організм, він має бути доступний у необхідній дозі в певній ділянці тіла, де він повинен працювати. Крім того, АФІ повинен досягти цільової ділянки протягом певного часу і бути доступним протягом певного часу.

***Біодоступність*** – швидкість та ступінь, з якими діюча речовина або її активний компонент абсорбується (усмоктується) з лікарської форми і стає доступною в місці дії.

Біодоступність препарату значною мірою визначається властивостями лікарської форми. При внутрішньовенному введенні біодоступність визначається як 100%. Коли активна речовина циркулює кровотоком, частина АФІ метаболізується або виводиться, і її концентрація в організмі з часом буде знижуватися. У шлунку пероральна лікарська форма всмоктується в кровоток. Абсорбція зі шлунково-кишкового тракту може сильно варіювати. Більш низька біодоступність може бути результатом поганої абсорбції зі шлунку і кишечника або її відсутності. АФІ всмоктується та спочатку досягає ворітної вени печінки і транспортується в печінку («метаболізм першого проходження»). Деякі активні речовини метаболізуються в більшій мірі, ніж інші, під час першого метаболізму. Неметаболізована частина активної речовини, зазвичай менше 100%, потрапляє до системної циркуляції через печінкову вену. Кількість, яка дійсно досягає системного кровотоку, називається «абсолютною біодоступністю». Відносна біодоступність вимірює біодоступність препарату (А) певного лікарського

засобу у порівнянні з іншим препаратом (В) того самого АФІ, зазвичай встановленим стандартом.

Дослідження біодоступності *in vivo* проводяться для нового препарату для визначення важливих фармакокінетичних параметрів, включаючи швидкість всмоктування, ступінь всмоктування, швидкість виведення та метаболізму та період напіввиведення після одноразового та багаторазового введення доз. Ці параметри важливі при встановленні режимів дозування.

Ступінь і швидкість абсорбції лікарського засобу зазвичай вимірюються площею під кривою залежності концентрації в крові або плазмі від часу і максимальною концентрацією ( $C_{max}$ ) відповідно. Для лікарських препаратів, які не всмоктуються в кров, біодоступність можна оцінити за допомогою вимірювань, призначених для відображення швидкості і ступеня, в якому активний інгредієнт абсорбується і стає доступним в місці дії.

За допомогою даних про біодоступності забезпечується оцінка абсорбованої фракції діючої речовини, а також надається інформація пов'язана з фармакокінетикою препарату.

Складність якісної та кількісної оцінки біодоступності ліків пов'язана з великою кількістю чинників, які впливають на ці характеристики.

Розрізняють екзогенні (фармацевтичні або технологічні) та ендогенні (стать, вік, маса, генетичні фактори та ін.) чинники. До екзогенних чинників, що впливають на біодоступність належать: фізичні властивості речовин (розчинність, ліпофільність, поліморфізм, оптичні та інші характеристики), природа і кількість допоміжних речовин, що входять до складу ліків, вид лікарської форми, технологія виготовлення та деякі інші (доза, шлях, швидкість введення ліків, одночасне застосування інших ліків, тощо), які слід враховувати на етапах розробки, виробництва та застосування ліків. Врахування чинників, що впливають на біодоступність ліків, дозволяє оптимізувати режим їх виробництва та підвищити ефективність фармакотерапії.

Дослідження біоеквівалентності має важливе значення на у розробці генеричного препарату. Два лікарських засоби вважаються *біоеквівалентними*,

якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними і якщо їхні біодоступності після введення в одній і тій самій молярній дозі подібні до такого ступеня, що ефекти цих препаратів щодо ефективності та безпечності будуть по суті однаковими.

Фармацевтична (хімічна) еквівалентність вказує на те, що лікарські засоби містять однакову активну сполуку в однаковій кількості та відповідають чинним офіційним стандартам; однак неактивні інгредієнти лікарських засобів можуть відрізнятися.

Лікарські засоби є фармацевтично альтернативними, якщо вони містять ту саму діючу речовину у вигляді різних солей, ефірів, складних ефірів, ізомерів, сумішей ізомерів, комплексів або похідних діючої речовини або відрізняються лікарською формою чи силою дії.

Біоеквівалентність вказує на те, що лікарські засоби при введенні одному і тому ж пацієнтові в одному режимі дозування призводять до еквівалентних концентрацій препарату в плазмі та тканинах.

Терапевтична еквівалентність вказує на те, що лікарські засоби, що вводяться одному пацієнту в одному режимі дозування, мають однакові терапевтичні та побічні ефекти.

В Україні дослідження біоеквівалентності проводиться згідно з Настановою СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності», що затверджена наказом МОЗ № 2538 від 06.11.2020 р.

Типовий процес оцінки біоеквівалентності полягає у проведенні дослідження біоеквівалентності за участю здорових добровольців чоловічої статі за припущення, що біоеквівалентність досліджуваного лікарського засобу прогнозують ефективною та безпечною під час клінічних випробувань. Дослідження біоеквівалентності *in vivo* проводять на особах у віці 18 років і старше з урахуванням віку, статі та раси. Якщо продукт призначений для використання обома статями, слід передбачити включення у однакових пропорціях як чоловіків, так і жінок. Кількість суб'єктів, що оцінюються у дослідженні біоеквівалентності, повинна становити не менше 12 осіб.

Дослідження біоеквівалентності часто проводиться з використанням перехресного дизайну, який дозволяє порівнювати суб'єкти. Плазма крові отримується через регулярні проміжки часу та аналізується концентрація вихідного препарату або метаболіту для порівняння двох препаратів. Для оцінки даних використовуються ключові фармакокінетичні параметри.

Для оцінки величини та ступеня абсорбції діючої речовини в дослідженнях біоеквівалентності звичайно використовується крива залежності концентрації від часу. Обрані фармакокінетичні параметри та встановлені критерії прийнятності дають змогу зробити заключний висновок про біоеквівалентність порівнюваних лікарських засобів. Площа під кривою AUC (концентрація/час) відображає ступінь впливу.  $C_{max}$  (максимальна концентрація в плазмі або максимум впливу) та  $t_{max}$  (час досягнення максимальної концентрації в плазмі) є параметрами, на які впливає швидкість абсорбції. Для цих параметрів 90% довірчий інтервал для співвідношення досліджуваного та референтного лікарських засобів має бути в діапазоні прийнятності від 80% до 125%. В окремих випадках для діючих речовин з вузьким терапевтичним індексом діапазон прийнятності має бути звужений до 90% - 111,11%.

Дослідження біодоступності та біоеквівалентності проводяться відповідно до суворих протоколів і модифікуються відповідно до потреб. Фармакокінетичні параметри оцінюються статистичними методами для отримання точних результатів для забезпечення високоякісних взаємозамінних і доступних ліків.

Відмінності в біодоступності серед генериків мають клінічне значення; знання того, чи є лікарські препарати еквівалентними, є дуже важливим. Багато практикуючих лікарів інтерпретують, що генеричні лікарські препарати і інноваційний лікарський препарат можуть використовуватися як взаємозамінні, оскільки вони терапевтично еквівалентні, але це не завжди є правильним і потребують спеціальних досліджень.

## *Список літератури*

### *Основна*

1. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.3:2020. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2020/11/nastanova-bioekvivalentnosti-nakaz-06.11.2020-%E2%84%96-2538.pdf>

### *Основна*

2. Біофармація : підруч. / В. В. Гладишев, Л.Л. Давтян, І. А. Бірюк та ін.; За ред. В. В. Гладишева. - Львів : Видавець Марченко Т. В., 2023. – 176 с.

### *Додаткова*

3. Biotransformation: Impact and Application of Metabolism in Drug Discovery / J. Shanu-Wilson, L. Evans, S. Wrigley et al. // ACS Med Chem Lett. – 2020. - № 11(11). – P. 2087-2107. DOI: 10.1021/acsmchemlett.0c00202.

4. Chow S. C. Bioavailability and Bioequivalence in Drug Development / S. C. Chow // Wiley Interdiscip Rev Comput Stat. – 2014. - № 6(4). – P. 304-312. DOI: 10.1002/wics.1310.

5. In Vitro Drug Metabolism Using Liver Microsomes [Електронний ресурс] / К. М. Knights, D. М. Stresser, J. О. Miners, С. L. Crespi // Current Protocols in Pharmacology. – 2016. – Режим доступу : <https://doi.org/10.1002/cpph.9>

6. In Vitro Biotransformation in Drug Discovery [Електронний ресурс] / S. Ravindran, R. Rokade, J. K. Suthar et al.// Drug Discovery - Concepts to Market. – 2018. – Режим доступу : <https://www.intechopen.com/chapters/58558> DOI: 10.5772/intechopen.73173

7. Нема Nagadurga D. Bioavailability and Bioequivalence Studies [Електронний ресурс] / D. Нема Nagadurga // Pharmaceutical Formulation Design - Recent Practices. - 2020. – Режим доступу : <https://www.intechopen.com/chapters/66222> DOI: 10.5772/intechopen.85145

8. Kebamo S. The role of biotransformation in drug discovery and development [Електронний ресурс] / S. Kebamo, S. Tesema, B. Geleta // J Drug Metab Toxicol. –

2015. – Vol. 6. Is. 5. – Режим доступа : <http://dx.doi.org/10.4172/2157-7609.1000196>  
DOI:10.4172/2157-7609.1000196

9. Roy H. In-Silico Modeling in Drug Metabolism and Interaction: Current Strategies of Lead / H. Roy, S. Nandi. // *Curr Pharm Des.* – 2019. - № 25 (31). - P. 3292-3305. DOI: 10.2174/1381612825666190903155935.

10. Zhang Z. Drug metabolism in drug discovery and development / Z. Zhang, W. Tang // *Acta Pharmaceutica Sinica B.* – 2018. - № 8(5). – P. 721-732 DOI: 10.1016/j.apsb.2018.04.003.

## Тема 2. Взаємодія лікарських засобів. Види взаємодії.

**Форма та тривалість заняття:** самостійна робота (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** систематизувати знання про взаємодію лікарських засобів під час застосування, створити цілісне уявлення про механізми фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії та особливості фармацевтичного консультування з врахуванням взаємодії лікарських засобів.

### **Питання для контролю знань**

1. Взаємодія лікарських засобів. Види взаємодії.
2. Фармакокінетична та фармакодинамічна взаємодія лікарських речовин
3. Взаємодія лікарських засобів з їжею, дієтичними добавками, фітозасобами та препаратами альтернативної медицини.
4. Взаємодія лікарських засобів у фармацевтичному консультуванні.

## **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

### ***Взаємодія лікарських засобів. Види взаємодії***

Відповідно до стандартів належної аптечної практики, фармацевти несуть відповідальність (відповідно до національних стандартів) за багато аспектів застосування лікарських засобів, включаючи забезпечення належного призначення і запобігання взаємодії ліків і ліків з харчовими продуктами.

***Взаємодія лікарських засобів*** – це зміни у силі, тривалості або характері дії АФІ при застосуванні його одночасно (у комбінації) з іншою лікарською речовиною. Також взаємодія визначається як якісна та кількісна зміна ефекту одного лікарського засобу під впливом іншого.

Взаємодія може розділятися за *показником раціональності та безпечності* (раціональна, нераціональна, небезпечна), *характером* (фармацевтична, фармакокінетична, фармакодинамічна, фізіологічна) або *етапом, на якому*

відбувається взаємодія (виробництво, зберігання та/або транспортування, використання).

Сучасний український фармацевт у своїй практиці часто зустрічається не тільки з фармацевтичною взаємодією, але й з фармакологічною, як раціональною так і нераціональною. Фармакологічна взаємодія розділяється на фармакокінетичну, фармакодинамічну та фізіологічну.

*Фармакокінетична взаємодія* – це взаємодія лікарських засобів під час застосування, яка відбувається на етапі всмоктування, розподілу, метаболізму, виведення лікарського засобу.

*Фармакодинамічна взаємодія* – це взаємодія лікарських засобів, яка відбувається опосередковано через вплив на механізм його дії.

*Фізіологічна взаємодія* - такий вид взаємодії, коли два лікарських препарати незалежно впливають на різні органи чи тканини, що є частинами однієї системи

Від клінічної значущості взаємодії (рис. 2.1) залежить тактика застосування ЛЗ. Велика кількість потенційних взаємодій лікарських речовин не є клінічно значущою та не впливає на терапевтичний ефект, але ряд взаємодій може спричинити тяжкі наслідки для здоров'я.



Рис. 2.1. Клінічна значущість взаємодії ЛЗ [джерело: власна розробка]



**Нераціональна взаємодія** – взаємодія лікарських засобів (АФІ), яка призводить до зниження ефективності/ безпеки фармакотерапії.

**Раціональна взаємодія** – взаємодія лікарських засобів (АФІ), яка призводить до підвищення ефективності та/або безпеки фармакотерапії. Цей вид взаємодії лежить у основі комбінованої терапії.

**(Потенційно) небезпечна взаємодія** – взаємодія лікарських засобів, яка призводить до зниження безпеки фармакотерапії.

### **Фармакокінетична та фармакодинамічна взаємодія лікарських речовин**

**Фармакокінетична взаємодія** (рис. 2.2) – це взаємодія лікарських засобів під час застосування, яка відбувається на етапі всмоктування, розподілу, метаболізму, виведення лікарського засобу та проявляється у впливі однієї лікарської речовини на зміну концентрації в крові іншої речовини або її активних метаболітів.

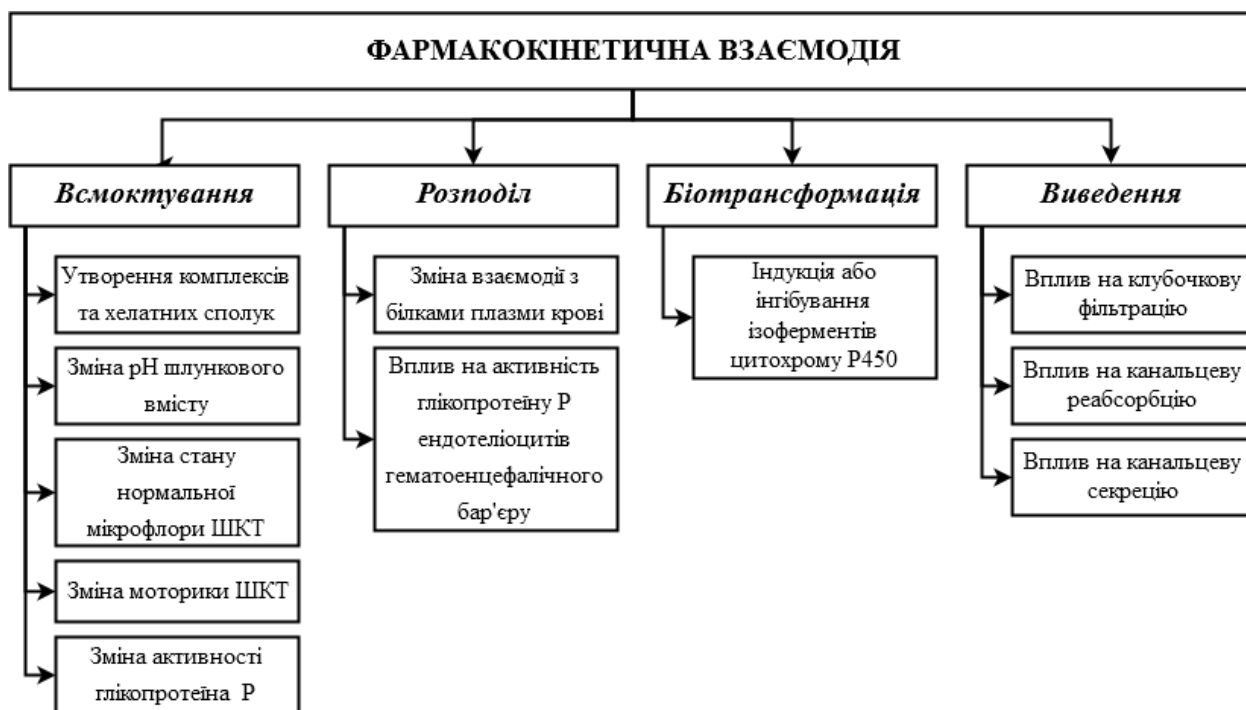


Рис. 2.2. Фармакокінетична взаємодія [джерело: власна розробка]

Фармакокінетичні взаємодії ліків, що характеризуються зміною концентрації незв'язаних ЛЗ, які здійснюють фармакологічні ефекти, зумовлені наступними механізмами:

- 1) зміною ферментів, які метаболізують ліки;
- 2) зміною транспортерів, які залучені до абсорбції, розподілу, виведення ЛЗ;
- 3) впливом на здатність зв'язування з білками плазми;
- 4) зміною функції органів (напр. моторики ШКТ тощо).

Ліки можуть потрапляти до крові різними шляхами. Пероральне введення включає всмоктування через слизову оболонку ШКТ. При всмоктуванні з ШКТ велику роль відіграють рН та моторика ШКТ, ферментативна та транспортна активність кишківника.

Препарати, які діють як зв'язуючі агенти (холістерамін), можуть погіршувати біологічну доступність інших препаратів, що призводить до зниження терапевтичного ефекту. Деякі фторхінолонові антибіотики утворюють хелатні комплекси з катіонами алюмінію, магнію та заліза.

Ряд препаратів, таких як кетоконазол, цефподоксим, цефуроксим та інші, мають рН-залежну абсорбцію та чутливі до засобів, що змінюють рН травних соків. Інгібітори протонної помпи, антациди та антигістамінні препарати можуть змінювати рН шлунку. Величина рН у свою чергу впливає на ступінь іонізації препаратів, що приймаються одночасно, та, відповідно, на ступінь їх всмоктування. Високий ризик взаємодії при застосуванні одночасно з кислотознижуючими засобами мають препарати з уповільненим вивільненням, вкриті кишковорозчинною оболонкою, тому що у ряді випадків після застосування таких препаратів рН шлункового вмісту може складати близько 6,0.

Велике значення має час проходження через ШКТ. Лікарські засоби, що підвищують моторику шлунку, зменшують час знаходження ліків у травневому тракті. Для препаратів, всмоктування яких відбувається у шлунку (наприклад, саліцилатів), це означає менший час контакту зі слизовою оболонкою шлунку та меншу концентрацію у плазмі. Навпаки, препарати, які швидше потрапляють у проксимальний відділ тонкої кишки, можуть викликати підвищення

концентрації в плазмі. Також зміна моторики ШКТ може суттєво вплинути на препарати з модифікованим вивільненням.

Також ліки можуть вводиться трансдермально, інтраназально, підшкірно тощо. Взаємодії, що впливають на всмоктування з місць введення, можуть змінити кількість лікарського засобу, що надходить у системний кровоток (біодоступність) та призвести до токсичних або субтерапевтичних концентрацій препарату.

В організмі людини є специфічні білки-транспортери лікарських засобів (Р-глікопротеїн, поліпептиди, що транспортують органічні іони тощо). Наприклад, Р-глікопротеїн (Р-рр) експресується на апікальній стороні різних тканин (кишечник, печінка та нирки), а також фізіологічних бар'єрів (гематоенцефалічний і гематоплацентарний бар'єр), і сприяє захисту важливих відділів організму проти впливу ксенобіотиків. Р-рр діє не тільки на пригнічення кишкового всмоктування пероральних препаратів, але й на посилення жовчної та ниркової екскреції дигоксину та на зниження впливу на мозок таких препаратів, як івермектин і циклоспорин А. Окремі лікарські засоби діють як інгібітори або індуктори специфічних транспортерів і, при одночасному введенні з іншими препаратами, можуть збільшувати або зменшувати їх надходження у кровотоку.

Після надходження до кровообігу ліки *розподіляються* тканинами організму. У кров'яному руслі препарат може знаходитися як у вільному (*вільна фракція*), так і у зв'язаному з білками-носіями стані. Саме вільна фракція препарату чинить вплив на мішень препарату. На ступінь зв'язування препарату з білками впливає присутність інших препаратів та речовин. Взаємодія ліків може виникнути, коли два препарати одночасно зв'язуються з білковими сайтами. Витіснення одного з препаратів означає збільшення його вільної фракції та підвищення активності і, відповідно, можливий токсичний вплив. Класичною ілюстрацією такого випадку є взаємодія варфарину з аспірином, за якою висока спорідненість аспірину до альбуміну плазми призводить до витіснення варфарину і підвищення ризику кровотечі (взаємодія є небезпечною

– може загрожувати життю пацієнта). Відповідно зниження концентрації альбумінів у плазмі (хронічне запалення, гіпоальбумінемія, недоїдання, хронічні захворювання печінки) підвищує ризик таких взаємодій.

Також взаємодії можуть виникати під час проходження метаболічних реакції I та II фази. *Інгібування або індукція ферментів* є важливим аспектом і фактором ризику лікарських взаємодій. Пригнічення ферментів, що беруть участь у метаболізмі ліків, спричиняє підвищення активності препарату і може викликати побічні реакції та токсичний ефект. Саме пригнічення ферментів є найбільш поширеним механізмом виникнення клінічно значимих лікарських взаємодій. Переважна більшість таких взаємодій відбуваються через пригнічення ферментів цитохромів. Наприклад, при постійному вживанні барбітурати, фентоїн та алкоголь та ін. (табл. 2.1) здатні індукувати CYP450. Це призводить до підсилення метаболізму ряду речовин. Навпаки, ряд препаратів, таких як метронідазол або аміодарон, можуть інгібувати ферменти та підвищувати концентрацію у плазмі ліків, які вживаються одночасно.

Табл. 2.1

### **Приклади препаратів, які індукують або інгібують ферменти системи цитохрому**

#### **Інгібітори**

Алкоголь (гостре вживання)  
Вальпроат натрію  
Еритроміцин  
Ізоніазид  
Кетоконазол  
Левоміцетин  
Метронідазол  
Омепразол  
Сульфаніламід  
Флуконазол  
Циметидин  
Ципрофлоксацин

#### **Індуктори**

Алкоголь (хронічне вживання)  
Гризеофульвін  
Карбамазепін  
Рифампіцин  
Сульфонілсечовина  
Фенобарбітал  
Фентоїн

Останні дослідження показали, що вплив окремих препаратів на кишкову мікробіоту також слід розглядати у розрізі взаємодії лікарських засобів. Зміна мікробіоти кишківника може мати негативний або позитивний вплив на метаболізм одночасно введених препаратів. Можливо, що застосування антибіотиків разом з іншими препаратами може суттєво змінити склад кишкової мікробіоти та фармакокінетику препаратів. Наприклад, сульфінпіразон є коагулянтом, який може метаболізуватися та перетворюватися на сульфінпіразон сульфід під впливом кишкової мікробіоти. Значна зміна фармакокінетики сульфінпіразону та сульфінпіразону сульфиду спостерігалася у пацієнтів, які отримували антибіотик метронідазол.

