

**КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА**

**Хімічний факультет
Кафедра аналітичної хімії**

**НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ КОМПЛЕКС ДИСЦИПЛІНИ
ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
АНАЛІЗ**

галузі знань	10 Природничі науки
спеціальність	102 Хімія
освітній рівень	бакалавр
освітня програма	Хімія
вид дисципліни	вибіркова

УКЛАДАЧІ:

Куліченко Сергій Анатолійович, к.х.н., доцент, доцент кафедри аналітичної хімії

Дорошук Володимир Олександрович, к.х.н., доцент, доцент кафедри аналітичної хімії

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Кеда Тетяна Євгенівна - к.х.н., доцент, доцент кафедри аналітичної хімії

Лелюшок Сергій Олександрович - к.х.н., доцент, доцент кафедри аналітичної хімії

УКЛАДАЧІ:

Куліченко Сергій Анатолійович, к.х.н., доцент, доцент кафедри аналітичної хімії

Дорошук Володимир Олександрович, к.х.н., доцент, доцент кафедри аналітичної хімії

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Кеда Тетяна Євгенівна - к.х.н., доцент, доцент кафедри аналітичної хімії

Лелюшок Сергій Олександрович - к.х.н., доцент, доцент кафедри аналітичної хімії

Схвалено науково-методичною комісією хімічного факультету

Протокол № 8 від 09 квітня 2025 року

Голова науково-методичної комісії _____ Олександр РОЇК

«_____» _____ 2025 року

1. Мета дисципліни – вивчення теоретичних основ та засвоєння практичних навичок застосування методів фармацевтичної хімії та фармацевтичного аналізу у хімічних дослідженнях та контролі якості лікарських речовин.

2. Попередні вимоги до опанування навчальної дисципліни:

1. Знати основні засади органічної, неорганічної та фізичної хімії;
2. Знати основні засади аналітичної хімії;
3. Уміти проводити розрахунки, будувати графіки з використанням відповідного програмного забезпечення.
4. Володіти навичками роботи у хімічній лабораторії.

3. Анотація навчальної дисципліни. Дисципліна «Фармацевтична хімія і фармацевтичний аналіз» присвячена вивченню і засвоєнню теоретичних засад, закономірностей та практичних аспектів фармацевтичної хімії та фармацевтичного аналізу. Дисципліна повинна забезпечити знання структури хімічних наук про ліки, специфіки лікарських засобів як товару та об'єкту аналізу, термінології та класифікаційних підходів, способів пошуку, створення та дослідження лікарських речовин, предмету та завдань фармацевтичної хімії та фармацевтичного аналізу; їх зв'язок з іншими дисциплінами; історію становлення фармацевтичної хімії в Україні; систему організації контролю якості лікарських засобів в Україні; методи та специфіку фармацевтичного аналізу; специфіку практики контролю якості лікарських засобів та основи фармакокінетики лікарських речовин.

4. Завдання: формування у студентів теоретичних знань основ фармацевтичної хімії, основ та методології фармацевтичного аналізу й системи контролю якості ліків, набуття студентами практичних навичок застосовування методів фармацевтичної хімії та фармацевтичного аналізу для контролю якості та оцінки ефективності лікарських засобів.

Вивчення дисципліни сприяє формуванню у студентів низки компетентностей, зокрема загальних (ЗК) і спеціальних (СК), таких як: здатність вчитися і оволодівати сучасними знаннями (ЗК2), здатність працювати в команді (ЗК3), здатність до спілкування іноземною мовою (ЗК6), прагнення до збереження навколишнього середовища (ЗК9); здатність застосовувати знання і розуміння математики та

природничих наук для вирішення якісних та кількісних проблем в хімії (СК1), здатність розпізнавати і аналізувати проблеми, застосовувати обґрунтовані методи вирішення проблем, приймати обґрунтовані рішення в області хімії (СК2), здатність оцінювати та забезпечувати якість виконуваних робіт, відповідно до вимог хімічної метрології та професійних стандартів в галузі хімії (СК3), здатність до використання спеціального програмного забезпечення та моделювання в хімії (СК4), здатність здійснювати сучасні методи аналізу даних (СК5), здатність здійснювати типові хімічні лабораторні дослідження (СК7), здатність використовувати стандартне хімічне обладнання (СК9).

5. Результати навчання за дисципліною:

Код	Результат навчання	Форми викладання і навчання	Методи оцінювання *	Відсоток у підсумковій оцінці з дисципліни
1.1	Знати основи та загальну методологію фармацевтичної хімії як елементу системи хімічних наук про ліки.	Лекції, самостійне опрацювання рекомендованої літератури.	Перевірка завдань самостійної роботи, КР.	20
1.2	Знати основи та загальну методологію фармацевтичного аналізу як складової аналітичної хімії.	Лекції, самостійне опрацювання рекомендованої літератури.	Перевірка завдань самостійної роботи, КР.	20
1.3	Знати основи та юридично-правові аспекти фармацевтичного аналізу як елементу системи контролю якості лікарських засобів.	Лекції, самостійне опрацювання рекомендованої літератури.	Перевірка завдань самостійної роботи, КР.	15
2.1	Проводити оцінку якості лікарських засобів методами фармацевтичної хімії;	Лекції, самостійне опрацювання рекомендованої літератури.	Перевірка завдань самостійної роботи, КР.	15
2.2	Здійснювати прогностичну оцінку ефективності лікарських засобів методами фармацевтичної хімії	Лекції, самостійне опрацювання рекомендованої літератури.	Перевірка завдань самостійної роботи, КР.	15
2.3	Здійснювати оцінку якості лікарських засобів на основі їх аналізу методами фармацевтичного аналізу.	Лекції, самостійне опрацювання рекомендованої літератури.	Перевірка завдань самостійної роботи, КР.	15

6. Співвідношення результатів навчання дисципліни з програмними результатами навчання:

Програмні результати навчання	Результати навчання дисципліни (код)	1.1	1.2	1.3	2.1	2.2	2.3
	P05. Розуміти зв'язок між будовою та властивостями речовин.	+	+				
	P07. Застосовувати основні принципи квантової механіки для опису будови атома, молекул та хімічного зв'язку.	+	+				
	P14. Здійснювати експериментальну роботу з метою перевірки гіпотез та дослідження хімічних явищ і закономірностей.		+	+	+		
	P16. Виконувати комп'ютерні обчислення, що мають відношення до хімічних проблем, використовуючи стандартне та спеціальне програмне забезпечення, навички аналізу та відображення результатів.		+	+	+	+	+
	P20. Інтерпретувати експериментально отримані дані та співвідносити їх з відповідними теоріями в хімії.		+	+	+	+	+

7.1. Схема формування оцінки

Навчальна дисципліна «Фармацевтична хімія та фармацевтичний аналіз» оцінюється за модульно-рейтинговою системою і складається з 2 модулів. Результати навчальної діяльності студентів за семестр оцінюються за 100-бальною шкалою. Модульний контроль включає 2 змістовні контрольні роботи, підготовку реферату за темою курсу і комплексний підсумковий модуль - залік. Загалом за семестр: 2 контрольні роботи, оцінка за підготовку реферату і 1 комплексний підсумковий залік.

Максимальна оцінка за семестр: 80 балів.

Мінімальна оцінка за семестр: 48 балів

Максимальна оцінка на заліку: 20 балів.

Мінімальна оцінка на заліку: 12 бали

Максимальна загальна оцінка за курс: 100 балів.

Мінімальна загальна оцінка за курс: 60 балів

7.2. Організація оцінювання (за формами контролю згідно з графіком навчального процесу):

Оцінювання за формами контролю

Контрольна робота 1.

Максимальна оцінка (k_1): **30 балів.**

Модуль включає 1 контрольну роботу, яка оцінюється в 30 балів.

Контрольна робота 2.

Максимальна оцінка (k_2): **30 балів.**

Модуль включає 1 контрольну роботу, яка оцінюється в 30 балів.

Самостійна робота

Максимальна оцінка (k_3): **20 балів.**

Оцінка за підготовку реферату по темі курсу, яка складається як сума оцінок за зміст (8 балів), оформлення (5 балів) та захист реферату (7 балів):

$$k_3 = 8 \text{ (зміст)} + 7 \text{ (захист)} + 5 \text{ (оформлення)} = 20 \text{ (балів)}.$$

Залік

Максимальна оцінка (k_4): **20 балів.**

$$k_4 = 20 \text{ (балів)}.$$

За результатами семестру студент отримує підсумкову оцінку за 100-бальною системою, яка розраховується як сума оцінок за кожен з двох контрольних робіт у семестрі, оцінки самостійної роботи та оцінки за комплексний підсумковий модуль.

$$K = k_1 + k_2 + k_3 + k_4$$

	Змістовий модуль 1 (ЗМ1)	Змістовий модуль 2 (ЗМ2)	Самостійна робота	Комплексний підсумковий модуль (КПМ) – залік	Підсумкова оцінка (ПО)
Максимальна оцінка в балах	30	30	20	20	100
Мінімальна кількість в балах*	18	18	12	12	60
Критичний мінімум	12	12	8	8	60

* рекомендований мінімум

До заліку може бути допущений студент, який виконав усі обов'язкові види робіт, які передбачаються навчальним планом з дисципліни "Фармацевтична хімія та фармацевтичний аналіз» (а саме: виконання зазначених у програмі самостійних робіт, написання контрольних робіт, і при цьому за результатами модульно-рейтингового

контролю в семестрі отримав за змістові модулі сумарну оцінку в балах не менше 40 балів (критично розрахунковий мінімум при формі підсумкового контролю – залік).

Для студентів, які набрали впродовж семестру сумарно меншу кількість балів ніж *критично-розрахунковий мінімум* для заліку або *критично-розрахунковий мінімум* для допуску до іспиту допускається написання реферату за темами доповіді чи самостійної роботи, за які отримана незадовільна оцінка, або перескладання МКР, за які отримана незадовільна оцінка, з *дозволу деканату* (за наявності поважної причини, що не дозволила вчасно та якісно підготуватися до доповіді / лабораторної роботи/ МКР).

