

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

Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

до семінарських занять та самостійної роботи для слухачів вторинної
спеціалізації «Організація і управління фармацією»

Запоріжжя
2025

УДК 615.014(075.8)

C51

*Затверджено на засіданні Центральної методичної Ради ЗДМФУ
та рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол № 4 від «24» квітня 2025 р.)*

Автори:

Смойловська Галина Павлівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Малюгіна Олена Олександрівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент ЗВО кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології Запорізького державного медико-фармацевтичного університету.

Рецензенти:

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

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

Смойловська Г. П.

С 51 Фармацевтична технологія: навчальний посібник до семінарських занять та самостійної роботи для слухачів вторинної спеціалізації «Організація та управління фармації» / Г. П. Смойловська, О. О. Малюгіна. – Запоріжжя : ЗДМФУ, 2025. – 133 с.

Навчальний посібник «Фармацевтична технологія до семінарських занять та самостійної роботи для слухачів вторинної спеціалізації «Організація та управління фармації» складений відповідно плану та програми підготовки фахівця на курсах вторинної спеціалізації «Організація і управління фармацією». До посібника включені передбачені робочою програмою дисципліни «Фармацевтична технологія» теми, що висвітлюють особливості застосування належної аптечної практики, належної практики зберігання та належної виробничої практики для лікарських засобів у практичній діяльності фармацевта, а також теми, присвячені створенню іноваційних препаратів та генериків і лікарських засобів нового покоління – терапевтичних систем.

УДК 615.014(075.8)

© Смойловська Г.П., Малюгіна О.О., 2025.

© Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, 2025.

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	4
Перелік скорочень	7
Тема 1. Належна аптечна практика. Надання фармацевтичної опіки при прийомі рецептів та відпуску препаратів.....	9
Тема 2. Належна практика зберігання лікарських засобів. Організація зберігання товарів аптечного асортименту	26
Тема самостійної роботи 1. Система належних практик. Основні поняття GMP ...	41
Тема самостійної роботи 2. Створення інноваційних та генеричних лікарських засобів	66
Тема самостійної роботи 3. Лікарські засоби нового покоління.....	90

ПЕРЕДМОВА

Начальний посібник «Фармацевтична технологія» до семінарських занять та самостійної роботи фармацевтів на курсах вторинної спеціалізації «Організація і управління фармацією» розроблено згідно із робочим навчальним планом підготовки спеціаліста (вторинна спеціалізація «Організація і управління фармацією»), затвердженим Вченою Радою ННПО ЗДМФУ (протокол № 08 від 29.05.2024 р.) та робочою програмою «Фармацевтична технологія».

Метою викладання навчальної дисципліни «Фармацевтична технологія» при проведенні спеціалізації фармацевтів за спеціальністю «Організація і управління фармацією» є систематизація знання про аспекти фармацевтичної діяльності у сучасних умовах, що сприяє формуванню новітніх професійних знань, умінь та навичок; пошук науково та технологічно обґрунтованих, досконалих методів перетворення лікарських речовин у лікарські препарати; забезпечення теоретичної бази для подальшого вивчення інших фармацевтичних дисциплін навчального плану.

Основними завданнями засвоєння дисципліни «Фармацевтична технологія» є удосконалення у здобувачів освіти комплексу вмінь і відповідних знань, які необхідні для діяльності фармацевта – спеціаліста у галузі організації системи забезпечення лікарськими засобами у відповідності з сучасними досягненнями і вимогами світової фармації.

Навчальний посібник розроблений з урахуванням чинного законодавства України, у тому числі статей Державної Фармакопеї України 2-го видання та Стандартів належних практик.

На вивчення навчальної дисципліни відводиться 12 годин - 0,4 кредити ЄКТС. Лекційні заняття – 2 годин, семінари – 4 години, самостійна робота – 6 годин. Вивчення дисципліни здійснюється протягом 2 місяців.

Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин					
	денна форма					
	усього	у тому числі				
л		п	сем.	інд.	СР	
Розділ 1						
Змістовий розділ 1. Сучасні підходи до створення ліків та фармацевтичної опіки						
Тема 1. Лікарські засоби нового покоління. Нанотехнології у фармації	4	2				2
Тема 2. Створення інноваційних та генеричних лікарських засобів	2					2
Тема 3. Належні практики в фармації. Надання фармацевтичної опіки при прийомі рецептів та відпуску препаратів	6			4		2
Разом за змістовим розділом 1	12	2	0	4	0	6
Усього за дисципліну	12	2	0	4	0	6

Тематичний план семінарських занять з дисципліни «Фармацевтична технологія»

1. Належна аптечна практика. Надання фармацевтичної опіки при прийомі рецептів та відпуску препаратів.
2. Належна практика зберігання лікарських засобів. Організація зберігання товарів аптечного асортименту.

Тематичний план самостійної роботи з дисципліни «Фармацевтична технологія»

1. Система належних практик. Основні поняття GMP.
2. Створення інноваційних та генеричних лікарських засобів
3. Лікарські засоби нового покоління.

Посібник містить дві теми семінарських занять та три теми, винесені на самостійне вивчення. У структурі кожного заняття виділені тема, цілі, питання для контролю знань та наведений інформаційний матеріал, що висвітлює основні питання заняття. Наприкінці кожної теми наданий перелік літературних джерел, що були використані при підготовці інформаційного матеріалу.

Поточний контроль знань з дисципліни «Фармацевтична технологія» при проведенні спеціалізації «Організація і управління фармацією» здійснюється на кожному занятті під час індивідуальної роботи викладача із слухачами. При оцінюванні навчальної діяльності надається перевага стандартизованим методам контролю: тестуванню, співбесіді та вирішенню ситуаційних завдань. Тестовий контроль вважається складеним, якщо провізор набирає або перевищує затверджений процент правильних відповідей більше 60%. Оцінювання теоретичної підготовки відбувається за бінарною системою («позитивно» або «негативно»).

Перелік скорочень

ASEAN	–	Асоціація держав Південно-Східної Азії;
BCS	–	biopharmaceutic classification system, біофармацевтична система класифікації (розчинності)
EGA	–	Європейська асоціація генеричних препаратів;
EMA	–	European Medicines Agency; Європейська агенція з лікарських засобів;
FDA	–	Food and Drug Administration; Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США;
GCP	–	Good Clinical Practice; Належна клінічна практика;
GLP	–	Good Laboratory Practice; Належна лабораторна практика;
GMP	–	Good manufacturing practice; Належна виробнича практика;
GPP	–	Good Pharmaceutical Practice; Належна аптечна практика;
GSP	–	Good Storage Practice; Належна практика зберігання;
GVP	–	Good Pharmacovigilance Practice; Належна практика фармаконагляду;
GxP	–	Система належних практик;
HPMC	–	hydroxypropyl methylcellulose, гідроксипропілметилцелюлоза
ICH	–	Міжнародна рада з гармонизації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для людини;
MNs	–	microneedles, мікроголки;
MOF	–	mucoadhesive oral films, мукоадгезивні плівки для порожнини рота;
OI	–	ocular insert, очна (офтальмологічна) вставка;
PIC/S	–	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme; Схема співробітництва фармацевтичних інспекцій;

PLGA	—	полі(d,l-лактид-ко-гліколідна кислота;
QMS	—	Quality Management System, Система менеджменту якості;
SEDDS	—	self-emulsifying drug delivery systems, самоемульгуючі системи доставки;
SLN	—	solid lipid nanoparticles, тверді ліпідні наночастки;
АФІ	—	активний фармацевтичний інгредієнт;
БАД	—	біологічно активна добавка;
БАР	—	біологічно активна речовина;
ВДД	—	вища добова доза;
ВООЗ	—	Всесвітньої організації охорони здоров'я;
ВРД	—	вища разова доза;
ДСТУ	—	Державний стандарт України;
ДФУ	—	Державна фармакопея України;
ЄС	—	Європейський союз;
ІОЛ	—	інтраокулярні лінзи;
КМУ	—	Кабінет міністрів України;
ЛЗ	—	лікарський засіб;
ЛП	—	лікарський препарат;
ЛР	—	лікарська речовина;
ЛФ	—	лікарська форма;
МОЗ	—	Міністерство охорони здоров'я;
МФФ	—	Міжнародна фармацевтична федерація;
НАП	—	Належна аптечна практика;
ПАР	—	поверхнево активна речовина;
СОП	—	стандартна операційна процедура;
ТС	—	терапевтична система;
ШКТ	—	шлунково-кишковий тракт;

Тема 1. Належна аптечна практика. Надання фармацевтичної опіки при прийомі рецептів та відпуску препаратів.

Форма і тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі заняття: дослідити принципи належної аптечної практики (GPP) та роль фармацевтичної опіки під час прийому рецептів і відпуску лікарських засобів для забезпечення ефективного, безпечного та раціонального застосування препаратів. Визначити основні підходи до консультування з приводу застосування медикаментів, зберігання та можливих побічних ефектів.

Питання для контролю знань

1. Належна аптечна практика, поняття та впровадження в Україні та світі. Основні функції фармацевтичного працівника.
2. Рецептурний та безрецептурний відпуск. Етапи прийому рецептів на лікарські засоби в аптеці.
3. Роль фармацевтичної опіки при відпуску лікарських засобів. Основні підходи до консультування з приводу застосування медикаментів, зберігання та можливих побічних ефектів.

Інформаційний матеріал

Належна аптечна практика, поняття та впровадження в Україні та світі. Основні функції фармацевтичного працівника.

Належна фармацевтична практика (Good Pharmaceutical Practice, GPP) охоплює набір стандартів, спрямованих на забезпечення того, щоб фармацевти надавали оптимальні медичні послуги, зосереджуючись на добробуті пацієнтів і ефективному використанні ліків.

Вперше документ, який став підґрунтям для розробки національних стандартів Належної аптечної практики, був розроблений Міжнародною Фармацевтичною Федерацією (МФФ) у 1992 році. Після спільної роботи ВООЗ та МФФ у 1996 г. прийняли рекомендації з розробки і впровадження стандартів належної аптечної практики в громадських і лікарняних аптеках, які оновлювалися в 1997 р. та 2011 р. з урахуванням змін, що відбуваються на фармацевтичному ринку та консультацій із 120 національними членами МФФ.

У загальному сенсі GPP мають на меті покращення забезпеченні якості фармацевтичних послуг. Розроблені рекомендації запропоновані для створення національних стандартів у різних країнах з урахуванням особливостей законодавства.

Належна аптечна практика – це сукупність правил з роздрібної реалізації лікарських засобів, їх зберігання, контролю якості, виготовлення в умовах аптеки, відпуску, раціонального використання за принципами клінічної доцільності та економічної доступності в інтересах пацієнта, дотримання яких забезпечує якість лікарських засобів на всіх етапах від закупівлі, виготовлення, зберігання та роздрібної реалізації, а також передбачає реалізацію відповідального самолікування.

Прийняття стандартів GPP значно відрізняється в різних країнах. Розвинені країни (США, Франція, ін.) мають затверджені протоколи GPP, інтегровані в їхні системи охорони здоров'я, тоді як інші країни можуть зіткнутися з проблемами впровадження стандартів через невідповідність законодавства, обмежені ресурси та розрив інфраструктури між міськими та сільськими районами. Країнам було запропоновано розробити національні стандарти для аптечних послуг, адаптовані до їхніх конкретних потреб, що передбачає співпрацю між громадськими професійними організаціями, навчальними закладами та регулюючими органами для встановлення та дотримання керівних принципів GPP.

Спільна Настанова, прийнята ВООЗ та МФО «Лікарські засоби. Належна аптечна практика. Стандарти якості аптечних послуг» розроблена у 2013 р, дає наступне визначення НАП:

Належна аптечна практика – це аптечна практика, що відповідає потребам людей, які користуються послугами фармацевтів, у наданні оптимальної допомоги, заснованої на принципах доказової медицини.

Фармацевт діє як посередник між лікарем і пацієнтом, надаючи як ліки, так і медичну консультацію, яка стосується лікарського призначення. Хоча фармацевти можуть бути першою точкою контакту, вони є недостатньо використаним ресурсом, тому останнім часом все більше уваги приділяється ролі фармацевта у забезпеченні ефективного та раціонального використання ліків. Зараз їхні обов'язки виходять за межі відпуску ліків і включають надання комплексної фармацевтичної допомоги та сприяння громадському здоров'ю.

Основні функції фармацевта відповідно до GPP:

1. Забезпечення безпеки пацієнтів і управління ліками:

- оцінювати стан здоров'я пацієнта, враховуючи його особливості;
- здійснювати відпуск лікарських засобів відповідно до стандартів якості;
- надавати чіткі інструкції щодо застосування препарату з контролем правильності дозування;
- моніторити лікарські взаємодії, протипоказання і можливі побічні ефекти;
- надавати інформацію щодо правильного зберігання та утилізації ліків.

2. Виготовлення екстемпоральних лікарських засобів

- гарантувати, що лікарські засоби, виготовлені за рецептом лікаря, виготовлені відповідно до прописів і стандартів якості сировини, устаткування, процесів обробки, в тому числі стерильності;

- аналізувати і оцінювати отримані паперові або електронні рецепти з урахуванням терапевтичних, соціальних, економічних та правових аспектів;
- забезпечувати належні умови зберігання для всіх лікарських засобів.

3. Утилізація лікарських засобів

- перевіряти терміни придатності лікарських засобів та вилучати з обігу лікарських засобів, що не підлягають подальшому використанню (недопущення обігу неякісних ліків);
- забезпечувати умови утилізації лікарських засобів,
- надавати пацієнтам інформацію про правила утилізації прострочених або непотрібних лікарських засобів.

4. Надання фармацевтичної допомоги та консультування

- консультувати щодо правильного застосування ліків;
- виявляти та попереджати лікарські взаємодії та побічні ефекти;
- допомагати у виборі безрецептурних препаратів, дієтичних добавок (дієтичних харчових доповнювачів) та лікувальних косметичних засобів;
- брати участь у навчанні пацієнтів профілактиці захворювань, самолікуванні;
- сприяти покращенню прихильності до лікування шляхом ефективного спілкування.

5. Внесок у громадське здоров'я

- брати участь у проведенні вакцинації та скринінгових програм;
- сприяти раціональному використанню антибіотиків для боротьби з антимікробною резистентністю;
- брати участь у боротьбі з пандеміями та епідеміями
- здійснювати просвітницьку діяльність щодо здорового способу життя (підтримка відмови від куріння, контролю ваги та інших оздоровчих програм).

6. Співпраця з медичними працівниками

- співпрацювати з лікарями, медсестрами та іншими постачальниками медичних послуг для оптимізації результатів лікування;
- інформувати медичних працівників про ефективність та безпеку медикаментів.

7. Постійний професійний розвиток

- підвищувати кваліфікацію через навчальні програми та тренінги;
- впроваджувати новітні фармацевтичні технології;
- дотримуватись міжнародних стандартів та етичних норм у професійній діяльності.

Для задоволення потреб пацієнта необхідно враховувати різні умови, головним з яких є професіоналізм. Більш складна роль фармацевтичних працівників у системі охорони здоров'я вимагає постійного підтримання кваліфікації фармацевтів як спеціалістів, які мають сучасні знання, підтверджені досвідом. Для працівника це означає отримання якісних базових знань про використання та безпечне дозування ліків. Стандарти та навчальні програми закладів освіти повинні забезпечувати необхідні рівні навчання, в тому числі безперервного професійного розвитку. Необхідно враховувати, що фармацевтичні фахівці краще працюють, коли мають всебічну, об'єктивну та свіжу інформацію про методи лікування та сучасні новітні лікарські засоби. У якому б закладі не практикував фармацевт, він бере на себе персональну відповідальність за підтримання на належному рівні та оцінку власної кваліфікації протягом усього професійного життя.

Фармацевти є важливою ланкою системи охорони здоров'я, їх відповідальність не обмежується лише відпуском ліків, а включає комплексний підхід до фармацевтичної опіки та сприяння покращенню здоров'я населення.

У багатьох країнах розроблені практичні рекомендації для фармацевтів щодо надання фармацевтичної допомоги пацієнтам у конкретних клінічних ситуаціях.

Базуючись на значному практичному досвіді у забезпеченні лікарськими засобами та інформуванні пацієнтів щодо їх застосування, фармацевти в окремих випадках беруть на себе відповідальність за управління медикаментозною терапією. Тому для них є важливим мати інформацію про основні медичні та фармацевтичні особливості кожного пацієнта, що значно спрощує надання фармацевтичної допомоги, якщо пацієнт звертається до тієї самої аптеки або має власне фармакотерапевтичне досьє. Концепція «персонального фармацевта» не є новою. Вона впроваджується у багатьох країнах і сприяє підвищенню якості наданих послуг, оскільки фармакотерапевтичне досьє дозволяє відстежувати стан пацієнта при повторних зверненнях, виявляти ускладнення терапії та запобігати одночасному призначенню надмірної кількості препаратів, що, у свою чергу, формує підвищену прихильність до лікування.

Важливою функцією фармацевта є участь у національній системі фармаконагляду. Фармацевт має право повідомляти про побічні реакції, відсутність ефективності та несприятливі події після імунізації. Також інструментом фармаконагляду є система повідомлень про неякісні лікарські засоби та фальсифіковану продукцію. Це дозволяє оперативно вилучати з ринку засоби, що несуть загрозу здоров'ю населенню.

Керівництво з Належної аптечної практики передбачає вимоги не тільки до фармацевтів, але й до умов, в яких здійснюється обслуговування пацієнтів. Зона для надання фармацевтичних послуг має бути відокремлена для зон для інших видів діяльності. Це, зокрема, гарантує цілісності та якості продукту, мінімізує ризик помилок дозування. Аптечні приміщення повинні бути чистими, добре освітленими та достатньо великими для забезпечення належних умови для зберігання, перепакування, відпуску та розподілу лікарських засобів.

Рецептурний та безрецептурний відпуск. Етапи прийому рецептів на лікарські засоби в аптеці

Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» (стаття 21), реалізація (відпуск) лікарських засобів громадянам здійснюється за рецептами та без рецептів лікарів.

Перелік лікарських засобів, дозволених для відпуску без рецепта з аптечних закладів, є динамічним і постійно оновлюється відповідно до змін у законодавстві, рекомендаціях контролюючих органів та нових наукових даних щодо безпеки та ефективності препаратів. На даний час він регулюється Наказом МОЗ України № 848 від 05.05.2023 р. «Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів» та включає більш ніж 3000 найменувань лікарських препаратів.

На оновлення даних переліку впливають наступні фактори:

- Фармакологічні дослідження – нові дані про безпеку та побічні ефекти лікарських засобів, які можуть вплинути на їх статус.
- Рівень ризику для пацієнта – оцінка можливості самолікування та негативних ускладнень при неправильному використанні.
- Рекомендації ВООЗ – узгодження національних стандартів із міжнародною практикою регулювання лікарських засобів.
- Регуляторні зміни – оновлення нормативно-правових актів щодо віднесення ліків до категорії рецептурних або безрецептурних.

У загальному вигляді можна сказати, що безрецептурні ліки – це такі, які пацієнт може безпечно застосовувати самостійно для лікування певних станів, якщо застосовує їх відповідно до інструкції. Стаття 71 Директиви 2001/83/ЄС (зі змінами) перераховує критерії, за якими визначається, відпуску за рецептом.

Відпуску за рецептом підлягають лікарські препарати, що можуть представляти пряму або опосередковану загрозу для здоров'я споживача у випадку використання без лікарського контролю навіть при правильному застосуванні. Рекомендовано також відпускати за рецептом ліки, що часто і в

дуже широкому обсязі використовуються неправильно, і в результаті можуть становити пряму або непряму небезпеку для здоров'я людини. Лікарські препарати до складу яких входять субстанції, дія і/або побічні ефекти яких вимагають подальшого дослідження, також характеризують як рецептурні. Відпустку за рецептом підлягають також парентеральні препарати, оскільки існує додатковий ризик і складність, пов'язані зі шляхом введення препарату.

При наданні національного дозволу на продаж, органи регулювання лікарських засобів встановлюють, до якої категорії відноситься лікарський засіб: рецептурний чи безрецептурний.

Основні положення відпуску рецептурних препаратів регламентовано Наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 (рис. 1.1).

Наказ МОЗ України № 360	ПРАВИЛА виписування рецептів на лікарські засоби і вироби медичного призначення	Загальні вимоги до виписування рецептів
		Особливості виписування Рецептів для деяких категорій хворих
		Особливості виписування рецептів на лікарські засоби, які підлягають реімбурсації
		Особливості щодо заповнення рецептурних бланків
	ПОРЯДОК відпуску лікарських засобів і медичних виробів з аптек та їх структурних підрозділів	
	ІНСТРУКЦІЯ про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків	

Рис. 1.1. Структура Наказу МОЗ України № 360 [джерело: власна розробка]

Під час відпуску рецептурного лікарського засобу спеціаліст спочатку повинен перевірити правильність виписування рецепту, тобто:

- правомірність виписування рецепту (право особи на виписування рецепту на даний лікарський засіб);
- відповідність форми чинному законодавству;
- відповідність прописаного препарату стану, віку та статі пацієнта.

На рецептурних бланках виписуються не лише рецептурні препарати, а також препарати, що підлягають реімбурсації або відпускаються на пільгових умовах, та екстемпоральні лікарські засоби.

Рецепти на лікарські засоби (крім наркотичних, психотропних), і вироби медичного призначення виписуються на рецептурних бланках ф-1. Рецепти на наркотичні (психотропні) ЛЗ в чистому вигляді або в суміші з індиферентними речовинами виписуються на спеціальних рецептурних бланках ф-3.

Рецепти ф-1 та ф-3 можуть також виписуватись у формі електронного документа - електронного рецепта. Електронний рецепт створюється, зберігається та передається через електронну систему Реєстру медичних записів, доступ до якої надається уповноваженим особам, що здійснюють виписування електронного рецепта, та уповноваженим особам суб'єкта господарювання, що здійснюють відпуск лікарського засобу за електронним рецептом відповідно до вимог чинного законодавства у сфері електронного документообігу, електронного цифрового підпису та захисту інформації в інформаційних системах. Рецепт, створений комп'ютерним набором, який було роздруковано та підписано власноруч чи за допомогою факсиміле, не вважається електронним рецептом.

На готові та екстемпоральні лікарські засоби, виготовлені з рослинної субстанції канабісу, які випускаються на пільгових умовах або підлягають реімбурсації, лікарями виписуються виключно електронні рецепти. На лікарські засоби, що виготовляються в аптеці(окрім тих, що містять канабіс), виписується паперовий рецепт.

Електронний рецепт виписується на кожне найменування лікарського засобу за міжнародною непатентованою назвою із зазначенням форми випуску та дози. У випадку, коли лікарський засіб не має міжнародної непатентованої назви, в електронному рецепті зазначається склад діючих речовин такого

лікарського засобу із зазначенням форми випуску та дози, за умови, що кількість діючих речовин не перевищує чотирьох. За торговельною назвою лікарського засобу електронний рецепт виписується, коли лікарський засіб не має міжнародної непатентованої назви та містить у своєму складі більше чотирьох діючих речовин або належить до біопрепаратів (біосимілярів).

У разі виписування безоплатно чи на пільгових умовах наркотичних (психотропних) лікарських засобів поряд з виписуванням рецепта на бланку ф-3 виписуються додатково рецепти на бланку ф-1.

На рецептурних бланках ф-1 дозволяється виписувати не більше трьох найменувань лікарських засобів. Одне найменування лікарського засобу виписується у разі:

- призначення пільговим категоріям населення на бланку ф-1;
- призначення лікарських засобів, вартість яких підлягає державному відшкодуванню.

Спосіб застосування ліків пишеться державною мовою або мовою міжнаціонального спілкування відповідно до чинного законодавства із зазначенням дози, частоти, часу та умов прийому. Забороняється обмежуватися загальними вказівками типу «Зовнішнє», «Відомо» тощо.

Рецепт повинний бути виписано чітко і розбірливо з обов'язковим заповненням належної інформації, передбаченої формою бланка Рецепта. Виправлення в Рецепті не дозволяються. У разі виявлення в електронному рецепті помилки такий електронний рецепт вважається недійсним та анулюється в інформаційній (інформаційно-телекомунікаційній) системі особою, що виписала електронний рецепт, або іншою уповноваженою суб'єктом господарювання особою.

Рецепт може містити специфічні вказівки, помітки медичного працівника («Хронічно хворому», «За спеціальним призначенням»), які повинні бути додатково завірені його підписом та печаткою.

Рецепти на лікарські засоби, виписані на рецептурних бланках ф-1, а також еквівалентні ним електронні рецепти, дійсні протягом одного місяця з дня виписування.

Особливості заповнення Рецептів на лікарські засоби, що виготовляються в умовах аптеки:

1) рецепти на лікарські засоби, які виготовляються в аптеці, заповнюються в розгорнутому вигляді;

2) назви наркотичних, психотропних та отруйних лікарських засобів пишуться на початку Рецепта, далі – усі інші інгредієнти;

3) при виписуванні наркотичних (психотропних), отруйних та сильнодіючих лікарських засобів у дозах, що перевищують вищі одноразові дози, медичний працівник зобов'язаний написати дозу цього засобу словами і поставити знак оклику;

4) кількість твердих та сипучих лікарських засобів зазначається у грамах (0,001; 0,01; 0,5; 1,0), рідких – у мілілітрах, грамах, краплях;

5) за потреби негайного відпуску хворому ліків у верхній частині Рецепта проставляється позначка «cito» (швидко) або «statim» (негайно);

6) на зворотньому боці рецептурного бланка проставляються штамп аптеки, яка виготовила лікарський засіб, номер лікарської форми індивідуального виготовлення. У графах «Перевірів», «Відпустив», «Прийняв», «Виготовив» зазначаються прізвища, ініціали та проставляються підписи фармацевтичних працівників, які заповнюють ці графи.

Обов'язковим етапом експертизи рецептів, що містять наркотичні, психотропні речовини, їх аналоги та прекурсори, отруйні та сильнодіючі речовини, є етап перевірки дозування. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» містить довідковий додаток І, який містить вищі разові (ВРД) та вищі добові (ВДД) дози отруйних та сильнодіючих лікарських засобів для дітей та дорослих.

Також важливим є дотримання норм відпуску для лікарських засобів, для яких такі норми встановлені.

Роль фармацевтичної опіки при відпуску лікарських засобів. Основні підходи до консультування з приводу застосування медикаментів, зберігання та можливих побічних ефектів

Фармацевтична опіка – це комплекс заходів, спрямованих на забезпечення ефективного, безпечного та раціонального використання лікарських засобів. Фармацевтична опіка розв’язує основні проблеми, пов’язані з відпуском лікарських засобів і здійснюється при взаємодії фахівців охорони здоров’я та хворого впродовж періоду терапії.

Для пацієнта найбільш доступними фахівцями охорони здоров’я є фармацевти, які безпосередньо надають достовірну інформацію щодо правильного застосування лікарських засобів. У межах фахової компетенції фармацевт забезпечує максимальну терапевтичну користь від лікування. Це вимагає від нього дотримання професійних стандартів і нормативних вимог, а також ознайомлення як з новітніми досягненнями в галузі фармації, так і зі змінами у законодавстві.

Для задоволення потреб споживачів, фармацевти беруть більше відповідальності за результати використання лікарських засобів і розвивають свою практику таким чином, щоб надавати пацієнтам більш широкі послуги з використання ліків.

Відповідно до правил GPP, для кожного симптому, за яким можна проводити самолікування, розроблено спеціальний алгоритм, яким обов’язково повинен володіти фармацевт в аптеці.

Для здійснення фармацевтичної опіки при відпуску безрецептурних препаратів в аптеці фармацевт має ініціювати діалог з пацієнтом. Короткі ключові питання діалогу дозволяють прийняти рішення про можливості самолікування.

Спочатку необхідно визначити, у кого виникла проблема та для лікування якого симптому необхідна консультація. Також потрібно з’ясувати, як давно триває нездужання та які були дії пацієнта для полегшення симптомів, у тому

числі, які лікарські препарати приймалися. Обізнаний фахівець має бути підготовленим до розпізнавання як симптомів розповсюджених захворювань, так і специфічних станів. Особливу увагу слід звернути на наявність загрозливих симптомів, які вимагають термінового звернення до лікаря. Консультацію з лікарем вимагає наявність у пацієнта хронічних захворювань та застосування декількох препаратів. Переконувати пацієнта у необхідності відвідування лікаря є однією з найважливіших проблем, з якими стикається фармацевт. Тому фахівцям доцільно постійно підвищувати свої комунікативні навички, що забезпечують ефективний діалог з пацієнтом і сприяють зміцненню довіри до спеціаліста.

Якщо необхідність у лікарському втручанні відсутня, фармацевт, спираючись на свої професійні знання та досвід, допомагає пацієнту обрати конкретний безрецептурний лікарський засіб з наявного асортименту. При цьому враховуються не лише ефективність і безпека препарату, але й економічна прийнятність. Для цього фахівець повинен знати хімічні, фармацевтичні та фармакологічні властивості ОТС-препаратів, а також вміти використовувати додаткові джерела інформації про ліки.