*Виділення* ліків з організму не обмежується одним шляхом. Наприклад, інгаляційні анестетики виділяються через дихальну систему, а оральні контрацептиви – виводяться з жовчу та через ШКТ. Але найважливішим механізмом виділення лікарських засобів є нирковий, через виведення водорозчинних речовин. Взаємодії між ліками мінімально впливають на ниркову екскрецію, але мають місце. Будь-яка речовина, що впливає на фільтрацію або секрецію, через зв'язування або конкуренцію за активні центри транспортних білків, може пригнічувати виведення. Наприклад, одночасне застосування метотрексату та саліцилатів призводить до підвищення токсичності метотрексату через зниження канальцевої секреції метотрексату. Однак ряд подібних взаємодій може бути використаний з терапевтичною метою для збільшення часу перебування препарату у кров'яному руслі (наприклад, взаємодія пробенецид/пеніциліни).

Апікальна мембрана проксимальних канальців має транспортери P-гр, здатні виводити в просвіт широкий спектр ліків. Багато досліджень показали, що інгібування ниркового P-гр призводить до підвищення концентрації препарату в плазмі. Макроліди, азольні протигрибкові агенти та хінолони демонструють спорідненість до ниркового ефлюксного білка P-гр і сприяють значній взаємодії лікарських засобів.

Канальцева (тубулярна) реабсорбція може здійснюватися пасивними і активними шляхами. При зміні рН сечі у кислий бік (саліцилати, аскорбінова кислота) посилюється екскреція слабких основ, а при підлужуванні (тіазидні діуретики, антациди, бікарбонат натрію) – слабких кислот.

Фактором ризику виникнення лікарських взаємодій на етапі виведення є захворювання та зниження функцій нирок.

**Фармакодинамічна взаємодія** – це така взаємодія лікарських засобів, що відбувається в місцях безпосередньої дії лікарських речовин та при якій опосередковано, через вплив на механізм дії, відбувається зміна фармакологічного ефекту однієї лікарської речовини під впливом іншої.

Фармакодинамічні взаємодії виникають, коли одночасно призначені ліки діють на одні й ті самі мішені або фізіологічні системи. В основі фармакодинамічної взаємодії лежать біохімічні та фізико-хімічні реакції між речовиною та функціональною системою клітин, які відбуваються в організмі на мембранному та субклітинному рівні.

Фармакодинамічні взаємодії зазвичай класифікуються як синергітичні, або антагоністичні. Ряд джерел окремо виділяє випадок, коли ефект комбінації дорівнює сумі ефектів кожного з засобів.

*Синергізм* – це такий вид взаємодії лікарських засобів, при якому посилюється дія одного або обох лікарських засобів при одночасному/сумісному застосуванні. Зазвичай випадки синергізму класифікують на основі величини сумісного ефекту комбінації лікарських засобів. Як синергітичні визначаються взаємодії, коли ефект комбінації більший за суму ефектів кожного з засобів.

Виділяють такі види синергізму, як:

**Сенситизація** – посилення дії одного лікарського засобу при сумісному застосуванні з іншим лікарським засобом.

**Адитивна дія** – взаємодія ЛЗ, при якій фармакологічний ефект комбінації лікарських засобів більший за ефект кожного ЛЗ, але менший за математичну суму ефектів лікарських засобів, що входять до комбінації.

**Сумація ефектів** – вид взаємодії, при якому фармакологічний ефект комбінації лікарських засобів дорівнює математичній сумі ефектів лікарських засобів, що входять до комбінації.

**Потенціювання** – такий вид взаємодії лікарських засобів, при якому фармакологічний ефект комбінації лікарських засобів більший за математичну суму ефектів лікарських засобів, що входять до означеної комбінації.

**Антагонізм** – це такий вид взаємодії лікарських засобів, коли дія одного або обох лікарських засобів при сумісному/одночасному застосуванні послаблюється. Антагоністичні взаємодії можуть бути класифіковані за повнотою, механізмом, напрямком дії. Антагоністичними вважаються взаємодії, коли ефект комбінації менший за суму ефектів кожного з засобів.

Фармакодинамічні взаємодії можуть посилити токсичний потенціал комбінації лікарських засобів. У цьому сенсі одними з найважливіших фармакодинамічних взаємодій у терапевтичній практиці є:

- взаємодія НПЗЗ з антикоагулянтами (ризик шлунково-кишкової кровотечі);
- препарати, які пригнічують канал hERG (аміодарон, циталопрам, домперидон тощо) та подовжують інтервал QT серцевого циклу (потенційно смертельна шлуночкова аритмія);
- препарати, що пригнічують ЦНС (бензодіазипіни тощо), які взаємодіють, підвищуючи ризик падінь з важкими наслідками, особливо у літніх людей;
- $\alpha$ -адренергічні антагоністи та блокатори кальцієвих каналів (ризик ортостатичної гіпотензії та падінь);
- діуретики, що спричиняють гіпокаліємію, та дігосин (посилення ефекту дігосину);
- препарати, що затримують калій (ІПФ, спіронолактон, калій-вмісні ДД, триметоприм) та призначаються одночасно (ризик гіперкаліємії);
- антитромбоцитарні препарати (аспірин, клопідогрель) та антикоагулянти (низькомолекулярні гепарини, варфарин тощо) – підвищують ризик кровотеч.

Пандемія COVID-19 спричинила інтенсивний пошук ефективних засобів лікування. Ряд поєднань препаратів у ході лікування пацієнтів з коронавірусною хворобою виявився небезпечним. Так, протималарійний препарат гідроксихлорохін часто призначався з антибіотиком групи макролідів, наприклад, азитроміцином. Обидва препарати подовжують інтервал QT, а їх комбінація збільшила частоту зупинки серця у пацієнтів з COVID-19.

Фармакодинамічні взаємодії можна також класифікувати наступним чином:

- взаємодії з тим самим рецепторним сайтом (місце зв'язування клітинного рецептора та ліганда);
- взаємодії, які виникають на різних рецепторних ділянках;
- загальні неспецифічні взаємодії, опосередковані через невизначені місця дії.

*Взаємодія з тим самим рецепторним сайтом* характерна для препаратів, які мають спорідненість до тих самих рецепторів як агоністи та антагоністи. У клініці є кілька прикладів таких взаємодій ЛЗ, які приносять користь пацієнту. Наприклад, така взаємодія може усувати побічні ефекти, спричинені опіоїдами, за допомогою налоксону.

Дослідження фармакодинамічних взаємодій при розробці лікарських засобів стикається з рядом проблем. Однією з головних є відсутність знання детального механізму дії та взаємозв'язків експозиція-реакція для кожного препарату окремо, а також складність оцінки, вартість досліджень та у великій кількості випадків – відсутності методики таких досліджень та оцінки ризику.

### ***Взаємодія лікарських засобів з їжею, дієтичними добавками, фітозасобами та препаратами альтернативної медицини***

Лікарські засоби можуть вступати у фармакокінетичну та фармакодинамічну взаємодію не тільки з іншими лікарськими засобами, а також з їжею, напоями, дієтичними добавками.



Взаємодія їжі та ліків у шлунково-кишковому тракті пов'язана зі змінами фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів і має значні клінічні наслідки. Зазвичай пацієнти практикують прийом ліків під час прийому їжі або напоїв. Однак, це прийнятно лише тоді, коли в інструкції продукту міститься інформація про те, що ліки можна використовувати разом з їжею чи напоями відповідно до інструкції. Взаємодія лікарських засобів з їжею може суттєво вплинути на їх клінічні ефекти, зазвичай внаслідок зміни біологічної доступності. Повідомлялось про випадки клінічно значимої взаємодії ліків (протипухлинних засобів, цукрознижуючих, антигіпертензивних засобів, у тому числі діуретиків, анальгетиків) з харчовими продуктами.

Дослідження впливу харчових продуктів та напоїв на фармакокінетичний профіль ЛЗ є невід'ємною частиною процесу реєстрації. При проведенні клінічних досліджень оцінюється біологічна доступність ЛЗ в експерименті на здорових добровольцях. Визначається концентрація досліджуваного ЛЗ у плазмі через певний проміжок після вживання натщесерце та після вживання підчас їжі.

Керівництво FDA, Європейського медичного агентства та Євразійської економічної комісії про проведення досліджень біологічної доступності та біоеквівалентності ЛЗ на тлі вживання їжі, стандартизувало якісний та кількісний склад їжі в умовах експерименту. Рекомендовано в умовах експерименту застосовувати їжу висококалорійну (800-1000 ккал) та жирну (500-600 ккал повинні приходиться на частку жирів).

Біологічна доступність ЛЗ при його вживанні одночасно з їжею сильно залежить від його кількісного та хімічного складу. Часто всмоктування ліків збільшується, коли пацієнт приймає їх одночасно або невдовзі після їжі (т.з. позитивний ефект їжі), але у ряді випадків може бути і зниження всмоктування (т.з. негативний ефект їжі).

Негативний вплив їжі на всмоктування зазвичай зумовлений фізико-хімічною взаємодією між ліками та компонентами їжі: білками, ліпідами, вуглеводами тощо, але також травними соками, ферментами, частково перетравленими компонентами їжі. Цей аспект має велике значення при

пероральному застосуванні. Наприклад, гідрофільні компоненти їжі можуть призвести до зневоднення молекул ліків та їх преципітації у ШКТ, а підвищення рН шлунку після їжі – знизити розчинність ліків у шлунку.

Всмоктування ліків, яке залежить від активних переносників, також може конкурентно інгібуватись перетравленими компонентами їжі. Наприклад, Р-глікопротеїн є переносником для ліпідів, стероїдів, пептидів та ряду інших сполук. Їжа, що містить велику кількість фуранокумаринів та флавоноїдів (деякі фрукти та овочі), конкурують за Р-глікопротеїн з деякими антиаритмічними та антигіпертензивними препаратами, дигоксином, морфіном тощо. Також відмічається, що молекули деяких речовин (флавоноїди, альфа-токоферол, холестерин) вбудовуються у клітинні мембрани, що впливає на їх плинність та пришвидшує швидкість дифузії ліків. Окремі компоненти харчових продуктів можуть конкурувати з ліками за ферменти системи цитохрому.

При вживанні харчових продуктів, багатих на білки, відбувається збільшення їх кількості у крові. Багато лікарських засобів можуть зв'язуватися з білками їжі, що призводить до утворення комплексів АФІ з альбумінами і глобулінами та уповільнення біодоступності препарату, зменшення їх фармакологічної дії. Наприклад, вживання їжі, яка багата білком (яйця, молоко, сир, горох, квасоля), знижує терапевтичну дію серцевих глікозидів, кофеїну, теофіліну, тетрацикліну, пеніциліну, антикоагулянтів, нестероїдних протизапальних засобів, сульфаніламідів, тощо.

Одне з перших повідомлень про клінічно значущу взаємодію лікарських засобів з напоями, спостерігалось з грейпфрутовим соком. Одночасне споживання грейпфрутового соку з низкою ліків призвело до підвищення рівня в плазмі з подальшими побічними ефектами. Грейпфрутовий сік діє шляхом пригнічення кишкового CYP3A4, що призводить до пригнічення метаболізму терапевтичних речовин, що одночасно вводяться, і, як наслідок, до токсичності.

За останні кілька десятиліть суттєво збільшилось використання продуктів для здоров'я, що не є лікарськими засобами, зокрема дієтичних добавок, а також препаратів альтернативної медицини (китайської, аюрведичної тощо). Велика

кількість таких засобів виготовляється на основі екстрактів з лікарських рослин. Доповнення терапії такими продуктами спричинило велику кількість повідомлень про наслідки для здоров'я взаємодії лікарських рослин, виявлених як у клінічних дослідженнях, так і у практиці.

Навіть препарати, отримані з одного виду рослинної сировини, містять більш ніж одну активну речовину. Одночасне застосування фітозасобів може посилити або послабити дію лікарського засобу, вплинути на фармакокінетичні та фармакодинамічні параметри. Більшість відомих взаємодій лікарських засобів та рослинних препаратів є фармакокінетичними та виникають внаслідок впливу на метаболічні ферменти та/або транспортери. Так, дослідження показують, що зелений чай та звіробій небезпечно приймати одночасно з ліками, які є субстратами CYP3A4 або OATP1A2.

Фармакодинамічні взаємодії характерні для рослинних препаратів та можуть мати як синергітичну, так і антагоністичну природу і зазвичай виникають через спорідненість до тих самих рецепторів (рецепторних сайтів). Було з'ясовано фармакодинамічну взаємодію між журавлиною та варфарином. Відомо, що гіперфорин пригнічує зворотне захоплення нейромедіаторів (дофаміну, серотоніну, норадреналіну) і вважається біоактивною речовиною, відповідальною за антидепресивну активність.

Звіробій є поширеним компонентом у складі як фітотерапевтичних лікарських засобів, так і препаратів альтернативної медицини і дієтичних добавок. Понад 70% усіх ліків, що відпускаються за рецептом, здатні до взаємодії зі звіробієм, внаслідок чого зменшується їхня біодоступність при пероральному прийомі, підвищується системний кліренс, що призводить до зниження ефективності препарату. Заборонено застосування препаратів звіробієм одночасно з фенпрокумоном, варфарином, антагоністами кальцієвих каналів, хемотерапевтичними ліками (протираковими), клозапіном, дигоксином, доксацелом, фенастерідом, ліками проти ВІЛ, імуносупресантами, метадоном.

Можливі клінічно значимі взаємодії з ехінацеєю пурпуровою, гінкго, солодкою та рядом інших рослин.

Усі ці явища можуть значно вплинути на біологічну доступність, бути причиною неефективності терапії або небажаних явищ та токсичності ліків

### *Фармацевтичне консультування пацієнтів та попередження щодо взаємодії лікарських засобів*

Фахівець-фармацевт, приймаючи рецепт або вимогу-замовлення на виготовлення або відпуск лікарських засобів, зобов'язаний проаналізувати призначення, у тому числі – встановити можливі взаємодії та визначити їх раціональність.

Згідно з діючими наказами МОЗ України виготовляти ЛП, які містять несумісні речовини, забороняється. Фармацевт зобов'язаний погасити рецепт штампом «Рецепт недійсний», зареєструвати його в «Журналі обліку неправильно виписаних рецептів» та повідомити лікаря, який виписав рецепт, а також завідувача відділення або головного лікаря.

У деяких випадках, використовуючи раціональні технологічні прийоми при виготовленні лікарських засобів, можна запобігти фармацевтичні несумісності. Несумісності можуть бути усунуті як зі зміною, так і без зміни складу пропису.

Як технологічні прийоми, що дозволяють подолати несумісність, використовують фракційне змішування, попереднє підсушування кристалогідратів. Для попередження коагуляції колоїдних розчинів та ВМС електроліти додають у вигляді розбавлених розчинів, а спиртовмісні рідини вводять в останню чергу (рис. 2.3).

У ряді випадків вирішенням може бути виділення компоненту, що взаємодіє, та його окремий відпуск.



Рис. 2.3. Способи усунення несумісностей [джерело: власна розробка]

Ризик виникнення небезпечних взаємодій залежить від багатьох факторів, у тому числі від віку пацієнта, супутніх захворювань, наявності поліпрагмазії, терапевтична широта лікарських засобів, що застосовуються.

Найбільш значимим фактором ризику розвитку небажаних лікарських реакцій є кількість застосовуваних ліків: чим більше їх приймає пацієнт, тим більша вірогідність розвитку.

Для позначення ситуації призначення (приймання) великої кількості лікарських засобів або лікувальних процедур, використовують терміни «поліпрагмазія» та «поліфармація».

**Поліпрагмазія (поліфармація)** – одночасне та необґрунтоване призначення великої кількості лікарських засобів.

Іноді поняття «**поліфармація**» відділяють від терміну «поліпрагмазія», визначаючи як одночасне застосування лікарських засобів для терапії захворювання.

Дуже широко зустрічається призначення декількох препаратів у випадках, коли необхідним є лікування больового синдрому, особливо болю у спині або голові. При цьому можливі такі нераціональні комбінації, як:

- комбінація двох не стероїдних протизапальних препаратів – підвищує ризик ускладнень з боку ШКТ;
- заміна неефективного НПЗП на інший. При цьому з невстановлених причин також підвищується ризик ускладнень з боку ШКТ.
- комбінації НПЗП з глюкокортикостероїдами. Також значно підвищується ризик ускладнень з боку ШКТ.
- застосування препаратів, часто – декількох, з недоведеною ефективністю.

Однією з важливих проблем фармакотерапії, яка тісно пов'язана з проблемою взаємодії лікарських засобів, є залежність між віком та лікарськими взаємодіями. Найчастіше лікарські засоби взаємодіють у таких групах пацієнтів, як немовлята та пацієнти літнього та старечого віку. Високу частоту взаємодій у цих групах можна пояснити більшою необхідністю проведення комбінованої терапії або терапії декількох захворювань, а також віковими особливостями фармакокінетичних та фармакодинамічних процесів.

Знизити ризик небажаних взаємодій дозволяє активна участь клінічного фармаколога та фармацевта у т. н. лікарському аудиті листка призначень для виявлення потенційно відповідних корегувань. За кордоном розробляються спеціальні комп'ютерні системи автоматичної перевірки призначень на предмет потенційно клінічно значимих взаємодій (DDI). DDInter містить близько 0,24 млн асоціацій DDI, що об'єднує 1833 препарати. У таких системах надають повні дані на лікарський засіб та об'єкти взаємодії, які ефективно перехресно пов'язують. Також у них існує функція перевірки рецептів, щоб допомогти клініцистам вирішити, чи можна безпечно використовувати комбінації ліків.

Надання пацієнту належної інформації щодо можливих взаємодій та їх попередження у ході фармацевтичної допомоги (фармацевтичного консультування) також дозволяє суттєво знизити ризики.

## *Список літератури*

### *Нормативно-законодавчі документи*

1. 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: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

2. Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 17.10.2012 № 812. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>

3. Про затвердження протоколів фармацевта [Електронний ресурс] : Наказ № 7 від 05.01.2022 р. - Режим доступу : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0007282-22#Text>

4. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП) [Електронний ресурс] : Міжнародний документ від 01.01.2011. – Режим доступу: [http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897\\_009](http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/897_009)

### *Основна*

5. 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. 5-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

6. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Видання друге доопрацьоване та доповнене. – Львів : Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

### *Додаткова*

7. Alshammari TM. Drug safety: The concept, inception and its importance in patients' health. Saudi Pharm J. 2016 Jul; 24(4): 405-12. doi: 10.1016/j.jsps.2014.04.008.

8. Atkinson's Principles of Clinical Pharmacology [Электронный ресурс] / Ed. By S. M. Huang, J. J. L. Lertora, A. J. Atkinson, Jr. et al. – 4<sup>th</sup> Ed. - Elsevier Ltd., Academic Press, 2021. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-05545-0>
9. Awortwe C. Interaction of herbal products with prescribed medications: A systematic review and meta-analysis / C. Awortwe, H. Bruckmueller, I. Cascorbi // Pharmacological Research. - 2019. - Vol. 141. - P. 397-408. DOI 10.1016/j.phrc.2019.01.028
10. Classification of drugs for evaluating drug interaction in drug development and clinical management [Электронный ресурс] / К. Maeda, A. Hisaka, K. Ito et al. // Drug Metabolism and Pharmacokinetics. - 2021. - Vol. 41. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2021.100414>
11. Corrie K. Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics / K. Corrie, J. H. Hardman // Anaesthesia & Intensive Care Medicine. - 2020. - Vol. 21, Is. 5. - P. 2019-222. DOI: 10.1016/j.mpaic.2020.02.004
12. DDInter: an online drug-drug interaction database towards improving clinical decision-making and patient safety [Электронный ресурс] / Xiong G., Yang Z., Yi J., et al. // Nucleic Acids Res. – 2022. - № 50. - Режим доступа: doi: 10.1093/nar/gkab880.
13. Drug interaction and its implication in clinical practice and personalized medicine [Электронный ресурс] / A. R. Abubakar, B. AZ Chedi, K. G. Mohammed, M. Haque // Nacional Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology. – 2015. – Vol. 5, Is. 5. – Режим доступа: <https://www.bibliomed.org/mnsfulltext/28/28-1432182685.pdf?1631522686>
14. Hansten P. Drug-Drug Interaction Mechanisms [Электронный ресурс] / P. Hansten, J. Horn. – Режим доступа: <http://www.hanstenandhorn.com/article-d-i.html>
15. Kennedy C. Drug interactions / C. Kennedy, L. Brewer. D. Williams // Medicine. - 2020. - Vol. 48, Is. 7. - P. 450-455 DOI: 10.1016/j.mpmed.2020.04.001
16. Natural Products and Drug Discovery. An Integrated Approach [Электронный ресурс]/ Ed. by S. C. Mandal, V. Mandal, T. Konishi. - Elsevier Ltd., 2018. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2016-0-02061-2>



17. Niu J. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions / J. Niu, R. M. Strauberg, D. E. Mager // *Clinical Pharmacology & Therapeutic*. – 2019. – Vol. 105, Is. 6. – P. 1395-1406. DOI 10.1002/cpt.1434.

18. Peng Y. Evaluation of Pharmacokinetic Drug–Drug Interactions: A Review of the Mechanisms, In Vitro and In Silico Approaches [Електронний ресурс] / Y. Peng, Z. Cheng, F. Xie // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11 (2), Is. 75. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390%2Fmetabo11020075>

19. Pharmacokinetics and Toxicokinetic Considerationsю Volume 2 in Advances in Pharmaceutical Product Development and Research [Електронний ресурс] / Ed. by R. K. Tekade. - Elsevier Inc., Academic Press, 2022. - Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2021-0-01019-1>

20. Potential cytochrome P450-mediated pharmacokinetic interactions between herbs, food, and dietary supplements and cancer treatments [Електронний ресурс] / P. Gougis, M. Hilmi, A. Geraud et al. // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. - 2021. - Vol. 166. - Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103342>

21. Rai G. S. Mechanisms of drug interactions II: pharmacokinetics and pharmacodynamics [Електронний ресурс] / G. S. Rai, C. J. Rozario // *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. - 2023. - Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2023.01.001>

22. Раціональна взаємодія лікарських засобів з врахуванням принципів фармакокінетики [Електронний ресурс] / І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, М. П. Красько та ін. // *Журнал науковий огляд*. – 2020. – № 1 (64). – Режим доступу: <http://oaji.net/articles/2020/797-1585657740.pdf>

### Тема 3. Нові технології у фармації та медицині (біотехнології, нанотехнології, лікарські засоби нового покоління)

**Форма та тривалість заняття:** самостійне (6 годин)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** ознайомити провізорів-інтернів із сучасними напрямками розвитку фармацевтичної біотехнології при виробництві високотехнологічних ліків із застосуванням сучасних методів культивування клітин, ферментної та генної технологій. Систематизація знань з нових нанотехнологій, що застосовуються при виробництві лікарських засобів нового покоління.