У випадку відсутності студента з поважних причин відпрацювання та перездачі МКР здійснюються у відповідності до „Положення про організацію освітнього процесу у Київському національному університеті імені Тараса Шевченка» від 31 серпня 2018 року.

7.3. Шкала відповідності оцінок

Зараховано / Passed	60-100
Не зараховано / Fail	0-59

8. Структура навчальної дисципліни.

Тематичний план лекцій і самостійної роботи

№ п/п	Назва лекції	Кількість годин	
		лекції	С/Р
ТЕМА 1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ			
1	Структура хімії ліків. Фармацевтична хімія та фармацевтичний аналіз: предмет та завдання. Якість та вимоги до лікарських засобів.	3	6
2	Історія розвитку і становлення фармацевтичної хімії. Світовий фармацевтичний ринок.	3	6
3	Основні поняття та терміни фармацевтичної хімії. Назви та класифікація лікарських засобів.	3	6
4	Допоміжні речовини і лікарські форми: вимоги, природа, склад, властивості, класифікація.	3	6
5	Передумови, джерела, етапи й методи пошуку та створення лікарських речовин.	3	6
6	Системи контролю якості лікарських засобів. Контроль якості лікарських засобів в Україні.	3	6
7	Загальні положення фармацевтичного аналізу, принципи та методи оцінки якості лікарських речовин.	2	6
	Контрольна робота 1	1	
ТЕМА 2. ОСНОВИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ.			
8	Основи фармакокінетики лікарських засобів.	3	6
9	Біофармацевтична класифікаційна система.	3	6
10	Біоеквівалентність лікарських засобів.	2	6
	Контрольна робота 2	1	
	ВСЬОГО	30	60

Лекції – **30 год.**

Самостійна робота – **60 год**

Залік 4 год.

ТЕМА 1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ.

Лекція №1. Структура хімії ліків. Фармацевтична хімія та фармацевтичний аналіз: предмет та завдання. Якість та вимоги до лікарських засобів (3 год).

Фармація, фармакологія, фармацевтична хімія: предмет та завдання. Зв'язок фармацевтичної хімії з науками хімічного циклу. Загальна та спеціальна фармацевтична хімія. Предмет та завдання фармакокінетики та фармакодинаміки. Фармацевтичний аналіз як складова фармацевтичної, аналітичної хімії та систем контролю якості ліків. Загальний та спеціальний фармацевтичний аналіз. Медична хімія як фармацевтична хімія сучасності. Проблеми, шляхи та перспективи розвитку фармацевтичної хімії.

Загальні вимоги та критерії якості лікарських засобів. Причини та джерела субстандартної фармацевтичної продукції. Системи контролю якості лікарських засобів.

Опорні слайди до лекції №1.

структура хімічних наук про ліки

ФАРМАЦІЯ

ШЛЯХ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

- пошук – відкриття - створення – discovery
- оптимізація - «hit to lead» та «lead optimization»
- клінічні випробовування
- виробництво
- дистрибуція
- застосування / лікування

ФАРМАЦІЯ, аптечна справа
 грец. «*фармакон*» *фάρμακον* — лікарські засоби і їх застосування... одночасно отрута...

КОМПЛЕКС НАУКОВО-ПРАКТИЧНИХ ДИСЦИПЛІН, які вивчають...
 проблеми створення, безпеки, дослідження, зберігання, виготовлення, відпуску та маркетингу лікарських засобів; пошуку природних джерел лікарських субстанцій. В комплексі з фармакологією складає науку про ліки...

ФАРМАЦІЯ: складові

- фармацевтична хімія...
- технологія фармацевтичних препаратів і лікарських форм...
- фармакогнозія...
- судова хімія...
- організація і економіка фармації...
- військова фармація....
-

ФАРМАЦЕВТИКА - частина фармації, пов'язана безпосередньо з виробництвом ліків.

фармація разом із фармакологією складають основу науки про ліки

ФАРМАКОЛОГІЯ

лікарський засіб



живий організм

**ФАРМАКОЛОГІЯ**

грец. *pharmakon* - ліки, отрута; *logos* — поняття, вчення...

наука про ліки та їхню дію на живий організм...

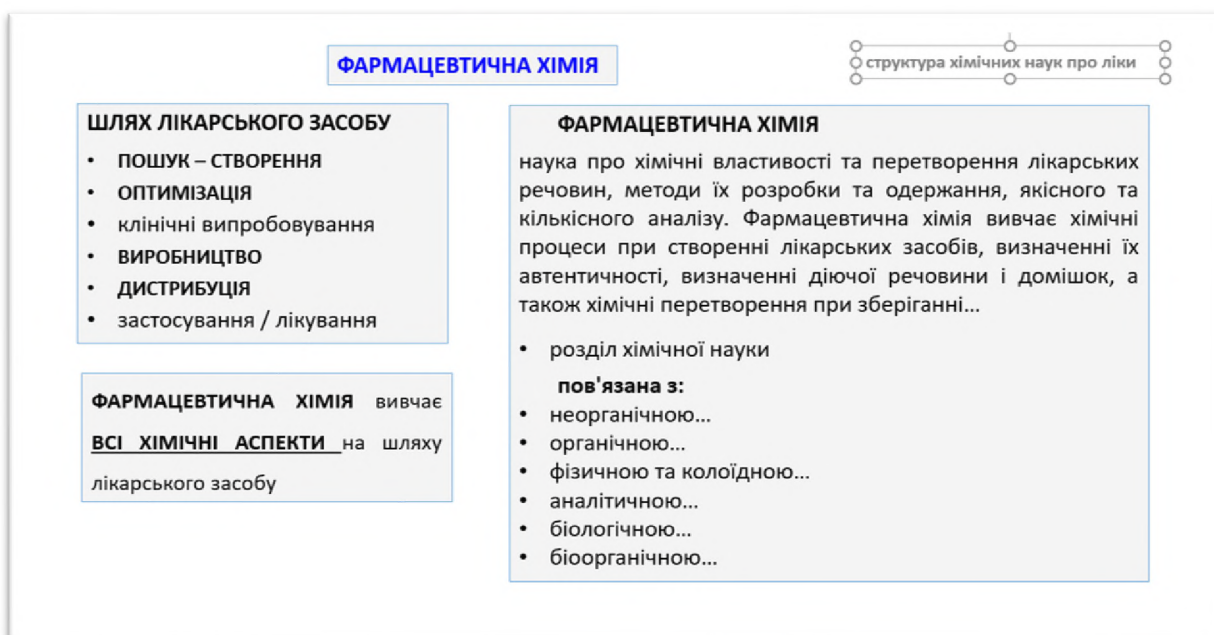
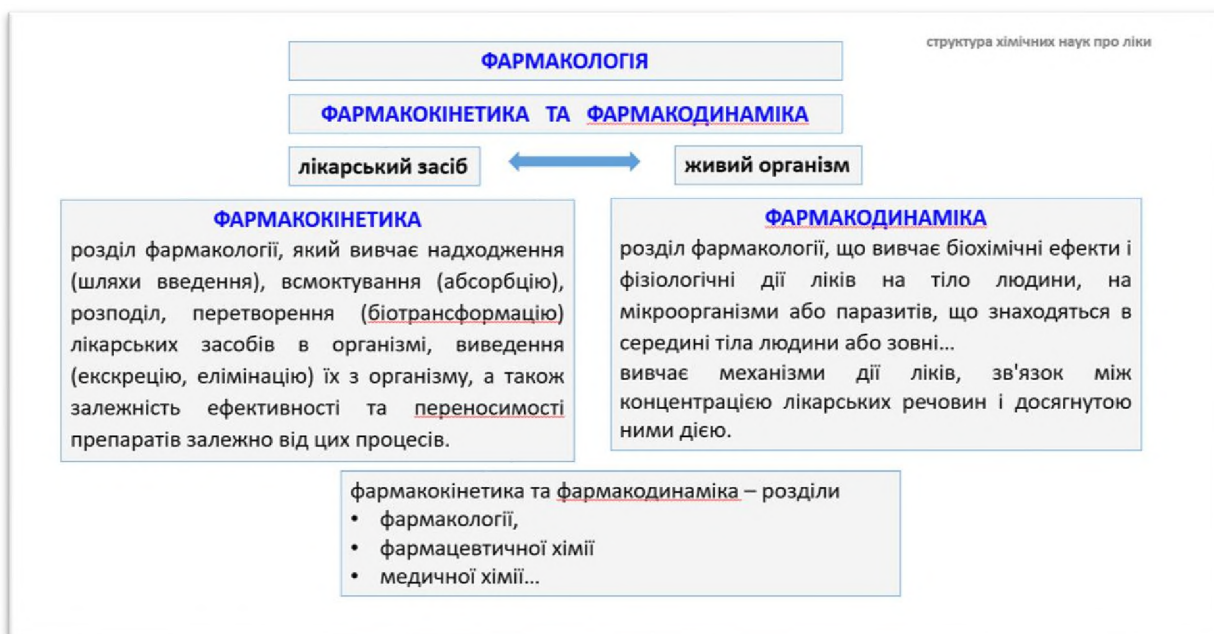
ЗАГАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ - вивчає механізми впливу ліків на живий організм...

СПЕЦІАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ - вивчає вплив окремих лікувальних препаратів на людину чи тварину...

**ШЛЯХ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ...**

- ПОШУК – СТВОРЕННЯ
- ОПТИМІЗАЦІЯ
- КЛІНІЧНІ ВИПРОБОВУВАННЯ
- промислове виробництво
- дистрибуція
- ЗАСТОСУВАННЯ / ЛІКУВАННЯ

ФАРМАКОЛОГІЯ ВИВЧАЄ ВСІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ЛІКІВ НА ОРГАНІЗМ...



ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ

○ структура хімічних наук про ліки ○

ЗАГАЛЬНА

- класифікація ЛЗ
- сировина / джерела
- методи пошуку та створення
- лікарські форми
- біоформація / еквівалентність ЛЗ
- процеси при зберіганні
-
- фармакокінетика...
- фармакодинаміка...
- зв'язок фіз.-хім. властивостей з фармакологічною активністю...
- фармацевтичний аналіз...
-

загальна фармацевтична хімія – родичка загального фармацевтичного аналізу

СПЕЦІАЛЬНА

питання фармацевтичної та аналітичної хімії **ОКРЕМИХ ГРУП** фармакологічно-активних речовин

- лікарські речовини неорганічної природи...
- лікарські речовини органічної природи; аліфатичні та аліциклічні сполуки...
- ароматичні та гетероциклічні сполуки...
- біологічно активні сполуки природного походження: алкалоїди, вуглеводи, глікозиди, вітаміни, антибіотики...
-

спеціальна фармацевтична хімія – «кровна» родичка спеціального фармацевтичного аналізу

МЕДИЧНА ХІМІЯ

фармакологічна активність = f (будова молекули ЛР)

ШЛЯХ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

- ПОШУК – СТВОРЕННЯ
- ОПТИМІЗАЦІЯ
- клінічні випробування
- виробництво
- дистрибуція
- застосування / лікування



МЕДИЧНА ХІМІЯ, *medicinal chemistry*

- розділ хімії, що охоплює дослідження хімічного механізму дії ліків на молекулярному рівні, а також РОЗРОБКУ (ДИЗАЙН) ТА СИНТЕЗ ЛІКІВ... включає хімію природних лікарських речовин (дослідження структури, синтез, аналіз)...
- займається ВИЯВЛЕННЯМ, ОПТИМІЗАЦІЄЮ І ОТРИМАННЯМ ЛІКІВ І БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК, вивчає їх метаболізм, спосіб дії на молекулярному рівні, а також залежності «структура-активність» (QSAR); включає аспекти хімії, біології, медицини та фармацевтики. Важливу роль грають органічний синтез, хімія природних сполук, обчислювальна хімія, які поєднуються з хімічною біологією, ензимологією і структурною біологією; важливі біохімія, молекулярна біологія, фармакогнозія, фармакологія, токсикологія, медицина...

СПЕЦИФІКА ЛЗ ЗМУШУЄ ДО СТВОРЕННЯ СИСТЕМИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

СПЕЦИФІКА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ :

- ні лікар, який виписує ЛЗ, ні споживач, не можуть оцінити якість ЛЗ в широкому значенні
- лікар, який приймає рішення про купівлю ЛЗ, не оплачує його.
- при підвищенні цін на лікарському ринку попит знижується несуттєво.
- споживач ЛЗ не має інструментів перевірки його якості
- споживач ЛЗ часто позбавлений можливості вибору
- відсутня система «гарантійного обслуговування» ЛЗ у випадку траблів
- «новий» ЛЗ не завжди ефективний; пацієнт змушений довіряти розробнику, досліднику, виробнику, лікарю.

- особливість ЛЗ змусила встановити вимоги до основних етапів його «життя»: розробки, випробування, реєстрації, виробництва, реалізації... і якості – в самому широкому розумінні

ЯКІСТЬ:

- поняття якості має суб'єктивну складову - «задовольняти потреби споживачів»...
- об'єктивна складова - відповідати вимогам, встановленим законодавством...

феномен субстандартної фармацевтичної продукції

НЕЯКІСНІ ЛІКИ:

- фальсифіковані
- субстандартні
- незареєстровані

СУБСТАНДАРТНІ ЛЗ

препарати, виготовлені легальним виробником з правильним маркуванням, але які за відсутності належних умов виробництва, транспортування та зберігання **НЕ ВІДПОВІДАЮТЬ УСТАНОВЛЕНИМ ВИМОГАМ НОРМАТИВНИХ ДОКУМЕНТІВ.**

ВИМОГИ ДО ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

структура хімічних наук про ліки

ЛІКАРСЬКА РЕЧОВИНА

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛЗ – характеристика ступеня позитивного впливу ЛЗ на попередження, перебіг або тривалість захворювання, відновлення нормальної життєдіяльності організму людини та компенсацію його функціональних можливостей, порушених внаслідок захворювання.

ОСНОВНИЙ ПРИНЦИП ХІМІОТЕРАПІЇ, 1891:

- ідеальна лікарська речовина завдає хворому найменшу шкоду, але в той же час максимально руйнує причину захворювання...

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ ДО ЛЗ З БОКУ ФАРМАКОЛОГІЇ:

- специфічність...
- ефективність...
- нешкідливість... побічна дія

ВИМОГИ ДО ЛЗ З БОКУ СИСТЕМИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

- відповідність властивостей ЛЗ нормативним документам

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ШЛЯХ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

- пошук – створення
- оптимізація
- КЛІНІЧНІ ВИПРОБОВУВАННЯ
- ВИРОБНИЦТВО
- ДИСТРИБУЦІЯ
- застосування / лікування

феномен субстандартної
фармацевтичної продукції

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ





ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ – ОСНОВНА СКЛАДОВА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ...

наука про хімічні характеристики та визначення біологічно активних речовин на всіх етапах виробництва: від контролю сировини до оцінки якості отриманого лікарського засобу, вивчення його стабільності, встановлення строку придатності та стандартизації готової лікарської форми.

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ – ІНСТРУМЕНТ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛЗ

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ - головний правовий інструмент реалізації державної політики у сфері якості лікарських засобів – від створення до використання.



ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ... традиційні складові

- ідентифікація лр
- визначення чистоти лр
- методи кількісного хімічного аналізу лр
- фізичні і фізико-хімічні методи дослідження лр
- параметри стандартизації готових лз
- валідація аналітичних методик

Контрольні запитання:

Охарактеризуйте предмет і завдання фармації.

Охарактеризуйте предмет і завдання фармакології.

Охарактеризуйте предмет і завдання фармакокінетики.

Охарактеризуйте предмет і завдання фармакодинаміки.

Охарактеризуйте предмет і завдання фармацевтичної хімії.

Охарактеризуйте специфіку та відмінності загальної та спеціальної фармацевтичної хімії.

Охарактеризуйте зв'язок фармацевтичної хімії з хімічними та біологічними дисциплінами.

Охарактеризуйте предмет і завдання медичної хімії.

Охарактеризуйте предмет і завдання систем контролю якості лікарських засобів.

Охарактеризуйте предмет і завдання фармацевтичного аналізу.

Охарактеризуйте специфіку та відмінності загального та спеціального фармацевтичного аналізу.

Назвіть та охарактеризуйте основні вимоги до лікарських засобів.

Назвіть та охарактеризуйте основні критерії якості лікарських засобів.

Рекомендована література:

Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. – Вінниця: Нілан ЛТД, 2018. – 194 с.

Фармацевтична хімія / заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2017. - 456 с.

- Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник. К.: ВСВ «Медицина», 2015. -352 с.
- Фармацевтична хімія / заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2008. - 560 с.
- Фармацевтичний аналіз / за ред. В.А.Георгіянец. - Харків: НФаУ : Золоті сторінки, 2019. - 567 с.
- Фармацевтичний аналіз / за ред. В.А.Георгіянец. - Харків: НФаУ : Золоті сторінки, 2013. - 552 с.
- Дорошук В.О. Фармацевтичний аналіз. -К. : Наук. Світ, 2008. -96 с.
- Фармацевтична хімія / за заг. ред. П.О. Безуглого. – Харків: НФаУ, Золоті сторінки, 2002. -448 с.
- Фармацевтичний аналіз /за ред. П.О.Безуглого. - Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2001.- 240 с.
- додаткова:
- Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. — 12th ed. / edited by M. Beale, J.H. Block. – Lippincott Williams & Wilkins., 2011. – 1010 p.
- Фармацевтична хімія / за заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2006. - 552 с.

Лекція №2. Історія розвитку і становлення фармацевтичної хімії. Світовий фармацевтичний ринок (3 год.).

Універсальність значення лікарських засобів в історії людства. Основні етапи розвитку і становлення фармацевтичної хімії. Ліки доантичного періоду, древньої Греції та Риму; папірус Еберса, Гіппократ, Corpus Hippocraticum, Гален. Ліки алхімічного періоду; Авіценна. Ліки періоду ятрохімії; Парацельс. Розширення асортименту лікарських речовин у 19-му ст. Концепція хіміотерапії; Пауль Ерліх. Відкриття та становлення хімії вітамінів, сульфамідних препаратів та антибіотиків у 20-му ст. Інші групи лікарських засобів. Становлення індустрії лікарських засобів. Успіхи хімії ліків у 21 ст.

Структура світового фармацевтичного ринку; основні виробники. Кількість та вартість розробок лікарських засобів. Охорона авторських прав у розробці і виробництві ліків. Оригінальні лікарські засоби та дженерики. Основні групи лікарських засобів.

Опорні слайди до лекції 2

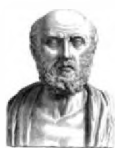


ЛІКИ СТАРОДАВНЬОГО СВІТУ

... папірус Еберса, XVI ст. до н.е

... «медична енциклопедія» древніх єгиптян..

- **900 прописів ліків** для лікування хвороб шлунково-кишкового тракту, дихальної і серцево-судинної систем, порушень слуху і зору, різних інфекційних хвороб...
- **лікарські форми:** мазі, пластири, примочки, мікстури, клізми ін...
- **основи:** молоко, мед, пиво, вода священних джерел, рослинні олії; деякі прописи містили до 40 компонентів, багато не ідентифікованих...
- **рослинна сировина:** цибуля, гранат, алое, виноград, фініки, снодійний мак, лотос, папірус...
- **мінеральні речовини** - сірка, сурма, залізо, свинець, алебастр, сода, глина, селітра...;
- **речовини тваринного походження** - частини тіла різних тварин...