При відпуску ліків, обов'язково надається інформація про правильне застосування: шлях і спосіб введення, доза, частота та тривалість застосування, за необхідності – оптимальний для застосування час доби та зв'язок із прийманням їжі. Звертають увагу пацієнта на можливість виникнення побічних реакцій та правильне поводження у цьому випадку, роз'яснюють необхідні аспекти взаємодії ліків з іншими медикаментами, їжею та напоями. Фармацевтичний працівник повинен вміти надавати об'єктивну інформацію про ліки в доступній для пацієнта формі. Це допомагає їм здійснювати відповідальне й адекватне самолікування.

Алгоритм відпуску рецептурних препаратів майже не відрізняється від безрецептурних, але передбачає перевірку відповідності лікарських засобів клінічним показанням. Також фармацевт може надати рекомендації щодо

корекції лікування, допомогу в підборі аналогів призначеного препарату та виборі оптимальних схем лікування з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта. Такі дії фармацевта дають гарні результати при веденні фармакотерапевтичного досьє та співпраці з лікарем.

Одним із напрямків фармацевтичної опіки та важливою частиною консультації є роз'яснення правил зберігання лікарських засобів, особливо після розкриття пакування.

До загальних основних рекомендацій можна віднести наступні:

Температурний режим. Більшість препаратів (таблетки, капсули, сиропи) після відкриття зберігають при кімнатній температурі (до 25 °C). Але є деякі категорії (суспензії антибіотиків, інсулін, очні краплі тощо), які після відкриття необхідно зберігати у холодильнику (2-8 °C). Як правило, ліки не можна заморожувати, якщо це не передбачено інструкцією.

Захист від світла та вологи. Пацієнту необхідно нагадати, що ліки бажано зберігати у щільно закритих флаконах, захищаючи від прямих сонячних променів і вологи.

Специфічні форми. Деякі лікарські форми мають особливості як застосування, так і зберігання. Наприклад, суспензії перед використанням збовтують, зберігають у холодильнику.

Безпека. Незважаючи на те, що зараз виробники лікарських засобів багато уваги приділяють розробці пакування, що запобігають використанню препаратів маленькими дітьми, слід звернути увагу на необхідності зберігати ліки подалі від дітей таким чином, щоб їх не можна було прийняти випадково.

Контроль терміну зберігання після відкриття. Після розкриття пакування ліки можуть мати різний термін придатності – деякі з них мають бути використаним негайно (ін'єкції, пластирі трансдермальні тощо) чи у короткий термін (очні препарати, екстемпоральні ліки), а деякі можуть зберігатися відкритими досить тривалий час. Зараз виробники часто зазначають на упаковках лікарських засобів термін придатності після відкриття. Якщо він

вказаний, слід звернути увагу пацієнта на нього. Також можна рекомендувати пацієнту позначити дату відкриття на упаковці. Варто наголосити, що заборонено використовувати препарати, якщо сплив термін їх придатності, незрозумілою структурою, зміненим кольором або запахом. Через відсутність достовірних відомостей щодо терміну придатності після розкриття більшості лікарських засобів, особливо генеричних, світова фармацевтична спільнота пропонує дотримуватися наступних термінів зберігання після відкриття пакування (табл. 1.1).

Оскільки одна з ключових ролей фармацевта в аптеці зосереджена на консультуванні, ефективна комунікація є запорукою виконання основного етичного обов'язку – захисту та покращення здоров'я кожного пацієнта. Завдяки пацієнтоцентричному підходу та чіткому спілкуванню фармацевт може належним чином допомогти пацієнтам керувати своїм станом. Для пацієнтів, які тільки починають лікування, під час консультації домінують аспекти, засновані на знаннях, тоді як формування звички до дотримання режиму прийому ліків здійснюється через пояснення, обґрунтування та мотивацію

**Загальноприйняті терміни придатності окремих лікарських форм після
розкриття упаковки**

Лікарська форма	Термін придатності	Причини /коментар
Тверді лікарські засоби у системах контролюваного вивільнення	8 тижнів	Обмежені відомості щодо терміну придатності ЛЗ у системах контролюваного дозування
Крем або мазь у баночці	1 місяць	Висока вірогідність контамінації вмісту
Крем або мазь у заводській тубі	3 місяці	Якщо зберігається відповідно до вказаних вимог, у закритій тубі, не піддається безпосередньому впливу навколишнього середовища
Крем або мазь у пакуваннях з дозатором-насосом або у гнучких контейнерах	До закінчення терміну придатності, вказаного на пакуванні	Закритий контейнер, вміст не піддається впливу навколишнього середовища
Пероральні рідини в оригінальному контейнері	6 місяців, якщо інше не вказано виробником	Вплив зовнішнього середовища, особливо підчас відмірювання дози, може призвести до забруднення, контамінації тощо
Очні, вушні, назальні краплі або мазі	1 місяць, якщо не вказано інше	Часто – рекомендація виробника
Інгалятори	Термін придатності вказується виробником	Вміст контейнера не піддається впливу зовнішнього середовища

Перелік використаної літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Про затвердження Переліку лікарських засобів, дозволених до застосування в Україні, які відпускаються без рецептів з аптек та їх структурних підрозділів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 848 від 05.05.2023 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0854-23#Text>

2. Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 242 від 24.04.2015 р. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0550-15>

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

Основна

4. Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг (Спільна настанова МФФ/ВООЗ з НАП). [Електронний ресурс]. http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/897_009

Додаткова

5. Гала Л.О. Поширення достовірної інформації про лікарські засоби – вимога належної аптечної практики / Л.О. Гала // Фармацевтичний часопис. - 2015. - № 3. – С. 57-62.

6. Побічна дія ліків: підручник для студентів вищих закладів медичної освіти / І.Ф. Бєленічев, Н.О. Горчакова, Н.В. Бухтіярова [та ін.]; Запорізький державний медичний університет. – Вінниця : Нова Книга, 2021. - 360 с.

Тема 2. Належна практика зберігання лікарських засобів. Організація зберігання товарів аптечного асортименту

Форма і тривалість заняття: семінарське (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: покращити та систематизувати знання фармацевтів щодо аспектів та особливостей зберігання фармацевтичної продукції на основі уявлення про перебіг основних процесів, які відбуваються у лікарських засобах під час зберігання; узагальнити відомості про основні положення належної практики зберігання лікарських засобів та вимоги чинних нормативних актів, що регламентують збереження фармацевтичної продукції.

Питання для самопідготовки

1. Процеси, що відбуваються в лікарських засобах при зберіганні.
2. Забезпечення умов зберігання лікарських препаратів у відповідності з вимогами GSP.
3. Умови зберігання ліків у відповідності з вимогами ДФУ та інших нормативних документів.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Процеси, що відбуваються в лікарських засобах при зберіганні

Якість лікарського засобу є одним із ключових показників його ефективності, безпечності та терапевтичної цінності. Вона визначає здатність препарату зберігати свої фізико-хімічні, фармакологічні та мікробіологічні властивості протягом усього періоду використання.

Період, протягом якого лікарський засіб залишається стабільним і відповідає всім вимогам специфікації за умови дотримання зазначених на упаковці умов зберігання, називається *терміном придатності* або *терміном зберігання*. Після закінчення цього терміну застосування препарату може бути

небезпечним через втрату ефективності або утворення токсичних продуктів розпаду.

Дотримання рекомендацій виробника щодо умов зберігання та регулярна перевірка терміну придатності є основою безпечного та ефективного використання лікарських засобів. На кожній упаковці препарату обов'язково зазначається кінцева дата терміну придатності – дата, до якої лікарський засіб, за умови зберігання відповідно до встановлених вимог, зберігає свої характеристики, визначені у специфікації. Після закінчення цього терміну застосовувати препарат заборонено, оскільки під впливом фізико-хімічних, мікробіологічних та інших процесів відбуваються зміни, що можуть призвести до зниження терапевтичної активності або навіть утворення токсичних сполук, небезпечних для здоров'я.

Під час зберігання лікарських засобів у них можуть відбуватися фізичні, хімічні, мікробіологічні та біофармацевтичні процеси, які впливають на їх ефективність, безпечність і термін придатності (рис. 2.1). Умовність цієї класифікації полягає в тому, що усі зміни, що відбуваються з лікарським засобом, взаємопов'язані.

1. Фізичні зміни, що відбуваються під час зберігання, можуть виглядати як укрупнення частинок дисперсної фази, розшаровування, зміна консистенції, випаровування, сублімація, відволоження тощо. Наприклад, у процесі зберігання лікарських засобів, що містять леткі сполуки, останні повільно випаровуються. Це призводить до зміни фізичних властивостей та якісного та/або кількісного складу препарату. Осадження має вигляд утворення осаду в розчинах (сиропах, мікстурах). При зміні структури діючої речовини відбувається кристалізація (у суспензіях). Розшарування (відділення рідких фаз) часто **спостерігають** у емульсіях чи сиропах. Висока вологість та підвищення температури зберігання можуть призвести до злипання таблеток.

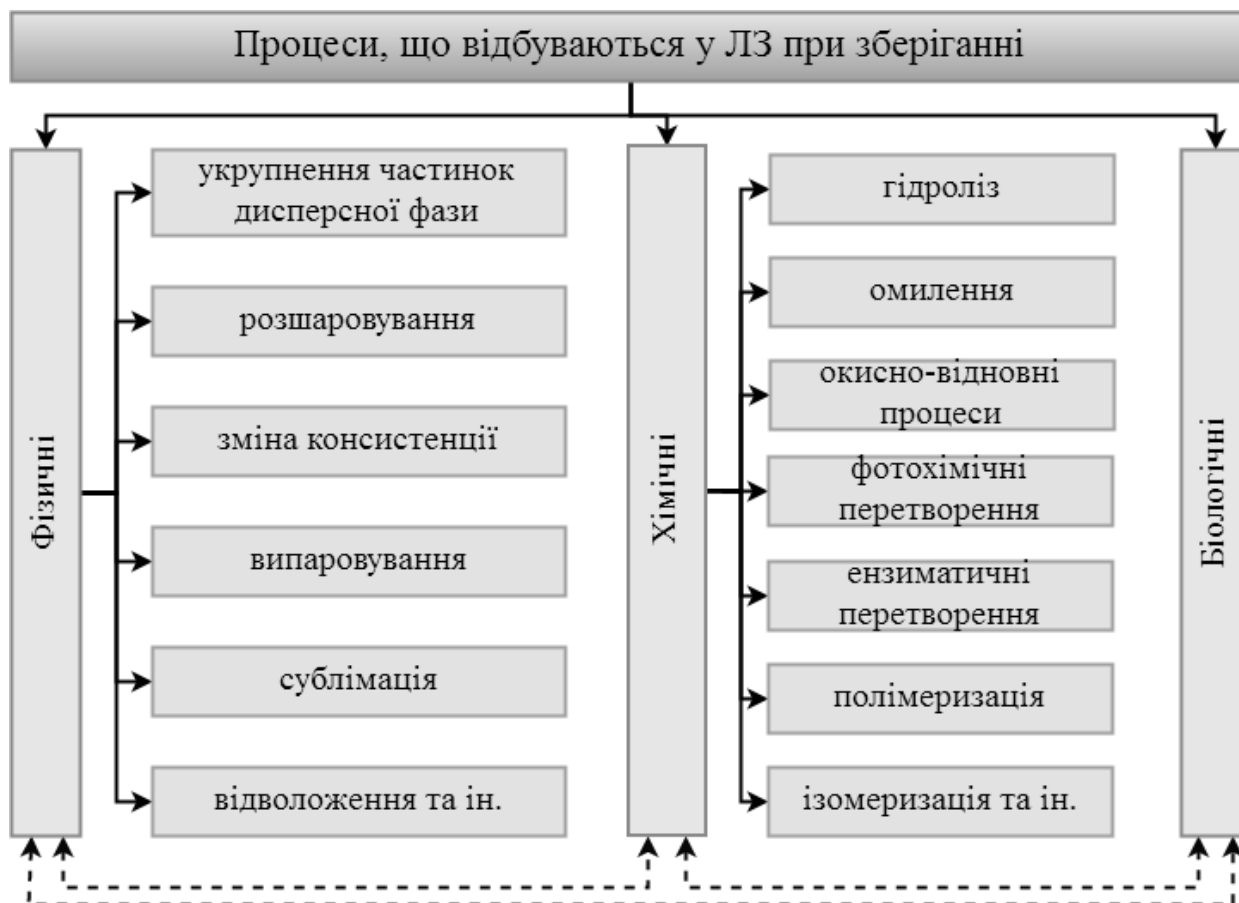


Рис. 2.1. Процеси, що відбуваються у ліках при зберіганні [джерело: власна розробка]

2. Хімічні процеси призводять до зміни якісного складу препарату, перетворенню одних речовин на інші в процесі протікання різних хімічних реакцій: гідролізу, омилення, окисно-відновних процесів, фотохімічних та ензиматичних перетворень, полімеризації, ізомеризації тощо. Так, ензиматичні перетворення біологічно активних речовин у лікарській рослинній сировині, які інтенсифікуються при її відволожуванні та нагріванні, призводять до зменшення їх концентрації. Гідроліз може відбуватися під дією вологи та призводити до розпаду діючої речовини (наприклад, розкладання аспірину на саліцилову та оцтову кислоти). Окиснення (киснем повітря) призводить до втрати активності препарату (вітаміни, гормони, антибіотики). Фотоліз представляє собою

руйнування речовин під дією світла (наприклад, розпад рибофлавіну, нітрогліцерину). Полімеризація – утворення складних сполук із однакових молекул речовини, може змінити властивості препарату (наприклад, інсуліну).

3. Мікробіологічні (біологічні) процеси зумовлені життєдіяльністю мікроорганізмів та часто призводять до небажаних хімічних реакцій, зміни зовнішнього вигляду лікарської форми та втрати якості. Найчастіше лікарські препарати забруднюються сапрофітами, які широко розповсюджені у зовнішньому середовищі та мають великий набір ферментів, завдяки яким здатні руйнувати складні речовини. Дріжджові та нитчасті гриби руйнують глікозиди та алкалоїди, кислоту аскорбінову, глюкозу, вітаміни. Під впливом мікроорганізмів відбувається псування галенових препаратів, мазевих основ, їх компонентів, самих мазей та інших ЛФ. Також, мікроорганізми, потрапивши до лікарської форми можуть здійснювати негативний вплив на організм пацієнта. Контамінація мікроорганізмами при порушенні умов зберігання, особливо часто спостерігається у сироплах, суспензіях, очних краплях. Для деяких рідких лікарських форм характерне утворення біоплівки на їх поверхні. Для запобігання таких явищ додають консерванти (бензалконію хлорид, парабени).

4. Біофармацевтичні процеси. При порушенні умов зберігання може відбуватися і зміна біодоступності, яка виражається у зменшенні розчинності ліків або вивільнення діючої речовини через структурні зміни (у таблетках, капсулах).

5. Правильне зберігання лікарських засобів значною мірою залежить від взаємодії препарату з матеріалом упаковки. Відповідно до вимог Належної практики зберігання, усі лікарські та матеріали для їх упакування повинні зберігатися в контейнерах, які не впливають негативно на якість, стабільність і безпечність препарату, а також є надійним захистом від впливу зовнішніх факторів, таких як волога, світло, температура та механічні пошкодження.

Одним із найбільш застосованих матеріалів для виготовлення первинної упаковки лікарських засобів є скло, яке може мати різний хімічний склад і

ступінь стійкості. Його популярність зумовлена хімічною інертністю, прозорістю, можливістю забезпечують герметичність і збереження фізико-хімічних властивостей препарату. Проте скло, будучи складним аморфним сплавом, при тривалому контакті з водою або водними розчинами (особливо за підвищених температур) може піддаватися процесу вилуження. Цей процес супроводжується вимиванням із поверхні скла іонів лужних металів (натрій, калій, кальцій), що може спричинити зміну кислотно-лужного балансу препарату, зниження його ефективності або навіть утворення небажаних сполук.

При цьому стає можливим:

- ✓ випадіння вільних основ алкалоїдів з їхніх солей;
- ✓ осадження речовин із колоїдних розчинів у результаті зміни рН;
- ✓ осадження гідроксидів або оксидів металів з їх солей;
- ✓ гідроліз сполук, що мають складну естерну будову;
- ✓ оптична ізомеризація активних речовин зі зміною їх фізіологічної активності;
- ✓ окиснення речовин, чутливих до дії кисню в нейтральному або слабколужному середовищі;
- ✓ утворення осадів важкорозчинних кальцієвих та інших солей.

Хімічна стійкість скла та його склад мають суттєвий вплив на якість лікарського засобу і мають враховуватись при виборі первинного пакування, а також при оцінці впливу на якість розчину зовнішніх факторів. Для зменшення ризику вилужування застосовують скло з підвищеною хімічною стійкістю (наприклад, боросилікатне скло), або використовують внутрішні полімерні покриття, які запобігають контакту лікарської речовини з поверхнею контейнеру.

Забезпечення умов зберігання лікарських препаратів у відповідності з вимогами GSP

Зберігання лікарських засобів здійснюється згідно Настанови «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» (СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011, наказ МОЗ України від 03.10.2011 № 634), яку розроблено на основі нормативних документів ВООЗ «Guide to good storage practices for pharmaceuticals (Annex 9)» та ЄС CPMP/QWP/609/96/Rev 2.

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

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» регламентує аспекти виробництва, що стосуються зберігання лікарських засобів, персоналу, приміщень і обладнання, аспекти зберігання поверненого товару, зберігання під час відправки та транспортування, аспекти відкликання продукції (рис. 2.2).

Настанова встановлює, що на кожній ділянці зберігання має працювати достатня кількість кваліфікованого персоналу, який пройшов спеціалізоване навчання з питань Належної практики зберігання (GSP), актуальних нормативних вимог, стандартних операційних процедур та правил безпеки відповідно до посадових обов'язків. Особливу увагу приділено необхідності використання працівниками спеціального захисного або робочого одягу залежно від характеру виконуваних робіт для запобігання забрудненню продукції та забезпечення безпеки персоналу.

Відповідно до вимог GSP, усі матеріали, проміжна продукція та готові лікарські засоби повинні зберігатися в спеціально обладнаних приміщеннях, які повністю відповідають вимогам чинного законодавства та стандартам належної практики зберігання. Такі приміщення мають бути спроектовані з урахуванням

санітарно-гігієнічних норм, захисту від стороннього доступу, впливу несприятливих зовнішніх факторів та забезпечення збереження якості продукції.



Рис. 2.2. Аспекти, що регламентує GSP [джерело зображення: власна розробка за допомогою Canva]

Для підтримки оптимальних умов зберігання необхідно забезпечити контроль та регулювання ключових параметрів, зокрема температурного режиму, вологості повітря та санітарно-гігієнічного стану. Моніторинг цих показників повинен проводитися зі встановленою тривалістю із застосуванням сучасних засобів вимірювання та фіксації даних. У разі відхилення від нормативних значень необхідно знову вживати коригувальних заходів, щоб запобігти ризикам втрати якості лікарських засобів.

Матеріали та лікарські засоби повинні зберігатися на спеціально призначених для цих поверхонь, таких як стелажі, палі або піддони, та ніколи не розміщуватися на підлозі. Важливо забезпечити достатню відстань між упаковками, стінами та іншими об'єктами, щоб полегшити доступ для проведення регулярних прибирань, інспекцій та забезпечити належну циркуляцію повітря.

Лікарські засоби та матеріали, які були відбраковані, перевірені, відкликані або термін придатності яких минув, необхідно зберігати в окремій, належним чином позначеній карантинній зоні. Ця зона повинна бути забезпечена так, щоб унеможливити несанкціонований доступ або випадкове використання таких препаратів. Для додаткової безпеки додають чітке маркування, яке вказує на статус продукції: «Відбраковано», «Повернуто», «Відкликано» або «Прострочено». Важливо вести облік таких матеріалів і остаточно прийняти рішення щодо їх подальшої утилізації або повернення відповідно до встановлених процедур і чинного законодавства.

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

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

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

Матеріали та лікарські засоби необхідно зберігати у спеціально призначених умовах, які гарантують збереження їхньої якості, ефективності та безпеки протягом усього терміну придатності. При організації зберігання слід керуватися правилом «першим отриманий - першим відпущений», що дозволяє

запобігти тривалому перебуванню продукції на складі та зменшити ризик використання прострочених препаратів.

Умови зберігання повинні повністю відповідати вказівкам, зазначеним на упаковці. Ця інформація базується на результатах досліджень стабільності препарату, які визначають оптимальні параметри температури, відносної вологості повітря та інших факторів, що впливають на збереження властивостей лікарського засобу. Докладні відомості про умови, що рекомендуються для таких досліджень стабільності, наведені в Настанові 42-3.3:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності».

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

Під час зберігання необхідно забезпечити надійний захист препаратів від негативних зовнішніх впливів, таких як:

- проникнення сторонніх запахів і забруднень
- інтенсивне або пряме сонячне освітлення;
- надмірна вологість або пересихання.

Приміщення для зберігання мають бути чистими, сухими та добре вентильованими, з організованою системою моніторингу параметрів мікроклімату. Для лікарських засобів, які потребують спеціальних умов зберігання (наприклад, охолодження або зберігання при певній вологості), слід передбачити відповідне обладнання, зокрема холодильні камери або осушувачі повітря.

Настанова «Лікарські засоби. Належна практика зберігання» також встановлює вимоги до ведення документації, яка супроводжує весь процес зберігання лікарських засобів.

Для всіх операцій у зонах зберігання повинні бути розроблені та затверджені письмові інструкції, протоколи та стандартизовані процедури, що регламентують умови та методики зберігання, порядок переміщення, контроль температурного режиму, вологість, а також забезпечення належного маркування

та ідентифікації лікарських засобів і матеріалів. Усі дії мають бути задокументовані з метою забезпечення відповідності встановленим стандартам якості.

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

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

Додаткові позначення на маркуванні допускаються лише у випадках, коли їхнє використання є обґрунтованим, а також якщо документально підтверджено, що зазначені основні умови зберігання є невідповідними для конкретного лікарського засобу. Будь-яка альтернативна пропозиція щодо умов зберігання повинна бути підтверджена переконливими даними, результатами досліджень або відповідними регуляторними документами. При цьому запропоновані умови зберігання повинні бути реалістичними, технічно здійсненними та відповідати вимогам належної практики зберігання, щоб гарантувати стабільність, ефективність і безпеку лікарських засобів.

Деякі лікарські засоби, не зважаючи на те, що зберігаються у підходящому контейнері, вимагають особливих вказівок на упаковці для забезпечення збереження якості під час зберігання. Чутливі до вологи та світла препарати зберігають у щільно закупореному оригінальному пакуванні.

Якщо на упаковках лікарських засобів або в інструкціях про медичне застосування не вказано конкретних умов зберігання, то слід розуміти:

- «Зберігання у холодильнику» – це температура від +2° до +8° C;
- «Зберігання у холодному чи прохолодному місці» – від +8° C до +15° C;
- «Зберігання при кімнатній температурі» – від +15° C до +25° C;

- «Зберігання в захищеному від світла місці» – лікарський засіб має зберігатися в місці, яке виключає можливість попадання світла;
- «Зберігання у темному місці» – це зберігання лікарського засобу в оригінальній вторинній упаковці;
- «Зберігання у сухому місці» – це зберігання при відносній вологості повітря не більше 60% (найбільше стосується лікарської рослинної сировини).

Аерозольні упаковки слід оберігати від ударів та механічних пошкоджень.

Важливим етапом у забезпеченні якості ліків є процес транспортування. Лікарські засоби необхідно перевозити з дотриманням умов, які забезпечать їхню цілісність, безпеку та відповідність встановленим стандартам. При цьому слід гарантувати:

- збереження можливості ідентифікації лікарського засобу;
- запобігання контамінації сторонніми речовинами та недопущення їхнього забруднення інших матеріалів;
- використання надійних засобів захисту від механічних пошкоджень, інших ризиків під час транспортування. Крихкі ємності (наприклад, ампули, флакони) слід розміщувати у спеціальних захисних контейнерах;
- дотримання належних умов зберігання, включаючи контроль температури, вологості, освітлення та інших факторів навколишнього середовища.

Особливу увагу слід приділяти лікарським засобам, які потребують контрольованого температурного режиму. Вони повинні транспортуватися в спеціально обладнаних умовах з використанням відповідних ізотермічних контейнерів, холодильних установок або інших засобів, що забезпечують стабільність температури. Препарати повинні бути захищені від надмірної вологості, прямого сонячного світла, пилу та інших забруднень. Ліки, чутливі до світла, мають перевозитися у непрозорій упаковці. Також необхідно вести документацію щодо дотримання температурних параметрів на всіх етапах транспортування, щоб гарантувати якість та ефективність препаратів.

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

У Державній фармакопеї України (ДФУ) відсутній окремий розділ, присвячений зберіганню лікарських засобів. Проте у розділі «Загальні статті на лікарські засоби» кожна монографія містить спеціальну частину «Зберігання», де зазначені певні особливості зберігання стосовно даної лікарської форми. (рис. 2.3). Описані у ДФУ лікарські засоби слід зберігати таким чином, щоб запобігти їхньому забрудненню і, по можливості, розкладанню.

Загальною вимогою ДФУ 2.0 при зберігання лікарських форм є забезпечення умов для забезпечення належної мікробіологічної чистоти.

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

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

- «У повітронепроникному контейнері» (продукт має зберігатися у повітронепроникному контейнері);
- «У захищеному від світла місці» (виготовлення первинного або вторинного пакування із матеріалу, який достатньою мірою поглинає світло, здатне спричинити фотохімічне перетворення, або лікарська речовина має зберігатися в місці, яке виключає можливість попадання такого світла).

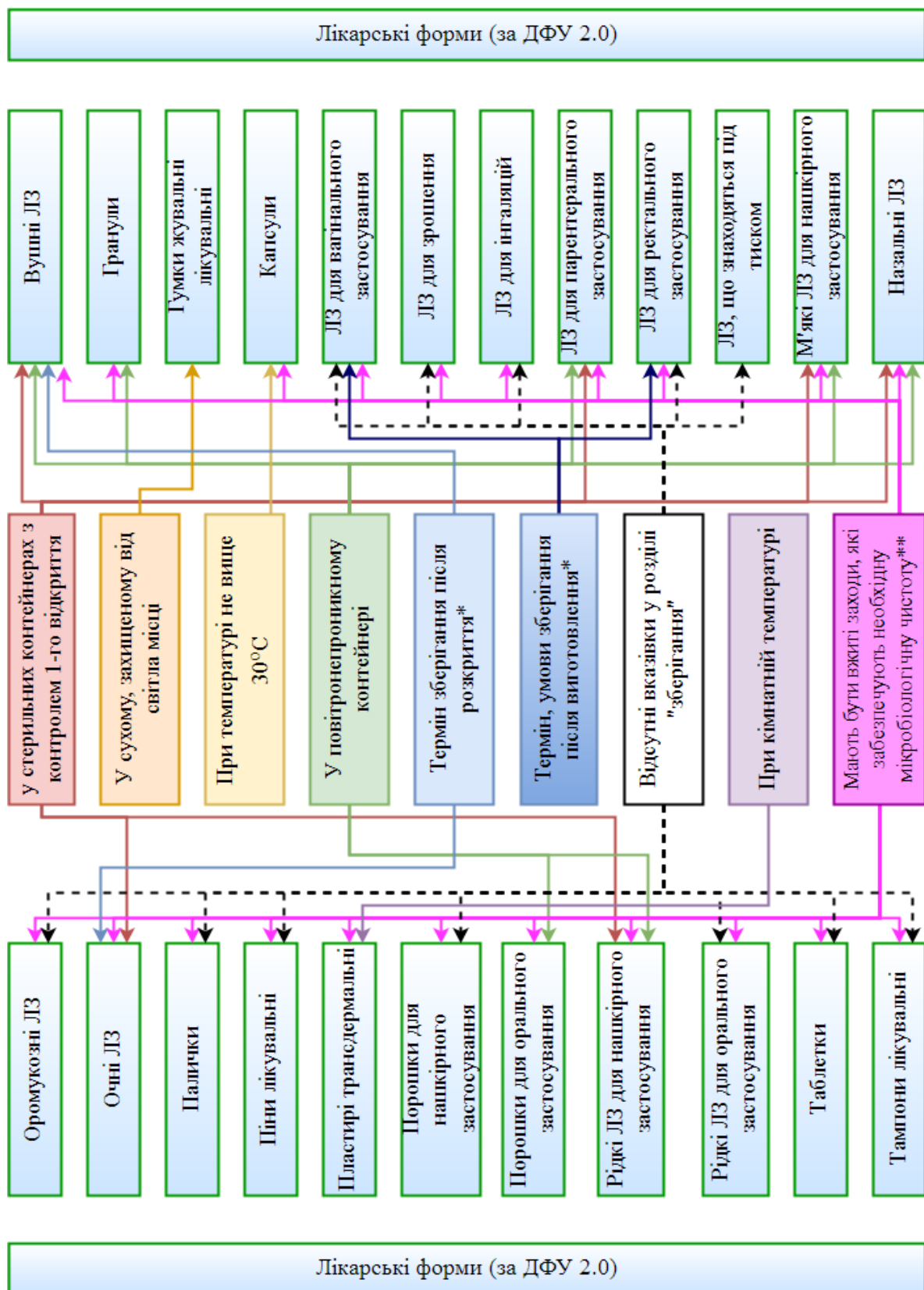


Рис. 2.3. Вказівки ДФУ 2.0 щодо умов зберігання лікарських форм
[джерело: власна розробка]

Таким чином, вимоги ДФУ 2.0 щодо зберігання лікарських засобів є узагальненими та уточнюються положеннями Належних практик, які слугують методичними рекомендаціями для фармацевтичних підприємств щодо організації належних умов зберігання лікарських засобів та активних фармацевтичних інгредієнтів, а також для визначення оптимальних умов під час досліджень стабільності препаратів.