#### **Питання для контролю знань**

1. Біотехнології в сучасному фармацевтичному виробництві.
2. Нанотехнології у фармації та медицині.
3. Лікарські засоби нового покоління.

### **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

#### ***Біотехнології в сучасному фармацевтичному виробництві***

**Біотехнологія** – наука про використання живих організмів і біологічних процесів у техніці та промисловому виробництві. Фармацевтична біотехнологія бере початок свого розвитку у минулому столітті. Одним з перших її досягнень був біосинтез пеніциліну та стрептоміцину. Сьогодні фармацевтична біотехнологія все ще застосовує ферментацію та біообробку, але набула значних змін. За пропозицією Європейської асоціації фармацевтичних біотехнологій (ЕАРВ), **фармацевтична біотехнологія** визначається як наука, що охоплює всі технології, необхідні для розвитку виробництва, виготовлення та реєстрація біотехнологічних препаратів.

Біотехнологія виникла на стику біологічних, хімічних і технічних наук. Існує кілька напрямків біотехнологічних виробництв, основні з яких представлені на рисунку 3.1.

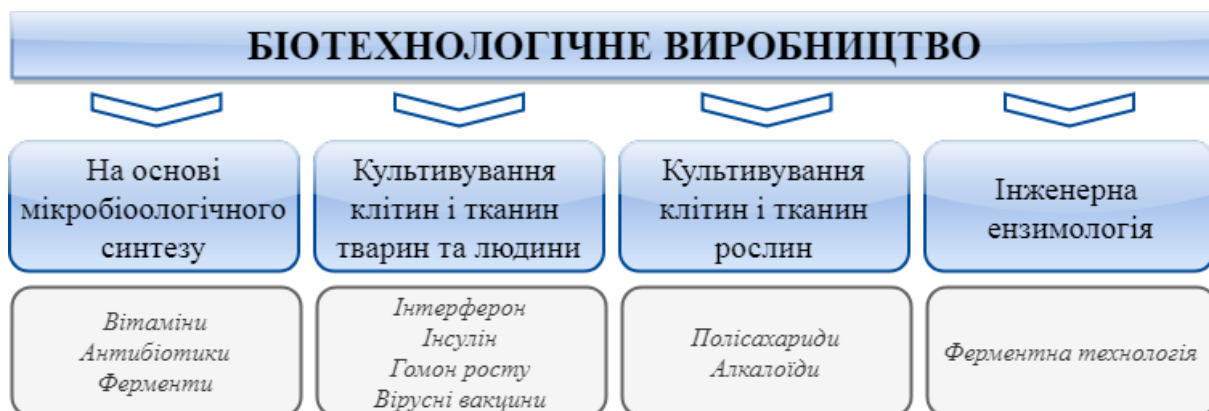


Рис. 3.1. Основні напрямки біотехнологічних виробництв

*Мікробіологічний синтез* (рис. 3.2) - синтез структурних елементів або продуктів метаболізму ряду мікроорганізмів (бактерій, дріжджів, міцелярних грибів, актиноміцетів), що здійснюється з їх використанням. Застосовується для одержання білкових речовин, амінокислот, ферментів, коферментів, вітамінів, антибіотиків, пробіотиків, полісахаридів, ліпідів, нуклеотидів, токсинів, стероїдних гормонів та ряду ін. речовин.

Для отримання посівного матеріалу використовують вихідну культуру продуцента, що має паспорт з усіма відомостями стосовно продуцента та характеристикою середовища.

Для накопичення, виділення, зберігання мікроорганізмів та отримання БАР використовують живильні середовища різних типів: тверді (на агар-агарі, желатині, кремнієвих пластинах), рідкі та сипкі (висівки, зерно). За складом середовища діляться на натуральні (частини рослин, тваринні тканини, солод, дріжджі) та синтетичні (певні хімічно чисті сполуки). Крім компонентів живильних середовищ, нерідко додатково застосовують попередники (для інтенсифікації біосинтезу), ПАР (для піногасіння), антибактеріальні речовини (для підтримання асептичних умов), флокулянти, ін.

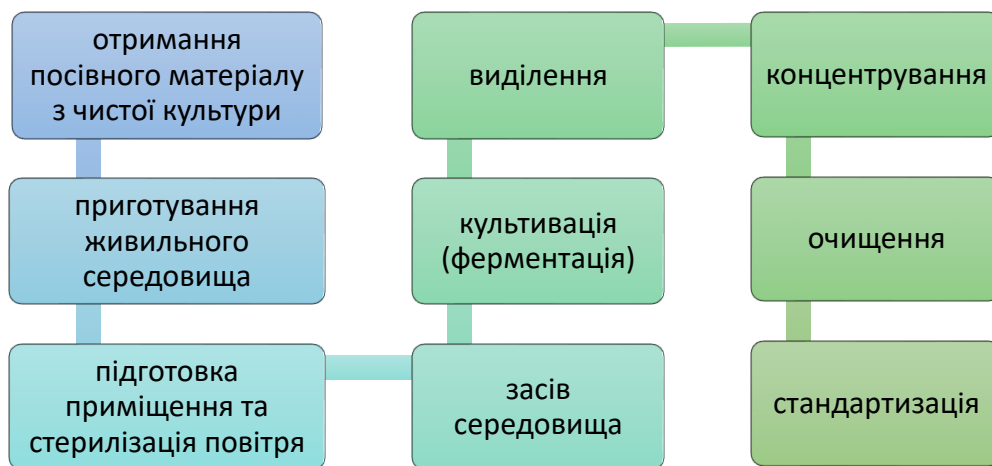


Рис. 3.2. Основні стадії мікробіологічного синтезу

Для вирощування мікроорганізмів-продуцентів застосовують два способи культивування: поверхневий і глибинний.

При поверхневому культивуванні, мікроорганізми вирощують на поверхні твердих (агаризовані середовища або сипкі субстрати пшона, ячменя тощо) або рідких живильних середовищ. За оптимальних умов вирощування триває кілька днів та мікроорганізми виділяють кінцевий продукт. Процес є періодичним.

При глибинному способі вирощування відбувається в усьому об'ємі рідкого живильного середовища в ферментаторі. Процес може бути періодичним, напівперіодичним і безперервним. Умови росту мікроорганізмів при цьому дуже відрізняються.

При періодичній ферментації вирізняють два етапи: інтенсивне розмноження культури, при якому відбувається поступова асиміляція джерел вуглецю і азотовмісних речовин, накопичення продуктів окиснення вуглеводів, та інтенсивний синтез потрібного метаболіту. Ферментацію припиняють при накопиченні максимальної кількості корисного продукту.

*Культивування клітин і тканин тварин та людини.* Системи культивування тваринних клітин і тканин можуть бути моношаровими, коли клітини розвиваються на поверхні скла, пластика або спеціальних носіїв, та суспензійними, при яких клітини ростуть вільно (подібно до мікроорганізмів) у суспензії. Для культивування тваринних клітин використовують ті самі технічні

засоби, що і для мікроорганізмів, але необхідно створювати більш щадні умови стосовно механічних пошкоджень клітин, які є менш міцними. Усі культивовані клітини спочатку отримують від тварин механічною або ферментативною дезагрегацією. Тканинні експланти або клітини, вміщені у відповідне середовище, розвиваються в первинній культурі з нормальним (діплоїдним) або ненормальним (трансформованим) каріотипом.

Розрізняють первинні культури клітин (взяті безпосередньо з організму) і клітинні лінії (клітини, здатні субкультивуватися поза організмом протягом необмеженої кількості посівів).

Приготування первинних культур включає отримання тканини, виділення клітин, вирощування одношарової культури. Первинні культури зазвичай отримують трипсинізацією тканин курячих ембріонів або тканин, узятих від здорових тварин інших видів, які подрібнюють та поміщають у стерильний посуд з охолодженими до 4-10°C сольовими розчинами. Розроблено декілька методів дезінтеграції: механічна з обробкою ферментами і хелатними речовинами (гомогенізація, продавлювання крізь сітку, подрібнення на вібраційній установці), теплова трипсинізація (дробовий метод), холодова трипсинізація. Культури тканин вирощують у спеціальному культуральному скляному або пластиковому посуді, призначеному для росту клітин у моношарі. Після експанації клітини прикріплюються до субстрату, адаптуються до умов існування, після чого починається процес розмноження клітин. Розмножуючись, клітини розміщуються в один шар на поверхні субстрату і при повному покритті його контактують між собою та припиняють поділ. Такі клітини життєздатні до 20 днів та більше.

Культивування клітин відбувається на цільних поверхнях або у суспензії. При культивуванні клітин необхідно враховувати такі умови як компонентний склад поживних середовищ (низькомолекулярні сполуки та ростові фактори), мікроелементний, амінокислотний, вітамінний склад, наявність гормонів та факторів росту, температура, осмотичний тиск середовища, концентрація

водневих іонів, газове середовище та ін. За кількістю компонентів живильні середовища розділяють на прості та складні.

Одна з найвідповідальніших стадій приготування середовищ – стерилізація. Термостабільні середовища стерилізують в автоклаві, але цей процес може змінити середовище. При стерилізації паром під тиском може відбуватися часткове руйнування органічних компонентів.

Культивування клітин і тканин рослин здебільшого відбувається із застосуванням калусів. У культурі ізольованих тканин при вміщенні фрагмента тканини на живильне середовище його клітини одразу переходять до поділу, утворюючи однорідну недиференційовану масу – калус (рис. 3.3).

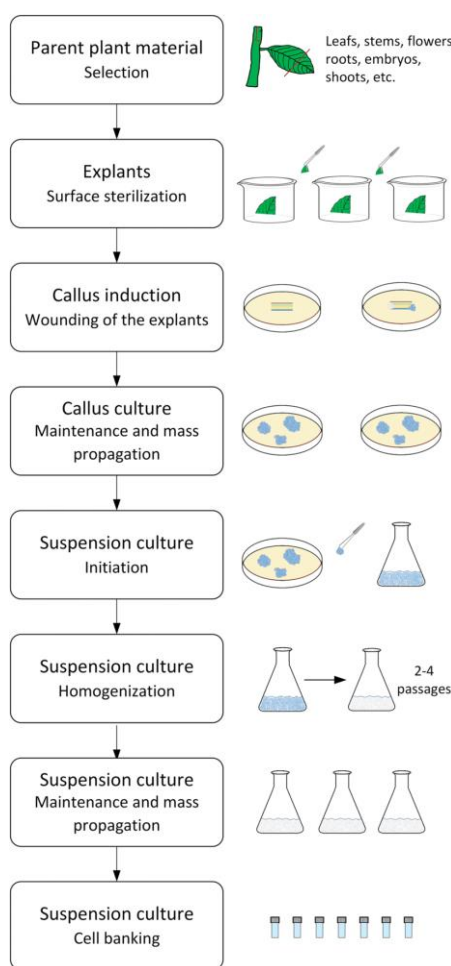


Рис. 3.3. Схематичне зображення процедури створення суспензійної культури рослинних клітин на основі DDC [джерело: 10]

В асептичних умовах калус відокремлюють і поміщають на поверхню агаризованого живильного середовища для подальшого зростання. У результаті одержують культуру калусної тканини, яку можна підтримувати необмежено довго, періодично розділяючи її на трансплантати і пересаджуючи на свіже живильне середовище. Культивування калусних клітин проводять головним чином двома способами: на щільних поживних середовищах або різних гелеутворюючих підкладках (силікагель, біогелі, поліакриламідні гелі, пінополіуретан та ін.) та у рідкому поживному середовищі. У рідкому поживному середовищі калус легко розпадається на окремі агрегати клітин і дає початок так званій суспензійній культурі.

У розробці клітинних технологій важливе місце займають живильні середовища. Вони повинні забезпечити потреби культури тканини продуцента у хімічних компонентах, необхідних для біосинтезу цільового продукту. До складу середовищ входять суміші мінеральних солей, фітогормони (регулятори процесів клітинного ділення і диференціації), джерела вуглецю у вигляді сахарози. Мають значення температура, освітлення, вміст газів та інші умови. Одна з особливостей культури тканин – збереження здатності до синтезу продуктів вторинного метаболізму, властивих інтактним рослинам даного виду (алкалоїдів, глікозидів, стероїдів).

*Інженерна ензимологія (ферментна технологія).* Основний напрямок інженерної ензимології – застосування іммобілізованих ферментів, що підвищує їх стійкість до нагрівання, збільшує термін дії, полегшує відділення їх від продуктів реакції, дає можливість використовувати багаторазово. Ця технологія була розроблена як потенційний інструмент для подолання недоліків нативних ферментів як біокаталізаторів. Даний метод застосовують для отримання антибіотиків, наприклад на основі іммобілізованого ензиму – пеніцилінамідази. Такі ензими перспективні при виробництві цукру для діабетиків, деяких гормональних препаратів. Зараз відбувається подальший прогрес у застосуванні ферментної технології у медицині та фармації, проводиться розробка таких напрямків як синтез нових антимікробних сполук, замісна ферментна терапія,

застосування ферментів у лікуванні раку, дерматологічних захворюваннях, профілактиці карієсу, розробка ферментних трансплантатів та застосування ферментів як активаторів біомолекул-попередників.

Двома загальними підходами до ферментної інженерії є раціональний дизайн і спрямована (молекулярна) еволюція. Методи генної інженерії широко використовуються для підвищення ефективності ферментів. Для дослідження послідовностей ферментів і створення нових ефективних біокаталізаторів поєднання спрямованої еволюції та раціонального дизайну білка за допомогою обчислювальних інструментів стає все більш актуальним. Різноманітні інші стратегії, такі як іммобілізація ферментів, конструкція ферментів *de novo*, пептидоміметики, проточна цитометрія та дивергентна еволюція, допомагають створити індивідуальний фермент для певного процесу.

Фармацевтична біотехнологія – це багатопрофільна наукова галузь, що зараз зазнає вибухових розробок. Досягнення розуміння молекулярних принципів та існування багатьох регуляторних білків створили біотехнологічні або терапевтичні білки як перспективні ліки в медицині та фармації. Останні досягнення в галузі біомедичних досліджень підкреслюють потенціал нуклеїнових кислот у генній терапії та технології РНК. Технології рекомбінантних ДНК застосовуються у розробках та виробництві терапевтичних білків та нуклеотидів. Розробляються такі напрямки як білкова інженерія, мутеїни, синтетична технологія та інші.

Термін *білкова інженерія* відноситься до контрольованої та специфічної зміни генетичної послідовності, що кодує транскрипцію поліпептиду до мутованого білка із внесеними змінами амінокислотної послідовності. Білкова інженерія успішно впроваджена у розробку ліків рекомбінантних білків для поліпшення фармакодинаміки та фармакокінетичних профілів. На біотехнологічному рівні використовують білки для розробки інсуліну, еритропоетину, гормону росту та антитіл.

Значна кількість білків, які були схвалені для клінічного використання, піддаються спрямованим змінам та замінам амінокислот для поліпшення



фармакокінетичної та фармакодинамічної активності, а також для розвитку функціональності антагоністів. Ці похідні білки з орієнтованими мутаціями називаються «мутеїнами». Першим кандидатом із сайт-спрямованими мутаціями став інсулін (Інсулін ліспро, 1996 р.). Кількість мутеїнів з того часу значно зросла і зараз домінують рекомбінантні антитіла.

*Синтетична біологія* – це нове поле в генній технології та системній біології. Ця нова дисципліна намагається інтегрувати інженерію, нанобіотехнології, генетику та біоінформатику. Концепція синтетичної біології полягає у абстрагуванні ієрархічного порядку та дозволі стандартизації біологічних пристроїв, які також називаються «біоцеглинами», таких як промотори, фактори транскрипції для використання в складних біологічних системах. Фахівці з синтетичної біології покладаються на масивне секвенування ДНК, білкову інженерію та остаточну збірку розроблених біоцегл, щоб виготовити продукцію.

Біотехнології мають великий вплив на фармацевтичну промисловість, оскільки останні досягнення в області рекомбінантних білків, виробництві вакцин та діагностики зробили і вкоріняють революційні парадигми лікування багатьох серйозних захворювань.

### *Лікарські засоби нового покоління*

За останній час широко застосовується впровадження нових технологій при виробництві лікарських засобів. На даний час розрізняють 5 поколінь ліків:

Традиційні лікарські форми – препарати з короткою біофармацевтичною фазою, невисокою біодоступністю, висока частота прийомів.

Пролонговані лікарські форми – препарати, що повільно вивільняють діючі речовини та відповідно забезпечують більш тривалий терапевтичний ефект, створюючи депо препарату в організмі.

Лікарські форми з контрольованим вивільненням активних речовин необхідні для застосування протягом тривалого часу (тижні, місяці). Лікарські

форми третього покоління застосовують системи-резервуари з програмним вивільненням лікарських речовин.

Лікарські форми для спрямованого транспорту і доставки лікарських речовин дозволяють значно підвищити терапевтичну ефективність та знизити токсичність АФІ. До таких систем відносять ліпосоми, наночастинки, нанокапсули. За допомогою таких систем ЛР може бути доставлена в певний орган (легені) або в спеціальні клітини (ендотеліальні клітини) та, навіть, у специфічні структури клітини (лізосоми, цитоплазму).

До ліків п'ятого покоління відносять препарати, створенні за допомогою генної інженерії та нанотехнологій. Ці препарати мають можливість доставляти терапевтичні агенти у генетично уражені клітини.

Істотна відмінність нових типів лікарських форм від стандартних полягає у можливості реалізації на їх основі технологій адресної доставки ліків до певних тканин, клітин та внутрішньоклітинних органел. За допомогою контролю процесу доставки лікарських засобів можна керувати терапевтичним ефектом, уникнути передозування, небажаних побічних ефектів та взаємодії, при цьому покращивши споживчі характеристики лікарського засобу.

Пролонговані лікарські засоби характеризується повільним вивільненням конкретних активних речовин у цільове середовище для збереження певної концентрації в системі протягом дійсного часу. Цю технологію можна також назвати технологією контролю випуску; АФІ вивільняється з постійною заданою швидкістю протягом заданого часу, так що концентрація зберігаються в межах ефективного діапазону.

Пролонговані ЛФ повинні відповідати певним вимогам:

- 1) забезпечувати оптимальну концентрацію діючої речовини без значимих коливань протягом тривалого часу;
- 2) допоміжні речовини, що містяться у їх складі, повинні бути нешкідливими для організму та повністю виводитися;
- 3) використовувані технології повинні бути простими та доступними.

Пролонговані лікарські форми класифікуються на лікарські форми депо та ретард. Лікарські форми депо в більшості розроблені для ін'єкцій і імплантацій, а ретард забезпечують в організмі запас лікарської речовини переважно перорально, іноді для ректального введення. В Україні зареєстровано багато препаратів ретард (гранули кишковорозчинні, драже ретард, капсули ретард, капсули з кишковорозчинним покриттям, суспензія ретард, таблетки двошарові, таблетки кишковорозчинні, таблетки каркасні, таблетки багатошарові, таблетки ретард, та ін.)

Лікарські засоби з контрольованим вивільненням необхідні для ліків, що вживаються тривалий час (тижні, місяці, роки), що особливо важливо для лікування хронічних захворювань.

Для лікарських форм третього покоління характерні:

- безперервна, тривала подача ЛР (від декількох тижнів до декількох місяців);
- можливість вибору швидкості вивільнення ЛР;
- можливість подачі в організм невеликої кількості діючих речовин, що зменшує їх витрата;
- лікарські речовини ізольовані від внутрішнього середовища організму, що значно знижує їх побічну дію.

Системи забезпечують стабільне постачання організму лікарськими речовинами, зменшення їх побічних ефектів, містять певну кількість лікарських речовин, що вивільняються з системи протягом заданого періоду часу.

Системи з контрольованим вивільненням за механізмом дії поділяють на системи загальної дії (для перорального, трансдермального і парентерального шляхів введення) і на системи локальної дії (для введення в очі, матку, ректальний і внутрішньопорожнинної шлях введення).

Основний компонент пероральної терапевтичної системи – це макромолекулярна полімерна мембрана, яка регулює віддачу та фіксацію ЛР залежно від її вмісту в крові. Така регуляція здійснюється завдяки тому, що макромолекули використовуваного матеріалу мають здатність змінювати свою

конформацію залежно від концентрації діючої речовини у крові і на вивільнення АФІ впливають такі чинники як природа допоміжних речовин, співвідношення між кількістю полімера та АФІ, форма матричної системи, наявність допоміжних оболонок, та ін. Вони поділяються на монолітні, резервуарні та насосні системи.

Монолітні системи створюються на основі матрикса різних фізико-хімічних властивостей. У якості матрикса використовуються інертні речовини (полімери, комплекси), що утворюють тримірну сітку, у якій розподілена лікарська речовина.

Резервуарні системи складаються з оболонки (мембрани) та ядра, у якому знаходиться лікарська речовина. Вивільнення лікарських речовин обумовлене властивостями оболонки. Основними механізмами є дифузія крізь пори мембрани.

Завдяки властивостям оболонки, можна досягнути:

- уповільненого вивільнення;
- відтермінованого вивільнення;
- цілеспрямованого вивільнення (напр. кишковорозчинні оболонки);
- переривчастого (пульсуючого) вивільнення (за рахунок багат шарових оболонок).

Осмотичні системи класифікують на осмотичні системи з генеричним осмотичним насосом та осмотичні системи з елементарним осмотичним насосом.

Генерична осмотична система складається з пристрою з внутрішнім резервуаром, що містить ЛР та оточений непроникною оболонкою, та зовнішнього резервуару, що містить осмотичну речовину та оточений напівпроникною оболонкою. При потраплянні води до зовнішнього резервуару, він розширюється та збільшує тиск на резервуар з лікарською речовиною, в результаті чого потік ЛР витискується через отвір з постійною швидкістю, яка контролюється діаметром отвору (іноді ще модулятором потоку). Ця система використовується для імплантаційних лікарських форм.