Гіппократ
460-370 до н.е.

ЛІКИ ТА МЕДИЦИНА АНТИЧНОГО СВІТУ...

становлення фахової медицини

Гіппократові препарати:

- описав близько 250 речовин рослинного і 50 засобів тваринного походження...
- застосовували **послаблювальні препарати** - осяче молоко, мед, сіль..
- як **потогінні** - теплі напої; блювотні - оцет, теплу воду, білу чемерицю;
- **сечогінні** — шпанські мушки, цибулю, як наркотики — листя й насіння маку, **мандрагори**.
- **лікарські речовини**: вода, поживні речовини, слизіві, солодкі, маслянисті й жирні, в'язучі, гострі, ароматні, смолисті, бальзамичні й наркотичні...
- увага до зберігання лікарських речовин та їх заготівлі; відвари та рідкі соки - у скляних місткостях, рослинну сировину — у глиняних, щільно закритих...

«Збірник Гіппократа» (*Corpus Hippocraticum*)...

понад 70 творів, охоплював майже всі розділи сучасної медицини та фармації, питання анатомії, хірургії, ембріології та внутрішніх хвороб...

ЛІКИ ТА МЕДИЦИНА СТАРОДАВНЬОГО РИМУ...



Авл Корнелій Цельс
25 р.до н.е – 50 р.

Цельс: ...хвороби не красномовством, а ліками виліковуються...

«Про медицину»

- Книга 1. Історія медицини.
- Книга 2. Основи патології.
- Книга 3. Конкретні хвороби.
- Книга 4. Частини тіла.
- Книги 5 та 6. Фармакологія.**
- Книга 7. Хірургія.
- Книга 8. Ортопедія.

лікарські речовини:

кровоспинні - сабур, ладан, оцет, галун

сприяють утворенню рубців - мирра, яєчний білок, варений мед

сприяють утворенню гною - мирра, мідні тирса, соснова смола, голубина кров, бичача жовч ...

ЛІКИ ТА МЕДИЦИНА СТАРОДАВНЬОГО РИМУ...



Клавдій Гален
130-200 рр.



De curandi ratione
вид. 1529 р.

деякі ЛЗ складались з 23-60 речовин...

Галенові препарати:

ЛЗ отримані шляхом спеціальної обробки рослинної та тваринної сировини витяжки зі свіжих рослин, соки консервовані або згущені...специфічні складні комплекси, в яких міститься незначна кількість БАР.

новогаленові препарати - повністю або частково звільнені від баластних речовин...

лікарські форми: порошки, пілюлі, коржі, мікстури, екстракти, мазі, відвари, розчини, соки рослин, ефірних і жирних олій, примочки, припарки, збори, пластри, гірчичники, настоянки, уксусомеди, косметичні засоби.

введені у фармацевтичну практику - гвинтовий прес, пристосування для подрібнення рослинної сировини.. встановив ваго-об'ємні співвідношення при приготуванні екстрактів, настоянок та відварів...

ЛІКИ ТА МЕДИЦИНА АЛХІМІЧНОГО ПЕРІОДУ, IV-XVI ст.



ібн Сіна
980-1037
Канон лікарської науки
5 книг



- єгипетська
- грецька
- **АРАБСЬКА**
- європейська

«Канон лікарської науки»

друга книга: прості ліки - наведено 785 рослинних, тваринних та мінеральних засобів із вказанням їхнього походження, способу добування і методів приготування і застосування.

п'ята книга: описи та способи приготування і застосування **складних ліків**.

ПЕРІОД ЯТРОХІМІЇ, XVI – XVIII ст.



Парацельс
1493-1541 рр.

Швейцарія, Голландія,
Німеччина

пошук та раціональне створення нових
лікарських засобів як основна мета хімії

вчення Парацельса:

- **спалірична** медицина на базі вчення Гіппократа
- живі організми складаються з ртуті, сірки, солей...
- коли людина здорова, ці речовини знаходяться в рівновазі...
- хвороба = переважання або нестачу одного з елементів

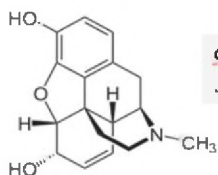
практичні аспекти

- першим застосував в лікуванні хімічні засоби...
- першим виявив принцип подібності - основа гомеопатії

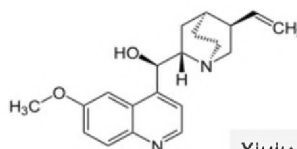
особлива увага:

- процеси травлення...
- функції залоз...
- диференціація "кислотних" і "лужних" хвороб...
- формування теорії гуморальної патології

АЛКАЛОЇДИ



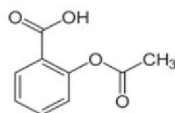
Фридрих Сертюрнер
... морфін з опію... 1804



Хінін
П'єр Пеллетє - 1820

стрихнін – Жозеф Каванту - 1818
ксантін - 1817
атропін - 1819
кофеїн - 1820
коніїн - 1827
нікотин - 1828
колхіцин - 1833
спартеїн - 1851
кокаїн - 1860
...

АСПІРИН BAYER AG, СТАНОВЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ІНДУСТРІЇ



ацетилсаліцилова кислота



Bayer AG, з 1863
Засновник - Фрідріх Байєр...
торгові марки:
• xxxx
• xxxx
• xxxxx



Bottle of Bayer aspirin, 1899



Bayer Heroin bottle

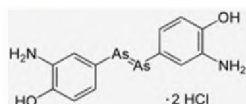


Реклама аспірину, героїну і ліцетолу

КОНЦЕПЦІЯ ХІМІОТЕРАПІЇ ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ ДО ЛЗ...



Пауль Ерліх
1854-1915
Нобелівська з фізіології, 1908



Сальварсан, «препарат 606»,
1907

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ ДО ЛЗ...

- специфічність...
- ефективність...
- нешкідливість...

ОСНОВНИЙ ПРИНЦИП ХІМІОТЕРАПІЇ, 1891:

ідеальна лікарська речовина завдає хворому найменшу шкоду, але в той же час максимально руйнує причину захворювання...

КОНЦЕПЦІЯ ХІМІОТЕРАПІЇ

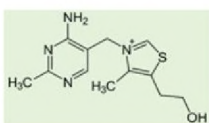
лікування захворювань за допомогою отрут або токсинів, що вибірково діють на інфекційний агент:

- рецепторна взаємодія препарату і мікроорганізму;
- зміни хімічної структури хімічної структури препарату змінюють його активність;
- зміна структури препарату може відбуватися в макроорганізмі, його дія при цьому посилюється або послаблюється;
- мікроби здатні виробляти стійкість до препарату;

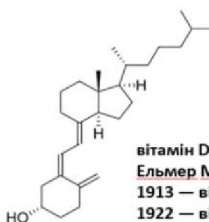
«CORPORA NON AGUNT NISI FIXATA» - молекули не реагують одна з іншою, якщо не вступають у зв'язок; таке зв'язування повинно бути селективним

ВІТАМІНИ...

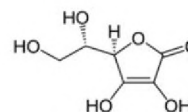
УСПІХИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ У 20-21 СТ...



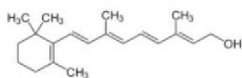
тіамін, вітамін B1
Казимир Функ, 1911
Християн Ейкманом



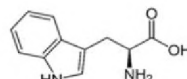
вітамін D
Ельмер Макколлум
1913 — відкриття вітамінів A і B.
1922 — відкриття вітамінів D і E.



аскорбінова кислота
Альберт Сент-Дьорді, 1932
нобелівська з фізіології, 1937



вітамін A
Пауль Каррер,
нобелівська з хімії, 1937
Джордж Волд
нобелівська з фізіології та медицини, 1967



триптофан

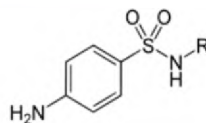
Фредерік Гопкінс,
Християном Ейкманом
вітаміни A і D, триптофан
Нобелівська з фізіології, 1929

УСПІХИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ У 20-21 СТ...

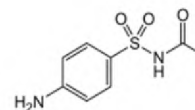
СУЛЬФАНІЛАМІДИ



Герхард Домагк
Нобелівська з фізіології... 1939...



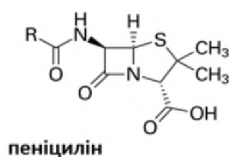
сульфаніламід, стрептоцид



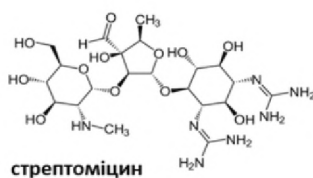
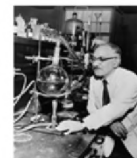
сульфацетамід,
сульфацил-
натрій

УСПІХИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ У 20-21 СТ...

АНТИБІОТИКИ...



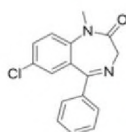
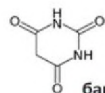
Александр Флемінг
 Ернст Борис Чейн
 Хоуард Уолтер Флорі
 Нобелівська з фізіології /
 медицини, 1945...



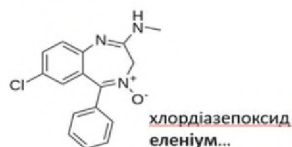
Зельман Абрахам Ваксман
 Нобелівська, 1952 «...за відкриття
 стрептоміцину, першого антибіотика,
 ефективного проти туберкульозу»...

УСПІХИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ У 20-21 СТ...

БАРБІТУРАТИ, ТРАНКВІЛІЗАТОРИ...



валіум, седуксен, реланіум, сибазон...
 Лео Стернбах, Hoffmann-La Roche, на ринку з 1963...