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

Перелік використаної літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 16.12.2003 р. № 584. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04#Text>

2. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 16.09.1993 р. № 44. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0044282-93#Text>

3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 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 / Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 1. - Х. : Держ. п-во «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. – 360 с.

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

Основна

7. Лікарські засоби. Належна практика зберігання [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.1:2011. – Режим доступу: <https://bit.ly/GSP2011>

Додаткова

8. Enlightenment activities in the field of health and medicines in the context of Good Pharmacy Practice [Електронний ресурс] / S. H. Ubohov, S. O. Soloviov, T. S. . Todosiichuk et al. // Wiadomości Lekarskie. – 2021. – Vol. LXXIV, Is. 7. – Режим доступу: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/archive/2021/WLek202107120.pdf>
DOI: 10.36740/WLek202107120

9. Гала Л. О. Методологія формування національних стандартів належної аптечної практики та стандартних операційних процедур [Електронний ресурс] / Л. О. Гала // Актуальні питання фармацевтичної науки та практики. – 2019. – Т. 2, № 2 (3). – Режим доступу: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.171076>

Тема самостійної роботи 1. Система належних практик. Основні поняття GMP

Форма і тривалість заняття: самостійна робота (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: сформувати сучасне розуміння підходів до забезпечення якості, що базується на концепції гарантування якості ліків від етапу фармацевтичної розробки та досліджень, через належне виробництво, контроль якості та зберігання. Засвоїти основні вимоги GMP до процесу виробництва фармацевтичної продукції та персоналу задіяного у виробництві ліків для людини.

Питання для контролю знань

1. Система належних практик та її роль у забезпеченні якісної фармацевтичної допомоги.
2. Основні поняття Належної виробничої практики.
3. Вимоги Належної виробничої практики до персоналу
4. Належної виробничої практика у сучасному технологічному процесі.

Інформаційний матеріал

Система належних практик та її роль у забезпеченні якісної фармацевтичної допомоги.

Фармацевтична промисловість є галуззю із суворими регуляторними вимогами, дотримання яких необхідно для гарантування безпеки, ефективності та якості ліків та медичних виробів. Особливістю лікарських засобів є те, що якість кожної одиниці препарату (медичного виробу) не може бути перевірена, але є критично важливою. Відповідно керівництву ICH Q8, якість фармацевтичних препаратів закладається при *фармацевтичній розробці* та забезпечується при виробництві.

Якість шляхом розробки (*quality by design, QbD*) – системний підхід, заснований на надійних наукових даних та управлінні ризиками для якості, який починається з попереднього визначення цілей і приділяє особливу увагу розумінню продукції та процесу, а також контролю процесу (рис. 3.1).



Рис. 3.1. Система забезпечення якості фармацевтичного продукту [джерело: власна розробка]

Фармацевтична розробка – комплексне дослідження рецептури лікарського препарату, вибору лікарської форми, оптимізації технологічного процесу, упаковки, а також обґрунтування показників якості й відпрацювання специфікації ЛП.

Мета фармацевтичної розробки – створення препарату відповідної якості та обґрунтування процесу його виробництва для постійного випуску продукції із заданими характеристиками. Під час фармацевтичної розробки цілеспрямовано вивчаються найбільш важливі стадії виробництва, що потребують максимального контролю.

Загальні методологічні підходи до фармацевтичної розробки регламентуються міжнародним Керівництвом ІСН Q8, а в Україні – гармонізованою із ним Настановою СТ-Н МОЗУ 42-3.0: 2011 «Лікарські засоби.

Фармацевтична розробка (ICH Q8)». Ці документи доповнюються настановами та керівництвами, присвяченими контролю якості, фармацевтичній розробці та іншим аспектам для окремих груп препаратів (назальних, рослинних, педіатричних).

Ідеї та положення фармацевтичної розробки реалізуються шляхом запровадження у виробництво належних практик.

Система належних практик (GxP) фундаментальною нормативною основою у сфері фармації та охоплює набір інструкцій і правил, що регулюють різні аспекти фармацевтичного виробництва, контролю якості, зберігання та процесів розподілу. Відповідність вимогам GxP означає дотримання цих правил і вказівок для забезпечення безпеки, якості та цілісності фармацевтичних продуктів протягом усього життєвого циклу:

Забезпечення якості продукції. Належні практики в фармації вимагають надійних систем і процесів управління якістю, а також дотримання стандартів, що покращує якість вироблених препаратів та мінімізує ризики дефектів продукту, забруднення тощо.

Підвищення безпеки пацієнтів. Суворі вказівки щодо випробувань, виробничих процесів та розповсюдження ліків відповідно до стандартів належних практик допомагає запобігти небажаним явищам і гарантує, що фармацевтичний продукт буде безпечним для використання пацієнтами відповідно до інструкції.

Відповідність нормативним вимогам також відіграє значну роль. У багатьох країнах відповідність виробництва вимогам Належних практик вимагається для отримання дозволу (ліцензії) на роботу.

Зміцнення довіри та репутації. Відповідність GxP є свідченням відданості компанії якості та безпеці пацієнтів. Це підвищує репутацію фармацевтичних виробників, зміцнюючи довіру серед медичних працівників, регуляторних органів і пацієнтів.

Зменшення ризиків. Недотримання GxP призводить до виникнення ризиків для якості і відповідних наслідків: відкликання продукції, втрата довіри споживачів. Також недотримання GxP може призвести до регуляторних заходів, зокрема штрафів, юридичних наслідків, закриття виробництва.

Належна лабораторна практика (Good Laboratory Practice, GLP) зосереджується на якості та цілісності доклінічних лабораторних досліджень, які проводяться для оцінки безпеки та ефективності фармацевтичних препаратів, хімічних речовин та інших продуктів. Норми GLP містять вказівки щодо планування, проведення, моніторингу, реєстрації та звітності про лабораторні дослідження. Належна лабораторна практика охоплює такі сфери, як розробка та впровадження протоколу дослідження, розробка та застосування стандартних операційних процедур (СОП), кваліфікація обладнання та обслуговування, характеристика досліджуваної речовини та поводження з нею, гарантія та контроль якості, управління даними та звітність, вивчення документації та архівування. Саме дотримання вимог належної лабораторної практики дозволяє забезпечити надійність та точність доклінічних досліджень і наукових результатів, запобігти маніпулюванню даними та неетичним практика.

Належна клінічна практика (Good Clinical Practice, GCP) забезпечує безпечне та етичне проведення клінічних випробувань за участю людей. Правила GCP встановлюють стандарти для розробки, проведення, запису та звітності про клінічні випробування, щоб гарантувати безпеку учасників і цілісність даних. Ці рекомендації стосуються як досліджуваних, так і ринкових препаратів. Дотримання правил GCP має вирішальне значення для захисту прав і добробуту учасників клінічних випробувань та гарантує, що випробування проводяться етично, з науковою ретельністю та відповідно до нормативних вимог.

Належна виробнича практика (Good Manufacturing Practice, GMP) є однією із найважливіших та найпоширеніших у фармацевтичній галузі. Якість ліків закладається на етапах виробництва, тому виготовлення ліків є однією з найвідповідальніших етапів. Помилки внаслідок порушення рецептури або

технології можуть нанести непоправну шкоду здоров'ю людини, навіть призвести до летальних випадків. Тому метою виробництва будь-яких лікарських засобів є отримання продукту високих споживчих якостей і забезпечення рентабельності його виробництва. Рекомендації GMP визначають стандарти та вимоги до виробництва, обробки, пакування, маркування та зберігання фармацевтичних продуктів. GMP застосовується на всіх стадіях життєвого циклу препарату, в тому числі на стадії фармацевтичної розробки. Слід зазначити, що поняття Належної виробничої практики стосується не тільки лікарських засобів, але й косметичних засобів та дієтичних добавок (дієтичних харчових доповнювачів, БАДів).

Належна практика зберігання (Good storage practices, GSP) зосереджується на зберіганні лікарських засобів під час їх виробництва, транспортування та використання, органічно доповнює настанови щодо розробки, виробництва, дистрибуції та інші і має застосовуватися на всіх етапах життєвого циклу препарату, де має місце зберігання лікарських засобів.

Належна практика дистрибуції (Good Distribution Practice, GDP) зосереджується на зберіганні, транспортуванні та розподілі фармацевтичних продуктів, зокрема під час оптової торгівлі. Ключовими моментами вважаються контроль і моніторинг температури, процедури зберігання та поводження, документація, кваліфікація та аудит постачальника, безпека ланцюгу розподілу, процедури відкликання та системи управління якістю.

Належна практика фармаконагляду (Good Pharmacovigilance Practice, GVP) зосереджується на виявленні, оцінці, розумінні та попередженні побічних ефектів або будь-яких інших проблем, пов'язаних із лікарськими засобами. Правила GVP вимагають від фармацевтичних компаній створити надійні системи фармаконагляду для моніторингу профілю безпеки своїх продуктів протягом усього життєвого циклу. Повідомлення про несприятливі події та управління ними, планування управління ризиками, виявлення та оцінка сигналу, періодичні оновлені звіти про безпеку, дослідження безпеки після

реєстрації та система управління якістю фармаконагляду є ключовими моментами GVP.

Належна аптечна практика (Good Pharmaceutical Practice, GPP) зосереджується на наданні фармацевтичних послуг, правах та обов'язках фармацевтів та акцентує увагу на добробуті пацієнтів і ефективному використанні ліків.

Основними елементами досягнення відповідності вимогам GxP є система менеджменту якості (QMS), документування та діловодство, навчання та кваліфікація персоналу, валідація та кваліфікація, управління ризиками. Регуляторний ландшафт постійно розвивається, регулярно вводяться нові вказівки та вимоги, що вимагає постійного моніторингу нормативних оновлень.

Основні поняття Належної виробничої практики

На сьогодні, згідно з ліцензійними умовами господарської діяльності з виробництва, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, а також імпорту лікарських засобів (за винятком активних фармацевтичних інгредієнтів), виробництво лікарських засобів здійснюється з дотриманням вимог належної виробничої практики, що гармонізована із законодавством ЄС.

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

Правила GMP охоплюють широкий спектр питань від проектування та утримання виробничих об'єктів до документації та кваліфікації персоналу та випуску та відкликання продукції.

Найважливішими елементами Належної виробничої практики вважаються:

- відповідність усієї технологічної та контрольної документації на підприємстві змісту реєстраційного досьє на препарат;

- жорсткий контроль за дотриманням правил виробництва лікарських засобів вимогам GMP;
- забезпечення населення ефективними і гарантовано безпечними лікарськими засобами високої якості;
- здоров'я пацієнта;
- забезпечення національної безпеки.

Виділяють декілька принципів GMP:

1. Безперервне вдосконалення системи якості.
2. Обґрунтоване прийняття рішень на основі аналізу фактів з урахуванням потенційних ризиків для якості.
3. Вимоги до персоналу, що включають:
 - a. Систематичне навчання;
 - b. Дотримання високих стандартів гігієни;
 - c. Залучення кваліфікованих кадрів;
 - d. Розуміння основних взаємодій у виробничих процесах.
4. Системний та зрозумілий підхід до ведення документації.
5. Наявність відповідних приміщень, обладнання та інженерних систем, що відповідають встановленим вимогам.
6. Контрольовані виробничі процеси, які характеризуються управлінням виробничими процесами, забезпеченням якості збірки протягом усього життєвого циклу продукції та обов'язковою валідацією процесів.
7. Надійність та достовірність систем контролю, де визначальну роль відіграє уповноважена особа.
8. Постійна самооцінка діяльності через регулярні перевірки.
9. Ефективна реакція на скарги та організований відклик продукції у разі виявлення недоліків.
10. Системна взаємодія з партнерами, зокрема управління аутсорсинговими роботами.

Зазвичай принципи GMP затверджуються на законодавчому рівні, а детальні правила – у підзаконних актах. Офіційні керівництва GMP формують юридичну та змістову основу правил і застосовуються як головні вимоги при ліцензуванні та інспектуванні підприємств. Вони є обов’язковими для всіх виробників готових лікарських засобів і діючих речовин, незалежно від форми власності та підпорядкування. У спрощеному вигляді основні вимоги GMP представлені на рис. 3.2.



Рис. 3.2 Основний зміст вимог GMP [джерело: власна розробка із використанням зображень <https://www.freepik.com/>]

Сьогодні можна виділити три типи керівництв з Належної виробничої практики: міжнародні (GMP BOOЗ, GMP PIC/S, GMP ICH), регіональні (GMP ASEAN чи ЄС) та національні, які можуть суттєво різнитися за структурою, змістом, обсягом та повнотою вимог. Наприклад, GMP ЄС містить положення про Уповноважену особу, а GMP США – не містить. Українські нормативні документи в першу чергу узгоджуються із документами ЄС.

Функції керівництв Належної виробничої практики передбачають виконання низки завдань (рис. 3.3):

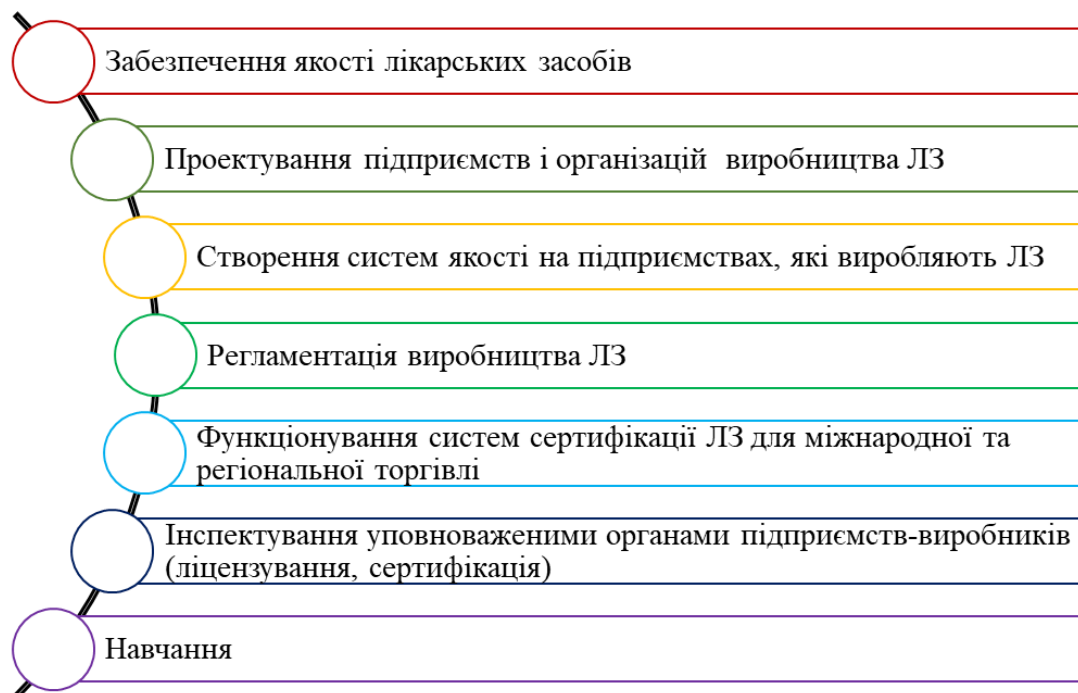


Рис. 3.3. Функції керівництв GMP [джерело: власна розробка]

В Україні впроваджено вимоги належної виробничої практики (GMP) для лікарських засобів, призначених для лікування людей, зокрема щодо виробництва діючих речовин. За чинною редакцією «Настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», положення не розповсюджуються на виробництво лікарських засобів для ветеринарії, що відрізняє їх від нормативних документів ЄС.

Документ складається з чотирьох основних частин (рис. 3.4): Основні вимоги до належної виробничої практики лікарських засобів; Основні вимоги щодо діючих речовин, що використовуються як вхідна сировина, Документи, пов'язані з GMP та Вимоги GMP стосовно лікарських засобів передової терапії.

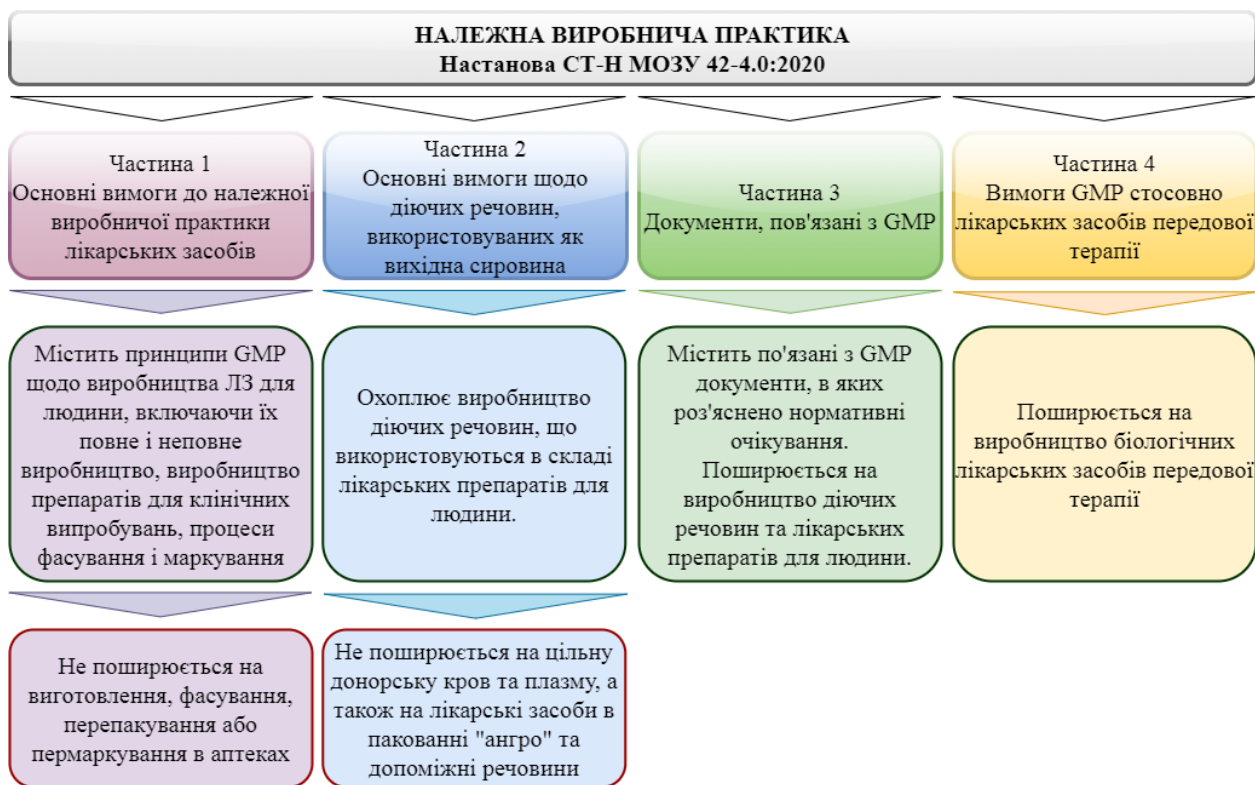


Рис. 3.4 Структура настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» [джерело: власна розробка]

Перша частина Настанови містить ключові принципи GMP, що регламентують виробництво лікарських засобів для людини. Вона охоплює як повне, так і неповне виробництво, а також операції фасування, пакування, маркування, серійне виробництво і виготовлення лікарських засобів для клінічних випробувань (рис. 3.5). Ця система є фундаментальною для забезпечення якості та безпеки продукції на фармацевтичних підприємствах України, а також відповідає стратегії інтеграції з Європейським Союзом.



Рис. 3.5. Структура розділу 1 «Основні вимоги до належної виробничої практики лікарських засобів [джерело: власна розробка]

Частина 2 Настанови (рис. 3.6.) охоплює принципи GMP щодо виробництва діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина.

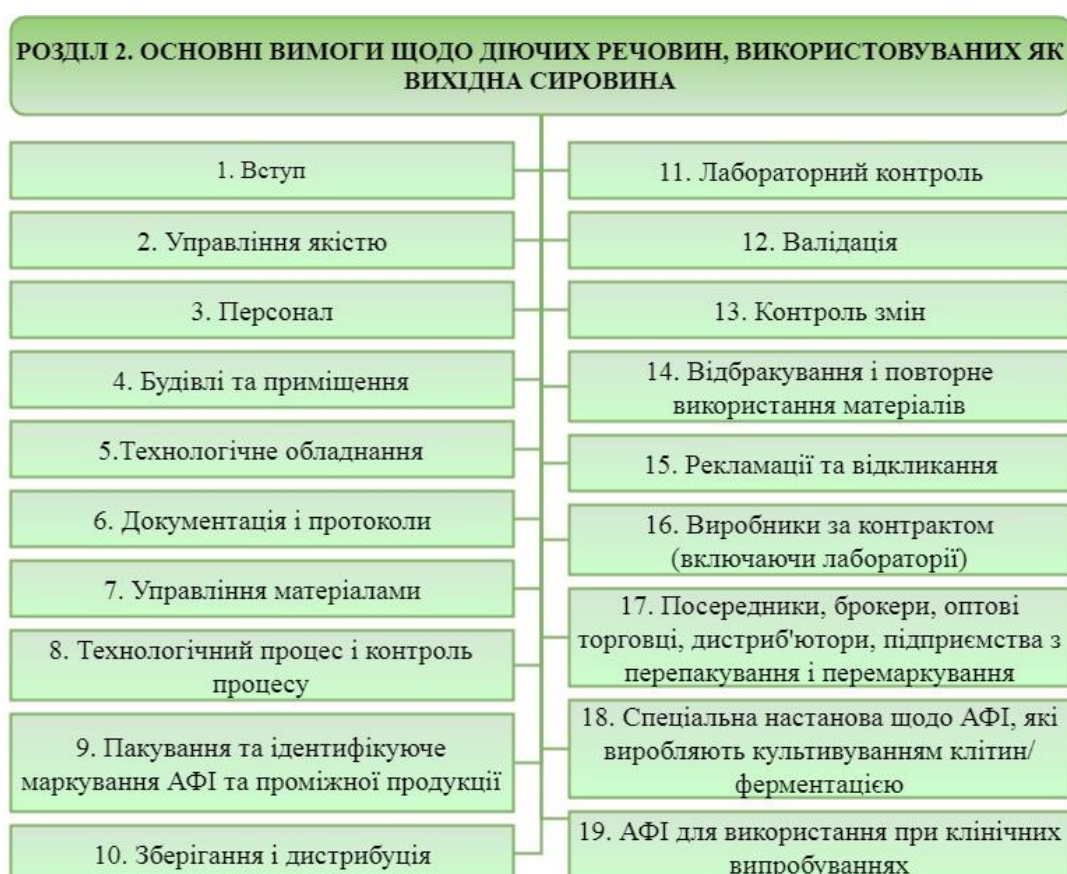


Рис. 3.6. Структура Розділу 2 «Основні вимоги до діючих речовин, використовуваних як вихідна сировина» [джерело: власна розробка]

Частина 3 Настанови містить пов'язані з GMP документи, в яких роз'яснено нормативні очікування щодо сучасних найкращих практичних рішень, а саме:

- СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011 Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці.
- СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9).
- СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)
- СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011 Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії.
- СТ-Н МОЗУ 42-4.6:2016 Лікарські засоби. Деякі положення стосовно діючих речовин, що експортують в Україну для виробництва лікарських препаратів.
- СТ-Н МОЗУ 42-4.7:2016 Лікарські засоби. Встановлення меж впливу на здоров'я для використання при ідентифікації ризику у разі виробництва різних лікарських препаратів за допомогою технічних засобів загального користування.
- СТ-Н МОЗУ 42-4.8:2016 Лікарські засоби. Формалізоване загальне оцінювання ризиків з метою встановлення відповідної належної виробничої практики для допоміжних речовин, використовуваних в лікарських препаратах для людини.

Документи, що входять до частини 3 Настанови, поширюються на виробництво як діючих речовин, так і ЛП для людини, у тому числі на повне і неповне виробництво, а також процеси фасування, пакування чи маркування.

Частина 4 Настанови присвячена виробництву біологічних лікарських засобів передової терапії, до яких віднесено лікарські засоби для генної терапії, лікарські засоби для терапії соматичними клітинами та тканинно-інженерні препарати. На сьогодні ця частина видана у вигляді окремої Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії».

У додатках 1-19 наведено детальні правила для специфічних напрямків діяльності. До окремих виробничих процесів необхідно застосовувати кілька додатків, які поширюються як на виробництво діючих речовин, так і лікарських засобів для людини (повне й неповне виробництво, а також процеси фасування, пакування чи маркування). Проте додатки не застосовуються до процесів виготовлення, фасування, перепакування чи перемаркування, якщо ці операції виконуються виключно для роздрібної торгівлі лікарськими засобами фармацевтами в аптеках.

Вимоги належної виробничої практики до персоналу

Персонал відіграє ключову роль у процесі виробництва лікарських засобів. Відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP), усі працівники повинні володіти належною кваліфікацією та регулярно проходити навчання щодо нормативних вимог і професійних обов'язків. Окремо Настанова виділяє вимоги до керівного персоналу та персоналу, що працює у чистих зонах.

Вимоги до керівного (ключового) персоналу є важливою складовою Належної виробничої практики. GMP вважає ключовими такі посади, як: керівник виробництва, керівник відділу контролю якості, Уповноважена особа (особи). Як правило, ключовий персонал має відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з чинним законодавством України та працювати у режимі повного робочого дня. Керівники виробництва та відділу контролю якості повинні бути незалежні один від одного. Залежно від розміру та організаційної структури компанії, може бути призначений окремий керівник відділу забезпечення якості або відділу якості.

Керівники виробничого відділу і відділу контролю якості, а також керівник відділу забезпечення якості або відділу якості, як правило, мають деякі загальні або спільно виконувані обов'язки щодо якості, зокрема, стосовно розробки, ефективного впровадження, моніторингу та підтримання системи управління

якістю. Уповноважена особа підтверджує належну якість кожної серії виробленого (імпортованого) ЛЗ.

Персонал, що працює у чистих зонах. Для чистих зон виробництва рекомендують дотримуватись наступних принципів щодо персоналу (рис. 3.7):

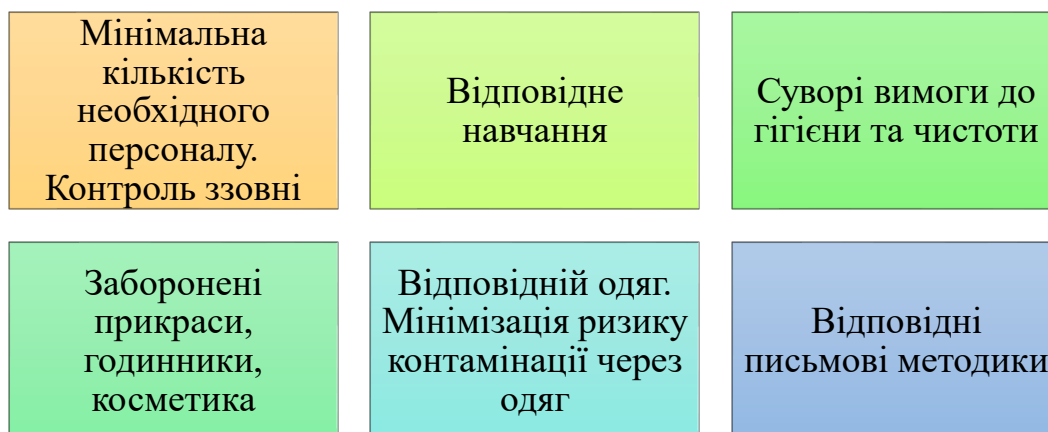


Рис. 3.7 Вимоги до персоналу чистих зон [джерело: власна розробка]

Для зон різних класів встановлено чіткі вимоги щодо виробничого одягу:

Клас D: волосся і борода (при наявності) мають бути закриті. Слід носити звичайний захисний костюм і відповідне взуття або бахіли. Мають бути вжиті відповідні заходи для запобігання будь-якій контамінації чистої зони ззовні.

Клас C: волосся, борода і вуса (при їх наявності) мають бути закриті. Необхідно носити комбінезон або брючний костюм, що щільно прилягає на зап'ястях і має високий комір, а також відповідне взуття або бахіли. Від них практично не мають відокремлюватися волокна або часточки.

Клас A/B (рис. 3.8): головний убір має повністю закривати волосся, а також бороду і вуса (при їх наявності); він має бути вставлений у комір костюма; необхідно на обличчі носити маску для запобігання поширенню крапельок. Слід носити відповідним чином простерилізовані та ненапудрені гумові або пластикові рукавички і простерилізовані або продезінфіковані бахіли. Нижні краї штанів мають бути вставлені в бахіли, а рукави одягу – у рукавички.