Елементарний осмотичний насос використовується для пероральних лікарських форм (таблеток). Вивільнення лікарської речовини здійснюється наступним чином: вода проникає всередину таблетки крізь напівпроникну мембрану (швидкість проникнення визначається структурою та властивостями мембрани). Потім відбувається розчинення лікарської речовини, що знаходиться в ядрі. Осмотичний тиск, що виникає при цьому, збільшується пропорційно кількості молекул або іонів в одиниці об'єму розчину. Під дією осмотичного тиску насичений розчин лікарської речовини викидається через невеликий отвір у мембрані. Доки підтримується насичена концентрація лікарських речовин у системі, швидкість проникнення розчинника в таблетку і швидкість вивільнення розчиненої лікарської речовини залишаються постійними. При повному розчиненні лікарської речовини, відбувається поступове зниження швидкості вивільнення речовини. Якщо отвір у мембрані досить малий, то осмотичний тиск, що виникає при розчиненні лікарської речовини, певною мірою підвищується.

Розвиток біомедичної науки і біотехнологій призвели до створення нових способів доставки лікарських речовин при застосуванні терапевтичних систем, ліпосом, наносом та інших (ліки четвертого покоління).

Суть адресної доставки полягає у тому, що лікарська речовина та/або спосіб її доставки (вектор, контейнер) модифікуються молекулами, що можуть розпізнати рецептори на клітинах-мішенях. Універсальними молекулами, що розпізнають поверхню клітини-мішені, можуть бути антитіла. В якості векторів для доставки лікарських препаратів також застосовують гормони, ферменти, пептиди, глікопротеїди, гліколіпіди, віруси.

Доставка речовини всередину клітин складається з наступних стадій: локалізація АФІ на клітині-мішені; розпізнавання та взаємодія зі специфічними рецепторами; доставка всередину клітини-мішені.

Завдяки широкому розвитку фундаментальних біомедичних досліджень, антигенні портрети клітин (мембрани, склад) стають все більш детальними, що дозволяє знаходити відмінності одних клітин від інших на підставі

характеристик їхньої поверхні. Присутність молекул, здатних до розпізнавання на поверхні вектору, дозволяє йому сконцентруватися в заданій ділянці (пухлині, вогнищі запалення, біля зони ішемії) і доставити саме туди лікарську речовину.

Однією з ключових проблем доставки ліків є внутрішньоклітинний транспорт ЛЗ. Цей процес утруднений кількома факторами: неспецифічністю носіїв або їх нездатністю проникнути крізь клітинну мембрану та лізосомальним гідроліз ліків, що проникли ендоцитотичним шляхом. Це сприяло розвитку нового напрямку – генної терапії, яка передбачає внутрішньоклітинну доставку ДНК-векторами (вірусної чи невірусної природи). Створення таких препаратів досягається застосуванням методів генної інженерії, яка являє собою пряму зміну геному за допомогою біотехнології.

Нову ДНК можна вставити у геном людини, спочатку виділивши і скопіювавши необхідний генетичний матеріал, використовуючи методи молекулярного клонування для створення послідовності ДНК, або шляхом синтезу ДНК з подальшим введенням цієї конструкції до організму.

Вчені зараз модифікують віруси, що здатні доставляти гени до відповідних об'єктів. Існує багато типів вірусних векторів, таких як аденоасоційований вірус, лентивірус і ін. Але принципи створення таких векторів подібні: визначити вірус, видалити всі патогенні частини, особливо здатні до реплікації, і додати ген, який необхідно принести.

Одним з перших застосувань у фармацевтиці був сплайсинг генів для виробництва великої кількості інсуліну з використанням клітин бактерій *E. coli*. Інший продукт – це гормон росту людини, що використовується для лікування карликовості і виробляється генно-інженерними бактеріями і дріжджами.

Розвивається область генної терапії, що включає маніпулювання людськими генами для лікування генетичних захворювань і порушень. Технології спрямованого перепрограмування стовбурових і модифікації диференційованих клітин дають можливість досліджувати їх властивості, отримувати клітини з новими функціональними характеристиками. На цій основі

розробляються технології регенеративної медицини, націлені на відновлення травмованих або уражених хворобою тканин і втрачених фізіологічних функцій.

Останніми та зараз найбільш відомими розробками генно-інженерійних засобів є вакцини.

### *Нанотехнології у фармації та медицині*

*Нанотехнології* – збірне поняття, яке включає фізичні, хімічні, енергетичні, інженерні процеси, націлені на отримання унікальних за своїми характеристиками і мізерно малих за своїми розмірами матеріалів для використання в багатьох галузях практичної діяльності.

Формування концепції наномедицини почалося в середині ХХ ст. (1959 р.), коли Річард Фейнман опублікував лекцію під назвою «Там, внизу, багато місця», в якій він обґрунтував основні принципи використання нанотехнології в медицині.

*Наномедицина* – це наука і технологія діагностики, лікування та профілактики захворювань і травматичних ушкоджень, зняття болю, збереження і поліпшення здоров'я людини з використанням нанорозмірних структурованих матеріалів, біотехнології та генної інженерії, і в кінцевому підсумку складних машинних систем і неороботів.

Чіткого визначення терміну нанофармації немає. У загальній концепції, *нанофармація* – це розробка фармацевтичних препаратів, що мають наномасштаб, тобто вони базуються на застосуванні структур, які мають розміри порядку від 1 до 1000 нм (рис. 3.4) і представляють собою окремі утворення (ліпосоми), біомолекули нанорозміру (інсулін), нанокompозити.

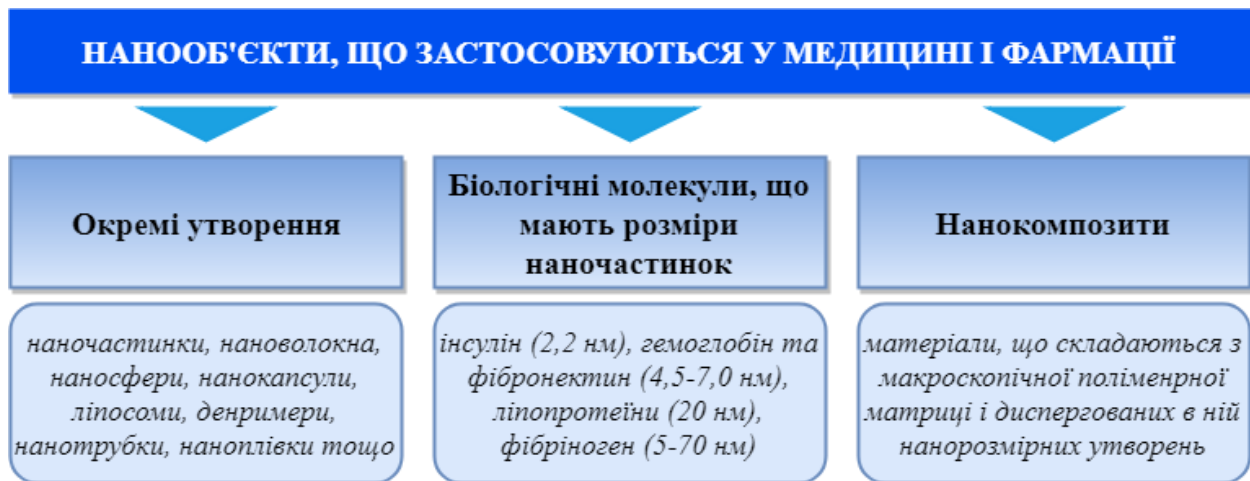


Рис. 3.4. Нанооб'єкти, що застосовуються у медицині і фармації

У порівнянні зі звичайними препаратами, введення ліків з використанням наночастинок має ряд переваг. Наночастки набагато менше, що дає можливість більш точної доставки ліків агентів до тканин-мішеней і зниження загальної дози і потенційно токсичних побічних ефектів, ефект підвищеної проникності і утримування може дозволити пасивне націлювання та накопичення нанорозмірних ліків в злоякісних пухлинах та інших патологічних ділянках, вивільнення ліків може відбуватися з постійною швидкістю в бажаному масштабі часу.

У медицині та фармації нанотехнології застосовують з терапевтичною метою, для діагностичних процедур, для виготовлення виробів медичного призначення та ін.

**Терапевтичні підходи** включають розробку та використання різних типів наночастинок для забезпечення адресної доставки до пошкодженої тканини лікарських препаратів і генетичного матеріалу.

Існує два типи нанофармацевтичних препаратів:

- ✓ терапевтичні молекули безпосередньо зв'язані з носієм наночастинок (функціоналізовані, захоплені або покриті);
- ✓ терапевтичні молекули які є ліками (тобто терапевтична сполука функціонує як власний носій).



Серед найбільш розповсюджених нанопрепаратів, зв'язаних з носієм, виділяють нанокapsули, наносфери, ліпосоми.

Нанокapsули (рис. 3.5) складаються з полімерної оболонки, що охоплює наповнену рідиною порожнину. Розміри нанокapsул зазвичай не виходять за межі 100 нм. Нанокapsули мають високу проникаючу здатність і можуть проходити навіть у головний мозок.

Нанокapsули застосовують для контрольованого введення інкапсульованих БАР: лікарських препаратів, пептидів і білків (що мають функції гормонів та цитокінів), а також генетичних конструкцій, що несуть гени ферментів, гормонів та цитокінів. Для цільової доставки, поверхня нанокapsул може бути модифікована специфічними антигенами, рецепторами або лігандами.

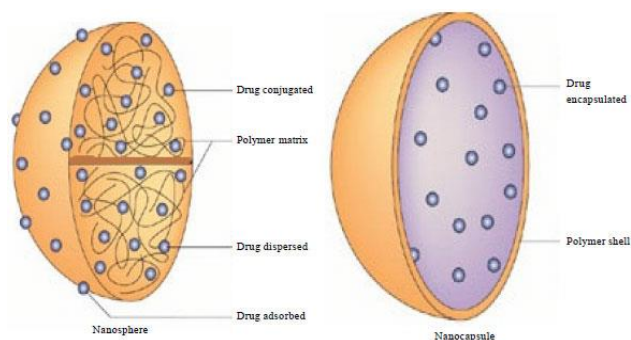


Рис. 3.5. Відмінності у будові наносфер та нанокapsул [джерело: 8]

Наносфери представляють собою суцільні полімерні матриці, на яких розподіляється активна речовина. Ці види наночастинок розрізняються по вивільненню активного лікарського речовини: з наносфер вивільнення протікає по експоненті, а з нанокapsул - протягом тривалого часу константно.

Для застосування у медицині також привертають увагу багатофункціональні наночастинок, які можна використовувати в якості біосенсорів, діагностичних контрастних агентів, векторів для цільової спрямованої доставки ліків. Ці тектодендримери складаються зі з'єднаних один з одним наномодулей, кожен з яких виконує певну функцію. Одні наночастинок можуть нести лікарські речовини, інші - молекули розпізнавання та адресної доставки, треті наноструктури в складі наносом можуть виконувати роль

біосенсорів (рН, редокс-потенціалу, мембранного потенціалу тощо), четверті можуть бути оснащені наноантенами з нанокристалів золота, що викликають нагрівання наносом при вміщенні в електромагнітне поле певної частоти. Застосування суперпарамагнітних наночастинок у складі наносом дозволяє візуалізувати їх місцезнаходження у організмі за допомогою томографічних методів.

Ліпосоми – мікроскопічні штучно створені замкнені сферичні частинки, утворені бімолекулярними ліпідними шарами (рис. 3.6), найчастіше – фосфоліпідами, у просторі між якими містяться активні речовини (ферменти, гормони, вітаміни, антибіотики, імуномодулятори і цитостатики). Ліпосоми легко проникають крізь клітинні оболонки і тим самим забезпечують більш ефективне транспортування АФІ. У разі включення в ліпосоми біологічно активних речовин водна фаза вбудовується в порожнину везикули, а ліпофільні компоненти - у оболонку.

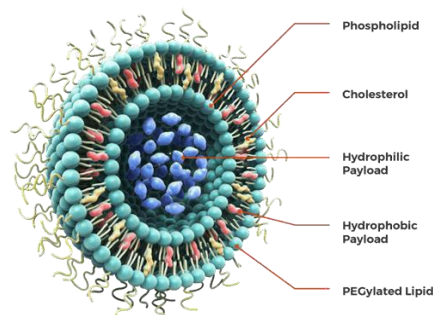


Рис. 3.6. Будова ліпосоми [джерело: 7]

Ліпосоми бувають одношарові (обмежені одним подвійним шаром амфифільного ліпиду або комбінацією таких ліпідів, містять водний розчин у центрі везикули) та багатошарові, що мають цибулиноподібну структуру і складаються з численних одношарових везикул, які утворюються на внутрішній стороні інших одношарових везикул меншого розміру. Таким чином, він утворює багатошарову структуру концентричних фосфоліпідних сфер, розділених шарами води.

Ліпосоми також можна класифікувати залежно від їх складу на:

- *звичайні ліпосоми*: складаються з природних ліпідів або фосфоліпідів, таких як сфінгомієлін, яєчний фосфатидилхолін і моносіалогангліозид;
- *чутливі до рН ліпосоми*: складаються з фосфатидилетаноламіну та титрованих стабілізуючих амфіфільних молекул, які є нестабільними в кислих умовах;
- *катіонні ліпосоми*: утворюються шляхом змішування катіонних ліпідів з ДНК;
- *іmunні ліпосоми*: містять моноклональні антитіла або їх фрагменти з фосфоліпідами, іноді антигени відновлюються в мембрані ліпосом або вставляються у внутрішнє ядро ліпосоми для посилення іmunної відповіді;
- *ліпосоми тривалої циркуляції*: призначені для подовження часу циркуляції ліпосом у крові за рахунок поліетиленгліколю, ковалентно зв'язаного з фосфоліпідом.

Нанометрові молекули можуть застосовуватися безпосередньо в якості активних речовин. Так застосовують дендримери. Їх перевага у можливості контрольованого синтезу із заданими властивостями, тобто програмування для певного медичного застосування. Крім того, на поверхні можна розташувати специфічним чином певні функціональні групи, які будуть особливо ефективно взаємодіяти з вірусами і клітинами. Прикладом створення активної речовини на основі дендримеру є препарат Vivigel – гель, здатний захистити від ВІЛ-інфекції.

**Діагностичні процедури** із застосуванням нанопродуктів дозволяють здійснювати візуалізацію окремих патологічно змінених клітин, молекул. Новітні методи діагностики захворювань дозволяють виявляти: вірусні інфекції та захворювання, викликані бактеріями; ендокринні, онкологічні та серцево-судинні захворювання, хвороба Альцгеймера.

Діагностування *in vivo* дає можливість виявляти захворювання на ранніх стадіях, в основному завдяки поліпшенню якості діагностики, заснованої на передачі візуальної інформації про стан молекулярної структури. *In vitro* діагностика розвивається завдяки використанню наночастинок в інноваційних методах вимірювання та в якості біомаркерів. Нанодіагностика підвищує

чутливість і специфічність методів розпізнавання біохімічних і молекулярних маркерів захворювань. Широке застосування в діагностиці знайшли метали (золото, залізо), вуглець. Наприклад, у Інституті Фундаментальних Наук (м. Сеул, Південна Корея) розроблено подвійний пластир, який може одночасно перевіряти рівень цукру в крові хворих на діабет і вводити ліки при виявленні підвищеного рівня глюкози. Основою цього пластиру є графен, який складається з атомів вуглецю. Для фіксування змін цукру дослідники додали до графену наночастинки золота. Коли хвора на діабет людина розміщує пластир на шкірі, то вбудовані датчики захоплюють піт і фіксують в ньому зміни рН і температури. У разі визначення високого рівня цукру, спрацьовують датчики, і мікроголки подають препарат, який нормалізує рівень глюкози.

Нанотехнології мають великий потенціал не тільки при лікуванні та діагностиці. Їх застосовують у різних сферах, від сенсорних та мікрочипових технологій до біомедичних пристроїв та наноботів.

Зараз все більше застосовується наноматеріали в технології **виготовлення виробів медичного призначення**. Наприклад, створюються на основі наноматеріалів опухолеспецифічні термальні скальпелі для нагрівання і руйнування пухлин.

Нещодавно почав розвиватися ще один напрям нанотехнологічних біоматеріалів – **розробка нановолокон, які використовують при тканинному інжинірингу** (створення штучних тканин та органів). Є успіхи у виготовленні наноматеріалу, що імітує природну кісткову тканину. Розроблені нанокompозити, що імітують природні волокна колагену, з подальшою мінералізацією нанокристалів гідроксиапатиту, орієнтованих уздовж волокон. До отриманого матеріалу добре прикріпляються власні кісткові клітини, що дозволяє використовувати його як «клей» для кісткової тканини.

Поширення також набула інноваційна стратегія біотехнології поєднана з нанотехнологією – **тривимірний (3D) біодрук**. Він позиціонується як компонент, який використовується при розробці лікарських засобів; для точного виготовлення біопрепаратів та для створення штучних багатоклітинних тканин /

органів. Зараз 3D-друк використовується для створення кісткових вставок на замовлення для використання в складній реконструктивній хірургії обличчя.

3D-друк фармацевтичних препаратів менш розвинений, але відкриває захоплюючі можливості в майбутньому. У 2017 р. FDA вперше схвалив таблетки Spritam® (леветірацетам), які були виготовлені з використанням технології 3D-друку (Aprecia Pharmaceuticals). У процесі струминного друку пористі водорозчинні ліки створюються шар за шаром шляхом нанесення водної рідини на шари порошкоподібного лікарського засобу без стиснення або традиційних методів формування.

Засновано фірми, які спеціалізуються на використанні технологій 3D-друку, які можуть бути використані в фармацевтиці, наприклад, моделювання методом плавленого осадження (FDM), порошкового друку і стереолітографії (SLA) для розробки лікарських препаратів з 3D-друком. Запатентовані ліки, надруковані на 3D-принтері, називаються Printlets TM.

**Принтлети** – це нові лікарські форми, які забезпечують індивідуалізовану дозу і контрольоване вивільнення ліків та можуть бути адаптовані до індивідуальних потреб. Технологія Printlets пропонує запатентовану платформну технологію для розробки і виробництва ліків, надрукованих на 3D-принтері, практично з будь-якою лікарською сполукою з високим контролем дози, різних форм, розмірів, кольорів, текстур і смаків, щоб зробити їх більш привабливими для різних груп пацієнтів. Вибір наповнювачів або дизайну лікарської форми означає, що час і / або кінетика вивільнення кожного активного речовини можуть бути точно налаштовані. Правильний вибір ексципієнтів дозволяє створювати форми, що мають бажаний профіль вивільнення лікарського засобу, від негайного вивільнення до пролонгованої дії і відстроченого вивільнення (включаючи нульовий порядок).

Тривають спроби створення «**медичних мікророботів**» для використання in vivo для доставки лікарських речовин в інфіковану тканину і проникнення до пухлини з метою їх термічної деструкції. Хірургічний наноробот, запрограмований або керований хірургом-людиною, зможе діяти як

напівавтономний хірург всередині людського тіла при введенні через судинну систему або порожнини. Такий пристрій міг би виконувати різні функції, такі як пошук патології, діагностика і корекція уражень за допомогою наноманіпуляцій, що координуються бортовим комп'ютером, при підтримці контакту з хірургом.

Китайські дослідники розробили дріжджового мікро/наноробота із подвійним біодвигуном (ТВУ-робот) із саморухом і самоадаптацією, що має можливість автономно переміщатися до запалених ділянок для забезпечення терапії запалення ШКТ за допомогою перемикування ферментів і макрофагів. Дослідники сконструювали ТВУ-робота шляхом асиметричної іммобілізації глюкозооксидази та каталази на поверхні дріжджових мікрокапсул, упакованих у протизапальні наночастинки. При однорідній концентрації глюкози розподіл ферментів може каталізувати розкладання глюкози для створення локального градієнта глюкози, який індукує саморух ТВУ-робота. За наявності ентерального градієнта глюкози ТВУ-роботи рухаються до градієнта глюкози, щоб проникнути через кишковий слизовий бар'єр, а потім його перетинають шляхом трансцитозу мікроскладчастих клітин та мігрують до запалених ділянок ШКТ за допомогою естафетної доставки макрофагів, керованої хемокінами. ТВУ-роботи збільшують накопичення ліків на ураженій ділянці приблизно в 1000 разів, помітно пом'якшуючи запалення та покращуючи патологію захворювання на мишачих моделях коліту та виразки. Такі самоадаптивні ТВУ-роботи представляють собою безпечну та багатообіцяючу стратегію для точного лікування запалення шлунково-кишкового тракту та інших запальних захворювань.

## *Список літератури*

### *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.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. та допов. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2019. – 526 с.

### *Додаткова*

2. A Review on Nanomedicinal and Nanosensing Potential of Nanoparticles [Электронный ресурс] / G. Sharma, N. Dut Jasuja, M. Irfan Ali, S. C. Joshi // International Journal of Biological Chemistry. – 2014. - № 8. –Режим доступа: <https://scialert.net/abstract/?doi=ijbc.2014.58.84>
3. Basic Fundamentals of Drug Delivery. 1<sup>st</sup> Edition. / Ed. by R. K. Tekade. – Elsevier Inc., 2019. – P. 449-471. DOI 10.1016/C2018-0-03215-6
4. Benefits and Prerequisites Associated with the Adoption of Oral 3D-Printed Medicines for Pediatric Patients: A Focus Group Study among Healthcare Professionals [Электронный ресурс] / M. Rautamo, K. Kvarnström, M. Sivén et al. // Pharmaceutics. – 2020. – № 12(3), 229. – Режим доступа: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/3/229/htm>
5. Choudhary N. Transdermal drug delivery system: A review [Электронный ресурс] / N. Choudhary, A. P. Singh, A. P. Singh // Indian J Pharm Pharmacol. – 2021. – № 8(1). – P. 5-9. – Режим доступа: <https://doi.org/10.18231/j.ijpp.2021.002>
6. Dublin C. H. 3D Printed Drugs Hold Great Potential for Personalized Medicine / C. H. Dubin // Drug development & Delivery March. – 2018. – Vol 18, № 2. – P. 50-55.
7. Liposomes: Structure, Classification, and Applications [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://conductscience.com/liposomes-structure-classification-and-applications/>
8. Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: challenges and opportunities / F. Farjadian, A. Ghasemi, O. Gohari et al. // Nanomedicine (Lond). – 2019. – № 14(1). – P. 93-126. DOI:10.2217/nnm-2018-0120
9. Patil M. Future impact of nanotechnology on medicine and dentistry / M. Patil, D. S. Mehta, S. Guuva // Journal of Indian Society of Periodontology. – 2008. – Vol. 12(2). – P. 34-40. DOI:10.4103/0972-124X.44088
10. Plant cell culture technology in the cosmetics and food industries: current state and future trends / Eibl R., Meier P., Stutz I., et al. // Appl Microbiol Biotechnol. – 2018. - № 102(20). – P. 8661-8675. DOI: 10.1007/s00253-018-9279-8.