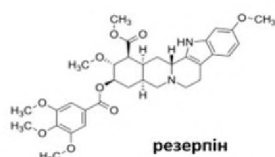
50-60-і рр...

транквілізатори

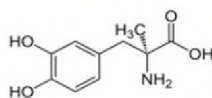
- хлорпромазин
- мепробамат
- хлордіазепоксид (перший з бензодіазепінів)

антидепресанти

- іміпрамін...



ПРЕПАРАТИ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ДІЇ...



ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК

ОСОБЛИВОСТІ:

- висока соціальна пріоритетність ліків;
- нерівноцінність інформації про фармакотерапевтичні властивості ліків у їх виробників, фармацевтів і споживачів;
- необхідність об'єднання економічної ефективності та соціальної справедливості;
- висока конкуренція та постійно зростаючі витрати на науково-дослідні та дослідно-конструкторські роботи;
- особливий правовий режим... для спирту медичного етилового, сильнодіючих, отруйних ЛЗ та ЛЗ, що містять наркотичні, психотропні речовини та прекурсори...

ПРОВІДНІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПАНІЇ...

- | | |
|---|---|
| • <u>Pfizer</u> (США) | • <u>Sinopharm Group</u> (Китай) |
| • <u>Novartis</u> (Швейцарія) | • <u>Teva Pharmaceutical Industries</u> (Ізраїль) |
| • <u>Roche Holding</u> (Швейцарія) | • <u>Takeda Pharmaceutical</u> (Японія) |
| • <u>Merck & Co</u> (США) | • <u>AbbVie</u> (США) |
| • <u>Sanofi</u> (Франція) | • <u>Bristol-Myers Squibb</u> (США) |
| • <u>GlaxoSmithKline</u> (Великобританія) | • <u>Otsuka Pharmaceutical</u> (Японія) |
| • <u>Abbott Laboratories</u> (США) | • <u>Novo Nordisk</u> (Данія) |
| • <u>AstraZeneca</u> (Великобританія) | • <u>Merck KGaA</u> (Германия) |
| • <u>Eli Lilly and Company</u> (США) | • <u>Astellas Pharma</u> (Японія) |
| | • <u>Daiichi Sankyo</u> (Японія) |

80% всього ринку ЛЗ припадає на США, Європу і Японію

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК

ОРИГІНАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ

Патент на захист інноваційного лікарського засобу діє в залежності від патентного законодавства країни. Із закінченням терміну дії патенту або інших виняткових прав законодавчі обмеження на продаж лікарського засобу втрачають силу. З цього моменту практично будь-яка фірма, що має можливість освоїти технологію виробництва лікарського засобу (за умови дотримання патентної чистоти способу виробництва), отримує можливість виходу на ринок.

ДЖЕНЕРИК

відтворений лікарський препарат... генерик...женерик...генеричний препарат... англ. Generic непатентований лікарський препарат, що є відтворенням оригінального препарату, на який закінчився термін патентного захисту; може відрізнятися від оригінального препарату складом допоміжних речовин...

необхідна вимога для продажу дженериків — доведена фармацевтична, біологічна і терапевтична еквівалентність вихідного препарату.

позитиви:

низька вартість за рахунок відсутності витрат на розробку, клінічні випробування...ліцензійні виплати
досвід практичного застосування лікарського засобу...

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПАНІЇ УКРАЇНИ



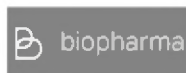
ARTERIUM



БХФЗ



Здоров'я



biopharma



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД



Дарниця

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ РИНОК УКРАЇНИ

ПОЗИТИВИ:

- прийняття Закону України «Про лікарські засоби» (1996 р);
- створення національної системи фармаконагляду (1997);
- впровадження Державної Фармакопеї України (2001) та рекомендацій ВООЗ про реєстрацію дженериків (2007);
- імплементація вимог GMP в ліцензійні умови виробництва лікарських засобів (2010 р);
- державна реєстрація та ліцензування імпорту лікарських засобів здійснюється тільки за умови підтвердження відповідності стандартам GMP Держлікслужбою (2012 р);
- підписання з українськими виробниками «Меморандуму порозуміння» щодо зниження цін на окремі групи лікарських засобів; встановлюються граничні оптово-збутові надбавки (2012 р);
- ДФУ - член Європейської Фармакопеї (2013);
- прийняття обов'язковою вимогою при імпорті ЛЗ в Україні наявного сертифіката GMP (2013);
- встановлення кримінальної відповідальності за фальсифікацію ЛЗ; ратифікація Україною Конвенції Ради Європи MEDICRIME, що контролює виготовлення і збут фальсифікату;
- підписання меморандуму про співпрацю з Фармакопеєю США;
- переговори щодо підписання угоди між Україною та ЄС про взаємне визнання результатів інспектування виробництв на відповідність вимогам GMP.

НЕГАТИВИ:

Контрольні запитання:

Охарактеризуйте основні історичні етапи становлення фармацевтичної хімії.

Охарактеризуйте лікарські засоби стародавнього світу.

Охарактеризуйте лікарські засоби античної Греції.

Охарактеризуйте лікарські засоби древнього Риму.

Охарактеризуйте ліки ятрохімічного періоду.

Появу яких лікарських речовин слід вважати етапними у розвитку фармацевтичної хімії 19-го ст.?

Розробку яких лікарських засобів слід вважати етапними у розвитку фармацевтичної хімії 20-21-го ст.?

Охарактеризуйте структуру та специфіку сучасного фармацевтичного ринку.

Охарактеризуйте систему охорони авторських прав у виробництві лікарських засобів.

Охарактеризуйте основні групи лікарських засобів.

Рекомендована література:

Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. – Вінниця: Нілан ЛТД, 2018. – 194 с.

Фармацевтична хімія / заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2017. - 456 с.

Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник. К.: ВСВ «Медицина», 2015. -352 с.

Фармацевтична хімія / заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2008. - 560 с.

Фармацевтична хімія / за заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2006. - 552 с.

Фармацевтична хімія / за заг. ред. П.О. Безуглого. – Харків: НФАУ, Золоті сторінки, 2002. -448 с.

Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. — 12th ed. / edited by M. Beale, J.H. Block. – Lippincott Williams & Wilkins., 2011. – 1010 p.

Лекція №3. Основні поняття та терміни фармацевтичної хімії. Назви та класифікація лікарських засобів (3 год.).

Фармацевтична термінологія: актуальність термінологічної уніфікації; загальні та специфічні терміни. Фармакологічна активність, фармакологічний засіб, лікарський засіб, лікарська речовина, лікарська форма, лікарський препарат, активна субстанція, допоміжні речовини, профілактичні засоби, парафармацевтичні препарати. Лікарські препарати: гіппократові, галенові, неогаленові, пролонгованої дії, радіоактивні, стандартні, офіцинальні, комбіновані поліфункціональні, плацебо. Парафармацевтична продукція та біологічно-активні добавки.

Загальні принципи найменування лікарських препаратів. Тривіальні, хімічні, торгові, міжнародні непатентовані назви лікарських засобів.

Актуальність, задачі, вимоги, принципи, методологічні основи класифікації лікарських засобів. Ієрархічний і фасетний принципи класифікації. Варіативність класифікаційних критеріїв лікарських засобів. Основні класифікації лікарських засобів: Класифікація за характером фармакологічної активності. Анатомо-терапевтично-хімічна класифікація: критерії, структура, застосування. Фасетні класифікації залежно від умов зберігання. Класифікація за характером дії. Нозологічна класифікація. Хімічна класифікація лікарських засобів: критерії, структура, застосування. Змішані класифікації. Валеофармакологічні підходи до класифікації лікарських засобів.

Опорні слайди до лекції 3

ТРИВІАЛЬНІ НАЗВИ ЛЗ ПРИРОДНОГО ПОХОДЖЕННЯ...

назви препаратів тваринного походження що пов'язані з відповідними органами / тканинами:

адреналін – від *Glandula adrenalis* – наднирники;
кортизон – від Cortex – кірковий шар наднирників.

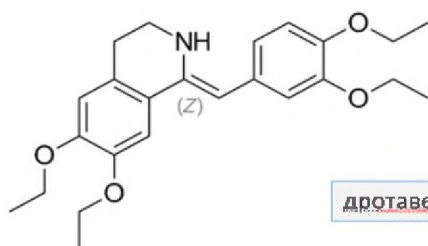
алкалоїди від назви рослин, які їх містять:

атропін – від *Atropa belladonna*;
берберин – від *Berberis vulgaris*.

назви антибіотиків від назв продуцентів:

пеніциліни – від *Penicillium*...
цефалоспорины – від *Cephalosporinum*...

ХІМІЧНА НАЗВА ЛЗ



IUPAC

(Z)-1-(3,4-diethoxybenzylidene)-6,7-diethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline



ТОРГОВЕЛЬНА НАЗВА ЛЗ

словесне позначення, під яким певний виробник проводить реєстрацію, пропонує до продажу та реалізує на фармацевтичному ринку вироблений ним лікарський (фармацевтичний) засіб, який має певний якісний та кількісний склад та фармакологічні властивості.

АСПІРИН > 360...
ПАРАЦЕТАМОЛ > 410
КИСЛОТА АСКОРБІНОВА – > 430

ТОРГОВЕЛЬНА НАЗВА ПРЕПАРАТУ – назва, дана лікарському препарату, під якою планується його розміщення на ринку України.... може бути вигаданою заявником (виробником), загальноприйнятою або науковою поряд з назвою торгової марки або фірми-виробника...