Захисний одяг практично не має виділяти волокна або часточки і має затримувати часточки, що відокремлюються від тіла.



Рис 3.8. Костюм для роботи у чистій зоні класу А/В [Джерело: <https://www.ekma.com.ua/>]

Кожен робітник у зоні класу А/В повинен бути забезпечений чистим стерильним (простерилізованим або таким, що пройшов відповідну санітарну обробку) захисним одягом для кожної зміни або принаймні на один день, якщо це виправдано результатами контролю. Рукавички під час роботи потрібно регулярно дезінфікувати. Маски і рукавички необхідно змінювати принаймні кожну зміну. Повсякденний одяг забороняється вносити в кімнати для переодягання, що ведуть у приміщення класів В і С.

Належна виробнича практика у сучасному технологічному процесі

Одним із найважливіших аспектів виробництва лікарських засобів, що регламентується GMP, є вимоги до технологічного процесу (рис. 3.9).



Рис. 3.9. Вимоги GMP до організації технологічного процесу [джерело: власна розробка]

Технологічний процес; виготовлення (production) - всі операції, пов'язані з виготовленням лікарського засобу, які починаються з одержання сировини, продовжуються обробкою та пакуванням і завершуються одержанням готової продукції.

Згідно з вимогами належної виробничої практики, всі операції технологічного процесу повинні виконуватись за чітко встановленими методиками, відповідати принципам GMP з метою отримання продукції необхідної якості та бути сумісними з ліцензією на виробництво й реєстраційним досьє, що їх регламентують.

Загальні вимоги GMP до технологічного процесу є наступними:

1. Технологічний процес мають здійснювати і контролювати компетентні особи.
2. Будь-які дії, проведені з матеріалами і продукцією, такі як одержання і карантин, відбір проб, зберігання, маркування, розподіл, обробка, пакування і

дистрибуція, слід здійснювати відповідно до письмових методик або інструкцій і за необхідності – протоколювати.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

При організації технологічного процесу слід уникати контамінації вихідної сировини та продукції іншими лікарськими засобами, немедичною продукцією, технічними отрутами (наприклад, пестицидами), генетичним матеріалом тощо.

Для запобігання перехресній контамінації необхідно приділяти увагу конструкції приміщень і обладнання, розробці технологічного процесу та впровадженню відповідних технічних і організаційних заходів, включаючи ефективні та відтворювані процеси очищення.

Для оцінки та контролю ризиків перехресної контамінації слід використовувати систему управління ризиками для якості (оцінка сили дії, токсикологічних властивостей тощо). Технічні та організаційні заходи для

запобігання перехресній контамінації мають періодично перевірятися згідно з встановленими методиками.

Нові методики та суттєві зміни виробничого процесу (зміна матеріалів, обладнання тощо), які можуть значно вплинути на якість продукції, мають бути валідовані. Нова виробнича рецептура або спосіб виготовлення мають бути доведено придатними для серійного виробництва.

GMP встановлює суворі вимоги до вихідної сировини, включаючи як діючі, так і допоміжні речовини. За можливості вихідну сировину слід закуповувати безпосередньо у виробника, причому показники якості мають бути узгоджені і допускається використання лише тієї сировини, яка відповідає вимогам відділу контролю якості та має дійсний термін придатності. Кожну серію вихідних матеріалів розглядають окремо з точки зору відбору проб, проведення випробувань та видачі дозволу на використання.

Вихідну сировину повинні видавати лише уповноважені особи відповідно до письмової методики, що гарантує точне зважування або відмірювання матеріалів та їх належне маркування. Необхідно проводити незалежну перевірку кожної виданої речовини, а також її маси чи об'єму, що має бути задокументовано. Речовини, видані для кожної серії, повинні зберігатися поруч і бути чітко марковані.

Перед початком будь-якої технологічної операції мають бути вжиті заходи, що гарантують чистоту робочої зони та обладнання, відсутність забруднюючих речовин чи непотрібної документації. Готову продукцію (до видачі остаточного дозволу на її випуск) слід утримувати в карантині в умовах, встановлених виробником, а після видачі дозволу - зберігати як придатний для використання запас. Особлива увага приділяється **проведенню робіт у чистих зонах**.

Чиста зона (clean area) – зона, в якій контролюється навколишнє середовище на наявність часток і мікроорганізмів, що контамінують, побудована й експлуатована таким чином, щоб зменшити проникнення, утворення і збереження контамінантів усередині зони.

До виробництва стерильної продукції пред'являють особливі вимоги, щоб звести до мінімуму ризик контамінації мікроорганізмами, частками та пірогенами. При цьому багато чого залежить від кваліфікації, навчання та виробничої дисципліни працюючого персоналу.

Стерильну продукцію необхідно виробляти в чистих зонах, доступ у які персоналу та/або надходження обладнання та матеріалів має здійснюватися через повітряні шлюзи. Чисті зони слід обслуговувати таким чином, щоб вони відповідали стандарту чистоти; в них необхідно постачати повітря, що пройшло через фільтри відповідної ефективності.

Персонал отримує доступ до чистих приміщень через санпропускник, який виконує роль повітряного шлюзу (airlock), забезпечуючи односторонній рух як людей, так і матеріалів. Санпропускник облаштовується як контрольоване приміщення з кондиціонером, обладнаним кінцевими фільтрами HEPA, що гарантує відповідність встановленому класу чистоти. Шлюзи проєктують із поділом на три зони з різними рівнями чистоти, які переважно позначаються наступними кольорами: чорна (зона входу), сіра (перехідна) та біла (виходу) (рис. 3.10) та розмежовують маркуванням або перехідною лавкою; ці бар'єри також виконують функцію психологічного розмежування.

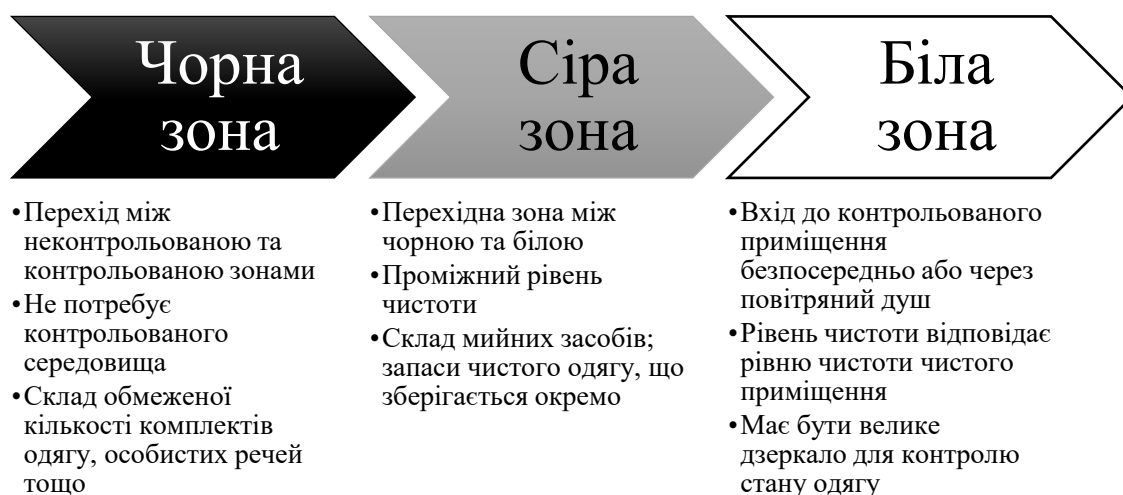


Рис. 3.10 Зони переходу до чистого приміщення [джерело: власна розробка]

Для прикладу, розглянемо процес входу до чистого приміщення класу В (рис. 3.11) відповідно до виконуваних операцій.

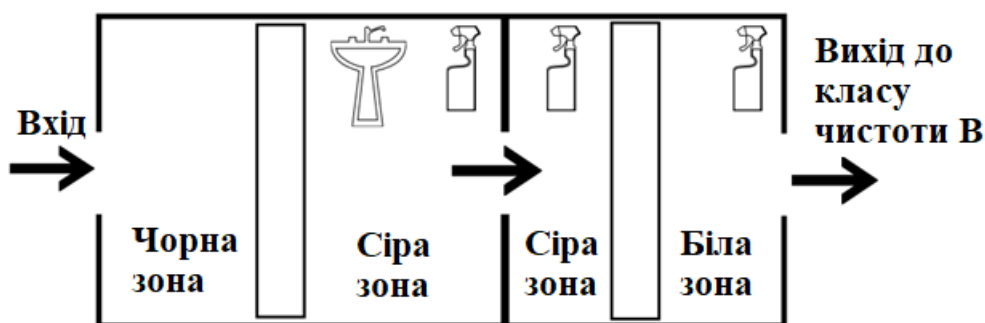


Рис. 3.11 Порядок входу до чистого приміщення класу В [джерело: <https://document.vobu.ua/>]

У чорній зоні знімають макіяж, прикраси, захисний одяг, вдягають робоче взуття та головний убір. Після цього проходять через бар'єр у сіру зону.

У сірій зоні виконується більша частина операцій з підготовки до входу у чисті приміщення. Спочатку працівник миє та висушує руки (вмивальник з ножним приводом, автоматичний фен для рук), здійснює дезінфекцію та наносить захисний крем для рук. Далі вдягає рукавички для перевдягання та перевдягається у такій послідовності:

- вдягти головний убір, що закриває волосся, бороду (раціонально застосовувати головні убори, що складаються з двох окремих частин – для волосся на голові та для бороди);
- зняти взуття;
- вдягти нижню частину костюму таким чином, щоб одяг не торкався підлоги;
- вдіти руки у рукава, вдягти одяг;
- застебнути одяг, закріпити головний убір під коміром на шиї;
- застібнути одяг на зап'ястках та ногах;

- взути робоче взуття;
- вдягти маску;
- перейти бар'єр з вдяганням бахіл (нога у бахилі не торкається підлоги чорної зони!).

При переході з сірої зони до білої надягають бахіли, після чого перевіряють стан одягу та, за необхідності, вносять корективи. Після усунення виявлених недоліків замінюють рукавички для перевдягання на стерильні робочі, які обов'язково дезінфікують. Лише потім відбувається вхід до чистої зони.

Класи чистоти C та D. У сірій зоні спершу здійснюють зняття макіяжу, прикрас та захисного одягу, а потім надягають робоче взуття. Далі, під час переходу до білої зони, одночасно надягають бахіли, решта операцій проводиться вже у білій зоні.

Різні операції з підготовки компонентів, приготування продукції та наповнення слід здійснювати в окремих зонах усередині чистої зони. Виробничі операції діляться на дві категорії: по-перше, коли продукцію піддають кінцевій стерилізації (в остаточному первинному пакуванні), і, по-друге, коли операції на декількох або всіх стадіях виконують в асептичних умовах. Чисті зони для виробництва стерильної продукції класифікують відповідно до необхідних характеристик навколишнього середовища. Кожна виробнича операція вимагає відповідного рівня чистоти навколишнього середовища в експлуатованому стані для зведення до мінімуму ризику контамінації частками або мікроорганізмами продукції чи оброблюваних матеріалів.

Таким чином, дотримання вимог належної виробничої практики як особливого та обов'язкового елементу фармацевтичної системи якості, забезпечує якість продукції шляхом її належної розробки та виробництва.

Перелік використаної літератури

Нормативно-законодавчі документи

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. – Режим доступу: <https://bit.ly/42-4-0-2020>
2. Лікарські засоби. Належна клінічна практика [Електронний ресурс] : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Режим доступу: <https://view.officeapps.live.com/op/embed.aspx?src=https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/08/n95.doc>
3. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/new_doc/nlp.doc
4. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення [Електронний ресурс] : наказі МОЗ від 26.08.2005 № 426. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>
5. Про затвердження Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України № 1130 від 27.12.2012 р. – Режим доступу: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0133-13>
6. Про організацію зберігання в аптечних закладах різних груп лікарських засобів та виробів медичного призначення [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 16.03.93 р. № 44 – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0044282-93#Text>
7. Про затвердження Правил зберігання та проведення контролю якості лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 16.12.2003 р. № 584. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0275-04#Text>

Основна

8. 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, 2023. - 526 с.

Додаткова

9. Valle M. A. Keeping clean rooms compliant [Електронний ресурс] / M. A. del Valle // Pharmaceutical Technology Europe. – 2006. – Vol. 18, Is. 11. – Режим доступу: <https://www.pharmtech.com/view/keeping-clean-rooms-compliant>

10. Кузьміна Г.І. Сучасні тенденції забезпечення якості продукції на підприємствах фармацевтичної промисловості / Г. І. Кузьміна, А. П. Строкань. – Вісник Хмельницького національного університету. – 2013. – №3. – С. 144-147.

11. Практикум з промислової технології лікарських засобів для студентів спеціальності «Фармація» / О. А. Рубан, Д. І. Дмитрієвський, Л. М. Хохлова, Ю. С. Маслій [та ін.]; За ред. О. А. Рубан. – Х.: НФаУ, 2015. – 374 с.

12. Санітарно-гігієнічна оцінка влаштування чистих приміщень в проектах хірургічних, акушерських стаціонарів та фармацевтичному підприємстві / А. Маненко, О. Касьян, Г. Ткаченко та ін. // Актуальні Проблеми Медицини та Фармації. – 2022. – Том 3, №2. – С. 1-8 DOI: <https://doi.org/10.52914/apmp.v3i2.43>

Інформаційні ресурси

13. Air Lock Concepts [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://gmpua.com/World/Ma/12/b.htm>

14. Aseptic Gowning for the Cleanroom [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://youtu.be/uvhaPu1-fdE>

15. Basic Introduction to a Clean Room [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://youtu.be/ggG_smKxEBI

16. Cleanroom Gowning Requirements [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://high-techconversions.com/cleanroom-gowning-requirements/>

17. First in, best dressed: a look at coveralls with integrated goggles [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://cleanroomtechnology.com/first-in-best-dressed-a-look-at-coveralls-with-integrated-goggles-208534>

18. Pharmacy Cleanroom Differential Pressurization: Cascading Airflow Design [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.propharmacleanrooms.com/news/cascading-airflow-design>

19. Understanding GxP Regulations in The Pharmaceutical Industry [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://gmpinsiders.com/understanding-gxp-regulations-in-pharma-industry/>

20. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/>

Тема самостійної роботи 2. Створення інноваційних та генеричних лікарських засобів

Форма проведення заняття: самостійне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: систематизувати та закріпити теоретичні знання про інноваційні та генеричні препарати. Сформулювати на системне уявлення про біосиміляри, їх роль на ринку біопрепаратів та вимоги до виробництва біосимілярів що дозволить орієнтуватися у сучасному асортименті біопрепаратів.

Питання для самопідготовки

1. Етапи створення інноваційних лікарських препаратів.
2. Генеричні лікарські засоби
3. Відмінності у створенні біопрепаратів та біосимілярів.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Етапи створення інноваційних лікарських препаратів

Динамічний розвиток фармацевтичного ринку сприяв виникненню питання подібності та відмінності оригінальних і генеричних препаратів. Споживачі, медичні працівники та фармацевти все частіше стикаються з необхідністю розуміння принципів їх виробництва, ефективності, безпеки та доступності. Важливими аспектами порівняння, що суттєво впливають на вибір лікарського засобу як з боку пацієнтів, так і медичних спеціалістів, є склад, біоеквівалентність, допоміжні речовини, виробничі технології та вартість.

Згідно з Наказом МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи

матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення»:

Оригінальний лікарський засіб – лікарський засіб, що був уперше у світі зареєстрований на основі повного комплексу документів щодо його якості, безпеки та ефективності (повної реєстраційної інформації).

Існують інші визначення для оригінальних препаратів.

Інноваційний або оригінальний препарат – це нова активна субстанція або вже відомий фармакологічний продукт при новому показанні до його застосування.

Розробка фармацевтичних препаратів – складний, високовартісний процес, який може тривати десятиліття або більше. Він складається з різних етапів, які включають відкриття, тестування та схвалення регулятора. На жаль, розроблені в Україні оригінальні препарати можна порахувати на пальцях. У той же час, за кордоном проводиться розробка різноманітних ліків. Наприклад, у 2024 р. у США схвалено 50 нових препаратів.

Створення інноваційних лікарських препаратів тісно пов'язане із досягненнями сучасної науки, зокрема неорганічної та органічної хімії, біотехнології та генної інженерії. Стрімкий розвиток молекулярної біології, комп'ютерної хімії, вдосконаленню методів фармацевтичної хімії та впровадження новітніх технологій суттєво змінюють процес фармацевтичної розробки та сприяють відкриттю більш ефективних, безпечних та цілеспрямованих лікарських засобів.

Розробка нового препарату є складним, багатоступеневим процесом, що охоплює фундаментальні дослідження, доклінічні та клінічні випробування, реєстрацію та постмаркетинговий контроль. У цьому процесі беруть участь висококваліфіковані спеціалісти – фармакологи, хіміки, біотехнологи, інженери, лікарі, аналітики та експерти з регуляторних питань.

На першому етапі відкриття ліків зараз проводять фундаментальні дослідження для розуміння процесів, що стоять за хворобою, які часто

проявляються на клітинному чи молекулярному рівні. Саме завдяки кращому розумінню хворобливих процесів і шляхів розвитку визначаються цілі (біомішені) для лікування. Це може бути ген або білок, важливий для процесу захворювання. Саме на розробку сполук, які можуть завадити нездужанню (наприклад, блокуючи основний рецептор) направлено подальший етап відкриття.

Після виявлення потенційної мішені для терапевтичного впливу дослідники розпочинають пошук молекули або сполуки, здатної взаємодіяти з нею та проявляти необхідну біологічну активність.

Ключовим етапом процесу у відкритті та розробці нових лікарських засобів є скринінг хімічних сполук на предмет їх потенціального фармакологічного ефекту. Він дозволяє відібрати молекули, які можуть стати основою для майбутніх препаратів. Фармацевтичні та хімічні компанії володіють великими бібліотеками хімічних сполук, накопиченими протягом десятиліть наукових досліджень та синтезу.

Сучасні підходи до розробки препаратів інтегруються в єдину наукову систему досліджень, відому як *drug design* (конструювання ліків), що базується на використанні передових комп'ютерних технологій. Для прискорення процесу скринінгу застосовують передові технології, такі як:

Високопродуктивний скринінг (HTS) – автоматизоване тестування тисяч і навіть білкових сполук на взаємодію з біологічним змішуванням.

Віртуальний скринінг (*in silico*) – комп'ютерне моделювання, що дозволяє передбачити активність молекули на основі їхньої хімічної структури.

Фрагментний підхід (FBDD) – метод, при якому невеликі молекулярні фрагменти тестують на спорідненість до мішені, а потім об'єднують у більш ефективні структури.

Методи моделювання *in silico* дозволяють прогнозувати взаємодію молекул із біологічними мішенями ще на етапі теоретичного аналізу, що значно прискорює процес пошуку ефективних кандидатів у лікарські засоби. Однак,

навіть у межах концепції *drug design*, ключову роль відіграє синтез сполук-лідерів – перспективних молекул, які проходять подальші етапи досліджень, включаючи доклінічні та клінічні випробування.

При розробці ліків враховується також можливість покращення фармацевтичних і фармакокінетичних властивостей активної сполуки для того, щоб зробити її зручною для застосування й введення до лікарської форми. При цьому використовують різні підходи:

- створення біоізостерних сполук (біоізостер – хімічна група, здатна замінити іншу хімічну групу, не суттєво змінивши при цьому тривимірну молекулярну структуру і тим самим фізіологічну активність);

- створення проліків (pro-drugs) – сполук, які не проявляють виразної фізіологічної активності, але здатні перетворюватися на активні сполуки шляхом ферментативної реакції або хімічним (без участі білкового каталізатора) шляхом (протипухлинний препарат азатіоприн, який є пролікарським засобом 6-меркаптопурину за рахунок неферментативного перетворення);

- створення soft drugs – сполук, фармакологічний ефект яких локалізований у визначеному місці (протиглаукомні лікарські засоби);

- біфармакофорний підхід, що полягає у створенні подвоєних ліків twin drugs – фізіологічно активних сполук, молекула яких містить дві ковалентно з'єднані фармакофорні групи. Класичним прикладом такого підходу є симетрична бінарна молекула BDHP (нейротрофічний фактор мозку), активність якої приблизно в 10 разів більша, ніж активність її моноскладової – нітрендипіну (антагоніста кальцієвих каналів). Крім того, подвоєні ліки можуть містити неідентичні молекулярні фрагменти. Можлива побудова складних бінарних структур (double drug), які вміщують декілька функціонально значущих частин молекули (фармакофорних угруповань з різними біологічними механізмами впливу). Наведені групи об'єднують терміном co-drug;

- селективна оптимізація побічних ефектів відомих засобів. Стратегія цього підходу базується на факті, що всі ліки впливають на велику кількість

рецепторів/ферментів (поліфармакологічний підхід). На певні рецептори/ферменти лікарські засоби можуть впливати сильно, а на інші – слабо чи взагалі не впливати. Селективна оптимізація побічної активності передбачає модифікацію структури активної речовини з метою посилення ефекту на ті рецептори/ферменти, на які вона діяла слабо, та зменшення або усунення попередньої основної дії.

Останнім часом впроваджено ряд новітніх технологій, які радикально змінили початковий етап створення лікарських засобів. Серед них: комбінаторна хімія (combinatorial chemistry); тотальний високоефективний скринінг (high throughput screening – HTS); віртуальний скринінг (Virtual Screening); молекулярне моделювання (Molecular Modelling); автоматизація процесів синтезу, очистки та скринінгу (Automation). З використанням моделей штучного інтелекту в рецептурах ліків і виробничих процесах фармацевтичний сектор переживає революційні потрясіння.

Завдяки розвитку сучасних технологій та штучного інтелекту значно прискорюється процес скринінгу, що дозволяє швидше знайти перспективні молекули для подальших доклінічних і клінічних досліджень. Різноманітність сполук які визначають як потенційні кандидати в ліки потребують проведення експериментів, щоб оцінити їх ефективність і життєздатність як кінцевої, найефективнішої лікарської речовини.

Для проведення доклінічних досліджень необхідно зробити попереднє формулювання препарату, тобто розпочати створення рецептури фармацевтичного лікарського засобу, що використовують у експериментах. Ці ранні дослідження є критично важливими для виявлення потенційних проблем, пов'язаних із розчинністю, стабільністю та сумісністю допоміжних речовин, які можуть поставити під загрозу ефективність препарату під час клінічних стадій або великомасштабного виробництва.

Під час фази розробки попередньої рецептури, визначаються фізичні та хімічні властивості активного фармацевтичного інгредієнта, що допомагає

вибрати правильну сіль або поліморфну форму, розробляють дизайн лікарської форми для доклінічного і клінічного використання. Оцінюється профіль розчинності сполуки, її фізична та хімічна стабільність і потенційні форми солей; визначаються домішки та шляхи розпаду. Характеристика АФІ під час попереднього створення рецептури може включати визначення: константи дисоціації (pK_a), коефіцієнта розподілу ($\log P$), оцінки класифікації BCS (розчинність), розміру та морфології частинок (лазерна дифракція, мікроскопічне зображення), кристалічності (рентгенівська дифракція), термічних властивостей (температура плавлення та склування), дослідження розчинності в органічних і фармацевтичних розчинниках (при різному pH та в симульованому середовищі), дослідження сумісності допоміжних речовин і примусової деградації (тепло, кислота, луг, світло, пероксиди, іони металів).

На другому етапі виконується комплекс доклінічних досліджень, які мають відповідати вимогам Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice / GLP). Вони починаються з використання комп'ютеризованих моделей, фармакологічного скринінгу на тваринах та/або культурах тканин, клітин, що дає змогу виявити сполуки-лідери. Основна мета цього етапу – оцінити безпеку, ефективність дії та механізм шкідливого лікарського впливу. Крім того, кандидати проходять тестування на фармакодинаміку та фармакокінетику, - вивчення того, що препарат робить з організмом і що організм робить з препаратом. Доклінічні дослідження також відіграють вирішальну роль у розробці складу фармацевтичних препаратів, зокрема досліджуючи такі фактори, як стабільність, біодоступність і спосіб введення. Близько половини кандидатів не проходять стадію доклінічного тестування.

У процесі доклінічних досліджень виділяють окрему стадію – початок остаточного формулювання рецептури препарату. Під час цієї фази АФІ поєднується з допоміжними речовинами, вибирається лікарська форма, розробляються стадії технології лікарського засобу. Розробка (вдосконалення) рецептури лікарського засобу продовжується також на 1 та 2 фазі клінічних

досліджень. Але до моменту досягнення фази 3 використовувана рецептура повинна бути близькою до тієї, що потім буде використана на ринку.

Допоміжні речовини та АФІ досліджуються разом, щоб переконатися, що вони сумісні та що поєднання цих речовин не створює потенційної шкоди при лікуванні. Допоміжні речовини повинні сприяти таким функціям, як маскування смаку та покращення розпаду, щоб підвищити ефективність препарату.

Останнім часом використовуються обчислювальні методи (штучний інтелект, методи багатомасштабного моделювання) для проектування, оптимізації та оцінки рецептури ліків. Алгоритми штучного інтелекту здатні аналізувати великі обсяги даних, отриманих в результаті експериментів або симуляцій, щоб отримати значущу інформацію про поведінку рецептур.

Якщо результати доклінічних досліджень (на тваринах) рецептур-кандидатів переконують у нешкідливості та ефективності потенційного лікарського засобу, результати передаються у Державний експертний центр МОЗ України (в інших країнах – у відповідні компетентні органи) для вирішення питання щодо проведення клінічних випробувань. Такі дослідження необхідні з огляду на те, що є суттєві міжвидові відмінності чутливості до ліків у тварин в порівнянні з людиною. Тому потрібен обґрунтований клінічний висновок про ефективність, безпечність і переваги нового препарату над аналогами.

Клінічні випробування проводяться з дозволу МОЗ за принципами Належної клінічної практики (Good Clinical Practice / GCP) на підставі інформованої згоди пацієнтів і проходять у 4 фази:

I фаза – на 20-80 здорових добровольцях; має на меті визначити безпеку та оптимальний діапазон дозування нового лікування. Насамперед це стосується оцінки профілю безпеки, включаючи фармакодинаміку і фармакокінетику.

II – на 200-600 пацієнтах із захворюванням, для лікування якого призначений препарат; випробування 2-ї фази додатково оцінюють безпеку лікування і починають оцінювати його ефективність. Ці випробування також допомагають визначити оптимальну дозу та графік лікування.

III - велике дослідження на 2-10 тисячах і більш великих групах хворих, мета – визначення ефективності та безпеки нового препарату. Випробування третьої фази надають вичерпні дані про ефективність лікування, відстежують побічні ефекти, порівнюють його із загальноприйнятими методами лікування та збирають інформацію, яка дозволить безпечно застосовувати лікування.

За результатами 3-ї фази (розширених клінічних випробувань), у разі високої ефективності та відсутності серйозних побічних реакцій, приймається рішення щодо дозволу застосування нового лікарського препарату.

Якщо препарат зареєстровано й він з'явився на полицях аптек, настає 4-та фаза, яка передбачає дослідження щодо розширення показань, удосконалення режимів дозування й схем лікування, а також уважне спостереження в рамках системи фармаконагляду за побічними реакціями за умов повсякденного клінічного використання. На 4 фазі збирають додаткову інформацію про ризики, переваги та оптимальне застосування лікування протягом більш тривалого періоду часу і в ширшій популяції пацієнтів.

Таким чином, створення та впровадження оригінального препарату потребує значних витрат. Вони віддзеркалюються у ціні оригінального препарату, яка вища, ніж у генеричних препаратів.

У різних державах термін, протягом якого інші виробники не мають права випускати препарати, що містять оригінальні активні фармацевтичні інгредієнти, зазвичай становить від 12 до 25 років. В Україні тривалість патенту становить 20 років. У США діє 12-річний термін патентного захисту для лікарських засобів біологічного походження і 20-річний - для препаратів, отриманих шляхом хімічного синтезу. У країнах Євросоюзу термін дії патенту може бути збільшений до 25 років.

Оригінальний препарат найчастіше унікальний в своєму роді і не має аналогів у компаній-конкурентів. Коли ж патентний захист знімається і з'являються аналоги, цей препарат коштуватиме дорожче всіх

інших (наприклад, оригінальний препарат еналаприлу Ренітек є найдорожчим з препаратів еналаприлу).

Окрім вищезгаданого, до категорії інноваційних лікарських засобів належать і багатокомпонентні препарати, в яких кожен активний компонент є лікарською речовиною з доведеною ефективністю та безпекою, підтвердженою на основі принципів доказової медицини. Такі комбіновані препарати забезпечують одночасний вплив кількох діючих речовин, що дозволяє підвищити терапевтичну ефективність, зменшити ризик розвитку побічних реакцій та спростити режим дозування для пацієнта.

Розробка комбінованих препаратів є актуальною у терапії хронічних захворювань: серцево-судинних патологій, цукрового діабету, респіраторних хвороб, де необхідне одночасне застосування декількох препаратів. Використання таких лікарських форм сприяє підвищенню прихильності пацієнтів до лікування, знижує ймовірність помилок при прийомі та спрощує контроль за терапією.