## Тема 4. Сучасні імунобіологічні препарати

**Форма та тривалість заняття:** самостійне (4 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** надати інтернам знання щодо класифікації біомедичної продукції та приналежності медичної біотехнологічної продукції до певного класу, розглянути теоретичні основи, стосовно правил і вимог створення, виготовлення, удосконалення технологій вакцин та інтерферонів.

### **Питання для контролю знань**

1. Загальна характеристика та види медичних імунобіологічних препаратів.
2. Виробництво вакцин.
3. Виробництво інтерферонів.

## **ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ**

*Загальна характеристика та види медичних імунобіологічних препаратів*

*Медичні імунобіологічні препарати* – це лікарські засоби, які застосовують у медичній практиці як з метою лікування, так і діагностики та профілактики інфекційних хвороб та алергійних станів.

В імунобіологічних препаратах діюча речовина вироблена або виділена з біологічного джерела. Введення таких препаратів до організму людини призводить до розвитку штучно набутого активного (у разі застосування вакцин або анатоксинів) або пасивного (використання імуноглобулінів людини, сироваток, моноклональних антитіл та ін.) імунітету.

Відповідно до Наказу МОЗ України «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» від 16.09.2011 р. № 595, до *медичних імунобіологічних препаратів* відносять вакцини, анатоксини, імуноглобуліни,



сироватки, бактеріофаги, інші лікарські засоби, що застосовуються в медичній практиці з метою специфічної профілактики інфекційних хвороб.

Сьогодні реєстр груп медичних імунобіологічних препаратів доволі великий. Окрім представлених на рис. 4.1, до них відносять сироватки, антитіла та імуноглобуліни діагностичні; імуноферментні тест-системи; радіоімунні та молекулярно-біологічні тест-системи; бактеріологічні та вірусологічні живильні середовища. Також до імунобіологічних препаратів відносять адаптогени – складні хімічні речовини рослинного, тваринного або іншого походження, що виявляють широкий спектр біологічної активності, в тому числі дією на імунну систему (екстракти женьшеню, елеутерококу, тканинні лізати тощо.).

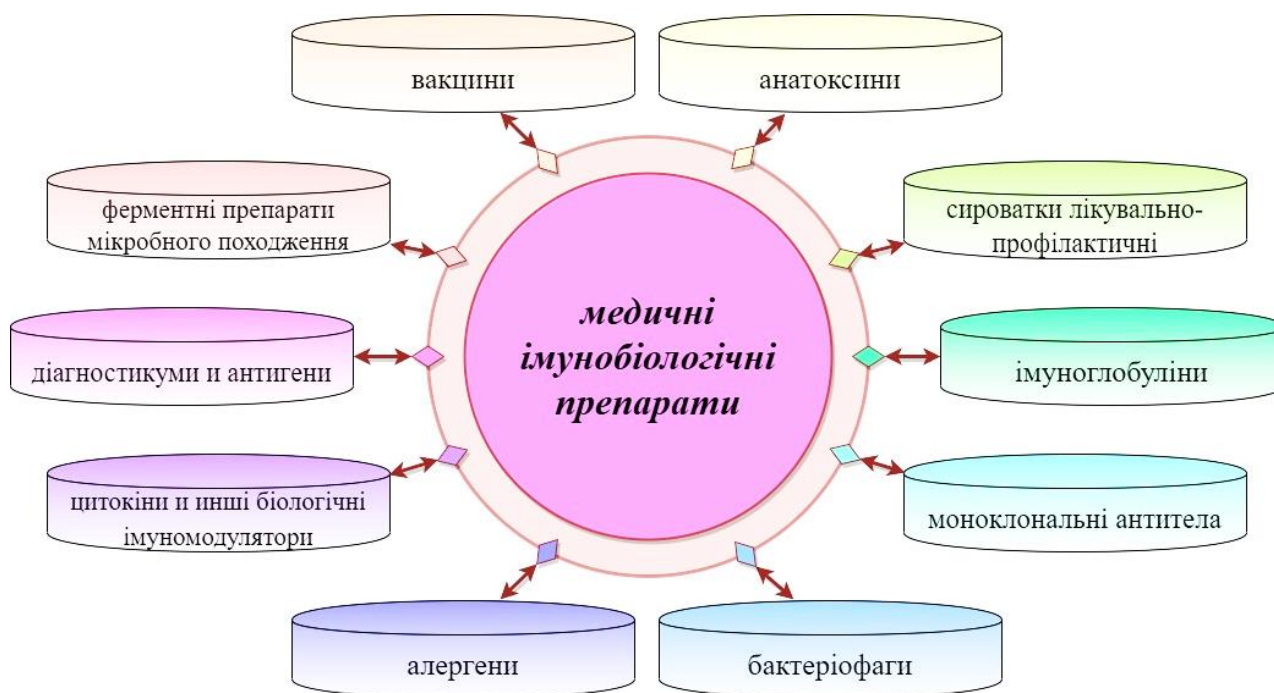


Рис. 4.1. Класифікація медичних імунобіологічних препаратів [джерело: власна розробка]

За призначенням імунобіологічні препарати поділяють на лікувальні, лікувально-профілактичні, власне профілактичні та діагностичні. До лікувальних імунобіологічних препаратів відносять імуноглобуліни, цитокіни, алергени, ферментні препарати мікробного походження, лікарські препарати, вироблені шляхом біотехнологічних процесів, у т. ч. із застосуванням методів генної

інженерії; до *лікувально-профілактичних*: бактеріофаги, сироватки лікувально-профілактичні, моноклональні антитела; *власне профілактичні*: анатоксини, вакцини; *діагностичні*: діагностичні бактеріофаги, алергени, сироватки, антитіла, імуноглобуліни та ін. Також до медичних імунобіологічних препаратів відносять імуномодулятори природнього та синтетичного походження, які здатні виявляти неспецифічну дію та стимулювати функцію імуної системи.

Імунобіологічні препарати можуть містити живі або інактивовані мікроорганізми (бактерії, віруси), їх антигени, в тому числі, білки, пептиди або похідні білків і пептидів, глікопротеїни; антитіла до них і інші діючі речовини біологічного походження (наприклад, моноклональні антитіла, рецептори клітин, рекомбінантні білки, вакцини на основі рекомбінантних білків і т.п.).

Зараз розроблені як монопрепарати, так і комплексні (комбіновані або асоційовані) імунобіологічні препарати. Окрім біологічної складової, до їх складу можуть входити допоміжні речовини різного функціонального призначення (ад'юванти, сорбенти, консерванти, стабілізатори, наповнювачі, тощо).

На ринку України виробництво імунобіологічних препаратів здійснюють ТОВ «Біофарма» (Біовен, БіоКлот, резоглобін, імуноглобуліни, лідаза), ПАТ «Біолік» (вакцини, анатоксини, імуноглобуліни, лідаза), ТОВ «Імунолог» (алергени), ТОВ «Люм'єр Фарма» (моноклоніальні антитела, туберкулін, пегінтерферон), ПрАТ «Технолог» («Лекхім»), ТОВ «Валартін Фарма» (інтерферони, Нуклекн), ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек» (інтерферони), АТ «Фармак» (інсуліни, Епоетин-Фармекс), ПрАТ «По виробництву інсулінів «Індар».

Виробництво таких препаратів відрізняється складністю і різноманіттям технологічних процесів. Часто медичні імунобіологічні препарати одержують шляхом культивування штамів мікроорганізмів і клітин еукаріотів, екстракції речовин з крові і біологічних тканин, включаючи тканини та кров людини, тварин і рослин (алергени), а також шляхом застосування технології рекомбінантної ДНК, гібридомної технології або ж репродукції живих агентів в ембріонах чи організмі тварин.

## ***Виробництво вакцин***

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, існуючі на сьогодні імунобіологічні препарати для проведення активної імунізації поділяють на «живі» вакцини (туберкульоз, жовта лихоманка, ротавірус), інактивовані вакцини (кашлюк, поліомієліт), субординичні, рекомбіновані, полісахаридні та кон'юговані вакцини (гепатит Б, кашлюк, менінгококова інфекція), анатоксिनні вакцини (дифтерія, правець) (рис. 4.2). Крім того, зараз розробляються нові сучасні типи вакцин: генетично вдосконалені живі вакцини, генетично вдосконалені інактивовані вакцини, ДНК-вакцини, рекомбіновані (рекомбінантні) векторні вакцини, вакцини на основі синтетичних пептидів та на основі рибонуклеїнових кислот (месенджер мРНК).



Рис. 4.2. Імунобіологічні препарати для проведення активної імунізації [джерело: власна розробка]

Найстарішим і найефективнішим до недавнього часу підходом імунізації було застосування живих вакцин. У живих вакцинах використовується ослаблена (або аттенуйована) форма мікроба, який викликає захворювання. Оскільки ці вакцини настільки схожі на природні інфекції, проти яких їх розробили, вони створюють сильну та тривалу імунну відповідь. Живі вакцини розробляються таким чином, що в імунокомпетентному організмі вони реплікуються в тій мірі,

щоб викликати сильну імунну відповідь, але не настільки, щоб викликати серйозні прояви хвороби. Всього 1 або 2 дози більшості живих вакцин можуть на все життя захистити вас від мікроба та хвороби, яку він викликає.

Мікроорганізми для живих вакцин отримують шляхом атенуації (ослаблення). На сьогодні існує декілька методів атенуації мікроорганізмів для створення таких вакцин (рис. 4.3).



Рис. 4.3. Методи атенуації мікроорганізмів [джерело: власна розробка]

Наприклад, жива вакцина для профілактики грипу була отримана методом інженерної атенуації: пасаж патогенного вірусу в клітинах курячого ембріону здійснювали при температурі +25°C. Отриманий таким шляхом вакцинальний вірус погано реплікується при температурі тіла.

Поглиблені уявлення про молекулярний патогенез багатьох інфекційних захворювань дозволяють у наш час дуже ефективно ослабити мікроорганізми. «Спрямоване ослаблення» вимагатиме генетичної зміни (конструювання) вірусу таким чином, щоб зменшити патологію, одночасно підвищуючи рівень захисного імунітету.

Обов'язковою умовою ослаблення за допомогою генної інженерії є детальне знання факторів, що відповідають за вірулентність та життєвий цикл збудника. Перший крок у спрямуванні ослаблення включає характеристику різних вірусних білків і того, як вони взаємодіють з клітинами та молекулами, залученими до генерації імунної відповіді. Проте якісного розуміння цих шляхів

недостатньо: нелінійний зворотний зв'язок між ростом вірусу та імунітетом ускладнює розуміння впливу модифікації вірусних генів і білків на рівень генерованого імунітету. Розробляються багато стратегій, які дозволять зробити дійсно спрямоване ослаблення живої вакцини для проведення якісної імунізації.

Сучасні живі вакцини представлені генетично ослабленими мікроорганізмами та живими векторними вакцинами. Прикладом вдосконаленої живої вакцини, отриманої за допомогою гомологічної генної інженерії, є експериментальна пероральна вакцина проти холери.

Живі векторизовані вакцини створюються за допомогою рекомбінантної технології, в якій один або кілька генів організму-вектору переходять на один або кілька захисних генів від патогену. Введення таких вакцин призводить до ефективної та тривалої експресії антигенних генів або власними клітинами вакцинованої особи, або самим організмом-переносником (наприклад, у випадку застосування бактерій як носіїв). Створено безліч живих рекомбінантних вакцинних вакцин з вірусними та пухлинними антигенами.

Інактивовані вакцини використовують убиту версію мікроба, який викликає захворювання. Такі вакцини зазвичай не забезпечують настільки сильний імунітет, який був би при використанні живої вакцини. Тож може знадобитися застосування кілька доз, щоб отримати постійний імунітет проти хвороб.

Серед інактивованих вакцин виділяють три покоління препаратів. Вакцини першого покоління складаються з інактивованої суспензії патогенного мікроорганізму. Для вакцин другого покоління застосовують етапи очищення, які варіюються від очищення патогенного мікроорганізму (наприклад, вдосконаленої інактивованої поліомієлітної вакцини) до повного очищення захисного компонента (наприклад, полісахаридні вакцини). Вакцини третього покоління є або чітко визначеною комбінацією захисних компонентів (наприклад, безклітинна коклюшна вакцина), або захисним компонентом з бажаними імунологічними властивостями (наприклад, полісахариди, кон'юговані з білком-носієм).

Інактивовані вакцини можуть містити цільний інактивований мікроорганізм або його окремі компоненти, що були отримані хімічним, фізичним чи молекулярним шляхом (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Інактивовані вакцини [джерело: власна розробка]

Виробництво інактивованих цілих бактерій або вірусів – перший підхід до приготування вакцин. Для інактивації зазвичай використовують ряд реагентів (наприклад, формальдегід, глютаральдегід) та тепло. Прикладами цього підходу є вакцини першого покоління проти кашлюку, холери, черевного тифу та інактивованого поліомієліту.

Порівняно часте виникнення побічних ефектів при застосуванні цілюноклітинної коклюшної вакцини було основною причиною розробки субодиничних вакцин. Субодинична вакцина складається з обмеженої кількості очищених імуногенних компонентів і позбавлена токсичного ліпополісахариду, що суттєво зменшує небажані ефекти. Субодиничні вакцини можуть бути субклітинними, де діючим компонентом є добути з патогенних бактерій комплекси, що містять у своєму складі протективні антигени, та *субвіріонні* (отримані з патогенних вірусів комплекси).

В основі створення кон'югованих вакцин лежить принцип зв'язування антигенів, що погано розпізнаються імунною системою і проти яких потрібно створити протективний імунітет з протеїнами або анатоксинами інших мікроорганізмів, що добре розпізнаються. Прикладами кон'югованих вакцин є вакцини третього покоління, які включають менінгококові вакцини типу С, пневмококові та вакцини проти гемофільної інфекції типу b.

Існує багато методів синтезу ДНК-вакцин з використанням культур клітин ссавців, комах, рослин, дріжджів й бактерій, що забезпечує можливість підбору умов виробництва відповідно до специфічних вимог, що пред'являються до кожного конкретного продукту.

Вакцини нуклеїнових кислот – це метод імунізації, метою якого є виклик імунної відповіді, подібної до живих ослаблених вакцин. Переваги вакцин на основі нуклеїнових кислот включають стимуляцію як клітинного, так і гуморального імунітету, легкість розробки, швидку адаптацію до змінних штамів патогенів і настроювані мультиантигенні вакцини.

У цьому методі послідовності ДНК або інформаційної РНК (мРНК) доставляються в організм для генерації білків, які імітують антигени хвороби для стимуляції імунної відповіді. При ДНК (РНК)-вакцинації в організм вводять не білок-антиген, а нуклеїнову кислоту (ДНК або РНК), у якій закодована інформація про білок-протективний антиген. Розроблені відносно безпечні системи, що забезпечують ефективну доставку нуклеїнових кислот у тканини. Потрібний ген вставляють у плазмиду (кілецьце з ДНК) або безпечний вірус. Такий носій-вектор проникає в клітину й синтезує потрібні білки. Трансформована клітина перетворюється на фабрику з виробництва вакцини прямо усередині організму, яка здатна працювати тривалий період (до року).

Прикладом такої вакцини є розробка Oxford-AstraZeneca проти вірусу SARS-CoV-2, заснована на генетичних модифікаціях зі створення шипованого білку із застосуванням дволанцюгових ДНК. Дослідники додали ген білка шипа коронавірусу до аденовірусу. Аденовірус може проникати до клітини, але не може відтворюватися всередині них.

Загалом для боротьби з COVID-19 було розроблено багато вакцин проти SARS-CoV-1, у тому числі рекомбінантні вакцини на основі S-білка (Medison, США), цілі інактивовані вірусні вакцини (Sinovac, Sinopharm, Китай), векторні вакцини (Johnson & Johnson, США), мРНК вакцини (BioNTech і Pfizer, Sanofi Pasteur & Translate Bio, США), ДНК вакцина (Takis, Італія, Inovio/CEPI, США), ін., але лише деякі з них вийшли за межі клінічної фази I випробування (рис. 4.5).

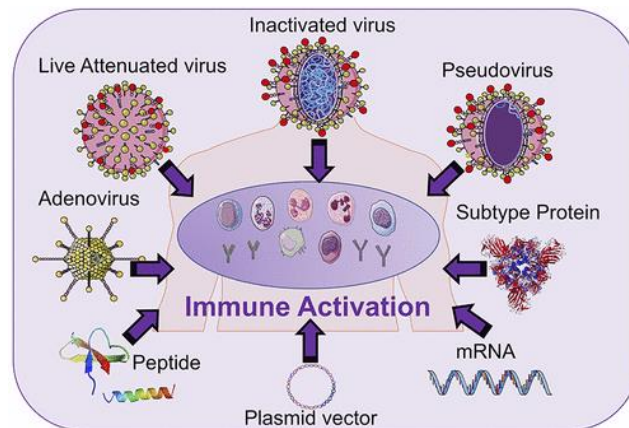


Рис. 4.5. Приклади типів вакцин, які розробляються для боротьби з SARS-CoV-1 [джерело: 8]

Також останнім часом розробляють вакцини на основі нанотехнологій у поєднанні з ДНК (РНК) вакцинами, суть яких полягає в конструюванні наночасток, здатних імітувати різні антигени і викликати тим самим імунну відповідь організму. Завдяки цьому можна активувати імунну реакцію на широкий спектр відповідних антигенів, у тому числі на малі молекули, пептиди, олігосахариди, білки.

Вакцина Pfizer BioNTech COVID-19 є вакциною до мРНК, що кодує білок з мутацією і сформульована як РНК-ліпідна наночастинка модифікована нуклеозидами мРНК. Технологія ліпідних наночастинок (LNP) формується за допомогою мРНК та дозволяє доставляти точну генетичну інформацію разом з ад'ювантним ефектом до антигенпрезентативних клітин. Він молекулярно чітко визначений, не містить матеріалів тваринного походження та синтезується за допомогою ефективного безклітинного процесу транскрипції *in vitro* із шаблонів



ДНК. Під час змішування РНК та розчинених ліпідів, утворюються наночастинки, що інкапсулюють нуклеїнову кислоту. Після ін'єкції LNP поглинаються клітинами, а РНК вивільняється в цитозоль, де перетворюється в кодований вірусний білок.

ДНК-вакцинація викликає повноцінну імунну відповідь і забезпечує високий рівень захисту від вірусної інфекції та є одним із найперспективніших напрямків також у боротьбі з раком.

У субодиничних, рекомбінантних, полісахаридних і кон'югованих вакцинах використовуються конкретні частини зародка, наприклад його білок, цукор або капсид (оболонка навколо зародка). Оскільки в цих вакцинах використовуються лише певні частини мікроба, вони дають дуже сильну імунну відповідь, спрямовану на ключові частини мікроба. Їх також можна використовувати майже всім, включаючи людей з ослабленою імунною системою та довготривалими проблемами зі здоров'ям. До вакцин даного типу відносяться вакцини для захисту від вірусу папіломи людини, менінгококової інфекції, гемофілії типу В, опоясуючого лишая.

До новітніх технологій створення вакцин відноситься також «зворотня технологія». Класичним методом при створенні вакцин є низхідна лінія, від цілого мікроорганізму до його складових. «Зворотня технологія» передбачає протилежний шлях (від генома до його продуктів), заснований на тому, що більшість захисних антигенів є білковими молекулами. Володіння знаннями про білкові компоненти збудника захворювання дає змогу обчислити, які з них придатні для включення до складу вакцини. Вчені зі Стенфордського (США) й Лейденського (Нідерланди) університетів розробили ДНК-вакцину ВНТ-3021 на основі плазмиди, яка кодує проінсулін. Це вакцина зворотної дії. Звичайні вакцини повинні активувати імунні реакції, ВНТ-3021, навпаки, нейтралізує цитотоксичну дію Т-кілерів, направлену проти острівців Лангерганса, що сприяє збереженню та поступовому відновленню функції β-клітин.

Нові технології створення вакцин розширили галузь застосування від профілактики інфекційних хвороб до профілактики їх наслідків (вакцинація

проти гепатиту В запобігає розвитку гепатоцелюлярної карциноми як наслідку перебігу хронічного гепатиту В), а боротьба з коронавірусом сприяла підвищення зацікавленості до створення новітніх типів вакцин на основі нанотехнологій.

### *Виробництво інтерферонів*

Інтерферон – це невеликий білок-месенджер (плюрипотентний цитокін), який виробляється клітинами людини у відповідь на різні біологічні, а також синтетичні стимули.

Система інтерферону є першим бар'єром проти вірусів, що потрапляють в організм. Вони секретуються у позаклітинну рідину та через рецептори діють на інші клітини, підвищуючи стійкість до мікроорганізмів. Інтерферон, що в основному виробляється моноцитами та макрофагами та розташований у різних клітинній поверхні, регулює клітинний ріст, клітинну диференціацію, імуноредигування.

Сучасна класифікація інтерферонів, крім відомостей про антигенну специфічність та амінокислотну послідовність, враховує інформацію про локалізацію генів інтерферону, тип рецептора та внутрішньоклітинні посередники, через які він діє. Базуючись на таких критеріях, інтерферони (IFN) поділяють на три основні типи:

- ✓ інтерферони I типу, до яких відносяться IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , IFN- $\delta$ , IFN- $\epsilon$ , IFN- $\zeta$ , IFN- $\kappa$ , IFN- $\nu$ , IFN- $\tau$  та IFN- $\omega$ ,
- ✓ інтерферони II типу – IFN- $\gamma$
- ✓ інтерферони III типу – IFN- $\lambda$ .

У залежності від виду індуктору та типу клітин-продуцентів інтерферони поділяють на альфа (лейкоцитарний), бета (фібробластний), гамма (імуний) типи.

За способом отримання виділяють лейкоцитарні ( $\alpha$ -інтерферон), лімфобластичні ( $\beta$ -інтерферон) та рекомбіновані інтерферони ( $\gamma$ -інтерферон). В

Україні більшість препаратів містять альфа та бета рекомбіновані види інтерферону.

$\alpha$ -Інтерферон отримують у культурі лейкоцитів у присутності вірусу Сендай з крові донорів;  $\beta$ -інтерферон одержують у культурі курячих фібробластів;  $\gamma$ -інтерферон синтезується сенсibilізованими Т-лімфоцитами при повторному контакті з антигеном під впливом мітогенів, бактеріальних або вірусних антигенів, ін. Загалом відомо 18 видів інтерферону. Сучасні методи генної інженерії передбачають застосування *E. Coli*, дріжджів або бактеріальних клітин (рис. 4.6).