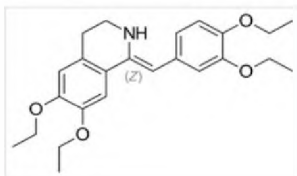
Но-шпа
Бісептол
Ацетилсаліцилова кислота - Дарниця

Закон України про лікарські засоби 2022**ТОРГОВА НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

назва, під якою лікарський засіб зареєстрований і яка дає можливість його ідентифікувати. Торгова назва лікарського засобу може бути:

- вигаданою назвою, яка не повинна призводити до плутанини із загальноприйнятою назвою;
- загальноприйнятою назвою, що супроводжується торговою маркою чи найменуванням власника реєстрації;
- науковою назвою, що супроводжується торговою маркою чи найменуванням власника реєстрації;

ТОРГОВА НАЗВА



дротаверин

НО-ШПА®,
«ХІНОІН Завод Фармацевтичних та Хімічних Продуктів Прайвіт Ко.
Лтд.», Угорщина

Інші назви

Биошпа, Веро-Дротаверин, Дроверин, Дротаверин, Дротаверин форте, Дротаверина гідрохлорид, Но-шпа® форте, НОШ-БРА®, Спазмол®, Спазмонет, Спазоверин, Спаковин



МІЖНАРОДНА НЕПАТЕНТОВАНА НАЗВА, МНН
INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAME, INN

назва ЛЗ або АФІ, прийнята ВООЗ. МНН робить комунікацію більш точною за рахунок використання стандартної назви кожного активного інгредієнту, що дозволяє уникнути помилок при прописуванні ліків... МНН унікальна, містить основу, яка є загальною для інших лікарських засобів того ж класу; наприклад, бета-блокатори пропранолол та атенолол містять суфікс -олол, бензодіазепіни лоразепам та діазепам — суфікс -азепам.

ЛЗ одного терапевтичного або хімічного класу отримують назви із загальною основою...

...як правило, розміщуються наприкінці слова...

- аніб для інгібіторів ангіогенезу (пазопаніб)
- ансерін для антагоністів рецептору серотоніну (рітансерін)
- аріт для антиаритмічних засобів (лобензаріт)
- аза для ферментів (стрептокіназа)
- азепам для бензодіазепінів (діазепам)
- каїн для місцевих анестетиків (ледокаїн)

МІЖНАРОДНА НЕПАТЕНТОВАНА НАЗВА, МНН

INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAME, INN

INN:	<u>Парацетамол</u> (Paracetamol)
British Approved Name, BAN:	Paracetamol
United States Adopted Name, USAN:	Acetaminophen
<u>Інші дженеричні назви:</u>	N-acetyl-p-aminophenol, APAP, p-Acetamidophenol, Acetamol, ...
<u>Бренди</u>	<u>Тайленол®</u> , <u>Панадол®</u> , <u>Панамар®</u> , <u>Perdolan®</u> , <u>Calpol®</u> , <u>Doliprane®</u> , <u>Tachipirina®</u> , <u>ben-u-ron®</u> ,...
IUPAC:	N-(4-гідроксифеніл)- <u>ацетамід</u>

The INN system has been coordinated by the World Health Organization (WHO) since 1953

КЛАСИФІКАЦІЯ - розподіл сукупності об'єктів на класи, групи та інші підрозділи...

МЕТА класифікації – полегшення проведення маніпуляцій з об'єктами за певною, загальною для кожного з них, ознакою ...

ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ПОБУДОВИ КЛАСИФІКАЦІЇ:

- ІЄРАРХІЧНИЙ
- ФАСЕТНИЙ

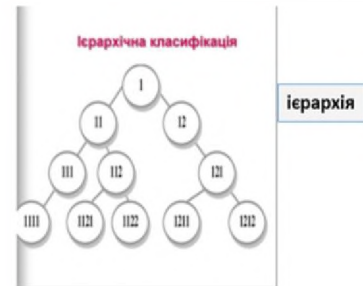
ІЕРАРХІЧНИЙ МЕТОД:

послідовне поділ заданої множини, на підмножини так, що всі підмножини становлять єдину систему класифікації...

система фіксує і схожість, і відмінність між об'єктами. Ієрархічний метод характеризується тим, що вихідна безліч об'єктів послідовно поділяється на підмножини за основними ознаками, що описує ці об'єкти за принципом від загального до конкретного.

ПОБУДОВА:

- визначається безліч об'єктів, які необхідно класифікувати;
- виділяються основні ознаки, за якими буде проведена класифікація;
- встановлюється оптимальне число ознак і глибина класифікації;
- вибирається порядок проходження ознак - рівень розподілу і їх кількість.



ПЕРЕВАГИ: логічність, послідовність; інформативність...

НЕДОЛІКИ: громіздкість; мала гнучкість; неповне охоплення ознак...

ПРИКЛАД: АТС-класифікація...

ВАРІАТИВНІСТЬ КРИТЕРІЇВ КЛАСИФІКАЦІЇ ЛЗ

○ **АНАТОМІЯ...**

○ **ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ...**

приклад: препарати для лікування пухлин, зниження артеріального тиску, протимікробні...

○ **ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ, ЕФЕКТ ...**

приклад: вазодилататори - розширюють судини, спазмолітики - усувають спазм судин, анальгетики - знижують болюче подразнення

○ **ХІМІЧНА БУДОВА ...**

приклад: групи лікарських препаратів, схожих за своєю будовою

○ **НОЗОЛОГІЯ...**

ЛЗ, які застосовуються для лікування строго певної хвороби приклад: засоби для лікування інфаркту міокарда, бронхіальної астми...

○ xxx

○ xxx

Змішані класифікації -

ЗА ХАРАКТЕРОМ ДІЇ...

- **ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ЛЗ** - діють коригуючих чином на перебіг порушених фізіологічних процесів...
- **ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ** - для контролю за патогенними і паразитують організмами, а також проявляють протипухлинну активність...
- **ДІАГНОСТИЧНІ ЗАСОБИ** - для розпізнавання захворювання... моніторингу при лікуванні...

При такому підході відображаються ефекти дії ЛЗ на ту чи іншу фізіологічну систему: центральну нервову систему, систему крові, серцево-судинну систему, психіку... в кожному з таких підрозділів ЛЗ групуються відповідно до їх хімічної будови...

НОЗОЛОПЧНА...

класифікація по захворюваннях, для лікування яких, використовують лікарський препарат

КРИТЕРІЙ:

фармако-терапевтична дія для лікування певних захворювань (серцево-судинні, психотропні, шлунково-кишкові та ін...
найкраще для практичних лікарів-клініцистів

Нозологія - грец. nosos – хвороба

учення про хвороби, що містить біологічні та медичні основи хвороб, а також їхню етіологію, патогенез, номенклатуру і класифікації, профілактику захворювань.

... в одній групі - різні за хімічною будовою ЛЗ...
... використовується в довідниках ЛЗ...

Класифікація базується на принципах інтеграції західної і східної концепцій здоров'я. Головним принципом є доцільність, другорядним - спрямованість дії.

ВСІ ФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА ПАРАФАРМАЦЕВТИЧНІ ЗАСОБИ - НА 4 ГРУПИ:

- **АДАПТОГЕНИ** – засоби для збереження достатніх адаптаційних резервів здорової людини; до них відносяться полівітаміни, антисептики, мінерали, засоби екстреної профілактики інфекцій, засоби планування сім'ї, вакцини і анатоксини, засоби особистої гігієни та ін.; застосування цих препаратів доцільно для людей з будь-яким станом здоров'я;
- **ПРОТЕКТОРИ** – засоби для захисту і оптимізації напружених адаптаційних можливостей людини, що знаходиться в дозологічному стані або піддається екстремальним впливів; до них відносяться ангіопротектори, ентеропротектори, дерматопротектори, мембраностабілізатори, антигіпоксанти та ін.;
- **КОРЕКТОРИ** – засоби, що підвищують зменшені резерви адаптації людини і здатні коригувати «прикордонні» порушення у функціонуванні органів і систем; до них відносяться антиоксиданти, коректори поведінки, ноотропи, коректори гемопоезу, нейромодулятора, ентеросорбенти, імунокоректори, коректори функцій шлунково-кишкового тракту, коректори функцій ендокринної системи та ін.;
- **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ** – засоби для лікування хворих з певною нозологією та симптоматикою (з проявами дезадаптації).

ЗА ФАРМАКОЛОГІЧНОЮ АКТИВНІСТЮ:

- лікарські засоби списку А (отруйні)
- лікарські засоби списку Б (сильнодіючі)
- лікарські засоби загального списку

ПЕРЕЛІК отруйних лікарських засобів

Адуку запис	Nitrous oxide
Аделітес	Aconitin
Аконіту дигідрогармного трава	Aconitum dihydrogarmicum *
Алопуру (Піпеліновий бромід)	Araban
Алосітес аніліди	Artemisia anethridum
Арсеномелі аніліди, та солі	Arsenic acid anhydride
Артрон	Atropinum
Ахиліс	Ascidine
Вілодані суна алкалоїди	Atropa belladonna *
Баділіоні трава	Bees venom
Вілодані трава (Zinnibrium)	Stychnos suzu-vonica extract *
Насінені естраст	
Вілопуру бромід	Valerianum Bromide
Галітаніт	Galendanthum
Гасенал	Hearenalum
Госіапаніт	Thosycaminum
Гілодані натрію	Hart's aethumathum
Ефір для наркотику	Aether pro narcoti
Змієна отрута	Viperas venom
Ізопіт	Carbacholinum
Іно	Katamine
Інола	Myersenolum
Натрію ариет	Sodium arsenate
Насінені	Nasiumum
Осіол	Novarsenolum
Осіол	Osarolum
Піпеліна	Piramide
Ріоні	Predionum
Ріоні	Promer anunt
Ріоні	Proscadine
Ріоні	Succine cornutum *
Ріоні	Medicarium
Ріоні	Securinum
Ріоні	Socopolanum
Ріоні	Argent nitras
Ріоні	Stricholium
Ріоні	Tetracide
Ріоні	Thosentalum - natium
Ріоні	Triamadal
Ріоні	Trihexyphenide
Ріоні	Trichloroethylene
Ріоні	Aethil chloridum
Ріоні	Onchium

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАКАЗ
07.07.2004 № 344
Зареєстровано в Міністерстві

Про затвердження переліку отруйних та сильнодіючих лікарських засобів
(із змінами, внесеними згідно з Наказом
Міністерства охорони здоров'я
N 440 від 02.09.2004
N 360 від 19.07.2005)

На виконання статті 2 Закону України "Про лікарські засоби" (із змінами) та з метою
отруйних та сильнодіючих лікарських засобів НАКАЗУЮ:

1. Затвердити Перелік отруйних лікарських засобів (додається).
2. Затвердити Перелік сильнодіючих лікарських засобів (додається).