Прикладом може служити Амлостат – фіксована комбінація амлодипіну та аторвастатину. Він відноситься до гіполіпідемичних лікарських засобів та значно знижує вміст ліпопротеїдів атерогенного класу і тригліцеридів, перерозподіляючи холестерин від ліпопротеїдів низької щільності в ліпопротеїди високої щільності, тобто в антиатерогенні «хороші» ліпопротеїди. Препарат трипліksam – комбінація трьох антигіпертензивних компонентів, механізми дії яких доповнюють один одного для контролю артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією: периндоприлу аргінін – інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, індапамід – сульфонамідний діуретик, амлодипін – інгібітор потоку іонів кальцію.

Генеричні лікарські засоби

Після завершення терміну дії патентного захисту оригінального лікарського засобу, на фармацевтичному ринку з'являються препарати-

генерики. Вони є відтвореними версіями оригінальних препаратів, що містять ту саму діючу речовину. Виробники генериків мають значну перевагу, оскільки їм не потрібно інвестувати кошти у розробку нової молекули, проводити фундаментальні дослідження, клінічні випробування безпеки та ефективності. Натомість достатньо підтвердити біоеквівалентність генерика оригінальному препарату. Саме завдяки відсутності витрат на розробку та тривалі випробування вартість генеричних препаратів значно нижча, що робить їх більш доступними для пацієнтів. Однак, хоча вимоги до виробничих стандартів, якості, безпеки та ефективності мають бути однаковими для оригінальних препаратів і генериків, на практиці можуть спостерігатися відмінності у допоміжних речовинах, технології виробництва, рівні контролю якості та стабільності лікарської форми.

Визначення «генеричний препарат» відрізняється у різних країнах, що пов'язано з відмінностями в регулюванні фармацевтичних продуктів у конкретній державі.

ВООЗ визначає *генеричний продукт* як «фармацевтичний продукт, який зазвичай призначений для взаємозамінності з продуктом оригінальної марки, виготовлений без ліцензії від виробника оригінального препарату та продається після закінчення терміну дії патенту чи інших ексклюзивних прав».

Європейське агентство з лікарських засобів дає таке визначення: генерик містить ту саму активну (і) речовину(и), що й референтний препарат, і використовується в тих самих дозах(ах) для лікування тієї(их) хвороби(й). Однак неактивні інгредієнти, назва, зовнішній вигляд і упаковка генеричного препарату можуть відрізнятися. Вважається, що генеричні ліки розроблені таким же чином, як і ліки, які вже отримали дозвіл. Тому дозвіл на його застосуванні ґрунтується на даних про ефективність і безпеку, отриманих у дослідженнях дозволеного (оригінального) препарату.

Вимоги до якості і безпеки генериків в Європейському співтоваристві суворі. Щоб генерик був допущений на ринок як препарат з гарантованою якістю, ефективністю та безпекою, потрібно надати:

- ✓ повний склад препарату (активних та допоміжних речовин, комплексуютьовачів та інших інгредієнтів);
- ✓ опис методів виробництва і контролю, що використовувались виробником;
- ✓ результати фармакологічних тестів активної субстанції та кінцевого продукту;
- ✓ ліцензію на виробництво і сертифікат GMP;
- ✓ відомості про біоеквівалентності оригінального препарату - відсутність істотних відмінностей у швидкості і ступеня абсорбції в організмі людини (Європейська асоціація генеричних препаратів - EGA).

Згідно Наказу МОЗ України від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення», *генеричний лікарський засіб (генерик)* - лікарський засіб такого самого якісного і кількісного складу діючих речовин і такої самої лікарської форми, як і референтний лікарський засіб, біоеквівалентність якого з референтним лікарським засобом було продемонстровано належними дослідженнями біодоступності.

Різні солі, складні ефіри, прості ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини вважатимуться однією і тією самою діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються з точки зору безпеки та/або ефективності. Різні лікарські форми для перорального застосування з негайним вивільненням вважатимуться однією і тією самою лікарською формою. Дослідження біодоступності не вимагатимуться від заявника, якщо він

доведе відповідність генеричного лікарського засобу встановленим критеріям, визначеним у відповідних детальних настановах.

Ключовим аспектом при порівнянні генеричних препаратів з оригінальними є забезпечення гарантованої взаємозамінності. Вона обґрунтовується на принципах еквівалентності, що включає три взаємопов'язані типи: фармацевтична, фармакокінетична (біоеквівалентність) та фармакотерапевтична.

Лікарські засоби є *фармацевтично еквівалентними*, якщо вони містять ту ж саму кількість тієї ж самої діючої речовини (діючих речовин) в тих же лікарських формах та відповідають вимогам однакових або порівнянних стандартів (Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2022 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності»).

До генерика та референтного препарату, наприклад, FDA вимагає обов'язкову фармацевтичну еквівалентність, а ЄС та ВОЗ – фармацевтичної еквівалентності або фармацевтичної альтернативності. Фармацевтично альтернативні препарати вміщують одну й ту саму речовину, але можуть бути представлені у різних хімічних модифікаціях (сіль, основа або ізомери), різних лікарських формах або різному дозуванні. Наприклад, тетрацикліну гідрохлорид, капсули по 250 мг та тетрацикліну фосфату капсули по 250 мг; хінідину сульфат таблетки по 200 мг та хінідину сульфат капсули по 200 мг є фармацевтично альтернативними.

Фармацевтична еквівалентність не обов'язково передбачає біоеквівалентність, оскільки відмінності у допоміжних речовинах та/або у процесі виробництва можуть призвести до більш швидкого чи більш повільного розчинення та/або абсорбції.

Біоеквівалентність. Два лікарських засоби, що містять однакову діючу речовину, вважаються біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними, а їх біодоступність (швидкість та ступінь абсорбції) після введення в однаковій молярній дозі

знаходиться в попередньо встановлених критеріях прийнятності. (Наказ МОЗУ від 26.08.2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення»).

Фармакокінетична еквівалентність означає, що генеричний препарат має подібний рівень всмоктування та розподілу активної речовини в організмі порівняно з оригіналом. Це підтверджується дослідженнями таких показників як концентрація препарату в крові (C_{max}) і максимальна площа під фармакокінетичною кривою (AUC). Біоеквівалентність із референтним препаратом необхідна для прояву достатньої фармакологічної активності та є обов'язковою умовою реєстрації генерика.

Особливість досліджень на біоеквівалентність генериків полягає в тому, що вони проводяться на невеликій кількості здорових добровольців при одноразовому введенні максимальної дози. На практиці препарат призначають пацієнтам, які мають супутні захворювання, які можуть впливати на терапевтичну ефективність. Тому в ідеалі генеричний препарат повинен пройти дослідження на фармакотерапевтичну еквівалентність.

Фармакотерапевтична еквівалентність визначається однаковою терапевтичною ефективністю та переносимістю порівнюваних препаратів. Фармакотерапевтично еквівалентний генерик забезпечує такий самий клінічний ефект і профіль безпеки, що й оригінальний препарат, і це підтверджується дослідженнями ефективності та переносимості.

Відповідно до вимог FDA відсутність у генерика підтвердженої терапевтичної еквівалентності означає, що він не може автоматично використовуватися для заміни оригінального препарату.

Відомості про генеричні препарати, які дозволені до застосування з оцінками терапевтичної еквівалентності, містяться у спеціальному виданні «Помаранчева книга». Тим лікарським засобам, які відповідають вимогам

терапевтичної еквівалентності, присвоюється код «А», а препарати, що потребують подальшого дослідження та перевірки, FDA для визначення терапевтичної еквівалентності, - код «В».

FDA класифікує як терапевтично еквівалентні ті лікарські засоби, які відповідають таким загальним критеріям: (1) вони схвалені як безпечні та ефективні; (2) вони є фармацевтичними еквівалентами в тому, що вони (а) містять ідентичні кількості ідентичного активного інгредієнта лікарського засобу в ідентичній лікарській формі та шляху введення, і (б) відповідають загальним або іншим застосовним стандартам сили, якості, чистоти та ідентичності; (3) вони є біоеквівалентними в тому, що (а) вони не представляють відомої або потенційної проблеми біоеквівалентності, і вони можуть відповідати прийнятному стандарту *in vitro*, або (б) якщо вони представляють таку відому або потенційну проблему, вони відповідають відповідному стандарту біоеквівалентності (4) вони належним чином позначені; і (5) вони виготовлені відповідно до діючих правил належної виробничої практики.

Концепція терапевтичної еквівалентності застосовується лише до лікарських засобів, що містять ідентичні активні інгредієнти, і не включає порівняння різних терапевтичних засобів, що використовуються для того самого стану.

Підкреслюється важливість ретельного контролю якості та досліджень біоеквівалентності при розробці генериків. Трапляються випадки, коли генеричні препарати не забезпечують повної терапевтичної еквівалентності оригінальному лікарському засобу. Попри те, що оригінальний і відтворений препарат містять однакову діючу речовину в однаковому дозуванні та лікарській формі, їх ефективність і профіль безпеки можуть значно відрізнятись. Основними факторами, що визначають відмінності у ефективності генеричних препаратів та вираженість їх побічних ефектів, є:

- фізико-хімічні властивості та рівень очищення діючої речовини (впливає на наявність домішок та можливі побічні ефекти);

- допоміжні речовини (різниця у складі наповнювачів, консервантів, барвників та стабілізаторів може змінювати швидкість вивільнення та всмоктування препарату);

- фармацевтична технологія виробництва (різні виробничі процеси можуть впливати на якість кінцевого продукту);

- умови зберігання і транспортування (температура, вологість та інші фактори можуть впливати на стабільність і фармакологічні властивості препарату).

Якість дженериків (генериків) в значній мірі визначається якістю субстанції. Оскільки вартість субстанції становить приблизно половину собівартості виробництва генериків, виробники часто закуповують дешевші субстанції в Китаї, Індії та інших країнах. Якість таких субстанцій може бути невисокою внаслідок заміни методів синтезу на менш затратні, що призводить до появи токсичних домішок і продуктів деградації. Наприклад, довгий час різні фірми не могли домогтися тієї ж ефективності ацетилсаліцилової кислоти, як у фірми Bayer AG - виробника оригінального препарату «Аспірин». Виявилося, що справа не тільки в чистоті сировини, але і в способі кристалізації, що дає в результаті особливі, більш дрібні, кристали ацетилсаліцилової кислоти.

Еналаприлу малеат має дві поліморфні модифікації. Кристалічний склад субстанції залежить від технології синтезу, тому між генеричними препаратами можуть бути відмінності у дії. Крім того, еналаприлу малеат є лабільною речовиною, що може зазнавати гідролізу, рацемізації, циклізації з утворенням неактивних продуктів, а під впливом світла на цю речовину відбувається фотоліз. Це підвищує вимоги до упаковки препарату. Недостатній захист субстанції від дії світла та інших чинників може зумовлювати меншу ефективність.

Фармакологічно активний інгредієнт, може існувати у вигляді кислот, основ, різних солей або ефірів («проста хімічна модифікація»), які мають різний фармакотерапевтичний ефект. Наприклад, метопролол може бути введеним до

складу лікарських форм у вигляді сукцинату («Азопролретард», «Беталок ЗОК»), тартрату («Вазокардин», «Корвітол»), а також фумарату. На ранніх етапах розвитку фармацевтичного виробництва такі відмінності складу препаратів не брали до уваги, виходячи з повної ідентичності активного катіону або аніону. Однак це впливає на фізико-хімічні властивості речовини, може змінювати час розпаду лікарської форми та розчинність активної субстанції і, таким чином, визначати біодоступність при пероральному введенні. Крім того, різні солі можуть відрізнятися за гігроскопічністю, термічною стабільністю і шляхами перетворення. Так, заміна третбутиламінової солі периндоприлу на периндоприлу аргінін («Престаріум») дала змогу збільшити стабільність складу лікарської форми та подовжити термін зберігання.

Велике значення для еквівалентності препаратів має явище оптичної ізомерії. Більшість фармакологічно активних речовин є органічними сполуками, що містять асиметричні атоми вуглецю. Такі сполуки існують у вигляді декількох оптичних ізомерів (енантомерів) із однаковим складом молекули однак із різним розташуванням атомів у просторі. За традиційними технологіями одержують суміш енантомерів фармакологічно активних речовин. Оскільки оптичні ізомери не відрізняються за хімічними та фізичними властивостями (окрім напряму обертання площини поляризованого світла), склад суміші неможливо встановити традиційними методами фармацевтичного аналізу. Але часто простежуються відмінності фармакокінетики енантомерів. Тому на сьогодні все більше препаратів одержують регуляторні дозволи на використання для певного оптичного ізомеру. Це позитивно позначається на ефективності та безпечності лікарських засобів. Наприклад, S-ізомер амлодипіну виявляє терапевтичну дію в дозі, вдвічі меншій за дозу суміші ізомерів (2,5 мг замість 5 мг). Також, розділення дало змогу позбутися специфічного побічного ефекту (розвитку набряків нижніх кінцівок через порушення постурального вазоконстрикторного рефлексу) у більшості пацієнтів.

Якість лікарського препарату визначається не лише активною субстанцією, але й складом допоміжних речовин, які можуть суттєво впливати на його біодоступність, стабільність і переносимість. Деякі допоміжні компоненти можуть змінювати швидкість вивільнення діючої речовини, що впливає на її засвоєння організмом. Крім того, вони можуть викликати токсичні або алергічні реакції, що особливо важливо для пацієнтів із підвищеною чутливістю або супутніми захворюваннями.

Оскільки у процесі створення генеричних препаратів часто використовуються інші комбінації допоміжних речовин, вони не можуть автоматично прирівнюватися до оригінальних препаратів за ефективністю та безпекою. Саме тому необхідне проведення додаткових досліджень терапевтичної еквівалентності, які підтверджують, що генерик забезпечує аналогічну лікувальну дію, не спричиняючи небажаних ефектів. Тільки ретельний контроль складу і клінічне тестування гарантують відповідність генеричних препаратів міжнародним стандартам якості та безпеки.

Відмінності у створенні біопрепаратів та біосимілярів

За походженням усі лікарські засоби поділяються на хімічно синтезовані й отримані з біологічної сировини. До біопрепаратів належать гормони, цитокіни, фактори згортання крові, моноклональні антитіла, ферменти, вакцини, препарати, створені з клітин і тканин, які містять біологічні білки, та препарати, отримані за допомогою генно-інженерних та інших технологій.

Біопрепарати – це лікарські засоби, отримані з живих організмів або їх клітин за допомогою біотехнологічних методів. Вони можуть містити білки, антитіла, вакцини, гени чи клітини.

Першою такою речовиною, схваленою для терапевтичного використання, був біосинтетичний «людський» інсулін, отриманий за допомогою технології рекомбінантної ДНК, яка дозволила вставляти ген людини в генетичний

матеріал бактерії. Такий рекомбінований мікроорганізм може виробляти білок, закодований людським геном.

Етапи відкриття хімічних та біологічних лікарських засобів мають багато спільного, проте для біопрепаратів приділяється значно більше уваги фармацевтичній розробці, оскільки їх виробництво пов'язане з живими організмами та біотехнологічними процесами. Особливий акцент робиться на детальному вивченні параметрів біосинтезу, стабільності, очищення та імуногенності біопродукту.

Створення біопрепаратів включає розробку клітинної лінії, оптимізацію умов культивування, процесів ферментації та очищення, а також формулювання кінцевого продукту. Оскільки біологічні препарати мають складну структуру і їхній кінцевий склад важко точно визначити, регуляторні органи зосереджують особливу увагу на суворому контролі виробничого процесу. Надійне відтворення біопродукту відповідно до встановлених специфікацій значною мірою залежить від точності та стабільності кожного етапу виробництва.

Проте, виробництво біологічних лікарських засобів супроводжується низкою технологічних викликів, зокрема варіативністю вихідної біосировини, складністю біохімічних процесів, можливістю утворення домішок та зміною просторової структури білкових молекул. Для досягнення стабільної якості необхідні глибокі знання в галузі біотехнологій, включаючи процеси біологічного змішування, ультрафільтрації, хроматографічного очищення, контролю імуногенності та валідації кожного виробничого етапу.

Біопрепарати проходять повний цикл доклінічних і клінічних досліджень. Окрім стандартного циклу досліджень, що проводяться для всіх лікарських засобів, біопрепарати проходять додаткові випробування на імуногенність, стабільність у реальних умовах зберігання та можливі варіації у виробництві. Це забезпечує їхню надійність і дозволяє виявити потенційні ризики, пов'язані з використанням біологічних молекул у терапії.

Як і хімічні, біологічні лікарські засоби також можна розділити на оригінальні та подібні до них відтворені. Європейської агенції з лікарських засобів (European Medicines Agency - EMA) називає такі продукти «similar biological medicinal products», або «biosimilars» (біосиміляри), Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (Food and Drug Administration -FDA) - «follow on protein products», а Всесвітня організація охорони здоров'я - «similar biotherapeutic products».

Біосиміляри – це відтворені версії біопрепаратів, які розробляються після закінчення терміну дії патенту на оригінальний препарат. Вони мають бути дуже схожими на референтний (оригінальний) біологічний препарат. Однак такі засоби не можна назвати генериками, так як на відміну від генериків, біосиміляри не є структурно ідентичними оригінальному препарату, а лише структурно подібними.

При створенні біосимілярів реконструюють характеристики біопрепарату, але із застосуванням іншої клітинної лінії та процесів виробництва. Біологічна система, яка застосовується у процесі виробництва біологічних лікарських засобів, є мінливою, кінцевий продукт процесу, також буде мати деякий ступінь мінливості (мікрогетерогенності).

Відмінності у штаммах мікроорганізмів та виробничих процесах (використання різних експресійних систем, процесів ферментації та очистки, допоміжних речовин тощо) можуть вплинути на ефективність та безпеку біоподібних лікарських засобів. Тому основним завданням, що стоїть перед виробником біосимілярів, є доведення достатньої подібності оригінальному лікарському засобу щодо ефективності та безпеки, а також відповідної якості виробничих циклів і самого продукту.

Подібність якості, терапевтичної ефективності і безпеки біосиміляру має бути доведена відповідними порівняльними доклінічними та клінічними дослідженнями (дослідження на біоеквівалентність, фармакокінетику, фармакодинаміку та імуногенність).

Докази подібності біосиміляру отримують поетапно (step by step):

- ✓ Порівняння основних фізико-хімічних та біологічних параметрів та показників якості досліджуваного біосиміляру та референтного препарату.
- ✓ Доклінічні порівняльні дослідження *in vitro* та *in vivo* (залежно від типу біологічної молекули).
- ✓ Порівняльні дослідження фармакокінетичних параметрів та, якщо необхідно, фармакодинамічних параметрів за участю людей.
- ✓ Порівняльні дослідження терапевтичної ефективності та безпеки (включаючи оцінку імуногенності).

Найбільш важливі проблеми безпеки біологічних лікарських засобів пов'язані з їх імуногенністю. Усі біофармацевтичні препарати є біологічно активними молекулами, отриманими з живих клітин, тому здатні викликати імунну відповідь. Імуногенність лікарського засобу має різні прояви. Поява антитіл до лікарського засобу може стати причиною виникнення різних побічних реакцій імунного генезу. Крім того, наслідком імуногенності є недостатня ефективність або навіть відсутність ефективності біопрепарату.

Імуногенний потенціал таких лікарських засобів важко передбачити за допомогою хімічного чи структурного аналізу. Наявність домішок, структурні зміни в результаті виробничого процесу та/чи умов зберігання та інші фактори можуть підвищити імуногенність.

Оптимальним засобом з'ясування безпеки та ефективності біосимілярів є проведення клінічних випробувань та подальший тривалий моніторинг препаратів при їх медичному застосуванні.

Створення єдиної настанови, яка містила б вимоги до усіх класів біосимілярів, практично неможливе у зв'язку з їхньою складністю, тому регуляторні агентства (ЕМА) створюють окремі настанови з питань доклінічних та клінічних випробувань біосимілярів включно із виробничим процесом і контролем якості та клас-специфічні настанови.

Клінічні дослідження біосимілярів можуть проводитися лише за умови застосування затвердженого референтного препарату в якості контролю. Однак

є певні особливості. Наприклад, для біосимілярів інсуліну не вимагається проведення досліджень ефективності їх застосування, оскільки це відносно прості протейнові молекули. Вважається достатнім лише надання фармакодинамічних та фармакокінетичних даних для доведення їх біоеквівалентності оригінальному лікарському засобу. Водночас, для епоетину альфа, молекула якого набагато складніша порівняно з інсуліном, для виявлення його потенційної імуногенності та безпеки застосування, існує необхідність проведення як мінімум двох рандомізованих контрольованих досліджень із залученням більш ніж 300 пацієнтів. Перше з них має бути проведене до реєстрації, а друге після реєстрації лікарського засобу і тривати 12 міс.

Отже, перш ніж бути допущеним на фармацевтичний ринок, будь-який біосиміляр оцінюється шляхом всебічного порівняння з референтним (оригінальним) лікарським засобом, у тому числі порівняння профілю якості та даних доклінічних і клінічних досліджень із метою доведення подібності їх фізико-хімічних характеристик, безпеки та ефективності.

Перелік використаної літератури

Нормативно-законодавчі документи:

1. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2022. – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/12/nastanova-z-bioekvivalentnosti-st-n-mozu-42-7.42022.pdf>

2. Лікарські засоби. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень подібних біологічних лікарських засобів, які містять як активну субстанцію білки, отримані за допомогою біотехнологій практика [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.11:2022. – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/8/42766-dn_2340_27122022_dod.pdf

3. Лікарські засоби. Належна клінічна практика [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Режим доступу:

<https://view.officeapps.live.com/op/embed.aspx?src=https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/08/n95.doc>

4. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика [Електронний ресурс]: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. – Режим доступу: www.dec.gov.ua/site/file_uploads/ua/new_doc/nlp.doc

5. Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів [Електронний ресурс]: Наказ МОЗ України від 14.12.2009 р. №944. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text>

6. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення [Електронний ресурс] : наказі МОЗ від 26.08.2005 № 426. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>

7. Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 23.09.2009 р. №690. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1010-09#Text>

Основна

8. Біофармація: підручник для студентів закладів вищої освіти / В. В. Гладишев, Л. Л. Давтян, І. А. Бірюк та ін.; За ред. В. В. Гладишева. – Львів: Магнолія, 2022. – 176 с.

Додаткова

9. An Overview of Biosimilars - Development, Quality, Regulatory Issues, and Management in Healthcare [Електронний ресурс] / F. Mascarenhas-Melo, M. Diaz, M. B. S. Gonçalves et al. // Pharmaceuticals – 2024. – Vol. 17(2). – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/ph17020235>

10. Biosimilar Medicines: From Development Process to Marketing Authorization by the EMA and the FDA [Електронний ресурс] / C. Amaral, A. R. Rodrigues, F. Veiga, V. Bell // Applied Sciences. – 2024. – Vol. 14(17). – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390/app14177529>
11. Definition and Classification of Generic Drugs Across the World / Alfonso-Cristancho R, Andia T, Barbosa T, Watanabe JH. // Applied Health Economics and Health Policy. – 2015. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 5-11. DOI <https://doi.org/10.1007/s40258-014-0146-1>
12. Development of Generic Drug Products by Pharmaceutical Industries Considering Regulatory Aspects: A Review / Md. I.Hasan, S. A. Shimu, A. Akther et al. // Journal of Biosciences and Medicines. – 2021. – Vol. 9. – P. 23-39. DOI: <https://doi.org/10.4236/jbm.2021.910003>
13. European Medicines Agency: Similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf
14. Formulation AI: a novel web-based platform for drug formulation design driven by artificial intelligence / J. Dong, Z. Wu, H. Xu, D. Ouyang // Briefings in Bioinformatics. – 2024. – Vol. 25, Is. 1. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1093/bib/bbad419>
15. Interchangeability of biosimilars: a European perspective / P. Kurki, L. van Aerts, E. Wolf-Holz et al. // BioDrugs. – 2017. – № 31. – P. 83-91.
16. Patel V. Artificial intelligence and machine learning in drug discovery and development / V. Patel, M. Shah // Intelligent Medicine. – 2022. – Vol. 2(3). – P. 134-140.
17. Власенко, І. О., Біоподібні інсуліни в міжнародній та вітчизняній практиці фармацевта / І. О. Власенко, І. В. Ніженковська. - Фармацевтичний журнал. - 2022. - № 1. – С. 50-62. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.22.05>

18. Зупанець І. А. Розробка моделі організації клінічних випробувань генеричних лікарських засобів / І. А. Зупанець, М. Г. Старченко, В. Є. Доброва // Запорізький медичний журнал. – 2011. - № 4. – С. 23-27.

19. Крищишин А. П. Створення інноваційних лікарських засобів (підходи і методологія) – одне з ключових питань сучасної фармацевтичної освіти / А.П. Крищишин, Д.В. Камінський, Р.Б. Лесик // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. –Т. 13, вип. 1 (49). – С. 49-58.

Інформаційні ресурси

20. Generic and hybrid medicines [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/marketing-authorisation/generic-hybrid-medicines>

21. Generic Drug Development [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.fda.gov/drugs/abbreviated-new-drug-application-anda/generic-drug-development>

22. Помаранчева книга [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.fda.gov/cder/ob

Тема самостійної роботи 3. Лікарські засоби нового покоління

Форма проведення заняття: самостійне (2 години)

Дидактичні цілі та мотивація заняття: створити у фармацевтичних фахівців системне уявлення про стан та перспективи та особливості розробки сучасних лікарських форм – терапевтичних систем, що застосовують у порожнині рота, шлунково-кишковому тракті, для доставлення лікарських речовин крізь шкіру та у різні відділи ока. Покращити знання про особливості терапевтичних систем як лікарської форми нового покоління.

Питання для самопідготовки

1. Системи доставки ліків для застосування у порожнини рота
2. Застосування систем доставки ліків у пероральних препаратах.
3. Трансдермальні терапевтичні системи.
4. Очні терапевтичні системи.

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ

Системи доставки ліків для застосування у порожнини рота

Доставка ліків через слизову оболонку порожнини рота привернула значну увагу завдяки зручному доступу. Щічний і сублінгвальний шляхи вважаються найбільш часто використовуваними способами. Неороговілий епітелій у ротовій порожнині, у ділянках м'якого піднебіння, дна ротової порожнини, вентральної сторони язика та слизової оболонки щоки, є проникним бар'єром для транспортування ліків.

Для ефективного всмоктування, препарат повинен мати баланс між гідрофільними та ліпофільними властивостями: бути розчинним як водних букальних рідинах, так і у ліпідах, щоб мати можливість проходити епітеліальну мембрану шляхом пасивної трансцелюлярної дифузії. Цей шлях більш підходить

для препаратів з низькою та середньою молекулярною масою. Гідрофільні сполуки та великі або високополярні молекули всмоктуються парацелюлярним транспортом (між клітинами).

Доставка ліків через слизову оболонку порожнини рота пропонує ряд переваг порівняно з іншими системами доставки ліків, включаючи обхід метаболізму першого проходження через печінку, підвищення біодоступності ліків, покращений комплаєнс пацієнта, доступність, односпрямований потік ліків. Всмоктування препарату відбувається відносно швидше через під'язикову слизову оболонку порівняно зі слизовою оболонкою щоки завдяки більш тонкому епітелію. Частина препарату, яка всмоктується через кровоносні судини, безпосередньо потрапляє в системний кровоток. Загалом такі засоби швидше починають діяти порівняно з пероральними препаратами. Тобто, цей шлях особливо корисний для добре розчинних лікарських засобів, які піддаються високому печінковому кліренсу або розкладаються в шлунково-кишковому тракті.

У той же час, букальний і сублінгвальний шляхи зазвичай не є кращими для тривалого вивільнення лікарського засобу або для тривалого введення через дискомфорт або незручності, особливо під час їжі або пиття.

Доставку ліків через слизову оболонку порожнини рота можна розділити на три різні підходи: сублінгвальну доставку через слизову оболонку, що вистилає дно рота, буккальну доставку через слизову оболонку, що вистилає щоки (обидва для системної доставки ліків), і місцеву доставку ліків для лікування захворювань ротової порожнини.

Ротова порожнина представляє собою складне середовище, яке сполучається із зовнішнім середовищем, верхніми дихальними шляхами та травною системою. У ротовій порожнині присутній широкий спектр мікроорганізмів, включаючи бактерії та гриби, такі як *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus spp.* і *Candida albicans*. Ці мікроорганізми колонізують різні

частини ротової порожнини, включаючи поверхні зубів і періодонт, і утворюють біоплівки, які вражають тканини ротової порожнини.

Місцева медикаментозна терапія системами доставки використовується для лікування таких хворобливих станів, як афтозний гінгівіт, пародонтоз, ксеростома тощо. Нові біоматеріали, включаючи гідрогелі, плівки, нановолокна та наночастинки, мають великий потенціал як носії ліків для місцевої доставки ліків. Їх форми включають клейкі гелі, таблетки, плівки, пластирі, мазі, спреї та пасти. Композиції відрізняються з точки зору необхідності розпаду та розчинення перед абсорбцією ліків. При створенні лікарської форми необхідно враховувати вплив навколишнього середовища ротової порожнини на препарати.

pH слини може впливати на всмоктування ліків через стан іонізації ліків. Трансцелюлярна дифузія є найпоширенішим механізмом і зазвичай пропорційна ліпідній розчинності препарату. Абсорбція є сприятливою, коли молекула препарату знаходиться в неіонізованій формі, яка є набагато більш ліпофільною, ніж іонізована форма. Для сублінгвального та буккального введення це означає, що перевага віддається препаратам із високим значенням pK_a через відносно нейтральний pH слини. І навпаки, парацелюлярний шлях є кращим для більш гідрофільних або іонізованих молекул.