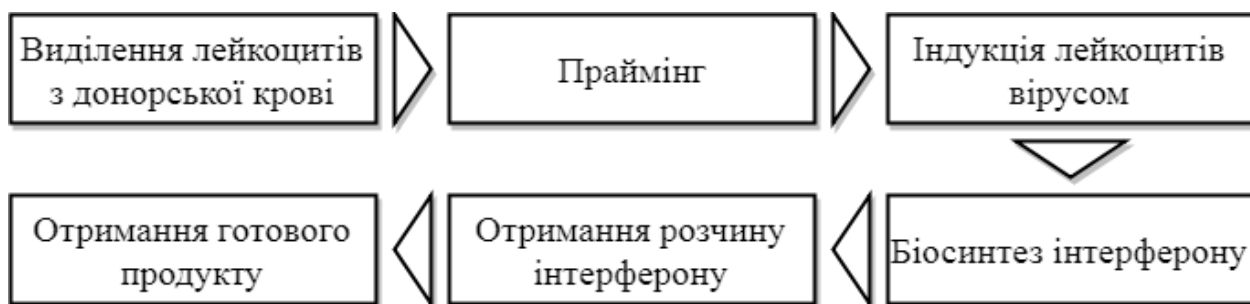


Рис. 4.6. Схема технологічного процесу виробництва інтерферонів

У виготовленні застосовують певний обсяг крові поміщають в ємність з цитратним буфером, проводять фракціонування (осадники лейкоцитів – декстрини) при низькій температурі  $+4^{\circ}\text{C}$  30-40 хв. Іноді фракціонування проводять без додавання осадників, в цьому випадку процес продовжується 18-24 год. Фракції еритроцитів та лейкоцитів розділяють. Отриману лейкоцитарну масу витримують від 18 годин до 3 діб при  $+4^{\circ}\text{C}$ . Паралельно проводять отримання індуктору (вірус хвороби Ньюкасла). Вірус культивують у 9-10 денних курячих ембріонах, які заражають через поверхневу порожнину, інкубують при  $+37^{\circ}\text{C}$  2 доби, охолоджують до  $+4^{\circ}\text{C}$  та через 2 доби вилучають алантоїсну рідину, що містить віруси. Наступну стадію – праймінг (активація лейкоцитів) здійснюють в ємностях з середовищем 199 додатково додаючи плазму, гепарин, вірусну алантоїсну рідину та лейкоцитарну масу. Витримують при температурі  $+37,5^{\circ}\text{C}$  1 год. Відділяють ті віруси, що не адсорбувалися.

Культивують у стаціонарній культурі, в ролерній установці (при невеликій швидкості перемішування, щоб клітини прикріпилися до поверхні), використовують також моношар або суспензійні культури. Напрацьовані лейкоцити відділяють центрифугуванням, інактивують вірус за допомогою НСІ при рН=2,5, після інактивації рН доводять до 6,5-7, перистальтичним насосом розчин перекачують на наступну стадію. Розливають в ампули, висушують у сублімаційній сушарці.

Більшість препаратів інтерферону зараз отримують методом генної інженерії (рекомбінований інтерферон). Застосування такого інтерферону дозволило розширити арсенал лікарських засобів для лікування новоутворень, вірусних захворювань. Першим етапом створення рекомбінованого інтерферону є виділення його ДНК різними методами (плазмідозалежна технологія, отримання рекомбінованого інтерферону з використанням бактеріофагу та ін.).

Нещодавно з'явилися нові пегільовані продукти IFN- $\alpha 2$  зі збільшеним періодом напіввиведення *in vivo* і консенсусний інтерферон (штучно створений інтерферон I типу). Пегільований інтерферон, інкапсульований в PEG-IFN-PEG-PLGA, є інтерфероном пролонгованої дії. Консенсусні інтерферони представляють собою нові задані комбінації амінокислотних послідовностей відомих субтипів інтерферонів.

Такі системи застосовують для покращення терапевтичного потенціалу препарату у протипухлинній та антибактеріальній терапії за рахунок подовження терміну його циркуляції в крові та зменшення побічних ефектів. Для цього проводять ряд модифікацій молекул IFN за рахунок наночастинок (ліпосом, міцел та металів). Також розробляють інкапсульований інтерферон з біополімерами, які отримують методом випаровування подвійної емульсії, яку обробляли зондуєчим ультразвуком.

## *Список літератури*

### *Нормативно-законодавчі документи*

1. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11#Text>

### *Основна*

2. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. Та допов. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2019. – 526 с.

### *Додаткова*

3. Antia R. Directed attenuation to enhance vaccine immunity [Електронний ресурс] / Antia R., Ahmed H., Bull J. J. // PLoS Comput Biol. – 2021. – № 17(2). – Режим доступу: <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008602>

4. El-Baky N.A. Therapeutic alpha-interferons protein: structure, production, and biosimilar / N. A. El-Baky, E. M. Redwan // Prep Biochem Biotechnol. – 2015. - № 45(2). – P.109-27. DOI: 10.1080/10826068.2014.907175.

5. Interferon-Based Biopharmaceuticals: Overview on the Production, Purification, and Formulation [Електронний ресурс] / L. S. Castro, G. S. Lobo, P. Pereira et al. // Vaccines (Basel). – 2021. - № 9(4). – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/vaccines9040328>

6. Next-Generation Vaccines: Nanoparticle-Mediated DNA and mRNA Delivery [Електронний ресурс] / W. Ho, M. Gao, F. Li et al. // Advanced Healthcare Materials – 2021. – № 10(8). – Режим доступу: <https://doi.org/10.1002/adhm.202001812>

7. Pollard A.J. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments / A. J. Pollard, E. M. Bijker // Nat Rev Immunol. – 2021. – № 21. – P. 83–100. – DOI: [10.1038/s41577-020-00479-7](https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7)

8. Potential Therapeutic Targets and Vaccine Development for SARS-CoV-2/COVID-19 Pandemic Management: A Review on the Recent Update [Электронный ресурс] / U. Anand, S. Jakhmola, O. Indari et al. // Front Immunol. – 2021. - № 12. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.658519>

9. Ryff J. C. Interferons and interleukins [Электронный ресурс] / J. C. Ryff, S. Pestka // Pharmaceutical biotechnology: fundamentals and applications. - 2013. – P. 413-437. DOI 10.1007/978-1-4614-6486-0\_21

**Тема 5. Нормування виробництва лікарських засобів в умовах аптек.  
Основні принципи технології, контролю якості та відпуску лікарських засобів екстемпорального виготовлення.**

**Форма проведення заняття:** самостійне (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** узагальнити та систематизувати знання фармацевтів/провізорів-інтернів щодо нормування, основних принципів виробництва (виготовлення), контролю якості та відпуску лікарських засобів екстемпорального виготовлення.

**Питання для контролю знань**

1. Нормування виробництва лікарських засобів в умовах аптек
2. Основні принципи виготовлення лікарських засобів в умовах аптек.
3. Основні принципи контролю якості екстемпоральних лікарських засобів

**Інформаційний матеріал**

***Нормування виробництва лікарських засобів в умовах аптек***

Відповідно до визначення Державної Фармакопеї України, ***лікарські засоби, виготовлені в умовах аптек (екстемпоральні лікарські засоби (ЕЛЗ))***, - лікарські засоби, що виготовляються за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленням (вимогою) лікувально-профілактичного закладу, та внутрішньоаптечні заготовки, а також лікарські засоби, виготовлені про запас за часто повторюваними прописами.

Лікарські засоби повинні відповідати нормам, сформульованим і закріпленим у нормативних документах. Якість лікарських засобів залежить від ряду факторів: вихідних лікарських і допоміжних речовин, умов виробництва і технології, якості устаткування і пакувальних матеріалів, особистої гігієни фармацевта тощо, до яких висуваються визначені вимоги. Комплекс вимог, що стосується якості вихідних і допоміжних речовин і матеріалів, технології ліків і

якості власне ліків як готового продукту, може бути визначений як *державне нормування виробництва ліків*.

Нормування виробництва лікарських препаратів проводиться за такими напрямками:

1. *Фармацевтична система якості* – сукупність організаційних заходів, що проводяться з метою гарантії відповідності якості лікарських засобів їхньому призначенню. Включає нормування якості лікарських засобів, допоміжних речовин, пакувального матеріалу та інших матеріалів, що використовуються для виготовлення лікарських препаратів. Нормування якості лікарських засобів регламентоване ДФУ та нормативно-технічною документацією (фармакопейна стаття, тимчасова фармакопейна стаття, державні та галузеві стандарти).

*Державна Фармакопея України (ДФУ)* – правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів. ДФУ в Україні є основним законодавчим документом в галузі фармації.

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

На сьогодні ДФУ містить наступні монографії на екстемпоральні лікарські форми: «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в аптеках» (з таблицями максимальних терапевтичних доз ФАІ для дорослих), «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Порошки, виготовлені в аптеках», «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках», а також монографії на концентровані розчини (калію броміду 20%, калію йодиду 20%, кальцію хлориду 20%, 50%, натрію броміду 20%) та інші.

*Тимчасова фармакопейна стаття України (ТФСУ)* – фармакопейна стаття, затверджена на обмежений термін (1-3 роки).

В Україні відсутня власна настанова, що стосується належної аптечної практики, але затверджені окремі настанови щодо екстемпорального



виготовлення лікарських засобів в умовах аптек: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки» та Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек».

2. *Вимоги до персоналу, якому дозволено виготовляти лікарські засоби.* Аптеки, що займаються виробництвом (виготовленням) лікарських засобів, укомплектовуються штатом працівників з спеціальною освітою, які відповідають єдиним кваліфікаційним вимогам і мають:

- документ про вищу освіту не нижче першого (бакалаврського) рівня за спеціальністю «Фармація»;
- для фахівців з вищою освітою не нижче другого (магістерського) рівня – сертифікат провізора-спеціаліста, виданий закладом післядипломної освіти, або посвідчення про присвоєння (підтвердження) відповідної кваліфікаційної категорії.

3. *Загальні вимоги до приміщення та обладнання,* що мають звести до мінімуму ризик помилок і забезпечувати можливість ефективного очищення з метою недопущення перехресної контамінації, накопичення пилу та бруду.

4. *Нормування складу пропису лікарських препаратів.* Склад ліків нормується стандартними (офіційними) та магістральними (індивідуальними) прописами.

*Стандартний (офіційний) пропис* – це пропис лікарського засобу, який включено до фармакопеї або на який є нормативна документація (НД), затверджена в установленому порядку.

*Магістральний (екстемпоральний) пропис* – це пропис лікарського засобу (рецепт), призначений лікарем для конкретного пацієнта.

При виготовленні ліків за екстемпоральними прописами аптека приймає на себе всю відповідальність за побічні реакції, що викликані підбором рецептури та дозуванням. Виготовлені в аптеках лікарські засоби не підлягають державній реєстрації.

5. *Нормування умов приготування і технологічного процесу виробництва лікарських засобів* включає дотримання санітарного режиму або умов асептики, дотримання правил роботи з отруйними, наркотичними та прирівняними до них речовинами, а також техніки безпеки. Нормування технологічного процесу приготування відбувається у відповідності з принципами належної аптечної практики або відповідними наказами МОЗ України, ДФУ, ФС.

Виробництво лікарських засобів здійснюється суб'єктами господарювання на підставі ліцензії, виданої Державною службою України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. Подати заяву на отримання ліцензії можна особисто, поштою або через додаток «Дія». 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 вироблятимуться.

Згідно зі ст.12 [Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності»](#) ліцензія видається на необмежений термін.

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»](#)).

Згідно зі [статтею 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 України. Виробництво лікарських засобів повинно здійснюватися за технологічним регламентом з додержанням усіх вимог ФС та інших державних стандартів, технічних умов з урахуванням міжнародних норм щодо виробництва лікарських засобів. У разі зміни діючої або допоміжної речовини виробник лікарського засобу зобов'язаний здійснити реєстрацію лікарського засобу.

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.

Основними **наказами МОЗ України**, регламентують виготовлення препаратів в умовах аптек, є:

- Наказ МОЗ України № 275 від 05.05.06 р. «Про затвердження інструкції із санітарно-протиепідемічного режиму аптечних закладів»;
- Наказ МОЗ України № 812 від 17.10.2012 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек»;
- Наказ МОЗ України № 8 від 15.01.2003 р. «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» зі змінами та доповненнями;
- Наказ МОЗ України № 360 від 19.07.2005 р. «Про затвердження Правил виписування рецептів та вимог-замовлень 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 та вимог-замовлень».

Також до нормативних документів, що регламентують виробництво в Україні відносять:

***Постанови Кабінету Міністрів України:***

- Постанова КМУ № 376 від 26.05.2005 р. «Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)»;
- Постанова КМУ № 260 від 03.02.2010р. «Деякі питання державного контролю якості лікарських засобів».

### *Закони України:*

- Основи законодавства України про охорону здоров'я від 19.11.1992 № 2801-ХІІ;
- Про лікарські засоби від 04.04.1996 № 123/96-ВР;
- Про ліцензування видів господарської діяльності;
- Про обіг в Україні наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів;
- Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення (втрачає чинність 01.10.2023 р.);
- Про загальну безпечність нехарчової продукції;

Окремо слід зазначити нормативні документи, які регулюють діяльність уповноважених осіб в закладах охорони здоров'я:

- Наказ МОЗ України № 677 від 29.09.2014 р. «Про затвердження Порядку контролю якості лікарських засобів під час оптової та роздрібної торгівлі»;
- Наказ МОЗ України № 809 від 22.11.2011р. «Про затвердження Порядку встановлення заборони (тимчасової заборони) та поновлення обігу лікарських засобів на території України».

Обіг наркотичних та психотропних лікарських засобів в закладах охорони здоров'я:

- Закон України «Про наркотичні засоби, психотропні речовини і прекурсори» № 60/95-ВР від 15.02.1995 р.;
- Постанова КМУ № 589 від 03.06.2009р. «Про затвердження Порядку провадження діяльності, пов'язаної з обігом наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів та контролю за їх обігом в лікувально-профілактичних закладах та установах»;
- Постанова КМУ № 770 від 06.05.2000р. «Про затвердження Переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів»;
- Постанова КМУ № 1203 від 10.10.2007 р. «Про затвердження гранично допустимої кількості наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів, що містяться в препаратах»;

- Постанова КМУ № 518 від 04.06.2008 р. «Деякі питання обігу наркотичних засобів і психотропних речовин»;
- Постанова КМУ № 333 від 13.05.2013 р. «Про затвердження Порядку придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я»;
- Наказ МОЗ України № 494 від 07.08.2015 «Про деякі питання придбання, перевезення, зберігання, відпуску, використання та знищення наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів у закладах охорони здоров'я».

Усі важливі процедури, які застосовуються під час виготовлення, мають бути охоплені розробленими письмовими **стандартними робочими методиками**. Такі методики мають бути розроблені для приміщень, обладнання, персоналу, процесу виготовлення, упаковки та зберігання фармацевтичних препаратів. Вони мають забезпечувати підзвітність, точність, якість, безпеку та упорядкованість під час виготовлення. Впровадження стандартних робочих методик встановлює певну послідовність процедур, а також дає орієнтир для роботи та навчання персонал

### ***Основні принципи виготовлення лікарських засобів в умовах аптек***

Основні принципи виготовлення лікарських засобів в умовах аптек регламентуються вимогами ДФУ та чинного законодавства України.

Під **виробництвом (виготовленням) лікарських засобів в умовах аптеки** розуміють індивідуальне виробництво (виготовлення) лікарських засобів за рецептами лікарів, на замовлення (вимогу) лікувально-профілактичних закладів та виробництво (виготовлення) внутрішньоаптечної заготовки. ДФУ визначає **виготовлення** як приготування, змішування, обробку, упаковку та маркування фармацевтичного препарату відповідно до рецепта лікаря, пропису або ініціативи, що базуються на стосунках лікаря/пацієнта/фармацевта відносно професійної практики.

Аптека несе відповідальність за правильне дозування, якість та відповідність виготовленого фармацевтичного препарату рецепту лікаря або замовленню (вимогам) ЛПЗ, а також за обрану упаковку для відпуску та її маркування, вимоги до яких встановлені у ДФУ та відповідних нормативних документах.

Загалом виготовлення ЕЛЗ складається з наступних стадій (рис. 5.1):



Рис. 5.1 Загальна схема виготовлення ЕЛЗ [джерело: власна розробка]

Перед приготуванням ЕЛЗ:

- перевіряють правильність оформлення рецептурного бланка, прописування та сумісність інгредієнтів;
- перевіряють дози та норми відпуску;
- проводять розрахунок діючих та допоміжних речовин (на зворотному боці ППК);
- визначають технологію виготовлення ЕЛЗ;
- підбирають пакувальні засоби.

Часто при виготовленні ЕЛЗ **розрахунки** можна здійснити декількома способами. ДФУ рекомендує обирати такі способи, що потребують проведення

якомога меншої кількості дій та забезпечують правильні обчислення. Розрахунки слід проводити, використовуючи найбільш простий, точний арифметичний метод, який дозволяє уникнути помилок. Слід звертати увагу на взаємозв'язок між одиницями розмірності різних величин та, особливо, перевірку доз АФІ та режим дозування.

Розрахунки слід перевіряти двічі. Всі розрахунки мають перевірятися повторно, бажано – іншим фармацевтом.

У фармацевтичній практиці використовуються поняття *максимальної терапевтичної дози*.

**Максимальна терапевтична доза** – це доза активного фармацевтичного інгредієнта, що викликає певний терапевтичний ефект, не досягає його мінімальної токсичної дози, умовно прийнята за найбільш припустиму для введення в організм людини та дозволена до застосування у медичній практиці.

**Максимальна терапевтична разова доза (МТРД)** – максимальна терапевтична доза активного фармацевтичного інгредієнта на один прийом.

**Максимальна терапевтична добова доза (МТДД)** – максимальна терапевтична доза АФІ для прийому на одну добу.

Важливим етапом є перевірка режиму дозування. Особливу увагу слід звертати на дозування ЛЗ у геріатричній та педіатричній практиці та для пацієнтів з порушенням функцій нирок, печінки, серця. При розрахунку доз спираються на вік пацієнта, масу та площу поверхні тіла.

Розрахунок дози за масою тіла проводять за формулою:

*Індивідуальна добова доза на пацієнта (мг) = доза ЛЗ (мг/кг) x маса тіла (кг)*

Розрахунок дози за поверхнею тіла здійснюють за формулою:

*Індивідуальна добова доза на пацієнта (мг) = доза ЛЗ (мг/м<sup>2</sup>) x  
площа поверхні тіла (м<sup>2</sup>)*

Площу поверхні тіла (ППТ) для дорослих і дітей визначають по нормограмам відповідності зросту та маси тіла, а також за формулою:

$$ППТ (м^2) = \sqrt{\frac{Зріст(см) \times маса(кг)}{3600}}$$

У випадку призначення ЛЗ у дозах, що перевищують МТРД (МТДД), медичний працівник повинний написати дозу цього засобу словами і поставити знак оклику, як це передбачено чинним законодавством щодо правил виписування рецептів та вимог-замовлень. У іншому випадку ДФУ рекомендує фармацевтичному працівнику зв'язатися з лікарем та після отримання відповіді відпустити ЛЗ з належним дозуванням.

Для деяких препаратів дозування виражається у біологічних одиницях активності (ОД). У такому випадку для розрахунків використовують кількість одиниць дії у 1 мг препарату.

*Наприклад* для лікування стрептококової інфекції слід використати бензилпеніцилін у дозі 1,2 млн. ОД внутрішньом'язово. Якщо в 1 мг препарату міститься 1000 ОД, слід використати:

1 мг – 1000 ОД

x мг – 1 200 000 ОД

x=1 200 000/1000=1200 мг (1,2 г)

Перед тим як розпочати будь-яку технологічну операцію, необхідно впевнитися, що робоча площа і обладнання чисті та вільні від будь-яких вихідних матеріалів і продуктів, які не використовуються в цій операції. Санітарну підготовку персоналу, виробничих приміщень, обладнання, допоміжних, пакувальних матеріалів, посуду тощо необхідно здійснювати відповідно до чинних нормативних документів МОЗ України.

Повинні бути вжиті усі технічні та організаційні заходи для запобігання перехресній контамінації при проведенні технологічного процесу. На всіх стадіях виготовлення ЛЗ та матеріали мають бути захищені від мікробіологічного та іншого забруднення.

На одному робочому місці можна одночасно виготовляти лише один ЕЛЗ. Відважування (відмірювання) здійснюється послідовно у відповідності із



визначеним порядком введення інгредієнтів у лікарську форму. Забороняється заздалегідь відважувати (відмірювати) одразу усі інгредієнти, що входять до ЛФ.

Виготовлення засобів із пахучими та леткими речовинами, а також з речовинами, що важко подрібнюються чи є барвниками, виконують на окремому робочому місці з використанням окремого мірного посуду, вагів, ступки тощо.

Отруйні, наркотичні та психотропні речовини відважують у місці їх зберігання у присутності відповідальної особи, після чого штанглас з речовиною одразу повертають у шафу. На звороті рецепта відповідальна особа підписується у видачі, а особа, яка готує ЕЛЗ, - в одержанні відповідної кількості речовини із зазначенням її назви та кількості. Допускається замість написання від руки ставити штамп. Відважену речовину одразу додають у ступку (підставку) де, відповідно до визначеної технології, вже знаходиться інший інгредієнт (інгредієнти) екстемпорального пропису, та одразу використовують для виготовлення ЕЛЗ.

Забороняється відпускати отруйні, наркотичні (психотропні) речовини окремо (не в складі ЕЛЗ).

Для виготовлення фармацевтичних препаратів потрібно використовувати лише зареєстровані в Україні чи дозволені до застосування уповноваженим органом діючі та допоміжні речовини, які відповідають вимогам відповідних монографій ДФУ та/або специфікаціям виробника. На етикетці препарату може ставитися позначка про відповідність використаних компонентів ДФУ.

Діючі речовини, воду очищену, не розфасовану продукцію слід використовувати тільки після проведення контролю їх якості (результати фіксуються у відповідному журналі).