Anatomical Therapeutic Chemical
ATC, ATX

АНАТОМО-ТЕРАПЕВТИЧНО-ХІМІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ

Міжнародна система класифікації лікарських засобів... ВООЗ

ЗАСТОСУВАННЯ:

- збір і аналіз статистичних даних про споживання лікарських засобів;
- проведення досліджень з вивчення споживання лікарських засобів різного масштабу
- в освітніх цілях, створення інформаційних баз і довідників про лікарські засоби;
- формування державних реєстрів лікарських засобів;
- складання переліків життєво необхідних лікарських засобів;
- створення каталогів продукції для підприємств, які виробляють лікарські засоби.

АНАТОМО-ТЕРАПЕВТИЧНО-ХІМІЧНА...

5 рівнів:

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

АТС код ЛЗ - 7 знаків...

- у тому числі перший знак (латинська буква) означає область захворювань, при яких застосовуються, препарати конкретної субстанції, виходячи з анатомічної системи класифікації
- наступні 2 знака (арабські цифри) і пов'язаний з ними наступний знак (латинська буква) вказують найменування основної терапевтичної групи та її підгрупи;
- потім знак (латинська буква) відноситься до найменування терапевтично-хімічної групи
- останні 2 знака (арабські цифри) є реєстраційним номером субстанції.

Анатомічна терапевтична хімічна класифікація

Код А: Лікарські засоби, що впливають на травну систему та обмін речовин
Код В: Лікарські засоби, що впливають на кровотворення та кров
Код С: Лікарські засоби для лікування захворювань серцево-судинної системи
Код D: Лікарські засоби для лікування захворювань шкіри
Код G: Лікарські засоби для лікування захворювань уrogenітальних органів та статеві гормони
Код Н: Гормональні лікарські засоби для системного використання (виключаючи статеві гормони)
Код J: Протимікробні лікарські засоби для системного використання
Код L: Протипухлинні лікарські засоби та імунomodulatory
Код М: Лікарські засоби для лікування захворювань кістково-м'язової системи
Код N: Лікарські засоби для лікування захворювань нервової системи
Код Р: Протипаразитарні лікарські засоби, інсектициди та репелленти
Код Q: Ветеринарні лікарські засоби
Код R: Лікарські засоби для лікування захворювань дихальної системи
Код S: Лікарські засоби для лікування захворювань органів чуттів
Код V: Інші лікарські засоби

ХІМІЧНА...

критерій — хімічна природа та структура прийнята у фармацевтичній хімії

актуально для

- дослідження способів отримання ЛЗ...
- встановлення зв'язку структура / фармакологічна дія ЛЗ...
- для розробки способів фармацевтичного аналізу...

ОРГАНІЧНІ

- похідні аліфатичних, аліциклічних, ароматичних і гетероциклічних рядів,
 - по класах:
 - насичені і ненасичені вуглеводні..
 - галоїдпохідні...
 - спирти
 - альдегіди
 - кетони
 - кислоти та їх похідні і т. д.
- Гетероциклічні ЛЗ систематизують за типом основного гетероциклу...

НЕОРГАНІЧНІ ЛЗ

- відповідно до положення елементів в періодичній системі
- за основними класами сполук
 - солі
 - оксиди
 - гідроксиди
 - комплексні сполуки

ПРИРОДНІ БАР

- терпени
- алкалоїди
- гормони
- вітаміни
- антибіотики
- і т. д.

Контрольні запитання:

Фармакологічний засіб: загальне визначення та характерні ознаки?

Лікарський засіб: загальне визначення та характерні ознаки?

Лікарська речовина: загальне визначення та характерні ознаки?

Лікарська форма: загальне визначення та характерні ознаки?

Лікарський препарат: загальне визначення та характерні ознаки?

У чому специфіка та різниця фармацевтичної та парафармацевтичної продукції?

Охарактеризуйте принципи побудови назв лікарських засобів.

В чому специфіка тривіальних назв лікарських засобів.

Принципи побудови торговельних назв лікарських засобів.

Принципи побудови міжнародних непатентованих назв лікарських засобів.

Чому біологічно-активні добавки не завжди класифікуються як лікарські засоби?

Охарактеризуйте загальні принципи класифікації лікарських засобів.

Охарактеризуйте загальні вимоги до класифікації лікарських засобів.

Охарактеризуйте загальні критерії класифікації лікарських засобів.

Охарактеризуйте класифікацію лікарських засобів за характером дії.

Охарактеризуйте структуру, критерії та сферу застосування анатомо-терапевтично-хімічної класифікації лікарських засобів.

Охарактеризуйте структуру, критерії та сферу застосування хімічної класифікації лікарських засобів.

Охарактеризуйте принципи та критерії змішаних класифікацій лікарських засобів.

Приклади.

Охарактеризуйте нозологічну класифікації лікарських засобів.

Охарактеризуйте фармакологічну класифікацію лікарських засобів.

Охарактеризуйте фармакотерапевтичну класифікацію лікарських засобів.

Охарактеризуйте валеофармакологічні підходи до класифікації лікарських засобів.

Рекомендована література:

Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. – Вінниця: Нілан ЛТД, 2018. – 194 с.

Фармацевтична хімія / заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2017. - 456 с.

Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник. К.: ВСВ «Медицина», 2015. -352 с.

Фармацевтична хімія / заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2008. - 560 с.

Фармацевтична хімія / за заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2006. - 552 с.

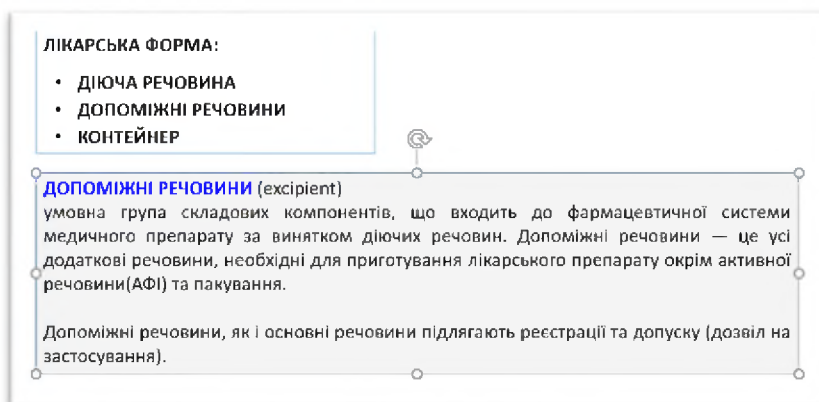
Фармацевтична хімія / за заг. ред. П.О. Безуглого. – Харків: НФАУ, Золоті сторінки, 2002. -448 с.

Лекція №4. Допоміжні речовини і лікарські форми: вимоги, природа, склад, властивості, класифікація (3 год.).

Природа допоміжних речовин у складі лікарської форми. Класифікація допоміжних речовин за метою використання: формотворні речовини, стабілізатори, ароматизатори, барвники, гідрофілізатори, солюбілізатори, пролонгатори, коригенти. Приклади. Класифікація допоміжних речовин за походженням: неорганічні, органічні, ліпіди синтетичні та напівсинтетичні природні білки та полісахариди. Приклади. Класифікація допоміжних речовин за хімічною структурою низькомолекулярні, високомолекулярні сполуки і поверхнево-активні речовини. Приклади. Контроль якості допоміжних речовин.

Загальні вимоги до лікарських форм. Основні лікарські форми, їх склад та властивості. Критерії класифікації лікарських форм. Класифікація за агрегатним станом. Природа, властивості та склад твердих лікарських форм: таблетки, порошок, капсули, драже, гранули. Природа, властивості та склад рідких лікарських форм: розчини, настоянки, суспензії, емульсії, краплі, сиропи. Природа, властивості та склад м'яких лікарських форм: мазі, креми, пасти, гелі, супозиторії. Природа, властивості та склад газоподібних форм: аерозолі. Дозовані й недозовані лікарські форми. Класифікація залежно від кількості діючих речовин, способу застосування, методу дозування, шляхів введення в організм; ентеральні та парентеральні форми. Лікарські форми для ін'єкцій. Класифікація на основі будови дисперсної системи: системи без зв'язків між частинками, без дисперсійного середовища; системи з рідким, пластичним та твердим дисперсійним середовищем. Переваги, недоліки та застосування різних систем класифікації. Нормативні вимоги до якості лікарських форм. Специфіка розробки й виробництва основних лікарських форм. Критерії вибору та розробка лікарської форми нового лікарського засобу.

Опорні слайди до лекції 4.