Слина може розбавити та послабити активні інгредієнти в ротовій порожнині. Тому системи носіїв повинні бути розроблені таким чином, щоб послідовно вивільняти активні інгредієнти для створення ефективної концентрації.

Найбільш широке використання для сублінгвальної та буккальної доставки ліків знайшли адгезивні таблетки, які можна застосовувати у різних ділянках ротової порожнини (щоки, губи, ясна, піднебіння). Для створення таких препаратів часто використовуються наночастинки. За рахунок застосування наночасток можна досягти покращеного проникнення препарату через епітелій; модифікувати кінетику вивільнення лікарського засобу (наприклад,

контрольоване вивільнення або тривале вивільнення); забезпечити солюбілізацію для обмежено розчинних у воді речовин; захистити сполуки, чутливі до деградації (наприклад, пептиди). Усі ці фактори спрямовані на підвищення сублінгвальної або букальної біодоступності препаратів для подальшого системного всмоктування.

Композицію та структуру наночастинок можна розробити так, щоб надати їм ряд необхідних властивостей, включаючи мукоадгезію, біоадгезію, проникнення в слиз, контрольоване вивільнення та здатність до деформації.

Наночастинок включають неорганічні (мезопористий кремнезем і мезопористий силікат кальцію) і органічні носії (полі(d,l-лактид-ко-гліколідна кислота) (PLGA) і хітозан). Розмір наночастинок здебільшого становить від 100 до 300 нм, що забезпечує хороші дифузійні властивості та характеристики навантаження.

Наприклад, наночастинок хітозану заповнюють такими активними речовинами як фторид натрію і хлорид цетилпіридинію та готують емульсії шляхом диспергування або іонного гелеутворення. Ці наночастинок безперервно вивільняють свої активні інгредієнти, що робить їх дуже перспективними як стоматологічні системи доставки для захисту від карієсу. Хітозан у формі гідрогелю можна також використовувати для завантаження нарингіну, поліметоксилованої флавоноїдної сполуки природного походження з протизапальними властивостями, які пригнічують запальний стан періодонтиту.

Також використовують нановолокна, які визначаються як волокна діаметром приблизно 100 нм, і можуть нести різні антимікробні молекули, демонструючи біосумісність та пористу структуру. Висока площа поверхні та пористість є головними перевагами нановолокон. Вивільнення ліків можна регулювати, змінюючи їх пористість. Пористі нановолокна можуть сприяти адгезії клітин і скорочувати цикл вивільнення ліків, що сприяє загоєнню ран. Нановолокна зазвичай виготовляють із керамічних матеріалів, металевих сполук

і синтетичних полімерів шляхом електроформування, поділу фаз, самоскладання або лазерного формування.

Ліпосоми часто використовують як носії ліків для інкапсуляції активних інгредієнтів. Їх використовують для розробки твердих ліпідних наночастинок, наповнених куркуміном, для лікування інфекцій слизової оболонки порожнини рота, що демонструють підвищену антибактеріальну активність.

Мукоадгезивні плівки для порожнини рота (MOF) стали багатообіцяючими системами доставки ліків завдяки своїй здатності прилипати до слизової оболонки порожнини рота, набухаючи під час застосування та поступово вивільняючи активні сполуки до повного розпаду. Вони містять плівкоутворюючий полімер, пластифікатор і активну речовину. Порівняно з іншими фармацевтичними носіями, такими як мукоадгезивні таблетки, MOF вважаються більш гнучкими та зручними для пацієнтів, а також пропонують довший час перебування, ніж рідини для полоскання рота та гелі. Тому вони знайшли широке використання. Наприклад, мукоадгезивні оральні плівки, виготовлені з кармелози шляхом включення нанотехнологічно модифікованого глинистого мінералу, інтеркальованого з антисептичними препаратами (хлоргексидину діацетат і диглюконат), які можуть пригнічувати ріст *Staphylococcus spp.* і *Candida spp.* Желатинові плівки - носії нітрату еконазолу, використовують як імідазоловий протигрибковий засіб для лікування шкірних інфекцій і кандидозу слизових оболонок.

До передових технологій внутрішньоротової доставки ліків відносяться засоби на основі інтелектуальних пристроїв, які знаходяться на стадії передринкових досліджень, включаючи мікроголки (MNs); капу, надруковану 3D; гранули фторидного скла із повільним вивільненням; внутрішньоротову систему вивільнення фтору; системи BuccalDose та IntelliDrug, тощо.

Медичні пристрої, які використовуються для збільшення часу перебування лікарського засобу в ротовій порожнині, містять резервуар для лікарського засобу, елемент, що розміщує пристрій у ротовій порожнині, і систему, що

контролює швидкість вивільнення лікарського засобу. Вони можуть бути одноразовими або багаторазовими. Препарат може виділятися або в слину («відкрита система»), або односпрямовано через слизову оболонку порожнини рота в кров («закрита система», яка захищає активний інгредієнт від видалення слиною). Відкриту систему можна використовувати як для місцевої терапії (наприклад, антибіотиками), так і для системної терапії (наприклад, налтрексоном).

Медичні пристрої прикріплюються до зубів за допомогою гачків, мукоадгезивні – прилипають до ясен чи щоки або можуть бути приклеєні до зуба.

Як багатообіцяючий діагностичний і терапевтичний інструмент у медицині, використовують мікроголки, що забезпечують безболісну, мінімально інвазивну та безперервну внутрішньоротову доставку ліків, підвищуючи біодоступність. MNs вже досліджуються для використання при вакцинації через слизову оболонку порожнини рота (холерний токсин), лікування раку ротової порожнини (доксорубіцин).

Електронний пристрій IntelliDrug® представляє собою однокомпонентний осмотичний насос і інтегровану контрольовану систему доставки ліків, яка імплантується в зубний протез людини, вивільняючи препарат через слизову ротової порожнини. Система має розмір двох молярів та складається з внутрішньоротового модуля з нержавіючої сталі, що містить осмотичну мембрану, резервуар для лікарського засобу, який може додатково містити хімічний підсилювач, механізм приведення в дію для проштовхування розчину лікарського засобу, датчик рівня препарату, датчик потоку, джерело живлення, програмне забезпечення та вихідну систему з електродами іонофорезу. IntelliDrug, може використовуватися для доставки різних речовин (налтрексон, галантамін).

Застосування систем доставки ліків у пероральних препаратах

Пероральний шлях є найпоширенішим способом введення ліків у шлунково-кишковому тракті і може використовуватися як для системної доставки ліків, так і для лікування місцевих шлунково-кишкових захворювань. Це найбільш сприятливий спосіб введення, але метаболізм першого проходження через печінку, деградація препарату під час всмоктування, слиз, що покриває епітелій ШКТ, і високий оборот слизу є серйозними проблемами перорального шляху.

При розробці засобів, що доставляються через ШКТ, необхідно враховувати анатомічні, біохімічні та фізіологічні фактори, які впливають на біодоступність ліків. Основними анатомічними факторами є площа та характер слизової оболонки шлунку та тонкого кишківнику, до біохімічних факторів відносять рН та травні ферменти, а до фізіологічних - проникність, особливості слизу тощо.

Середовище шлунку відрізняється високою кислотністю (рН 1,0-2,5), що створює суттєві бар'єри для кислоточутливих лікарських засобів. Поверхня шлунку вкрита епітеліальними клітинами та специфічним захисним муцин-бікарбонатним бар'єром, а шлунковий сік містить ряд ферментів, які можуть руйнувати препарати ще до їхнього всмоктування.

Основним місцем абсорбції пероральних ліків є тонкий кишківник, оскільки він має значну площу поверхні та широкий спектр механізмів транспортування. Однак на біодоступність препаратів, можуть впливати панкреатичні ферменти, жовчні кислоти та особливості слизового шару, що можуть сприяти або, навпаки, обмежувати процес всмоктування.

Товстий кишківник характеризується вищим значенням рН та значно тривалішим часом перебування речовин у порівнянні з верхніми відділами шлунково-кишкового тракту. Крім того, лікарські засоби можуть зазнавати впливу кишкової мікрофлори, що змінює їхню фармакокінетику та механізм вивільнення. Таргетована доставка препаратів у товсту кишку є перспективним

напрямом фармакотерапії, оскільки дозволяє ефективніше лікувати захворювання кишечника, зменшуючи системні побічні ефекти та необхідну дозу лікарських засобів.

Серед біохімічних факторів основними бар'єрами для лікарських засобів є рівень рН середовища та вплив травних ферментів. Значення рН суттєво змінюється вздовж шлунково-кишкового тракту, поступово зростаючи від шлунка до товстої кишки в межах від 1 до 8. Такий перехід від кислого до лужного середовища впливає як на стабільність і активність лікарських препаратів, так і на їхню біодоступність. Врахування цих змін є важливим для розробки ефективних пероральних лікарських форм.

Ферментні системи шлунково-кишкового тракту відіграють ключову роль у метаболізмі препаратів і можуть значно впливати на їхню ефективність. У товстому кишківнику знаходиться понад 400 видів аеробних і анаеробних мікроорганізмів, які синтезують гідролітичні та відновні ферменти. Ці ферменти беруть участь у розщепленні ксенобіотиків та інших біомолекул і можуть змінювати фармакокінетику препаратів. Полісахариди є прикладом сполук, які залишаються стабільними у шлунку та тонкому кишківнику, але розщеплюються виключно анаеробними бактеріями в товстій кишці. Це властивість використовується для створення таргетованих лікарських форм, які забезпечують вибірккову доставку активної речовини саме в товстий кишківник, що є важливим для лікування кишкових захворювань із мінімальними системними побічними ефектами.

Для того, щоб відбулося всмоктування, ліки повинні мати можливість проникати через епітелій. Цей бар'єр вибірково регулює транспортування від просвіту кишківника до підлеглої тканини. Молекули ліків можуть транспортуватися пасивно через парацелюлярну і трансцелюлярну дифузію або активно через опосередкований рецепторами ендоцитоз і опосередкований переносником транспорт.

Схвалені препарати для перорального застосування включають пастилки, льодяники, пероральні розчини, суспензії, капсули, таблетки (традиційні, шипучі, вкриті оболонкою, жувальні, дисперговані) та форми пролонгованого вивільнення. Маніпуляція рецептурою допомагає контролювати швидкість розчинення та місце вивільнення препарату в шлунково-кишковому тракті для подальшого всмоктування. На фармацевтичному ринку із пероральних терапевтичних систем переважають тверді лікарські форми з модифікованим вивільненням у вигляді таблеток та капсул.

Контрольоване вивільнення лікарського засобу у твердих пероральних лікарських формах досягається за допомогою застосування матричних та резервуарних систем різних типів. Швидкість вивільнення регулюється шляхом зміни площі поверхні, товщини та проникності мембрани.

Для підвищення біодоступності пероральних твердих дозованих форм фармацевтичні дослідники розробили низку фармако-технологічних підходів:

- зменшення розміру частинок лікарської субстанції (мікронізація, нанорозмір) збільшує площу її поверхні, що сприяє швидшому розчиненню та всмоктуванню в організмі;
- створення аморфних твердих дисперсій, коли переведення лікарської речовини з кристалічної у аморфну форму сприяє підвищенню її розчинності та біодоступності;
- технологія сокристалізації, при якій відбувається утворення стабільної кристалічної структури між активною фармацевтичною субстанцією та коформером (нейтральною молекулою, яка може взаємодіяти з АФІ через водневі зв'язки, Ван дер Ваальсові сили або інші міжмолекулярні взаємодії), та сприяє покращенню розчинності та стабільності препарату;
- використання ліпідних носіїв (самоемульгуючих систем доставк SEDDS або тверді ліпідні наночастинки SLN), що дозволяє покращити розчинність гідрофобних препаратів та сприяє їх ефективнішому всмоктуванню;

- регулювання рН середовища з застосуванням допоміжних речовин або буферних систем для модифікації кислотності середовища, що може значно покращити розчинення лікарських засобів та вплинути на їх біодоступність;

- розробка проліків - модифікація лікарської речовини для створення похідних з покращеною розчинністю, які після метаболічного перетворення в організмі переходять в активну форму, забезпечуючи ефективніше засвоєння.

Подовження часу перебування лікарських форм у шлунку є особливо корисним для препаратів, які переважно всмоктуються у шлунку чи верхніх відділах шлунково-кишкового тракту; для препаратів, які мають проблеми з розчинністю в кишковій рідині або мають високу розчинність при низькому рН; препарат діє локально у шлунку. Такі лікарські форми отримали назву гастроретентивні системи доставки ліків. Існує декілька підходів до створення таких систем (рис. 5.1), які поділяють на плаваючі та неплаваючі. Плаваючі системи класифікуються на шипучі системи та нешипучі системи на основі механізму спливання, тоді як нефлоативні системи класифікуються на 4 різні класи на основі механізму, який використовується для гастроретенції.

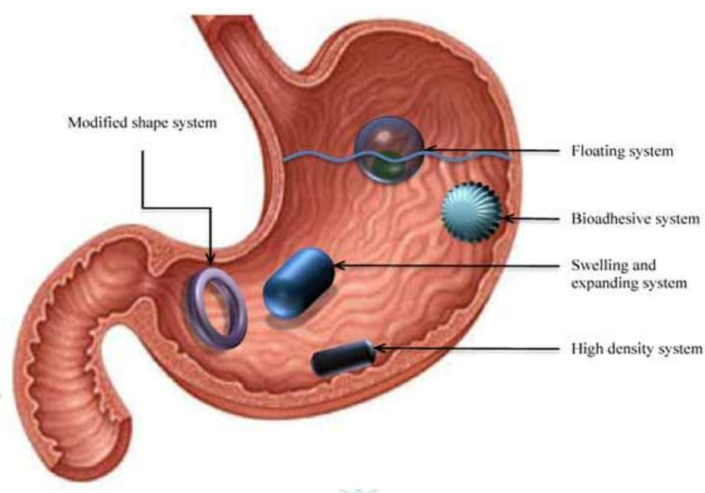


Рис. 5.1. Гастроретентивні системи [джерело:

<https://www.ijtsrd.com/papers/ijtsrd49267.pdf>]

Одним із підходів є зниження щільності лікарської форми. Ці системи залишаються плавучими завдяки меншій, ніж нормальний шлунковий вміст, щільності та забезпечують безперервне вивільнення ліків. До них відносять шипучі системи, що використовують карбонати та органічні кислоти для генерування на місці вуглекислого газу, та нешипучі системи, в яких препарат вступає у контакт із шлунковою рідиною і набухає. Для нешипучих флотуючих систем використовуються полімери, що утворюють матрицю, гелеутворюючі сполуки або гідроколоїди, що набухають.

Шипучі системи бувають вакуумного (летючого) типу (надувні, внутрішньошлункові плаваючі та осмотично контрольовані системи), матричні таблетки (одношарові та двошарові), системи генерації газу (плаваючі капсули та таблетки, плаваючі системи з іоннообмінними смолами).

Надувна система має біорозкладну полімерну камеру, заповнений леткими рідинами, які випаровуються при температурі тіла. Коли ці системи вводяться в шлунок, камера надувається, система плаває, полімер поступово розчиняється і вивільняє ліки. Внутрішньошлункова плаваюча система містить камеру, заповнену вакуумом, та мікропористий відсік, який служить резервуаром для ліків. У внутрішньошлунково-осмотично контрольованій системі осмотичний контроль може бути досягнутий за допомогою біорозкладаної капсули, що містить надувну плаваючу опору з пристроєм доставки ліків з контрольованим осмотичним тиском.

Розроблено декілька типів пероральних плаваючих дозованих форм із використанням гідрофільного полімеру у зовнішньому шарі та шипучого агенту у внутрішньому шарі. Коли плаваюча таблетка потрапляють у шлунок, вона вступає в контакт із шлунковою рідиною. Зовнішній шар гідрофільного полімеру починає набухати, а потім опускається, але коли шипучий агент зустрічається з шлунковим вмістом, він вивільняє CO_2 і система починає плавати.

Плаваючі системи з іонообмінними смолами складаються з комплексних кульок лікарської смоли, наповнених іонами бікарбонату і покритих

гідрофільними полімерами. Це призводить до утворення газу CO_2 , коли система вступає в контакт із шлунковою рідиною, що змушує кульки плавати.

У плаваючих капсулах інкапсулюють ліки у гідрофільні полімери (етилцелюлоза, ін.) з шипучими агентами. Прикладом гідродинамічно збалансованої системи-капсули є Madopar®HBS, що містить комбінацію леводопа та бенсеразиду. Леводопа майже повністю всмоктується з верхнього відділу тонкої кишки, а її період напіврозпаду становить 1 год. Препарат, що містить леводопу і бенсеразид, дозволяє сповільнити вивільнення лікарської речовини, забезпечує її рівномірну добову концентрацію. Подовження часу перебування в шлунку досягається за рахунок використання плаваючих капсул, які виводяться із шлунку лише після повного розчинення лікарської речовини. Гідроксипропілцелюлоза використовується як гелеутворюючий полімер, а гідрогенізована рослинна олія – як жировий ексципієнт низької щільності.

До нешипучих систем відносять гідродинамічно збалансованої системи, мікробалони (мікрокульки), альгінатні намістини, багатошарові таблетки.

Гідродинамічно збалансовані системи в основному складаються із суміші ліків і гідроколоїдів, які утворює желатиновий бар'єр коли вступає в контакт із шлунковою рідиною при набуханні. Система залишається плавучою у шлунку протягом тривалого періоду, оскільки його об'ємна щільність менше одиниці в шлунковій рідині.

Мікробалони створюють поступовим додаванням емульсії, що містить лікарський засіб, у летючий розчинник. При випаровуванні розчинника в диспергованій краплі полімеру формується газ, що призводить до утворення внутрішнього отвору в мікросфері препарату з полімером.

Альгінатні намістини готують з використанням гідроколоїдного гелеутворювача та альгінату натрію як зв'язуючих агентів. У присутності шлункової рідини гідроколоїд поглинає воду та утворює бар'єр, що призводить до захоплення повітря полімером, що спричиняє його набухання, лікарська

форма починає спливати, що призводить до її вивільнення протягом тривалого періоду.

До неплаваючих систем відносять системи високої щільності, біоадгезивні, набухаючі, розширювані, магнітні системи та надпористі гелі.

Розширювані гастроретентивні системи можуть змінювати свою форму при контакті з вмістом шлунку (рис. 5.2). Як правило, ці системи містяться в твердих желатинових капсулах, оскільки вони досить маленькі для перорального введення. Коли оболонка капсули розчиняється в шлунковій рідині, платформа, що розширюється, розгортається за формою, що перевищують розмір гастродуоденального сфінктеру шлунку. Система повинна зберігати розгорнуту форму протягом необхідного періоду, щоб утримуватися в шлунку, після чого повинні бути біологічно розкладені в середовищі і повністю виведені зі шлунку.

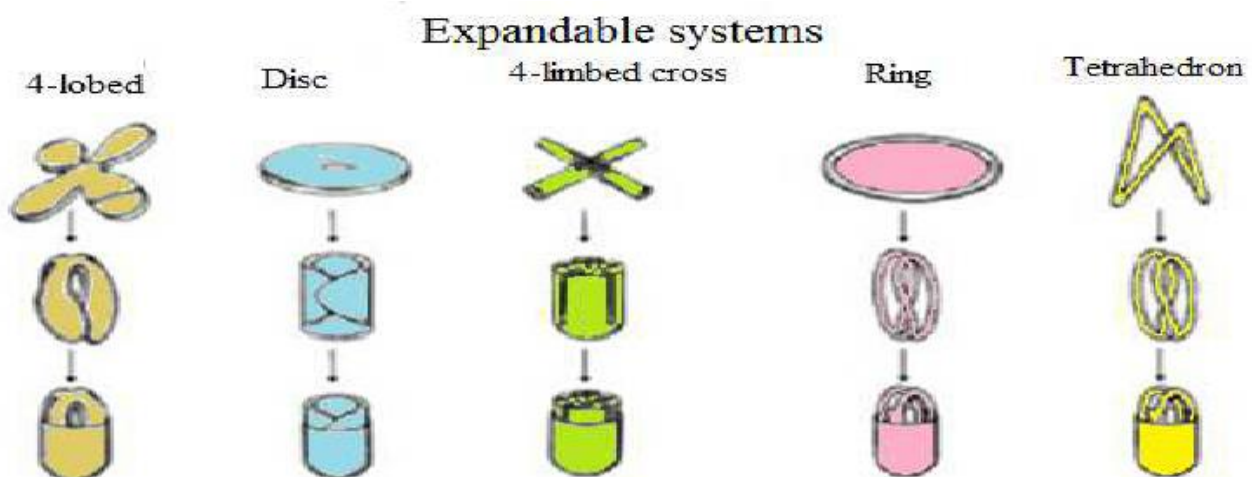


Рис. 5.2. Різні геометричні форми розкладних гастроретентивних систем [джерело: <https://tinyurl.com/53f45dam>]

Набухаючі гастроретентивні системи (рис. 5.3) отримають шляхом додавання у рецептуру гідрофільних або гідрогелеутворюючих полімерів, що повинні бути здатними поглинати воду і набухати, розширюючи свій розмір. Прикладами таких полімерів є хітозан, глікольхітозан, гідроксипропілметилцелюлоза, полівініловий спирт тощо.

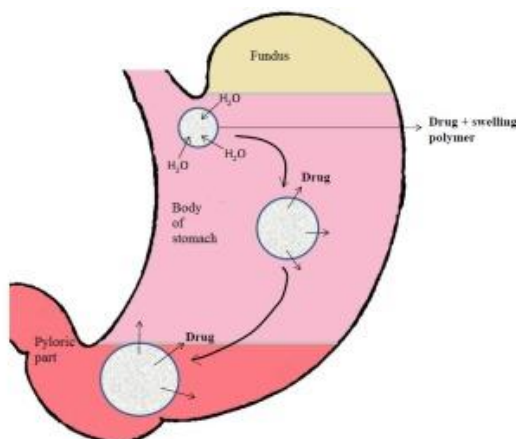


Рис. 5.3. Системи що набухають [джерело: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.04.007>]

Біoadгезивні та мукоадгезивні гастроретентивні системи (рис. 5.4) використовуються для стабілізації доставки ліків, щоб збільшити всмоктування ліків у певному місці. Адгезія зменшується через перистальтичні рухи шлунку, що призводить до зменшення часу утримування. Матеріали, що використовуються для досягнення біoadгезії: полісукральфат, акрилова кислота, холистирамін, полімолочні кислоти, НРМС, метилцелюлоза, натрій альгінат, натрій карбоксиметилцелюлоза, хітозан, декстрин, лектин, трагакант тощо.

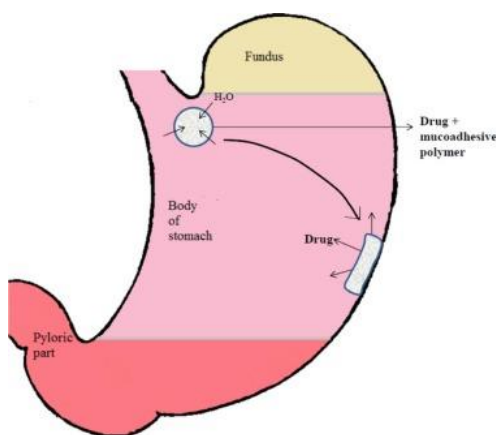


Рис. 5.4. Гастроретентивна система на основі мукоадгезії [джерело: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.04.007>]

Високощільні препарати (системи, що тонуть) (рис. 5.5) мають щільність більшу, ніж типовий вміст шлунку та достатньо невеликі розміри для того, щоб утримуватися в складках тіла шлунку поблизу пілоричного відділу. Ці засоби передбачають нанесення препарату на важке ядро або поєднання його з інертними речовинами, такими як порошок заліза, сульфат барію, оксиди цинку та титану.

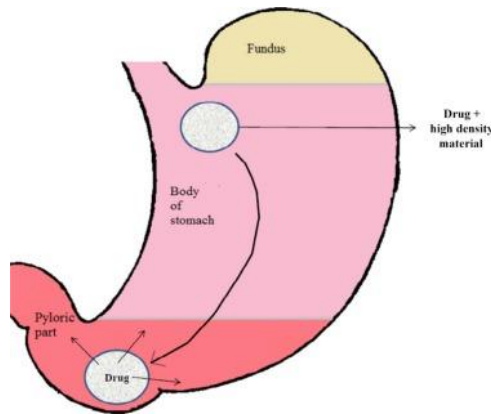


Рис. 5.5. Гастроретентивна система доставки ліків на основі високої щільності [джерело: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.04.007>]

Регіональне націлювання ліків на тонкий кишечник зазвичай досягається також за допомогою гастроретентивних, рН-залежних або мукоадгезивних лікарських форм. Композиції з контрольованою доставкою ліків із подовженим часом перебування в шлунку можуть бути корисними для ліків, які всмоктуються в тонкому кишечнику, особливо тих, у яких вікно всмоктування знаходиться у верхній частині тонкої кишки.

Композиції, які мають покриття, що реагують на рН, необхідні для препаратів, які чутливі до розкладання шлунковими ферментами або кислою шлунковою рідиною, а також для препаратів, які можуть викликати подразнення слизової оболонки шлунку. Кишковорозчинна оболонка утворює бар'єр на поверхні лікарської форми, що дозволяє пройти через шлунок до тонкої кишки перед вивільненням препарату. В якості рН-чутливих носіїв для досягнення

контрольованого вивільнення в кишечнику використовуються гідрогелі, наночастинки, мікросфери, міні-таблетки тощо.

Також розробляються мукоадгезивні лікарські форми, які здатні захистити препарат від розпаду під час проходження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Ці лікарські форми вимагають достатнього зв'язування зі стінкою кишечника, щоб уникнути вимивання твердими болюсами перетравленої їжі, шлунковими і кишковими рідинами або безперервною секрецією та обміном слизу.

До таких лікарських форм відносять кишковий пластир (рис. 5.6), застосування якого зменшує розпад ліків у ШКТ. Кишкові пластирі зазвичай мають міліметрові розміри та можуть складатися з 2, 3 або 4 шарів.

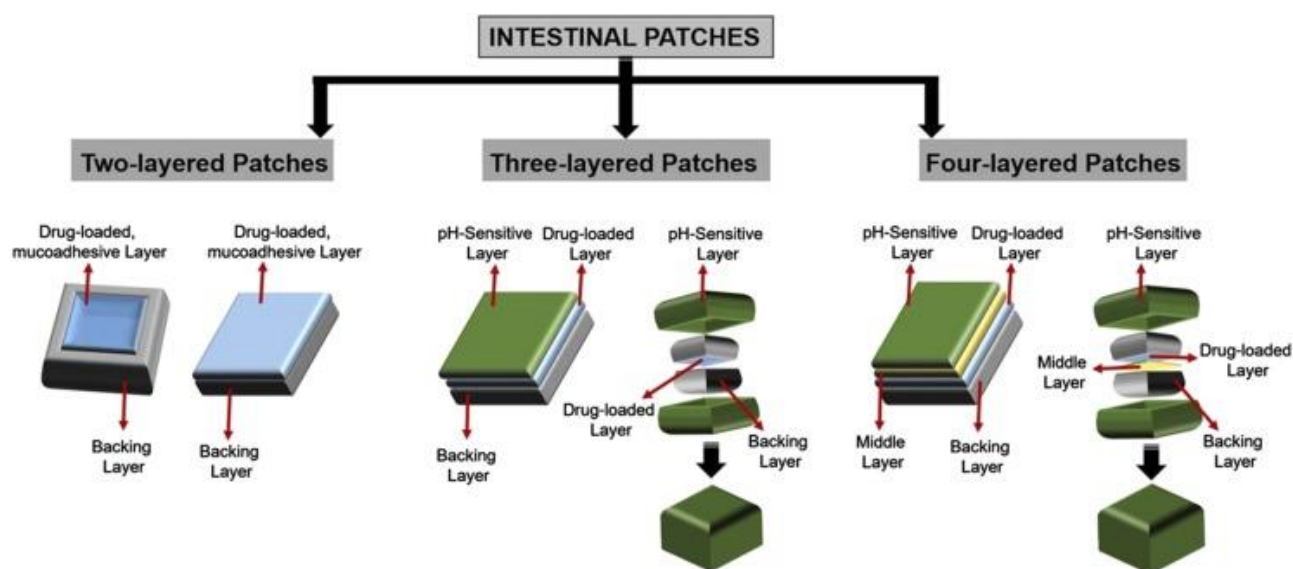


Рис. 5.6. Види кишкових пластирів [джерело:

<https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.07.012>]

У кишечнику вони прикріплюються до слизової оболонки завдяки наявності мукоадгезивного полімерного шару та забезпечують односпрямований потік завантажених молекул ліків до епітелію кишечника для адсорбції, що призводить до кращої біодоступності препарату в організмі.