Інгредієнти в контейнерах із вказівкою терміну придатності, зазначеного виробником чи дистрибутором, можуть бути використані для виготовлення фармацевтичного препарату протягом зазначеного терміну придатності в таких випадках:

- якщо інгредієнт зберігається в його первинному контейнері за умов, які попереджують можливий розпад субстанції;

- якщо на інгредієнт, який зберігається в контейнері, здійснюється незначний вплив під час відбирання невеликої кількості інгредієнта з контейнера, в якому він зберігається;

- якщо будь-який відбір інгредієнта з контейнера здійснюється особою з відповідним досвідом.

Під час виготовлення фармацевтичних препаратів заборонено використовувати серії діючих та допоміжних речовин, заборонених на території України до обігу уповноваженим органом.

Сприйнятливі до мікробної контамінації фармацевтичні препарати повинні містити відповідні антимікробні компоненти для захисту від забруднення бактеріями, грибами та пліснявою, якими фармацевтичний препарат може бути ненавмисно забруднений протягом виготовлення або після виготовлення. Якщо антимікробні консерванти є небажаними компонентами в складі таких фармацевтичних препаратів, їх потрібно зберігати за контрольованої температури холодильника. Під час відпуску такого фармацевтичного препарату потрібно провести консультацію пацієнта щодо його зберігання.

Виготовляють екстемпоральні лікарські засоби відповідно до вимог загальних статей, монографій та чинних нормативних документів. Технологія виготовлення повинна забезпечувати відповідність ЕЛЗ вимогам відповідних загальних статей на лікарські форми та чинним нормативним документам.

Рекомендації щодо введення речовин у лікарську форму, послідовність технологічних операцій визначається особливостями складу конкретної лікарської форми та наводяться у відповідних загальних статтях, окремих монографіях та інших чинних нормативних документах.

Усі технологічні операції необхідно здійснювати при точному виконанні технологічних прийомів і дотриманні правил особистої гігієни. Після виготовлення кожного лікарського засобу слід впорядкувати робоче місце і використовувати прилади.

**Пакування** екстемпоральних ЛЗ обирають залежно від властивостей, призначення та кількості відповідно до вимог ДФУ та інших чинних нормативних документів. Виробник (аптека) має бути впевненим, що контейнери та закупорювальні засоби, які використовуються, відповідають вимогам монографій ДФУ, виготовлені із придатного матеріалу та не впливають на якість виготовленого препарату. Потрібно враховувати можливу взаємодію контейнера з фармацевтичним препаратом (сорбційні властивості, вилужування).

ЕЛЗ, що містять чутливі до світла речовини, упаковують у світлонепроникні контейнери.

ЕЛЗ, що містять леткі, гігроскопічні речовини та речовини, що вивітрюються й окиснюються, упаковують в контейнери, закупорені ковпачками або кришками, що нагвинчуються, у комплекті із пробками або прокладками з ущільнюючими елементами.

Пакування ЕЛЗ, що містять леткі речовини або речовини, що мають запах, здійснюється окремо від інших ЛЗ.

ЕЛЗ, що містять наркотичні, психотропні та отруйні речовини, опечатують або укупорюють «під обкатку» та зберігають до відпуску в окремій шафі, що замикається.

**Маркування** ЕЛЗ, тобто спорядження їх відповідними етикетками,, здійснюється одразу після виготовлення.

Етикетки на ЕЛЗ, залежно від способу їх застосування, повинні мати на білому фоні сигнальні кольори:

- для ЛЗ для внутрішнього застосування – зелений;
- для ЛЗ для зовнішнього застосування – оранжевий.

На всі етикетки друкарським способом має бути нанесений попереджувальний напис «Берегти від дітей» і, за необхідності, додаткові попереджувальні написи (етикетки) (рис. 5.2)



Рис. 5.2 Додаткові попереджувальні етикетки [джерело: власна розробка]

На етикетках обов'язково повинні бути: емблема медицини та/або логотип суб'єкта господарської діяльності; порядковий номер аптеки; номер рецепта; прізвище та ініціали пацієнта або номер і назва лікарні (відділення); докладний спосіб застосування; дата приготування; термін придатності.

На кожній упаковці ЕЛЗ, що містить наркотичні (психотропні) речовини та прекурсори, має бути наступна інформація: номер (назва) аптеки, де виготовлені ЛЗ; чітке позначення «Внутрішнє», «Мазь» тощо; найменування відділення, для якого виготовлено; склад ЕЛЗ, що відповідає пропису; дата виготовлення; підписи осіб, які виготовили, перевірили і видали ЕЛЗ.

На ЛЗ, що містять отруйні речовини, при відпуску концентрованих кислот, розчинів пероксиду водню, фенолу у чистому вигляді або в розчинах з концентрацією понад 5% має наклеюватися попереджувальна етикетка «Поводитись обережно».

## *Основні принципи контролю якості екстемпоральних лікарських засобів*

У державному нормуванні виробництва лікарських препаратів велика увага приділяється контролю якості готового продукту, який проводиться згідно з вимогами ДФУ, діючих наказів та інструкції.

Контроль якості забезпечує дотримання необхідних вимог до якості лікарських засобів та матеріалів, зокрема проведення всіх видів внутрішньоаптечного контролю. Лікарський засіб відпускають лише в тому разі, якщо він відповідає вимогам якості.

Згідно з вимогами ДФУ та наказу № 812 від 17.10.2012 р. «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) лікарських засобів в умовах аптек» (<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12>) передбачено такі види контролю:

- органолептичний (візуальний)
- письмовий,
- опитувальний,
- фізичний,
- хімічний,
- контроль при відпуску для всіх ЕЛЗ.

1. *Органолептичний контроль (візуальний)*. Органолептичний контроль полягає в перевірці зовнішнього вигляду, кольору, запаху, однорідності змішування, відсутності механічних включень в умовах випробування, якості закупорювання ЕЛЗ.

2. *Письмовий контроль*. Письмовий контроль полягає у заповненні по пам'яті паспорта письмового контролю (ППК) відразу після виготовлення ЕЛЗ. Запис у ППК відображає технологію (порядок введення інгредієнтів) і виконується латинською мовою особою, яка виготовила лікарський засіб. У ППК зазначають дату, номер рецепта (вимоги), взяті речовини та їх кількість; загальну масу або об'єм лікарської форми, число доз; проставляється підпис особи, яка виготовила, розфасувала та перевірила лікарську форму.

Якщо до складу ЕЛЗ входять отруйні, наркотичні, психотропні речовини та речовини, що підлягають ПКО, а також коли ЕЛЗ готується за пільговим рецептом, ППК заповнюють на зворотному боці рецепта, що залишається в аптеці. ППК зберігають в аптеці протягом 2 місяців.

3. *Опитувальний контроль.* При проведенні опитувального контролю відповідальна особа називає перший інгредієнт, що входить до складу ЕЛЗ, та його кількість, після чого особа, яка проводила виробництво (виготовлення), називає всі взяті ним для виробництва (виготовлення) ЕЛЗ інгредієнти та їх кількості, а при використанні напівфабрикатів (концентратів) називає також їх склад і концентрацію. Якщо допущено помилку, ЕЛЗ підлягає фізичному та хімічному контролю. За відсутності методик аналізу ЕЛЗ виготовляють (виробляють) заново.

4. *Фізичний контроль.* Фізичний контроль полягає у перевірці загальної маси або об'єму ЕЛЗ, кількості та маси окремих дозованих одиниць (не менше трьох доз). Допустимі норми відхилень для лікарських засобів, виготовлених в аптеці, наведено в додатку 8 до Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках.

5. *Хімічний контроль.* Хімічний контроль полягає в ідентифікації та визначенні кількісного вмісту речовин, що входять до складу ЕЛЗ. Хімічний контроль проводять за фармакопейними методами.

Фізичному та хімічному контролю обов'язково підлягають ЕЛЗ, вироблені (виготовлені) за рецептом лікаря для конкретного пацієнта або за замовленнями лікувально-профілактичних закладів, що містять сильнодіючі, отруйні, наркотичні, психотропні речовини, та ЕЛЗ для немовлят і дітей до року.

6. *Контроль при відпуску* проводиться для всіх ЕЛЗ.

Контроль при відпуску полягає у перевірці відповідності:

- упаковки ЕЛЗ - фізико-хімічним властивостям інгредієнтів, що входять до його складу;
- оформлення ЕЛЗ - вимогам нормативних документів;

- зазначених у рецепті доз отруйних, наркотичних, психотропних та сильнодіючих речовин - віку хворого;
- номери на рецепті та номери на етикетці; прізвища хворого на квитанції та прізвища на етикетці, у рецепті або його копії;
- складу ЕЛЗ, зазначеного у ППК та пропису в рецепті.

Особа, яка відпустила лікарський засіб, зобов'язана поставити свій підпис і дату відпуску на зворотному боці рецепта (замовлення) та у ППК.

Для оцінки якості лікарського засобу застосовують два терміни: «Задовольняє» або «Не задовольняє». Незадовільність ЕЛЗ встановлюють за невідповідності одному з видів внутрішньоаптечного контролю.

### *Список літератури*

#### *Нормативно-законодавчі документи*

1. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/3gpNk3u>

2. Вимоги до виготовлення стерильних та асептичних лікарських засобів в умовах аптек [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2015. – Режим доступу: <https://bit.ly/39O1GHv>

3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 5. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. — 424 с.

4. 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.

5. 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.

6. 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>

7. 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>

### ***Основна***

8. Тихонов О. І. Аптечна технологія ліків: підручник для студ. фарм. ф-тів ВМНЗ III-IV рівнів акредитації / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних.; за ред. О. І. Тихонова. – 5-те вид. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

9. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. Для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Вид. друге, доопр. та доп. – Львів.: Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.



## Тема 6. Очні лікарські засоби: фармакопейна та біофармацевтична характеристика.

**Форма та тривалість заняття:** самостійне (2 години)

**Дидактичні цілі та мотивація заняття:** покращити знання фармацевтів-інтернів стосовно класифікації та характеристик очних лікарських форм, ознайомити їх з сучасними очним лікарськими формами та застосуванням нанотехнологій при виробництві очних ліків.

### Питання для контролю знань

1. Очні лікарські засоби: класифікація та характеристика.
2. Нанотехнології у розробці очних лікарських форм.
3. Наноносії, що застосовуються для доставки ліків в очі

### ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

#### *Очні лікарські засоби: класифікація та характеристика*

Людина через систему зору отримує основну частину інформації про навколишній світ. У той же час саме зорова система є дуже вразливою до травмування, інфекційних захворювань та патологічних змін (катаракта, глаукома, діабетична ретинопатія, вікова дегенерація сітківки та ін.), що часто потребує її лікування або корекції.

**Очні лікарські засоби** – це стерильні рідкі, м'які або тверді лікарські засоби, призначені для нанесення на очне яблуко і/або кон'юнктиву або для введення до кон'юнктивального мішка.

У очній практиці широко застосовуються лікарські засоби у формі розчинів (краплі, промивки), мазі, плівки, таблетки, ламелі, використовується тушування та опудрення поверхні роговиці та кон'юнктиви, введення ліків внутрішньороговично, ретробульбарно, у теноновий простір та за допомогою електрофорезу.

ДФУ 2.0 виділяє такі очні лікарські форми, як очні краплі, очні лосьйони, порошки для очних крапель і лосьйонів, очні м'які лікарські засоби, офтальмологічні вставки. У той же час у Державному реєстрі до офтальмологічних лікарських засобів відносять також лікарські засоби у формі розчинів для ін'єкцій, які призначені для введення внутрішньороговично, ретробульбарно або у тенозовий простір (рис. 6.1).

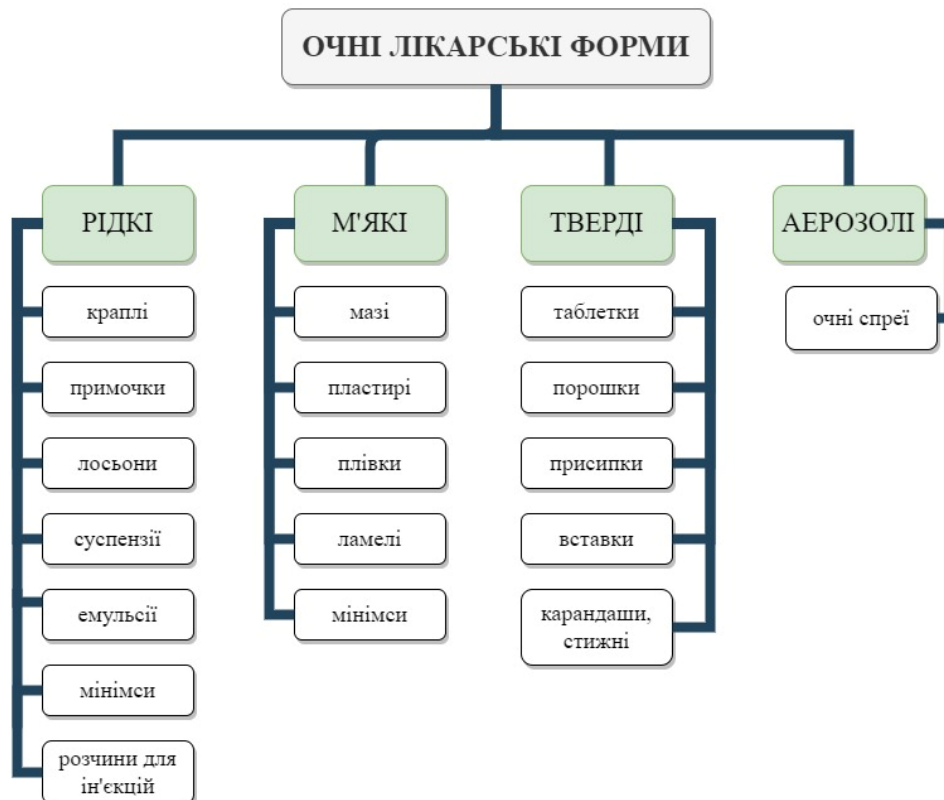


Рис. 6.1. Класифікація очних лікарських засобів

**Очні краплі** – стерильні водні або масляні розчини, емульсії або суспензії, які містять одну або більше діючих речовин, призначених для інстиляції в око. Очні краплі мають бути практично прозорими розчинами, вільними від часточок. Очні суспензії можуть утворювати осад, який при збовтуванні швидко ресуспендується, утворюючи досить стабільну суспензію.

Якість очних крапель контролюють за такими показниками: опис, ідентифікація, прозорість, колір, рН (за винятком олійних розчинів), однорідність дозованих одиниць або однорідність вмісту/однорідність маси,

об'єм вмісту контейнера (для багатодозових), супровідні домішки, стерильність, механічні включення, кількісне визначення. Для очних крапель у вигляді олійних розчинів додатково контролюють кислотне і перекисне числа, для суспензій - розмір часточок. Для очних крапель, що містять речовини, які забезпечують в'язкість, додатково контролюють в'язкість. ДФУ 2.0 для очних крапель також регламентує ізотонічність із слізною рідиною, відповідною 0,9% розчину натрію хлориду. Допускається виробництво розчинів, осмоляльність (осмолярність) яких знаходиться в межах від 0,6% до 2% розчину натрію хлориду. Національна частина ДФУ 2.0 регламентує оптимальне рН очних крапель 7,4, але допустимими є межі від 3,5 до 8,5.

Очні краплі та лосьйони містять допоміжні речовини для забезпечення необхідної тонічності, в'язкості, стабільності, створення необхідного значення рН, підвищення розчинності діючих речовин тощо. Ці речовини не повинні негативно впливати на терапевтичну дію препарату або у використуваних концентраціях не повинні чинити надмірного місцевого подразнення.

Водні очні краплі та лосьйони, що випускаються у багатодозових контейнерах, мають містити антимікробні консерванти, за винятком, якщо сама діюча речовина виявляє достатню антимікробну дію. Антимікробні консерванти повинні бути сумісними з іншими інгредієнтами і зберігати ефективність протягом усього періоду використання препарату. Якщо очні краплі не містять антимікробних консервантів (для використання при хірургічних процедурах і для надання першої медичної допомоги), вони мають бути упаковані в однодозові контейнери.

**Очні лосьйони** – стерильні водні розчини, призначені для змочування і промивання очей, а також для просочування матеріалів, які накладають на око. Багатодозовий контейнер має містити не більше 200 мл очного лосьйону, якщо немає інших обґрунтувань та дозволів.

**Порошки для очних крапель і лосьйонів** – сухі стерильні лікарські засоби, що безпосередньо перед застосуванням розчиняють або суспендують у приписаному стерильному середовищі. Вони можуть містити допоміжні

речовини, які сприяють розчиненню або диспергуванню і запобігають агрегації частинок, забезпечують необхідну тонічність, створення або стабілізацію необхідного значення рН або стабільність лікарського засобу.

Для порошків для очних крапель і лосьонів ДФУ 2.0 регламентує такі випробування, як однорідність дозованих одиниць, однорідність вмісту (для ЛФ з вмістом діючої речовини менше 2 мг або менше 2% від загальної маси) та однорідність маси.

**Очні м'які лікарські засоби** – однорідні стерильні мазі, креми або гелі, призначені для нанесення на кон'юнктиву або повіки. Вони містять одну або більше діючих речовин, розчинених або диспергованих у підходящій основі.

Очні м'які лікарські засоби мають відповідати вимогам статті «м'які лікарські засоби для нашкоїрного застосування». Для очних м'яких лікарських засобів ДФУ 2.0 регламентує випробування розміру диспергованих твердих частинок.

**Офтальмологічні вставки** – стерильні тверді або м'які лікарські засоби відповідного розміру і форми, призначені для вставки у кон'юнктивальний мішок, для одержання окулярного ефекту. Вони звичайно складаються з матриці, в яку включено діючу речовину, або діюча речовина оточена мембраною, що контролює швидкість вивільнення. Діюча речовина має бути достатньо розчинною у слізній рідині і вивільнюватися протягом певного часу.

Офтальмологічні вставки випускаються в індивідуальних стерильних контейнерах, на етикетках яких зазначається загальна кількість діючої речовини в одній вставці та/або доза, що вивільнюється за одиницю часу. ДФУ 2.0 регламентує для офтальмологічних вставок такі випробування, як однорідність дозованих одиниць та однорідність вмісту.

До оригінальної очної лікарської форми одноразового застосування відносять **мінімси**. Це невелика ємкість з полімерного матеріалу, розрахована на невелику кількість рідких (4-12 крапель) або мазеподібних (біля 0,5 г) ліків. Форма цієї ємкості дозволяє легко розкрити її, видавити одну краплю розчину або 100 мг мазі, струснути їх для очищення вихідного отвору, а потім внести на

слизову оболонку в кон'юнктивальний мішок декілька крапель розчину або порцію мазі.

Виготовляються мінімси на спеціальних формувальних машинах. Як вихідний матеріал використовують гранульований поліетилен високого тиску, що стерилізується етиленоксидом і подається на автоматичне заповнення за допомогою дозувального автомата стерильним розчином або маззю. Після наповнення мінімси герметизуються в асептичних умовах, знову стерилізуються етиленоксидом.

Останнім часом за кордоном з'явилась нова лікарська форма для лікування офтальмологічних захворювань – очні спреї.

Очні спреї являють собою дозований аерозоль, який містить стерильні розчини для впорскування. Аерозольні частинки добре адсорбуються на слизовій оболонці, що забезпечує швидке усмоктування лікарської речовини. Застосування аерозолів безболісне, використання їх завдяки високій дисперсності частинок дозволяє значно підвищити терапевтичну ефективність ліків. До такої лікарської форми пред'являються такі вимоги як зручність й гігієнічність при амбулаторному лікуванні (безконтактне нанесення).

Для дозованих аерозолів невеликого об'єму (20-50 мл) як носії використовуються азот і нітрогену діоксид. Щоб точно дозований викид потрапляв на око не струменем, тиск пропеленту не повинен перевищувати 210 кПа при 20°C. Стерильності цієї лікарської форми досягти складніше, ніж стерильності інших лікарських форм для очей. Не дозволяється застосовуватися четвертинні амонієві сполуки в якості консервантів через небажане піноутворення під час викидання.

Крім того, до очних лікарських форм відносять мазі для повік, що призначають для нанесення на зовнішній поверхні очної повіки. Окремою групою виділяють рідини для обробки контактних лінз. Вони представляють стерильні, зволожувальні і дезінфікувальні водні розчини, які використовують для зберігання, очищення і полегшення аплікації контактних лінз.

## *Нанотехнології у розробці очних лікарських форм*

Застосування нанотехнологій у розробці офтальмологічних препаратів – один з найперспективніших напрямків у сучасних лікарських засобах. Анатомія, фізіологія та біохімія ока роблять цей орган доволі непроникним для сторонніх речовин за рахунок захисного бар'єру. В очній системі доставки ліків існує основна проблема: швидке виведення звичайних очних крапель з ока, що призводить до значної втрати ліків. Лише невелика кількість препарату проникає в шар рогівки і досягає внутрішньої тканини ока.

Очний шлях введення набув змін у останні десятиліття, що пов'язано з розробкою нових лікарських форм, покращених складів, розробки спеціальних методів доставки лікарських засобів. Одночасно були розроблені та адаптовані нові категорії матеріалів для інкапсулювання лікарських засобів. Завдяки таким досягненням стало можливим оптимізувати багато параметрів для збільшення біодоступності та зменшення токсичних дій лікарських засобів.

У ході технологічних досліджень очних лікарських форм було запропоновано безліч способів збільшення часу контакту рідких лікарських форм з тканинами ока, а також збільшення абсорбції діючої речовини цими тканинами. Ці модифікації включають додавання речовин, які збільшують в'язкість, введення до складу речовин, що поліпшують проникнення лікарського засобу, з використанням проліків або циклодекстринів.

Збільшення періоду часу контакту з рогівкою і поліпшення біодоступності речовин може бути досягнуто за рахунок збільшення в'язкості препарату. Речовини, які мають такий ефект, включають гідрофільні полімери з високою молекулярною масою, що не дифундують через біологічні мембрани і які утворюють тривимірні сітки у воді (полівініловий спирт, поллоксамер, гіалуронова кислота, карбомер, карбопол, похідні целюлози, ксантанова камедь). Дослідження довели, що максимальне збільшення проникнення розчину у вигляді очних крапель через рогівку відбувається при в'язкості від 15 до 150 мПа. В якості таких ліків застосовують гелі, які можна використовувати 1 раз на добу.

При додаванні речовин, що збільшують проникнення, посилюється їх абсорбція рогівкою за рахунок зміни цілісності структури епітелію рогівки. Такі властивості мають деякі консерванти, поверхнево-активні речовини та солі жовчних кислот. Однак вони виявляють місцеву токсичність, що обмежує їх використання.