Доставка ліків, орієнтована на товсту кишку, є часто використовуваним підходом для лікування місцевих захворювань товстої кишки. Таке доставлення може допомогти у досягненні швидкої дії, зменшити дозування препарату та мінімізувати шкідливі побічні ефекти. Для доставлення ліків у товстий кишківник використовують такі стратегії як використання проліків, підхід ферментної відповіді, ROS-чутливий підхід, рН-залежний підхід тощо.

Використання проліків зазвичай базується на отриманні проліків шляхом ковалентного зв'язування фрагмента ліків з іншою хімічною речовиною. Проліки розроблені таким чином, щоб ледве всмоктуватися та гідролізуватися у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту, але вивільняти активний препарат в товстій кишці завдяки ферментативному або рН-гідролізу.

Підхід ферментної відповіді опирається на створенні полімерних систем з використанням розкладних полімерів, чутливих до специфічних ферментів товстої кишки. Стратегію також використовують у проліках.

ROS-чутливий підхід ґрунтується на пригніченні запальних явищ шляхом використання функціоналізованих наночастинок.

рН-залежний підхід використовує рН-специфічні покриття та матриці, які розчиняються при злегка лужному рН, для вивільнення препарату у товстій кишці.

Системи, залежні від мікробіоти, залучають до свого складу мікрочастинки клітинної стінки дріжджів (HA/PEI-RH NYP). Клітинна стінка дріжджів захищає мікрочастинки від агресивного шлункового середовища і може бути розкладена β -глюканазою, що виробляється мікробіотою у товстій кишці, сприяючи вивільненню ліків.

Щоб уникнути проблем, пов'язаних із мінливістю фізіології шлунково-кишкового тракту, у звичайних рецептурах використовувалася комбінація стратегій, спрямованих на товсту кишку. Наприклад, як рН, так і залежні від часу стратегії.

Сучасні трансдермальні системи доставки ліків

Трансдермальні системи доставки ліків призначені для системної доставки АФІ через неушкоджену шкіру. Препарат спочатку проникає через роговий шар, а потім проходить через глибші епідерміс і дерму без накопичення препарату в дермальному шарі. Коли препарат досягає дермального шару, він стає доступним для системної абсорбції через мікроциркуляцію шкіри. Такі препарати часто гарантують тривале надходження засобу до організму.

Трансдермальна доставка має багато переваг і дозволяє обійти обмеження, пов'язані зі стабільністю препарату у ШКТ та його метаболізмом (у шкірі метаболізується приблизно 20% нітрогліцерину, у печінці – 90%), він зручний для пацієнта і часто добре переноситься, дозволяє уникнути побічних ефектів, пов'язаних з подразненням ШКТ тощо. Велика площа поверхні шкіри та легкий доступ дозволяють багато варіантів розміщення на шкірі для трансдермального всмоктування. Пацієнти можуть застосовувати трансдермальні засоби самотійно, відсутня загроза пошкодження шкіри та інфікування. Зазвичай трансдермальний шлях потребує меншої дози ліків, ніж пероральний, через меншу дифузійну довжину, необхідну для досягнення судинної мережі.

У той же час, не всі препарати здатні проникати через роговий шар шкіри. Системна трансдермальна доставка вимагає від ліків здатності проникати крізь ліпіди рогового шару (міжклітинний шлях) та розподілятися в гідрофільному середовищі живого епідермісу та дерми.

Існує два можливі шляхи проникнення препарату через неушкоджену шкіру: трансепідермальний і трансапендегеальний шляхи. Трансепідермальний шлях включає проходження молекул через роговий шар, який представляє собою багат шаровий бар'єр. Трансепідермальне проникнення (внутрішньоклітинним шляхом) відбувається через корнеоцити та забезпечує транспорт гідрофільних або полярних розчинених речовин. Транспорт через міжклітинні простори забезпечує дифузію ліпофільних або неполярних розчинених речовин через

суцільну ліпідну матрицю. Трансапендегеальний шлях передбачає проходження молекул через потові залози та через волосяні фолікули.

У шкірі лікарський препарат створює певне депо, з якого буде всмоктуватися АФІ після видалення препарату. Наносити трансдермальний засіб слід на місце, зазначене в інструкції, тому що проникність різних ділянок тіла може сильно відрізнятися через різну товщину рогового шару, придатків шкіри, площі поверхні короцитів, вмісту ліпідів, кровопостачання (рис. 5.7).

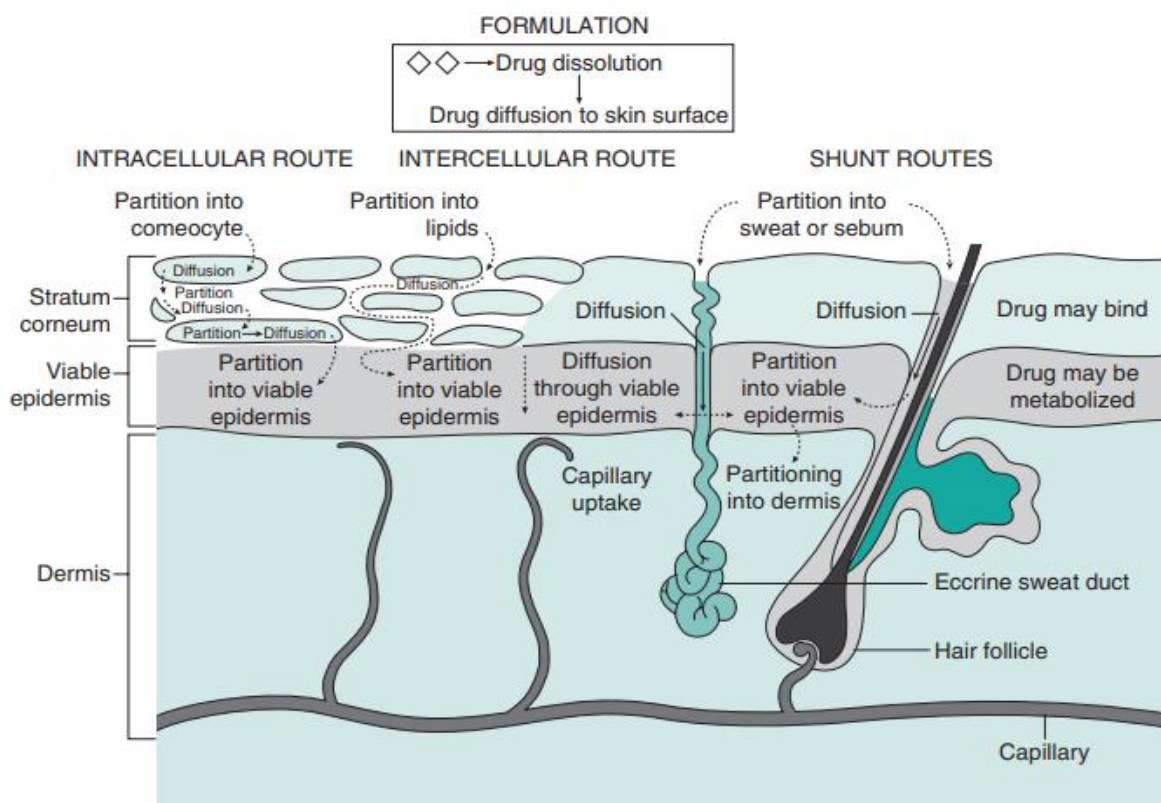


Рис. 5.7. Транспорт лікарських речовин із ТТС [джерело: <https://tinyurl.com/mu945wm5>]

Сьогодні розроблені або розробляються трансдермальні засоби, які забезпечують так зване «регіональне» доставлення при нанесенні. Наприклад, доставлення АФІ до ураженого суглобу з м'якої лікарської форми (мазі, гелю). Регіональні трансдермальні засоби всмоктуються крізь шкіру та повз дермальні

капіляри проходять до нейронів або запалених суглобів під областю застосування. Певна частина препарату може потрапити до капілярів, але вона зазвичай не має системного впливу та не знижує ефективності ЛЗ.

Порівняно невелика кількість ліків застосовується для трансдермальної доставки. Так, у вигляді трансдермальних пластирів застосовується менше 25 АФІ. Це пов'язано з необхідністю подолання шкірного бар'єру перед тим, як речовини потраплять до кровотоку. Успішне проникнення речовин зумовлюється їх коефіцієнтом розподілу (1-3), молекулярною масою (менше 500 Дальтон) та ефективністю препарату. Важливою є розчинність препарату у воді (бажана більше 1 мг/мл при дозі менше 1 мг/добу), спорідненості як до ліпофільної, так і до гідрофільної фази, низька температура плавлення. Якщо брати біологічні властивості АФІ, то препарат повинен бути ефективним при дозі менше 50 мг на день (краще менше 10 мг на день), мати короткий період напіврозпаду і не викликати подразнення та алергії, не повинен необоротно зв'язуватися в підшкірній клітковині тощо. Більшість схвалених для включення до ТТС лікарських речовин на сьогодні представлені ліпофільними препаратами з Мм менше 450 Дальтон, доза яких не перевищує 1 мг.

Забезпечення належної доставки ліків пов'язане із підвищенням проникності шкіри для необхідного рівня поглинання. Існує два шляхи підвищення проникності шкіри: хімічний і фізичний.

Хімічне підвищення проникності досягається шляхом додавання невеликих молекул розчинників, жирних кислот, їх ефірів та інших компонентів, які підвищують плинність міжклітинних ліпідів. Для цього нерідко застосовують низькомолекулярні спирти, що створюють «резервуар» у шкірі, у який потім можуть розподілятися ліки. Також спирти є добрими розчинниками для багатьох ліків і при цьому швидко випаровуються з поверхні шкіри. В ідеалі підсилювачі проникнення повинні бути фармакологічно інертними, не токсичними, не подразнювати, модифікувати шкірний бар'єр оборотним чином, бути сумісними з ліками та допоміжними речовинами, прийнятними для пацієнтів.

Хімічні підсилювачі проникнення використовуються для збільшення дифузії малих молекул, але вони не дуже ефективні у посиленні проникнення великих молекул, таких як пептиди та білки, та можуть викликати подразнення шкіри.

Для покращення проникнення лікарські речовини можуть бути модифіковані зі створенням проліків. Для цього гідрофобні препарати можуть бути пегільовані для підвищення розчинності у воді. Ферменти, присутні в шкірі, розщеплюють проліки з утворенням відповідних (вихідних) ліків.

До фізичних підсилювачів проникнення відносять застосування мікроголок, тепла, термічної абляції, іонофорезу та ультразвуку.

Нагрівання (тепловий вплив) є одним із методів покращення трансдермальної доставки лікарських засобів. Спеціальний відсік у лікарській формі містить запатентовану порошкову суміш, яка вступає в реакцію з киснем, виділяючи тепло. Це сприяє розширенню судин та покращенню проникності шкіри. Прикладом такої технології є пластр Synera (лідокаїн/тетракаїн), який забезпечує контрольовану доставку препарату під дією тепла.

Термоабляція передбачає швидке нагрівання поверхні шкіри, що призводить до утворення мікроскопічних перфорацій у роговому шарі. Процедура триває всього кілька мілісекунд, що робить її безболісною. Завдяки цьому методу можлива ефективна доставка таких біологічно активних речовин, як паратгормон, альфа-інтерферон, антиген гепатиту В, еритропоєтин та інші.

Мікроголки – це мініатюрні голкоподібні структури, які можуть бути як суцільними, так і порожнистими (рис. 5.8). Вони створюють в епідермісі отвори мікронного розміру, через які препарат може проникнути в дерму, а звідти в системний кровотік. В епідермісі, на відміну від дерми, відсутні нервові закінчення, тому процедура використання мікроголок безболісна. Отвори, що утворилися в епідермальному шарі, дуже швидко затягуються. Мікроголки зазвичай мають довжину 150-1500 мк. Мікроголки при виготовленні зазвичай розташовують рядами, які формують мікрогольчасту решітку. Розроблені різні

типів мікроголок: тверді; з покриттям; розчинні; порожні; гідрогелеутворюючі тощо.

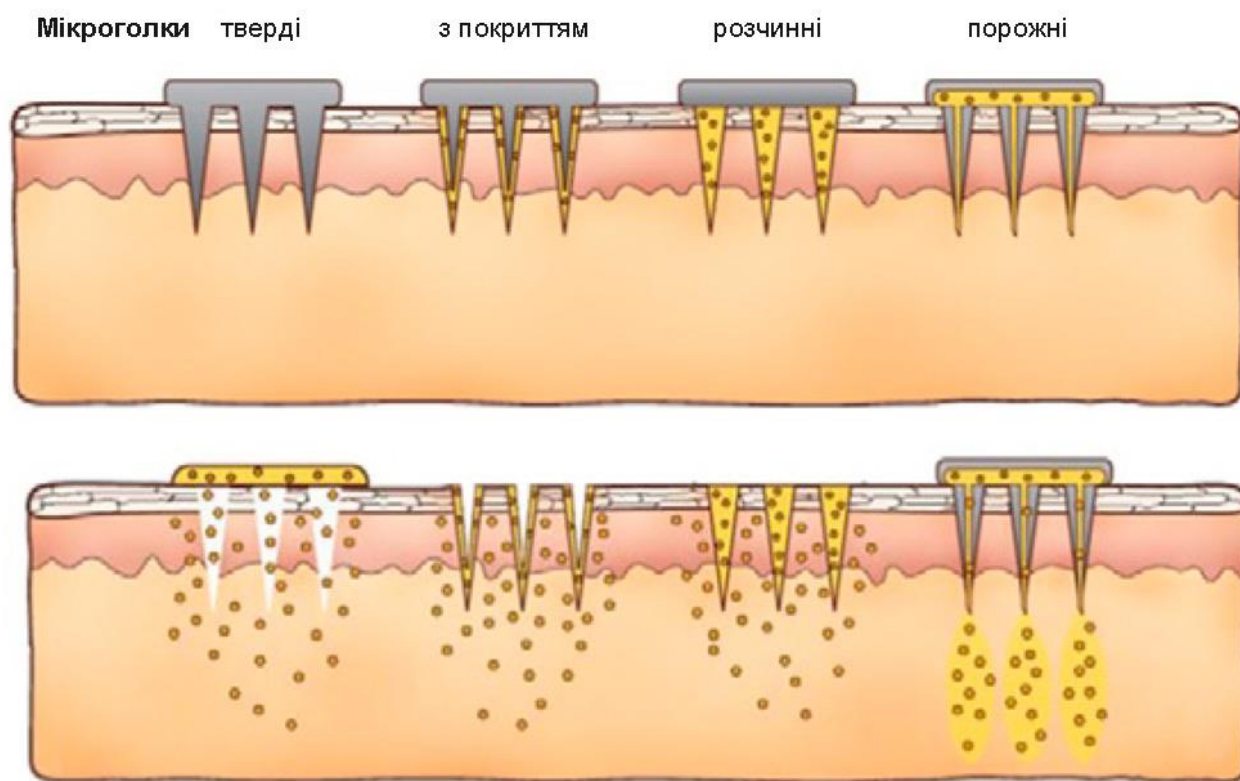


Рис. 5.8. Типи мікроголок для доставки ліків джерело <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.102012>]

Розробляють мікроголки для доставки ліків від ревматоїдного артрити, атопічного дерматиту, псоріатичного артрити, протизапальних лікарських засобів, інші. Сучасні розробки мікроголок дозволяють доставляти такі речовини, як інсулін, імуноглобулін G, гормон росту, каннабідіол, а також вакцини проти грипу та гепатиту В.

Іонофорез – метод, що використовує постійний електричний струм для направлено переміщення молекул препарату через шкіру. Ця технологія забезпечує ефективне транспортування таких лікарських засобів, як фентаніл,

лідокан, золмітриптан, паратиреоїдний гормон, інсулін та інші біологічно активні сполуки.

Електропорація передбачає застосування коротких імпульсів високої напруги, які тимчасово створюють пори в роговому шарі шкіри. Це полегшує проникнення лікарських засобів у глибші тканини, забезпечуючи їх швидке та ефективне всмоктування.

Сонофорез – метод доставки лікарських засобів за допомогою ультразвукових хвиль. Ультразвук сприяє утворенню кавітаційних бульбашок, які порушують структуру рогового шару шкіри, підвищуючи її проникність. Такий підхід дозволяє транспортувати інтерферон гамма, інсулін, гепарин, еритропоєтин та інші біологічно активні молекули.

Дослідження показують, що фізичні методи дозволяють краще підвищити проникність, ніж хімічні, та можуть дозволити проникнення великих, заряджених препаратів (пептиди, білки, олігонуклеотиди).

Ефективним методом покращення трансдермальної доставки лікарських засобів є оклюзія. Створення непроникного бар'єра на поверхні шкіри запобігає трансепідермальній втраті вологи, що сприяє зволоженню. У результаті набухання кератиноцитів та послаблення ліпідного шару між клітинами значно підвищується проникність шкіри, що покращує абсорбцію лікарських речовин.

Оклюзія є важливим фактором у розробці трансдермальних препаратів, особливо при використанні лікарських засобів з низькою проникністю. Вона застосовується не лише у пластирах, але й у лікувальних мазях та кремах, які формують тимчасовий захисний бар'єр, покращуючи всмоктування активних компонентів.

Основною лікарською формою, що представлена на фармацевтичному ринку є трансдермальні пластирі. До перспективних форм трансдермальної доставки відносять трансдермальні піни, лініменти, плівки тощо.

Пластирі трансдермальні (трансдермальні терапевтичні системи) – гнучкі фармацевтичні препарати різного розміру, що містять одну або більше

діючих речовин. Вони призначені для нанесення на неушкоджену шкіру з метою доставки діючої речовини (діючих речовин) до системного кровообігу після проходження крізь шкірний бар'єр. Пластир трансдермальний, нанесений на висушену, чисту та неушкоджену шкіру, має щільно прилипати до шкіри за допомогою легкого натискання руки або пальців і може відшаровуватися, не викликаючи помітного ушкодження шкіри або відділення препарату від зовнішнього покривного шару.

Основними перевагами використання трансдермальних пластирів є сталість дозування та прийнятність для тривалого лікування, можливість уникнути впливу проходження через ШКТ та метаболізму першого проходження, менш інвазивний спосіб введення (без пошкодження шкіри) та можливість видалити пластир з поверхні шкіри у будь-який момент.

Основні недоліки – неприйнятність для ряду речовин та дозувань, можливість подразнення шкіри, непостійне всмоктування тощо.

Трансдермальний пластир може мати 3, 4 або 5 шарів (рис. 5.9): непроникна верхня мембрана backing, проникний шар з лікарською речовиною (drug) matrix / reservoir, мікропориста мембрана membrane, адгезивний шар adhesive (контакт зі шкірою), захисний шар liner.

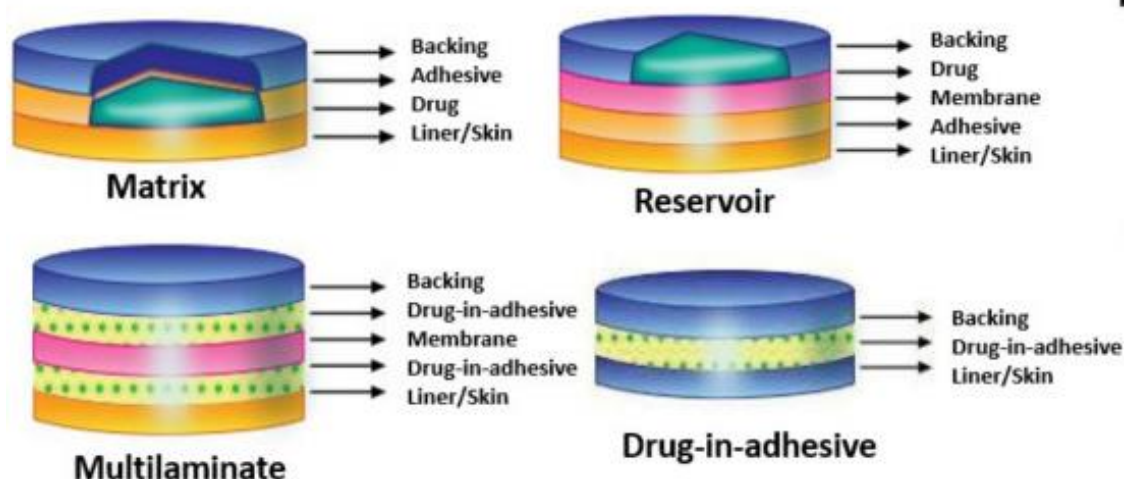


Рис. 5.9. Типи трансдермальних пластирів [джерело:

<https://doi.org/10.3390%2Fmolecules26195905>]

Зовнішній покривний шар (підложка, підкладка, Backing) призначений для захисту препарату від впливу зовнішнього середовища. Він виготовляється з еластомерів (поліестер, поліетилен тощо), часто з додаванням алюмінієвої фольги і є непроникним для діючої речовини і для води.

Основною трансдермального пластиру є насичений діючою речовиною шар, який призначений для її вивільнення. Зазвичай цей шар виготовляється з різного типу полімерів: природних (похідні целюлози, желатин, віск, хітозан та інші); синтетичних (полівініловий спирт, полівінілхлорид, поліетилен, поліпропілен, поліакрилати, полівінілпіролідон, поліметилметакрилат тощо), синтетичних еластомерів (полібутадиєн, ізобутилен, нітрил, акрилонітрил, неопрен, бутилкаучук тощо). Основа визначає тип ТТС і може бути виготовлена у вигляді одношарової або багатошарової твердої/м'якої матриці (склад і структура якої визначають характер дифузії діючої речовини у шкіру) або м'якого резервуару, одна сторона якого є мембраною, що контролює вивільнення та дифузію діючої речовини із препарату.

Адгезивні речовини (Adhesive) забезпечують прилипання трансдермального пластиру до шкіри та наносяться на усю мембрану або на частину зовнішнього покривного шару навколо препарату, якщо підложка перевищує за розмірами препарат (резервуар або матрицю, насичену діючою речовиною). Адгезивний шар може складатися із силікону, гуми полівінілацетату або поліізобутилену, залежно від бажаних властивостей адгезії до шкіри, а також може містити підсилювачі проникнення.

З боку поверхні вивільнення препарату пластир вкритий захисним шаром (лайнер), який видаляють перед нанесенням на шкіру. Захисний шар призначається для захисту препарату під час зберігання та складається з листа пластикового або металізованого матеріалу, полімерної плівки. При видаленні захисного шару, адгезив та препарат не мають пошкоджуватися.

Резервуарні трансдермальні системи містять діючі та допоміжні речовини у резервуарі для ліків, шар адгезиву та мембрану, що контролює швидкість. У матричній трансдермальній системі препарат вводиться в полімер (часто – адгезивний), з якого ліки дифундують до системного кровотоку. Матричні системи здебільшого тонші, ніж резервуарні системи, і можуть забезпечити більший комфорт. Одним з їх недоліків є складність формування. Найбільш поширеним типом трансдермальних пластирів є drug-in-adhesive («ліки в адгезиві»), представлений пластирами з нікотинном, естрадіолом, нітрогліцеринном. У ньому ліки розчиняються або розподіляються в адгезивному шарі, який нанесений на підложку.

Сьогодні використовують різні методи виготовлення трансдермальних пластирів, такі як асиметричний мембранний метод, метод круглої тефлонової форми, методу ртутного субстрату, метод «IPM-мембрани», метод клейової плівки, методом 3D-друку та інші.

У Державному реєстрі лікарських засобів України як трансдермальні лікарські форми зазначені трансдермальні пластирі з диклофенаком, фентанілом, естрадіолом, а також спреї трансдермальні з естрадіолом.

Очні терапевтичні системи

Доставка лікарських речовин в око є однією із найскладніших через будову ока та захисні механізми. Анатомічні, фізіологічні та біохімічні особливості ока формують бар'єр, який значно обмежує проникнення сторонніх речовин. Факторами, що ускладнюють очну доставку ліків, є: слізна плівка, яка постійно оновлюється та змиває частину нанесеного препарату; рогівка, що має кілька шарів із різною проникністю для гідрофільних та ліпофільних молекул; кон'юнктивальний дренаж, який сприяє швидкому виведенню препаратів через носослізний канал; гематоофтальмічний бар'єр, який обмежує проникнення лікарських засобів у внутрішні структури ока.

Основна проблема очних лікарських форм полягає у швидкому виведення очних крапель з ока, що призводить до значної втрати ліків. Це зумовлює необхідність створення лікарських форм, здатних подовжити час контакту препарату з оком і підвищити його біодоступність.

Очні краплі є найпоширенішою формою офтальмологічних препаратів завдяки їхній доступності та простоті застосування. Проте їхня ефективність обмежена низькою біодоступністю, оскільки значна частина препарату втрачається через сльозотечу, моргання, системну елімінацію та природне оновлення сльози. Об'єм однієї краплі значно перевищує об'єм слізної рідини в нормальних умовах, тому частина введеного препарату видаляється з ока негайно, а залишок – через 7-10 хв. і лише невелика кількість препарату здатна проникнути в шар рогівки та досягти внутрішньої тканини ока. Для досягнення терапевтичних концентрацій потрібне часте застосування, що може знижувати прихильність пацієнтів до лікування.

Для підвищення ефективності доставки ліків сьогодні пропонується доволі широкий діапазон підходів. До основних стратегій покращення ефективності очних лікарських форм належать подовження часу контакту препарату з оком, наприклад, шляхом збільшення в'язкості розчину або використання гелевих та плівкових основ. Також застосовуються методи підвищення проникності діючих речовин у тканини ока, зокрема використання модифікаторів, ліпофільних носіїв, наночастинок та проліків, які в організмі перетворюються на активні форми з оптимальною біодоступністю.

Одним із найбільш часто використовуваних методів збільшення часу контакту з поверхнею ока є використання в'язких речовин, таких як карбомер (карбопол), гідроксиметилцелюлоза, поліетиленгліколі та полівінілпіролідон. Також використовуються природні полімери: хітозан, гіалуронова кислота, альгірати, ксантанова камедь, желатин, трагакант. Гідрофільні полімери з високою молекулярною масою не дифундують через біологічні мембрани і

утворюють тривимірні сітки у воді. Гелі з в'язкістю від 15 до 150 мПа можна використовувати 1 раз на добу.

Офтальмологічні гелі поділяються на дві категорії: гелеві очні краплі та гелі *in situ*. Перші представляють собою в'язкі розчини і зазвичай використовуються для лікування синдрому «сухого ока» як замінник сліз. Гелі *in situ* – це рідини, які наносяться у вигляді крапель на око і лише після введення зазнають переходу із золю в гель у кон'юнктивальному мішку під впливом рН, температури або іонного складу. Крім того, гідрогелі застосовуються у формі контактних лінз.

Застосування очних емульсії та мікроемульсій покращує розчинність і біодоступність гідрофобних ліків. Мікроемульсії являють собою комбінацію трьох-п'яти компонентів: олійної фази, водної фази, ПАР та додаткової ПАР. Завдяки фазовому переходу мікроемульсії можуть утворювати прекокорнеальні депо *in situ*, що призводить до покращеного утримання та тривалого вивільнення включених сполук.

Додавання підсилювачів проникності посилює абсорбцію АФІ рогівкою за рахунок зміни цілісності структури епітелію. Існує безліч підсилювачів проникнення, які діють через різні механізми, включаючи невеликі хімічні речовини, полімери, пептидні шаперони та нанотранспортні засоби. Традиційні хімічні покращувачі проникнення (етанол, хітозани, ін.) функціонують через складно організовані механізми вилучення та псевдозрідження біомембран або відкриття міжклітинних щільних контактів.

Розробка проліків дозволяє отримати речовини, які краще проникають крізь рогівку шляхом модифікації структури АФІ у напрямку селективності та специфічності. Проліки розроблені на основі адреналіну, фенілефрину, тимололу і пілокарпіну. Наприклад, дипивефрин, складний діефір півалінової кислоти і адреналіну, має у 17 разів вищу проникність через рогівку, ніж адреналін. Отже, менша доза діпівефріна (0,1%), нанесена на очне яблуко, має терапевтичний ефект, аналогічний адреналіну (2%).

Циклодекстрин – клас циклічних олігосахаридів із зовнішньою гідрофільною поверхнею та центральною гідрофобною порожниною, перспективний фармацевтичний ексципієнт завдяки унікальній здатності утворювати комплекси включення з малими молекулами та полімерами. При цьому ліпофільні препарати знаходяться всередині гідрофобної порожнини, де вони захищені, але не ковалентно зв'язані. Циклодекстрин застосовують завдяки властивостям покращувати розчинність, біодоступність і стабільність препарату, здатність маскувати подразнюючу дію препарату (рис. 5.10).