Зміна властивостей ліків шляхом розробки проліків також дозволяє збільшити проникність ліки через рогівку. Цей метод включає модифікацію хімічної структури, яка надає активному інгредієнту нових властивостей - селективності і специфічності. Проліки розроблені на основі адреналіну, фенілефрину, тимололу і пілокарпіну. Наприклад, дипивефрин, складний дієфір півалінової кислоти і адреналіну, має у 17 разів вищу проникність через рогівку, ніж адреналін. Отже, менша доза діпівефрину (0,1%), нанесена на очне яблуко, має терапевтичний ефект, аналогічний адреналіну (2%).

Гарні результати мають офтальмологічні препарати з циклодекстринами (концентрація циклодекстринів <15%), які застосовуються в якості носіїв гідрофобних сполук за рахунок збільшення розчинності у воді без зміни їх молекулярної структури. Розроблені такі препарати з дексаметазоном, пілокарпіном та ін.

Великого поширення набули різноманітні *очні вставки*, які поділяють на розчинні, нерозчинні, біорозчинні.

*Розчинні офтальмологічні вставки* повністю розчиняються при застосуванні. Залежно від природи використаних полімерів, вони поділяються на отримані на основі натуральних полімерів (колаген) і на основі синтетичних чи напівсинтетичних полімерів. Вивільнення діючих речовин з таких систем характеризується двома різними фазами: перша відповідає проникненню слізної рідини у вставку, що викликає дифузю речовини й утворення шару гелю навколо вставки. Таке зовнішнє гелеутворення спричиняє другу фазу, що відповідає зменшенню швидкості вивільнення, яке продовжує контролюватися дифузією.

**Нерозчинні офтальмологічні вставки** поділяють на дифузійні системи; осмотичні системи та гідрофільні контактні лінзи. Основним недоліком нерозчинних вставок є необхідність видалення після їх використання.

**Дифузійні офтальмологічні вставки** складаються із центрального резервуара і ліків, вміщених у ньому. Резервуар складається зі спеціальних напівпроникних або мікропористих мембран, завдяки чому лікарські речовини дифундують з певною швидкістю. Вивільнення контролюється слізною рідиною, що проникає через мембрану і сприяє досягненню необхідного внутрішнього тиску, який дозволяє керувати вивільненням речовин із резервуара. Резервуар може складатися з гліцерину, етиленгліколю, пропіленгліколю, води, суміші метилцелюлози з водою, натрію альгінату, полівінілпіролідону, поліоксіетиленстеарату, жирних кислот. Мікропористі мембрани можуть виготовлятися з полікарбонатів, полівінілхлоридів, поліамідів, полісульфонів, поліетерів, полівінілацетатів, поліуретану, акрилових смол, ефірів целюлози, крос-зшитих поліетиленоксиду, полівінілпіролідону, полівінілового спирту. Швидкість вивільнення лікарських речовин з таких систем характеризується трьома фазами. Початкова швидкість звичайно висока, що відповідає досягненню стану рівноваги між резервуаром і поверхнею ока, після чого швидкість зменшується до деякого сталого значення, що відповідає рівномірній швидкості вивільнення речовин. У третій фазі відбувається остаточне зменшення швидкості вивільнення за рахунок зниження концентрації діючих речовин.

**Осмотичні офтальмологічні вставки** складаються з центральної частини, оточеної периферійною. Центральна частина може складатися як із простого резервуара, так і з двох різних відділів. У першому випадку резервуар складається з ліків, розподілених в полімерній матриці. Водопроникна матриця може бути виготовлена з кополімерів етиленвінілових етерів, пластифікованих полівінілхлоридів або поліамідів, поліізобутилену, поліетилену, крос-зв'язаного полівінілпіролідону, поліуретану. Резервуар поряд з лікарською речовиною може містити розчинені допоміжні речовини для створення осмотичного тиску (натрію хлорид, кальцію сульфат, калію гідрофосфат, магнію хлорид або



сульфат, кальцію лактат, магнію сукцинат, кислота винна, ацетамід, сорбітол, манітол, глюкоза). В іншому випадку ліки і речовини для створення осмотичного тиску уміщують у два різні відділення. Резервуар із лікарською речовиною оточений еластичною непроникною мембраною, а резервуар із допоміжними речовинами – напівпроникною мембраною. Периферійна частина осмотичних вставок містить плівку з нерозчинного напівпроникного полімеру на основі, похідних ацетилцелюлози, етиленвінілацетату, поліестерів акрилової та метакрилової кислот, естерів полівінілалкілу, полістиролу тощо. Характер вивільнення ЛР з осмотичних вставок різний і залежить від їх будови.

**Гідрофільні контактні лінзи** являють собою когерентну систему з ковалентно крос-зв'язаних гідрофільних або гідрофобних полімерів, структура якого дозволяє утримувати воду, водні розчини лікарських речовин або тверді компоненти. Полімерна сітка складається з повторюваних одиниць тих же самих або різних мономерів, які утворюють довгі ланцюги. Ці ланцюги з'єднані внутрішніми мітками або крос-лініями. Такі крос-лінійні системи не розчиняються, але можуть набухати, абсорбуючи воду. На сьогодні у світовій класифікації контактні лінзи поділяють на п'ять груп: жорсткі, напівжорсткі, еластомерні, м'які гідрофільні та біополімерні.

Можливість уведення ліків у контактні лінзи залежить від того, чи є їх структура гідрофільною чи ні. Гідрофільні контактні лінзи – системи, що містять від 35% до 80% води. Вони не забезпечують доставку ліків тієї ж концентрації, яку забезпечують інші офтальмологічні системи. Вивільнення з таких систем спочатку дуже швидке, а потім відбувається за експоненційною кривою. Використання контактних лінз як системи доставки лікарських речовин ускладнене з причини високого ризику контамінації і частих процедур промивання, що викликає втрату ліків. Перевагою контактних лінз є те, що це єдиний клас офтальмологічних лікарських форм, здатних коректувати рефракційні вади зору і забезпечувати поліпшення гостроти зору.

**Біорозчинні офтальмологічні вставки** являють собою матрицю з гомогенно диспергованою лікарською речовиною, яка включена або не

включена в гідрофобний шар. Цей шар є непроникним для діючих речовин. Основними компонентами цього виду вставок є біорозчинні полімери, що піддаються гідролізу хімічних зв'язків і, відповідно, розчиненню. Біорозчинність визначається як властивість матеріалу протягом тривалого часу поступово розпадатися на складові частини або виділятися зі структури внаслідок дії на нього середовища ока. У біорозчинних очних вставках складно контролювати процес вивільнення лікарських речовин, але зараз запропоновані нові методи контролю вивільнення з використанням нових біорозчинних матеріалів; введенням різних допоміжних речовин для збільшення або зменшення швидкості ерозії вставки за рахунок застосування аніонних ПАР (прискорюють процес ерозії) чи катіонних ПАР (сповільнюють). Вдалими біоерозійними матеріалами для офтальмологічного застосування є поліортоестери і поліортокарбонати.

До очних вставок також відносять *очні плівки*, які виготовляються з біорозчинного полімеру, сумісного з тканинами ока, з включеними до його складу лікарськими речовинами. Вони призначені для введення цих речовин у кон'юнктивальну порожнину при вірусних, бактеріальних, алергічних та інших захворюваннях ока. Очні лікарські плівки являють собою пластинку овальної форми розміром 9,0x4,5x0,35 мм і середньою масою 0,015 г.

Очною лікарською формою одноразового застосування, призначеною для закладання в кон'юнктивальний мішок, є *ламелі* - невеликі желатинові овальні диски діаметром 3 мм, які містять у складі желатинової маси різні лікарські речовини.

Новітньою лікарською формою є *міні-таблетки* розміром 2-4 мм з можливістю розміщення в очах. Після того, як міні-таблетки вміщені в око, препарат повільно вимивається з їх поверхні протягом певного періоду часу. Іншим механізмом вивільнення лікарських засобів з міні-таблеток є їх перетворення на місці введення в матрицю з гелевою сіткою. Очні міні-таблетки – вдосконалена форма доставки ліків дозволяє збільшити час контакту рогівки за

рахунок використання біoadгезійних полімерів. Крім того, вивільнення ліків можна контролювати заздалегідь.

### *Наноносії, що застосовуються для доставки ліків в очі*

Загальноприйняті терапевтичні підходи, включаючи місцеві форми, такі як очні краплі та гелі, часто виявляються неефективними, що пов'язано з низькою біодоступністю препарату. Останні десятиліття наукового прогресу були надзвичайно плідними щодо терапевтичних розробок систем доставки для лікування очних захворювань (рис. 6.2). При належному тонкому налаштуванні системи з наночастинками можуть забезпечити зменшення побічних ефектів із збільшеною біодоступністю та кращою здатністю поглинання.

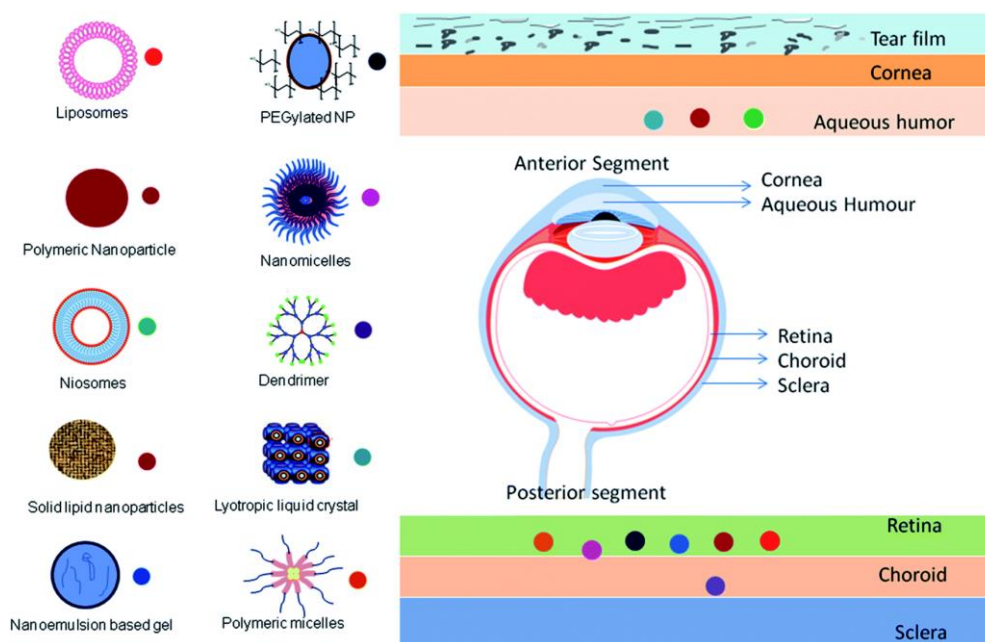


Рис. 6.2. Схематичне зображення різних систем наноносіїв та їх націлюючої здатності. Символи поруч із наноносіями в кожному шарі ока вказують на націлювання або здатність проникнення відповідних наноносіїв [джерело: 11].

Дендримери можна використовувати як носії очних ліків, які включають активний інгредієнт у структуру полімеру або створюють через присутність

багатьох функціональних груп (карбоксил, гідроксил та амін) електростатичні або ковалентні зв'язки з лікарським засобом (поверхнєве зв'язування). Для очного шляху широко застосовуються дендримери, що застосовують полі(амідоамін) (ПАМАМ) як структурну основу. За рахунок застосування ПАМАМ збільшується тривалість дії активних інгредієнтів та збільшують їх біодоступність. Підвищена біодоступність цих речовин після нанесення на очне яблуко може бути викликана укладанням ліків усередині цих структур, що призводить до більш повільного вивільнення активного інгредієнта. Це також пояснюється їх біоадгезивними властивостями.

Останнім часом використовують розчини полімерної природи, які мають перехід фаз між розчином і гелем (наносистеми гелеутворення *in situ*). Процес гелеутворення також може стимулюватися іншими модифікаціями, такими як коливання рН, температура, присутність або відсутність іонів, а також вплив ультрафіолетового випромінювання. Для застосування такої системи в структурі ока, головним фактором обирають температуру для розробки термочутливих гелів. До таких сполук відносять поліетиленгліколь, полікапролактон, хітозан тощо. Ці хімічні речовини використовують механізм, заснований на утворенні міцелярних агрегатів, коли температура досягає певного порогу, які на вигляд подібні до желе. Термочутливі препарати показали хороші результати за рахунок підвищення біодоступності препаратів, велику здатність зменшувати побічні ефекти використовуваних терапевтичних молекул, зменшувати необхідну дозу, подовжувати час контакту ліків із тканиною рогівки.

Ліпосоми все частіше застосовуються як придатні системи для доставки лікарського засобу до ока через їх високу ефективність для інкапсуляції як гідрофільних, так і ліпофільних лікарських засобів, високу біосумісність і структуру, подібну до природної клітинної мембрани. Відповідно до численних наукових досліджень композиції ліпосом достатньо точні для ефективної доставки вмісту в передню та задню частини ока. Ліпосоми з катіонною природою показали покращену здатність доставляти свій вміст у тканини ока порівняно з негативно або нейтрально зарядженими ліпосомами, що є наслідком

взаємодії з негативним зарядом тканин рогівки. У даний час досліджується величезна кількість фармацевтичних композицій, що використовують ліпосомну технологію. Активні інгредієнти, для яких розроблялися ліпосомальні офтальмологічні лікарські форми, включають ацикловір, пілокарпін, ацетазоламід, хлорамфенікол та ципрофлоксацин. Продукт Tears again® успішно застосовується на ринку для лікування офтальмологічних захворювань. Tears again® - спрей, виготовлений з ліпосом фосфоліпідної природи для зняття сухості очей, який успішно продемонстрував значущу клінічну віддачу порівняно з ізотонічними сольовими розчинами та гелями.

Інновацією в доставці ліків є система наноміцел, що мають зовнішні гідрофільні полярні головки та внутрішній гідрофобний жирний ацильний ланцюг, який робить їх здатними доставляти погано розчинні у воді ліки та захищати молекули, такі як білки або пептиди. Такі структури є амфіфільними і за своєю природою можуть володіти внутрішньою здатністю бути полімерами або поверхнево-активними речовинами. Основні переваги такого типу рецептури для лікування тканин ока пов'язані з можливістю легкого приготування, кінцевим невеликим розміром, який вони дають, і величезною здатністю інкапсулювати велику кількість ліків. Склади, що мають таку морфологію, дозволяють підвищити біодоступність препаратів, що вводяться, з подальшим покращенням клінічних результатів. Наноміцелярні системи також використовувалися в генній терапії очного яблука. Одним із найновіших продуктів для очей, що використовують наноміцели, є SEQUA™. Цей продукт являє собою офтальмологічний розчин циклоспорину в концентрації 0,09% і є інгібітором кальциневрину, імуносупресантом, призначеним для збільшення вироблення сліз у пацієнтів із сухим кератокон'юнктивітом. Також розроблені стратегії доставки терапевтичних засобів до задньої частини ока з використанням наноміцелярних систем. Маючи такі властивості як дуже малий розмір, пов'язаний з наявністю ореолу гідрофільності, наноміцели можуть утримуватися в системному кровообігу протягом тривалого періоду часу, з підвищеним накопиченням у бажаній частині ока в результаті електростатичних

взаємодій поверхонь, що дозволяє препарату проникати та накопичуватися саме в уражених областях.

Системи наночастинок характеризуються як колоїдні транспортери ліків у діапазоні від 10 нм до 1000 нм. Наночастинки є полімерними носіями, що складаються з біорозкладних, біосумісних, природних або синтетичних полімерів, що часто володіють мукоадгезивними властивостями. Для застосування в офтальмологічних тканинах ці механізми вимагали спеціальних композицій для забезпечення безпеки та ефективності: використовувалися білки та ліпіди, а також полімери з синтетичних або природних джерел, серед яких хітозан, альбумін, альгінат натрію, полімолочна кислота (PLA), полікапролактон. Крім того, препарати, що містять наночастинки, можна розділити на два основних типи: нанокапсули та наносфери. Перші містять лікарський засіб, інкапсульований усередині сформованої полімерної решітки. Другі мають препарат, гомогенно диспергований уздовж полімерної решітки. Невеликий розмір наночастинок є хорошою характеристикою для зменшення подразнення тканини рогівки та здатності підтримувати доставку препарату з подальшим уникненням багаторазових введень. Механізм абсорбції ліків з наносфер або нанокапсул після їх введення у кон'юнктивальний мішок включає дифузію або деградацію полімеру. Лікарські речовини, для яких були розроблені системи доставки наночастинок, включають спарфлоксацин, левофлоксацин, ацикловір, піроксикам, циклоспорин А та пілокарпін.

Наносуспензії для лікування очних хвороб отримують з використанням ПАР або спеціальних полімерів, які стабілізують частинки, утворені ліками в субмікронному діапазоні. Ця система підходить для капсулювання гідрофобних препаратів. Застосування такої формули до очного шляху доставки дає оптимальні результати порівняно з іншими звичайними офтальмологічними продуктами: зменшення подразнення, кращий профіль очних крапель, збільшений час напіврозпаду в прерогівковій тканині, стерильність продукту та покращена здатність розчиняти гідрофобні ліки у слізній рідині. Сьогодні у таких терапевтичних схемах використовують глюкокортикоїди.

До недавнього часу альтернативою для покращення доставки ліків були запропоновані прямі ін'єкції в тканини ока. Однак цей підхід пов'язаний із значними побічними ефектами та поганим сприйняттям пацієнтом через високу інвазивність. Мікроголки можна розглядати як мінімально інвазивний компроміс між препаратами для місцевого застосування, які прийнятні, але виявляють низьку ефективність, і прямими ін'єкціями, які є більш ефективними, але інвазивними. Новітнім типом доставки є технологія, заснована на застосуванні мікроголок (рис. 6.3). Спеціально розроблені мікроголки здатні доставляти широкий спектр ліків до тканин, розташованих у задній частині ока. Завдяки цьому новому підходу активний інгредієнт може бути доставлений до цільового місця з високою точністю та мінімізованим ризиком пошкодження тканин, болю та інфекції. Доведено ефективність такого метода при діабетичній ретинопатії, віковій дегенерації жовтої плями тощо.

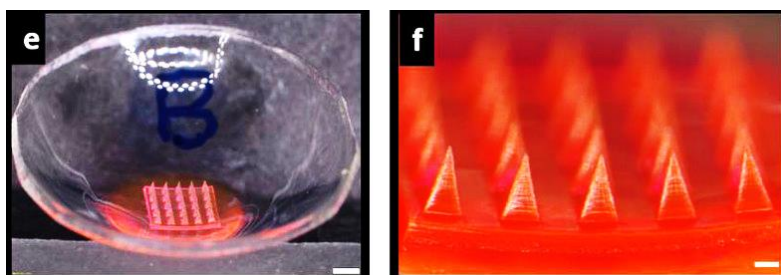


Рис. 6.3. Стереомікроскопічне зображення плями мікроголок (e) і збільшення мікроголок (f), масштабні шкали представляють 1 мм і 200 мкм відповідно [джерело: 10]

Формула мікроголок налаштована для створення структур, які проникають лише на сотні мікрометрів у склеру ока, щоб уникнути можливих пошкоджень глибших вузлів в оці. За допомогою мікроголок можна спеціально помістити препарат або лікарські системи в склеру ока або інший проміжний простір, а саме супрахориоїдальний простір, крім того, можна досягти контрольованого вивільнення ліків. Мікроголки, що містять наночастинки або мікрочастинки,

здатні доставляти в склеру приблизно від 10 до 35 мкл розчину ліків, підтверджуючи величезний потенціал мікроголок для використання в очній доставці ліків з незначною інвазивністю. Але поряд з перевагами, є питання щодо гарантії стерильності мікроголок, комплаєнтності до нього пацієнтів тощо.

Розвиток нанотехнологічних підходів відкриває нові можливості для терапії шляхом зменшення побічних ефектів, часто викликаних внутрішньою токсичністю молекул ліків на організм пацієнта, що може призвести включно до втрати зору. Крім того, інноваційні технології мають інші переваги, включаючи специфічність до певних тканин за допомогою спеціальних поверхневих молекул, що сприяє зниженню частоти введення дози та навіть зміні фармакокінетичного профілю ліків.

### *Список літератури*

#### *Нормативно-законодавчі документи*

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

#### *Основна*

3. 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. 5-те, випр. та допов. – Вінниця : Нова Книга, 2019. – 563 с.

4. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – Вид. 2-ге, випр. Та допов. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2019. – 526 с.



5. Технологія ліків. Навчально-методичний посібник: навч. посіб. для здобувачів вищої освіти / О. В. Мазулін, А. О. Остапенко, О. С. Шпичак та ін. Видання друге доопрацьоване та доповнене. – Львів : Видавець Марченко Т. В., 2020. – 428 с.

#### *Додаткова*

6. 3D Printed Polyvinyl Alcohol Tablets with Multiple Release Profiles [Електронний ресурс] / Xiaowen Xu, Jingzhou Zhao, Maonan Wang, Liang Wang, Junliang Yang // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – Режим доступу: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-48921-8>

7. A review of dry eye disease therapies: exploring the qualities of varenicline solution nasal spray / Siddharth Bhargava, Ranjani Panda, Asma M Azam, John D Sheppard // Expert Review of Ophthalmology. – 2023. - № 18:1. - P. 1-10.

8. Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery: State-Of-The-Art and Recent Patents [Електронний ресурс] / E. B. Souto, J. Dias-Ferreira, A. López-Machado et al. // Pharmaceutics. – 2019. - № 11(9). – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090460>

9. Current trends in pharmaceutical treatment of dry eye disease: A review [Електронний ресурс] / H. B. Mohamed, B. N. Abd El-Hamid, D. Fathalla, E. A. Fouad // Eur J Pharm Sci. – 2022. - № 175. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106206>

10. Microneedle-based ocular drug delivery systems - recent advances and challenges [Електронний ресурс] / P. Gadziński, A. Froelich, M. Wojtyłko et al. // Beilstein J Nanotechnol. – 2022. - № 13. – P. 1167-1184. DOI: 10.3762/bjnano.13.98.

11. Nanocarriers for ocular drug delivery: Current status and translational opportunity [Електронний ресурс] / S. Gorantla, V. K. Rapalli, T. Waghule et al. // RSC advances. – 2020. - № 10(46). – Режим доступу: <https://doi.org/10.1039%2Fd0ra04971a>

12. Kumari B. Ocular drug delivery system: Approaches to improve ocular bioavailability [Електронний ресурс] / B. Kumari // GSC Biological and Pharmaceutical Sciences. – 2019. - № 6(3). 01-010. – Режим доступу: <https://doi.org/10.30574/gscbps.2019.6.3.0030>