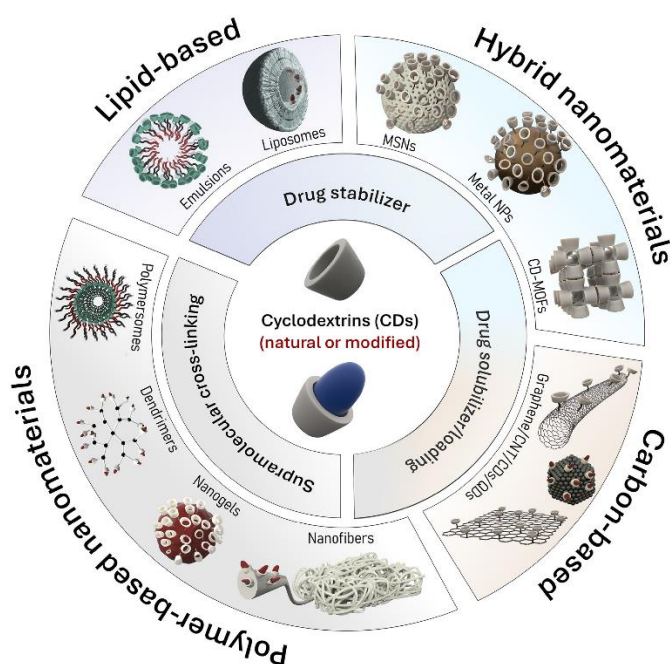


Рис. 5.10. Використання циклодекстину у очних терапевтичних системах
<https://www.carbohydrate.com/2024/>]

Циклодекстрини застосовуються як в очних гелях, так і у складних системах доставки (наногелях, ліпосомах, графенах, нановолокнах, дендримерах, ін.). Розроблені препарати з дексаметазоном, пілокарпіном тощо.

Загалом використання наноносіїв у офтальмології є перспективним методом створення офтальмологічних препаратів. Ці системи дозволяють вводити широкий спектр активних інгредієнтів, забезпечуючи стабільні умови

для лабільних сполук і кращий контроль надходження ліків, таким чином покращуючи біодоступність в очах. У цій групі існує широкий спектр компонентів, таких як полімерні наночастинки, наночастинки ліпідів, ліпосоми, ніосоми, дендримери, наносуспензії та інші. Наноносії, модифіковані для адгезії на поверхні ока, забезпечують контрольоване вивільнення ліків і кращу доставку погано розчинних у воді АФІ.

Внутрішньоочні терапевтичні системи (імпланти та вставки) створені для забезпечення контрольованого вивільнення лікарських засобів протягом тривалого часу. Очні вставки зазвичай вводяться в кон'юнктивальний мішок, а імпланти – до інших відділів ока. Наразі розроблено кілька імплантованих пристроїв для доставки ліків, зокрема для лікування запалення ока.

Залежно від механізму виведення системи, очні вставки та імпланти можуть бути біорозкладними (що поступово розчиняються) або небіорозкладними (використовують видалення після завершення).

Розчинні офтальмологічні вставки – це лікарські засоби для пролонгованої доставки препаратів у кон'юнктивальний мішок, які поступово розчиняються під впливом слізної рідини (рис. 5.11). Вони забезпечують контрольоване вивільнення діючих речовин, збільшуючи час їх контакту з оком та покращуючи біодоступність у порівнянні зі звичайними очними краплями. За структурою вони частіше за все складаються з матриці, у якій гомогенно диспергована лікарська речовина. Офтальмологічні ТС, що повністю розчиняються, можуть бути отримані на основі натуральних (колаген) або синтетичних чи напівсинтетичних полімерів. Основними компонентами цього виду вставок є біорозчинні полімери, що піддаються гідролізу хімічних зв'язків і розчиненню.

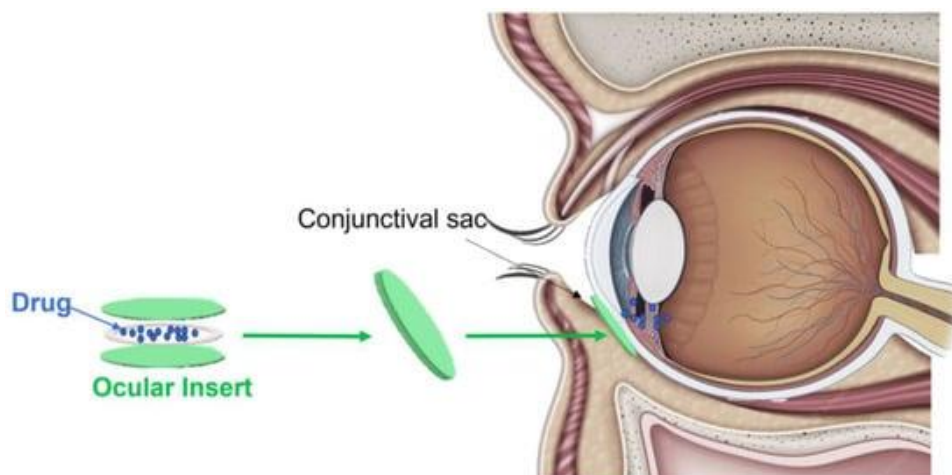


Рис. 5.11. Зображення окулярної вставки (ОІ), заповненої препаратом
[джерело: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/2/625>]

Основні типи розчинних офтальмологічних вставок:

1. Гідрогелеві вставки виготовляються з полімерів, які розбухають у присутності слізної рідини (хітозан, карбоксиметилцелюлоза, карбомер, ін.). Вивільнення діючих речовин з очних ТС, що розчиняються, відбувається у дві фази: перша відповідає проникненню слізної рідини у вставку, що викликає дифузію речовини й утворення шару гелю навколо вставки. Гелеутворення спричиняє другу фазу, що відповідає зменшенню швидкості вивільнення, яке продовжує контролюватися дифузією.

2. Полімерні плівки – містять активний інгредієнт, рівномірно розподілений у матриці біосумісного полімеру, що розчиняється у слюзі.

3. Колагенові вставки – виготовлені з колагену тваринного походження, вони повільно деградують у слюзовій плівці, водночас забезпечуючи контрольоване вивільнення лікарського засобу.

Такі системи широко використовуються для лікування офтальмологічних захворювань, зокрема синдрому сухого ока, запальних уражень ока та глаукоми.

Єдиним біорозкладним пристроєм для кон'юнктиви на ринку є Lacrisert®, – невелика таблетка гідроксипропілцелюлози, що вміщується в нижній

кон'юнктивальний звід та повільно розчиняється і створює штучну слізну плівку для лікування сухого ока.

Для тривалої доставки розроблені імпланти Surodex™ та Ozurdex®. Surodex™ складається з PLGA, гідроксипропілметилцелюлози та дексаметазону. Імплантат вставляється в передню камеру ока для контролю післяопераційного запалення у пацієнтів з катарактою. Він забезпечує тривале вивільнення дексаметазону протягом 7-10 днів із покращеним протизапальним ефектом, який можна порівняти з місцевим застосуванням стероїдів.

Ozurdex® - це біосумісний інтравітреальний імплантат, який біологічно розкладається. Він був схвалений FDA в червні 2009 року для лікування макулярного набряку. Система NOVADUR® містить полімерну матрицю PLGA, яка повільно розкладається до молочної та гліколевої кислот, що забезпечує подовжене вивільнення дексаметазону до 6 місяців.

Нерозчинні офтальмологічні вставки поділяють на резервуарні (дифузійні вставки; осмотичні системи) та матричні (контактні лінзи). Основним недоліком нерозчинних вставок є необхідність видалення після їх використання.

Дифузійні офтальмологічні вставки містять центральний резервуар, у якому знаходяться ліки. 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.

Вивільнення лікарських речовин із дифузійних офтальмологічних систем описуються трьома фазами. Перша фаза відбувається до досягнення стану рівноваги між резервуаром та поверхнею ока і характеризується високою початковою швидкістю вивільнення. Після досягнення рівноваги настає друга фаза, під час якої ЛР вивільняється рівномірно, зі сталою швидкістю. 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 із одного або двох відділів. У першому випадку резервуар містить ліки, розподілені в полімерній матриці. Резервуар з лікарською речовиною містить також розчинені допоміжні речовини для створення осмотичного тиску (натрію хлорид, кальцію сульфат, манітол, глюкоза). У другому 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, наприклад, похідних ацетилцелюлози, етиленвінілацетату, полістиролу.

Матричні системи – це особлива група нерозчинних офтальмологічних засобів, в основному представлених контактними лінзами. Вони складаються з ковалентно зшитого гідрофільного або гідрофобного полімеру, який утворює тривимірну мережу або матрицю, здатну утримувати воду, водний розчин ліків або тверді компоненти. Гідрофільний або гідрофобний полімер набухає за рахунок поглинання води. Імпланти, що не піддаються біологічному розкладанню, дозволяють досягти тривалого вивільнення ліків, але їх недоліками є необхідність імплантувати та видаляти пристрої, що підвищує вартість та знижує прихильність до лікування.

Контактні лінзи – це тонкі полімерні вигнуті диски, які закривають рогівку (рис. 5.12). Контактні лінзи з медикаментозним навантаженням розроблені для доставки в очі β -блокаторів, антигістамінних та протимікробних засобів.

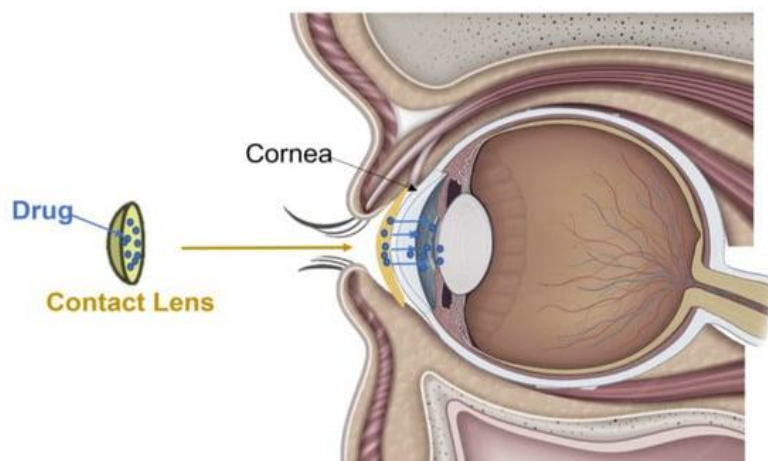


Рис. 5.12. Зображення контактної лінзи з лікарським засобом [джерело: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/2/625>]

При використанні контактних лінз молекули препарату тривалий час перебувають в слізній плівці, що призводить до більшого потоку препарату через рогівку з меншим надходженням препарату в носо-слизову протоку. Однак використання контактних лінз як системи доставки ліків має певні обмеження, зокрема високий ризик мікробного забруднення та необхідність промивання, що може призвести до втрати активної речовини. Водночас перевагою таких лінз є їхня здатність не тільки забезпечити пролонговану терапію, а й коригувати рефракційні порушення, покращуючи гостроту зору.

Для використання контактних лінз як системи доставки, потрібно певним чином модифікувати АФІ, щоб забезпечити контрольоване та тривале вивільнення. Часто застосовують включення полімерних наночастинок, мікроемульсій, міцел, ліпосом тощо. Використовують і складні методи навантаження, такі як молекулярний імпринтинг, плівки з лікарським завантаженням, полімерні системи з іонним лігандом або технологію надкритичних рідин.

Важливими проблемами при розробці контактних лінз, навантажених АФІ, є збереження вмісту води, механічних властивостей, іонної проникності, прозорості,

проникності кисню, збереження стабільності препарату під час обробки чи виробництва, досягнення кінетики вивільнення нульового порядку тощо.

Можливість введення ліків у контактні лінзи залежить від того, чи є їх структура гідрофільною або гідрофобною.

Гідрофільні контактні лінзи являють собою когерентну матрицю, утворену з ковалентно зшитих гідрофільних полімерів, здатних утримувати воду, розчини лікарських засобів або тверді частинки діючих речовин. Вміст води в таких лінзах може коливатися від 35% до 80%. Лінзи не забезпечують таку ж високу концентрацію лікарських речовин, як інші офтальмологічні системи доставки. Процес вивільнення ліків із гідрофільних контактних лінз відбувається у дві фази: на початковому етапі спостерігається швидке вивільнення, після чого швидкість поступово знижується за експоненційною залежністю.

Контактні лінзи на основі гідрогелю забезпечують тривале вивільнення ліків та успішно зменшують вимивання ліків через виділення сльози. Біодоступність для контактних лінз може бути покращена до 50%. Препарати, що виділяються з контактних лінз, лишаються на поверхні ока довше, ніж введені як краплі. Завдяки цьому гідрогелеві контактні лінзи перспективні для лікування хронічних очних захворювань – глаукоми, синдрому сухого ока. Зі збільшенням вмісту води гідрогелеві контактні лінзи пропускають більше **кисню** до рогівки ока, проте також вони стають занадто м'якими. Для силікон-гідрогелевих лінз пропускання кисню не пов'язане з вмістом води.

Одним із сучасних різновидів очних ТС є ***інтраокулярні лінзи*** (ІОЛ) – маленькі штучні пристрої, що встановлюються всередину ока, головною функцією яких є відновлення заломлюючої сили кришталика після операції з видалення катаракти. Завантажування ІОЛ лікарським препаратом може здійснюватися як методом змочування, так і прикріпленням резервуару. Після імплантації під час операції з видалення катаракти, він забезпечує тривале внутрішньоочне вивільнення ліків в кришталик методом дифузії. ІОЛ з

лікарським навантаженням є перспективним засобом для лікування післяопераційних ускладнень катаракти.

Постійний пошук кращих матеріалів і функціональних можливостей призвів до розробки розумних контактних лінз. Ці лінзи містять мікроелектроніку та датчики, пропонуючи можливості, що виходять за межі традиційної корекції зору. Розумні контактні лінзи можуть контролювати фізіологічні параметри, доставляти ліки контрольованим чином і забезпечувати відображення доповненої реальності. Одним із яскравих прикладів є розробка контактних лінз для контролю рівня глюкози для лікування діабету. Ці лінзи можуть вимірювати рівень глюкози в слізній рідині та передавати дані бездротовим способом на пристрій моніторингу, забезпечуючи неінвазивну альтернативу традиційному тестуванню рівня глюкози в крові. Іншим прикладом є контактні лінзи з вбудованими датчиками для моніторингу внутрішньоочного тиску, що допомагає в лікуванні глаукоми

Перелік використаної 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. – 1128 с.

2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії / М. Ляпунов, О. Безугла, Н. Тахтаулова, та ін. – Київ, МОЗ України, 2020. – Режим доступу: https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2021/02/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%B2%D0%B0-42-4.9_2020.pdf

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2024. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Вимоги до досьє досліджуваних лікарських засобів

передової терапії у межах клінічних випробувань / М. Бабенко, М. Лобас, Т. Герасимчук, Л. Комар. – Київ, МОЗ України, 2024. – Режим доступу: https://moz.gov.ua/storage/uploads/0a14661d-31d8-4b37-98b3-344ed09ba3a2/dn_1895_12112024_dod.pdf

Основна

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, 2023. - 526 с.

Додаткова

5. Abdulamier A. A. Advancements in the chemistry of contact Lenses: Innovations and applications [Електронний ресурс] / A. A. Abdulamier, L. M. Shaker, A. A. Al-Amiery // Results in Chemistry. – 2024. – Vol. 12. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2024.101872>

6. Adepu S. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions [Електронний ресурс] / S. Adepu, S. Ramakrishna // Molecules. – 2021. – Vol. 26 (19). – Режим доступу: <https://doi.org/10.3390%2Fmolecules26195905>

7. Advanced and Modern Approaches for Drug Delivery [Електронний ресурс] : Ed. by A. K. Nayak, Md Saquib Hasnain, Bibek Laha et al.]. - Academic Press, 2023. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/C2021-0-01210-4>

8. Advancements in hydrogel technology for ocular drug delivery [Електронний ресурс] / D. Truong, KY Wu, L. Nguyen, SD Tran // Exploration of BioMat-X. – 2024. – Vol. 1. – Режим доступу: <https://doi.org/10.37349/ebmx.2024.00023>

9. Advances in Oral Drug Delivery [Електронний ресурс] / M. S. Alqahtani, M. Kazi, M. A. Alsenaity, M. Z. Ahmad // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol 12. – Режим доступу: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.618411>

10. Advances in Oral Drug Delivery Systems: Challenges and Opportunities [Электронный ресурс] / J. Lou, H. Duan, Q. Qin et al. // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15 (2). – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020484>
11. Ahmed S. Ocular Drug Delivery: a Comprehensive Review [Электронный ресурс] / S. Ahmed, M. M. Amin, S. Sayed // *AAPS PharmSciTech*. – 2023. – Vol 24. – Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-023-02516-9>
12. Alex M. State-of-All-the-Art and Prospective Hydrogel-Based Transdermal Drug Delivery Systems [Электронный ресурс] / Alex, M., Alsawaftah, N. M., & Husseini, G. A. (2024). // *Applied Sciences* – 2024. – Vol.14(7). – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/app14072926>
13. An ocular insert with zero-order extended delivery: Release kinetics and mathematical models [Электронный ресурс] / M. Mariz, J. Murta, M.H. Gil, P. Ferreira // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2022. – Vol. 181. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.10.023>
14. Aulton's Pharmaceutics. The Design and Manufacturing of Medicines [Электронный ресурс] / Ed. by M. E. Aulton, K. M. G. Taylor. – 5th Ed. – Режим доступа: <https://dl.konkur.in/post/Book/MedicalScience/Aulton-Pharmaceutics-The-Design-and-Manufacture-of-Medicines-5th-Edition-%5Bkonkur.in%5D.pdf>
15. Banu S. Ocular Drug Delivery System : A Novel Approach / S. Banu, S. Ayesha Farheen // *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. – 2019. – Vol. 9, Is. 2. – P. 97-106. DOI: 10.5958/2231-5659.2019.00015.8
16. Basic Fundamentals of Drug Delivery. 1st Edition. [Электронный ресурс] / Ed. by R. K. Tekade, 2019. – P. 449-471. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128179093/basic-fundamentals-of-drug-delivery>
17. Bird D. Transdermal drug delivery and patches – An overview [Электронный ресурс] / D. Bird D, NM. Ravindra // *Medical Devices & Sensors*. – 2020. – Vol. 3, Is. 6. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/mds3.10069>

18. Cassano R. Gel-Based Materials for Ophthalmic Drug Delivery [Электронный ресурс] / R. Cassano, M. L. Di Gioia, S. Trombino // Gels. – 2021. – Vol. 7(3). – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/gels7030130>
19. Chambers Fox S. Remington Education. Pharmaceutics [Электронный ресурс] / S. Chambers Fox. – London : Pharmaceutical Press, 2014. – Режим доступа: <https://swu.phinma.edu.ph/wp-content/uploads/2021/01/Remington-Education-Pharmaceutics-by-Shelley-Chambers-Fox.pdf>
20. Chappel E. Drug Delivery Devices and Therapeutic Systems/ E. Chappel. 1st ed. - Academic Press, 2020. – 678 P. DOI 10.1016/C2018-0-04221-8
21. Choudhary N. Transdermal drug delivery system: A review / N. Choudhary, A. = P. Singh, A. P. Singh // Indian J Pharm Pharmacol. – 2021. – № 8(1). – P. 5-9.
22. Cyclodextrin-based ocular drug delivery systems: A comprehensive review [Электронный ресурс] / Q. Wang, A. Zhang, L. Zhu et al. // Coordination Chemistry Reviews. – 2023. – Vol. 476. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2022.214919>.
23. Drug delivery systems for oral disease applications [Электронный ресурс] / Y. Zhang, R. Jiang, L. Lei et al. // Journal of Applied Oral Science. – 2022. – Vol. 30. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2021-0349>
24. Evaluation of commercial soft contact lenses for ocular drug delivery: A review [Электронный ресурс] / X. Fan, C. Torres-Luna, M. Azadi et al. // Acta Biomaterialia. – 2020. – Vol. 115. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.025>
25. Farahmandnejad M. Physical and mechanical properties of ocular thin films: a systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс] / M. Farahmandnejad, S. Alipour, A. Nokhodchi // Drug Discovery Today. – 2024. – Vol. 29, Is. 5 – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.103964>
26. Fassihi R. Modified-Release Delivery Systems Extended-Release Capsule Platform [Электронный ресурс] / R. Fassihi. – Режим доступа:

<https://pharmacy.temple.edu/sites/pharmacy/files/documents/2017-Fassihi-Chapter-12%20on%20MR%20capsules.pdf>

27. Features and Facts of a Gastroretentive Drug Delivery System-A Review / K. Vinchurkar, J. Sainy, M. A. Khan et al. // Turkish journal of pharmaceutical sciences. – 2022. – Vol. 19 (4). – P. 476–487. DOI: <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.44959>

28. Hegde R. R. Microemulsion: new insights into the ocular drug delivery [Электронный ресурс] / R. R. Hegde, A. Verma, A. Ghosh // ISRN Pharmaceutics. - 2013. – Vol. 2013. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/826798>.

29. Hua S. Advances in Nanoparticulate Drug Delivery Approaches for Sublingual and Buccal Administration [Электронный ресурс] / S. Hua // Frontiers in pharmacology. – 2019. – Vol. 10. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01328>

30. Hua S. Advances in Oral Drug Delivery for Regional Targeting in the Gastrointestinal Tract - Influence of Physiological, Pathophysiological and Pharmaceutical Factors [Электронный ресурс] / S. Hua // Frontiers in pharmacology. – 2020. – Vol. , 11. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00524>

31. Hydrogels-based ophthalmic drug delivery systems for treatment of ocular diseases [Электронный ресурс] / G. Fang, X. Yang, Q. Wanget al. // Materials Science and Engineering. – 2021. Vol. 127. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112212>

32. In vitro dissolution testing models of ocular implants for posterior segment drug delivery [Электронный ресурс] / M. F. Adrianto, F. Annuryanti, C. G. Wilson et al. // Drug Delivery and Translational Research. – 2022. – Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-021-01043-z>

33. Innovation in the Development of Synthetic and Natural Ocular Drug Delivery Systems for Eye Diseases Treatment: Focusing on Drug-Loaded Ocular Inserts, Contacts, and Intraocular Lenses [Электронный ресурс] / L. Pelusi, D.

Mandatori, L. Mastropasqua et al. // *Pharmaceutics*. – 2023. – Vol. 15, No. 2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020625>

34. Intraoral medical devices for sustained drug delivery / S. Alghanem, E. Dziurkowska, I. Ordyniec-Kwaśnica et al. // *Clinical Oral Investigations*. – 2023. – Vol. 27. – P. 7157–7169. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05377-5>

35. Ita K. *Transdermal Drug Delivery: Concepts and Application*/ K. Ita. - Academic Press, 2020. – 324 P. DOI 10.1016/C2019-0-04840-6

36. Janczura M. The Development of Innovative Dosage Forms of the Fixed-Dose Combination of Active Pharmaceutical Ingredients [Электронный ресурс] / M. Janczura, S., Sip, J. Cielecka-Piontek // *Pharmaceutics*. – 2022. – Vol. 14 (4). – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390%2Fpharmaceutics14040834>

37. Kaur G. Oral Drug Delivery Technologies – A Decade of Developments [Электронный ресурс] / G. Kaur, M. Arora, M.N.V. Ravi Kumar // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2019. – N 370 (3). – Режим доступа: <https://doi.org/10.1124/jpet.118.255828>

38. Mandal U. K. Gastro-retentive drug delivery systems and their in vivo success: A recent update / U. K. Mandal, B. Chatterjee, F. G. Senjoti // *Asian journal of pharmaceutical sciences*. – 2016. – Vol. 11, Is. 5. – P. 575-584. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.04.007>

39. Modi N. *Rheology-A pre-formulation tool for evaluating mechanical and thermal properties of transdermal formulations: Thesis for: Doctor Of Philosophy with Specialization in Pharmaceutics: 07.05.2015*. – New York: Long Island University, The Brooklyn Center, 2017. – 134 p.

40. Mucoadhesive drug delivery systems /R. Shaikh, T. R. Raj Singh, M. J. Garland et al. // *Journal of pharmacy & bioallied sciences*. – 2011. – Vol. 3(1). – P. 89–100. DOI: <https://doi.org/10.4103/0975-7406.76478>

41. Mucoadhesive oral film based on high methoxyl pectin and phosphated cassava starch incorporated with *Calendula officinalis* extract [Электронный ресурс] / A. A. Helfenstein, Ê. R. Dias, I. M. A. Reis et al. // *Journal of Drug Delivery Science*

and Technology. – 2024. – Vol. 102, Part B. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.106428>

42. New ophthalmic drug delivery systems [Электронный ресурс] / A. Castro-Balado, C. Mondelo-García, I. Zarra-Ferro, A. Fernández-Ferreiro // Farmacia Hospitalaria. – 2020. – Vol. 44, Is 4. – Режим доступа: <https://doi.org/10.7399/fh.11388>

43. Novel Formulations and Future Trends. Vol. 3: Recent and Future Trends in Pharmaceutics [Электронный ресурс] : [Ed. by A. Kumar Nayak, K. Kumar Sen]. – London: Academic Press, 2024. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2021-0-01323-7>

44. Ocular drug delivery systems: An overview [Электронный ресурс] / A. Patel, K. Cholkar, V. Agrahari, A. K Mitra // World J Pharmacol. – 2013. – 2 (2). – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4289909/>

45. Ocular inserts – Advancement in therapy of eye diseases [Электронный ресурс] / A. Kumari, P. K. Sharma, V. K. Garg, G. Garg // Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research. – 2010. – Vol. 1 (3). – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255407/>

46. Parveen N. Ocusersts: A Novel Formulation Approach in Drug Delivery System [Электронный ресурс] / N. Parveen, H. Joshi // Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences. – 2020. – Vol. 6 (5). – Режим доступа: https://www.saudijournals.com/media/articles/SJMPS_65_420-425_c.pdf

47. Pawar PK A review on topical ophthalmic drug delivery system: Reference to viscosity enhancer / PK Pawar, RD Rathod, SR Jagadale // Polim Med. – 2024. Vol.54(1). – P. 71–84. DOI:10.17219/pim/166413

48. Penetration Enhancers in Ocular Drug Delivery [Электронный ресурс] / R. V. Moiseev, P. W. J. Morrison, F. Steele, V. V. Khutiryanskay // Pharmaceutics. – 2019. – Vol. 11, No 7. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070321>

49. Physically facilitating drug-delivery systems [Электронный ресурс] / J. I. Rodriguez-Devora, S. Ambure, ZD Shi et al. // Therapeutic Delivery. - 2012. - Vol. 3, Is. 1. - Режим доступа: <https://tinyurl.com/275j6dyu>

50. Preparation of Ophthalmic Microemulsions Containing Lithuanian Royal Jelly and Their Biopharmaceutical Evaluation [Электронный ресурс]. / K. Perminaitė, M. Marksa, L. Ivanauskas, K. Ramanauskiene // Processes. – 2021. – Vol.9, Is.4. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/pr9040616>

51. Priya S. Microneedles-based drug delivery strategies: A breakthrough approach for the management of pain [Электронный ресурс] / S. Priya, G. Singhvi // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2022. – Vol. 155. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113717>

52. Remington. The Science and Practice of Pharmacy [Электронный ресурс] / Ed. by A. Adejare. - [23 Ed.] - Academic Press, 2020. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/C2018-0-04991-9>

53. Sivadasan D. The Design Features, Quality by Design Approach, Characterization, Therapeutic Applications, and Clinical Considerations of Transdermal Drug Delivery Systems – A Comprehensive Review [Электронный ресурс] / D. Sivadasan, O. A. Madkhali // Pharmaceuticals. – 2024. – Vol. 17, Is. 10.- Режим доступа: <https://doi.org/10.3390/ph17101346>

54. Smart contact lens systems for ocular drug delivery and therapy [Электронный ресурс] / T. Y. Kim, GH Lee, J. Mun et al. // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2023. – Vol. 196. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.114817>

55. Smart intraoral systems for advanced drug delivery [Электронный ресурс] / Y. Liu, H. Guo, R. Xu, W. Chen // MedComm–Biomaterials and Applications. – 2022. – Vol 1, Is. 2. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/mba2.19>

56. Suri R. Target strategies for drug delivery bypassing ocular barriers [Электронный ресурс] / R. Suri, S. Beg, K. Kohli // Journal of Drug Delivery Science

and Technology. – 2020. – Vol. 55. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101389>

57. Tanwar H. Transdermal Drug Delivery System: A Review [Електронний ресурс] / H. Tanwar, R. Sachdeva // International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. – 2016. - №7(6). – Режим доступу: <https://ijpsr.com/bft-article/transdermal-drug-delivery-system-a-review/> DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.7(6).2274-90

58. Targeted Drug Delivery – From Magic Bullet to Nanomedicine: Principles, Challenges, and Future Perspectives / A. Tewabe, A. Abate, M. Tamrie et al. // Journal of Multidisciplinary Healthcare. – 2021. – Vol. 14. – P. 1711-1724 DOI: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S313968>

59. Vargason A. M. The evolution of commercial drug delivery technologies / A. M. Vargason, A. C. Anselmo, S. Mitragotri // Nature Biomedical Engineering. – 2021. – Vol. 5. – P. 951–967 DOI: <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00698-w>

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

61. Олефір А. І. Сучасний стан розробки трансдермальних терапевтичних систем [Електронний ресурс] / А. І. Олефір, Л. І. Вишнеvsька. – Режим доступу: <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/27318/1/406-408.pdf>

62. 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.

63. Ткаченко Т. Мікроголки – перспективний засіб трансдермальної доставки ліків [Електронний ресурс] / Т. Ткаченко // Фармацевт-практик. – 2020. - №3. – Режим доступу: <https://fp.com.ua/foto/mikroholky/>