ЗА МЕТОЮ ВИКОРИСТАННЯ

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ

НОСІЇ ДІЮЧИХ РЕЧОВИХ формотворні допоміжні речовини:

- НАПОВНЮВАЧІ
- ОСНОВИ
- РОЗЧИННИКИ
 - спирт етиловий
 - гліцерин,
 - комбіновані розчинники
- ПІНОУТВОРЮВАЧІ
- ПЛІВКОТВОРНІ
- ГЕЛЕУТВОРЮВАЧІ

СТАБІЛІЗАТОРИ

- емульгатори
- загущувачі
- консерванти

- АРОМАТИЗАТОРИ
- БАРВНИКИ
- ГІДРОФІЛІЗАТОРИ
- СОЛЮБІЛІЗАТОРИ
- ПРОЛОНГАТОРИ
- КОРИГЕНТИ

Calcium Stearate

1 Nonproprietary Names

BP: Calcium Stearate
JP: Calcium Stearate
PhEur: Calcium Stearate
USP-NF: Calcium Stearate

2 Synonyms

Calcii stearas; calcium distearate; calcium octadecanoate; *Deasit* PC; *HyQual*; *Kemistab EC-F*; octadecanoic acid, calcium salt; stearic acid, calcium salt; *Synpro*.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Octadecanoic acid calcium salt [1592-23-0]

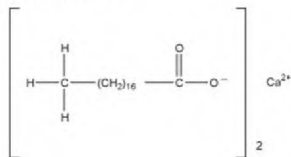
4 Empirical Formula and Molecular Weight

$C_{16}H_{30}CaO_4$ 607.03 (for pure material)

The USP32-NF27 describes calcium stearate as a compound of calcium with a mixture of solid organic acids obtained from fats, and consists chiefly of variable proportions of calcium stearate and calcium palmitate. It contains the equivalent of 9.0–10.5% of calcium oxide.

The PhEur 6.3 describes calcium stearate as a mixture of calcium salts of different fatty acids consisting mainly of stearic acid $[(C_{17}H_{33}COO)_2Ca]$ and palmitic acid $[(C_{15}H_{31}COO)_2Ca]$ with minor proportions of other fatty acids. It contains the equivalent of 9.0–10.5% of calcium oxide.

5 Structural Formula



6 Functional Category

Tablet and capsule lubricant.

7 Applications in Pharmaceutical Formulation or Technology

Calcium stearate is primarily used in pharmaceutical formulations as a lubricant in tablet and capsule manufacture at concentrations up to 1.0% w/w. Although it has good antiadherent and lubricant properties, calcium stearate has poor glidant properties.

Calcium stearate is also employed as an emulsifier, stabilizing agent, and suspending agent, and is also used in cosmetics and food products.

8 Description

Calcium stearate occurs as a fine, white to yellowish-white, bulky powder having a slight, characteristic odor. It is unctuous and free from grittiness.

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ

Browse: British Pharmacopoeia 2009
British Pharmacopoeia Volume I & II
Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances
Calcium Stearate

Calcium Stearate

General Notices

(Ph Eur monograph 0882)

1592-23-0

Action and use

Excipient.

Ph Eur

DEFINITION

Mixture of calcium salts of different fatty acid $[(C_{17}H_{33}COO)_2Ca]$, M_r 607) and palmitic (hex with minor proportions of other fatty acids.

Content:

- calcium: 6.4 per cent to 7.4 per cent (A, 40.08) (dried substance),
- stearic acid in the fatty acid fraction: minimum 40.0 per cent,
- sum of stearic acid and palmitic acid in the fatty acid fraction: minimum 90.0 per cent.

CHARACTERS

Appearance

Fine, white or almost white, crystalline powder.

Solubility

Practically insoluble in water and in ethanol (96

IDENTIFICATION

First identification C, D.

Second identification A, B, D.

A. Freezing point (2.2.18)

Minimum 53 °C, for the residue obtained in the

B. Acid value (2.5.1)

Lead

Maximum 10.0 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method II).

Test solution Use the solution described in the test for cadmium.

Reference solutions Prepare the reference solutions using lead standard solution (10 ppm Pb) R, diluted if necessary with water R.

Source Lead hollow-cathode lamp.

Wavelength 283.3 nm; 217.0 nm may be used depending on the apparatus.

Atomisation device Graphite furnace.

Nickel

Maximum 5.0 ppm.

Atomic absorption spectrometry (2.2.23, Method II).

Test solution Use the solution described in the test for cadmium.

Reference solutions Prepare the reference solutions using nickel standard solution (10 ppm Ni) R, diluted if necessary with water R.

Source Nickel hollow-cathode lamp.

Wavelength 232.0 nm.

Atomisation device Graphite furnace.

Loss on drying (2.2.32)

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ



Lanolin

1 Nonproprietary Names

BP: Wool Fat
JP: Purified Lanolin
PhEur: Wool Fat
USP: Lanolin

2 Synonyms

Adeps lanae; cera lanae; E913; lanolina; lanolin anhydrous;
Protalan anhydrous; purified lanolin; refined wool fat.

3 Chemical Name and CAS Registry Number

Anhydrous lanolin [8006-54-0]

4 Empirical Formula and Molecular Weight

The USP 32 describes lanolin as the purified wax-like substance obtained from the wool of the sheep, *Ovis aries* Linné (Fam. Bovidae), that has been cleaned, decolorized, and deodorized. It contains not more than 0.25% w/w of water and may contain up to 0.02% w/w of a suitable antioxidant; the PhEur 6.0 specifies up to 200 ppm of butylated hydroxytoluene as an antioxidant.

See also Section 18.

5 Structural Formula

See Section 4.

6 Functional Category

Emulsifying agent; ointment base.

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ

ЗА ПОХОДЖЕННЯМ

НЕОРГАНІЧНІ

- аеросил та його модифікації
- силікагель
- тальк
- цеоліти

ПРИРОДНІ БІЛКИ:

- желатин
- желатиноза
- колаген.

ОРГАНІЧНІ

ЛІПІДИ СИНТЕТИЧНІ ТА НАПІВСИНТЕТИЧНІ

- карбопол та його модифікації
- ланолін та похідні
- похідні акрилової кислоти тощо.

ПОЛІСАХАРИДИ

- агар
- агароза
- альгінати
- пектин
- камеді
- крохмаль
- мікробні полісахариди тощо.

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ

ЗА ХІМІЧНОЮ СТРУКТУРОЮ

- НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ СПОЛУКИ
- ВИСОКОМОЛЕКУЛЯРНІ СПОЛУКИ

- ПОВЕРХНЕВОАКТИВНІ РЕЧОВИНИ

- катіонні
- аніонні
- неіоногенні

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ

ДФУ 1.0 МОНОГРАФІЇ

ПОЛІСОРБАТ 20

Polysorbatum 20

POLYSORBATE 20

► Полісорбат 20 — це суміш продуктів неповного ацилювання сорбіту та його ангідридів жирними кислотами, головним чином кислотою лауриноюю, етоксильованих із приблизно 20 молями етиленоксиду на кожний моль сорбіту та ангідридів сорбіту. ▲

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Масляниста рідина від жовтого до коричнюватого-жовтого кольору, прозора або злегка опалесцювальна.

Розчинність. Розчинний у воді *P*, етанолі *P*, етилацетаті *P* і метанолі *P*, практично не розчинний у жирних оліях і вазеліновому маслі.

ОСНОВНІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ: ВИМОГИ, ПРИРОДА, СКЛАД, ВЛАСТИВОСТІ, КЛАСИФІКАЦІЯ.

- загальні вимоги до...
- основні ЛФ... склад та властивості...
- класифікації... критерії...
- класифікація за агрегатним станом....
- природа, властивості, склад твердих, м'яких, рідких й газоподібних ЛФ...
- дозовані й недозовані ЛФ...
- класифікація залежно від способу застосування, методу дозування, шляхів введення в організм...
- ентеральні та парентеральні ЛФ...
- ЛФ для ін'єкцій...
- класифікація на основі будови дисперсної системи
- переваги / недоліки систем класифікації..
- нормативні вимоги до якості ЛФ...



ЛІКАРСЬКА ФОРМА... ФОРМА ВИПУСКУ...

форма, в якій випускаються готові до використання ліки. Лікарському засобу або лікарській рослинній сировині надається **ЗРУЧНИЙ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ СТАН, ПРИ ЯКОМУ ДОСЯГАЄТЬСЯ НЕОБХІДНИЙ ЛІКУВАЛЬНИЙ ЕФЕКТ...**

Закон України «Про лікарські засоби»:

ЛІКАРСЬКА ФОРМА - поєднання форми, в якій лікарський засіб представлений виробником (форма випуску), а також форми, в якій лікарський засіб призначений для застосування, включаючи фізичну форму (форма застосування).



Список форм лікарських засобів > 100 позицій...

лікарські форми

СПИСОК ФОРМ ЛЗ... фрагмент

- Аерозоль (лікарська форма)
- Аерозоль для інгаляцій
- Аерозоль для місцевого застосування
- Аерозоль дозований
- Аерозоль дозований для інгаляцій
- Бальзам
- Бальзам для внутрішнього вживання
- Бальзам для зовнішнього застосування
- Бруньки
- Газ
- Гель
- Гель вагінальний
- Гель оральний для анестезії
- Гранули
- Гумка жувальна
- Драже
- Екстракт
- Екстракт густий
- Екстракт рідкий
- Емульсія
- Желе
- Збір

Потрібне впорядкування... класифікація....

- Каплети
- Капсули
- Капсули піхові
- Капсули пролонгованої дії
- Капсули ректальні
- Карамель
- Квітки
- Клей
- Кора
- Кореневища
- Кореневища з коренями
- Корені
- Краплі
- Краплі в ніс
- Краплі вушні
- Краплі для внутрішнього застосування
- Краплі зубні
- Краплі очні
- Крем
-

- Листя
- Лінімент
- Лосьйон
- Льодяники
- Мазь
- Мазь очна
- Набір реактивів
- Насіння
- Настоянка
- Облатки
- Олія
- Пагони
- Паста
- Пастилки
- Пластир
- Плоди
- Порошок
-
-

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ В ДФУ...

ДФУ 1.X

ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ НА ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

Ветеринарні рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування	1.3 - 121
Внутрішньом'язові лікарські засоби для застосування у ветеринарії	1.3 - 122
Внутрішньоворубцеві засоби	1.3 - 124
Інтрам'язові лікарські засоби для застосування у ветеринарії	1.3 - 125
Вушні лікарські засоби	1.2 - 287
Гранули	1.2 - 289
Гумки жувальні медичні	1.2 - 291
Капсули	1.2 - 291
Лікарські засоби для вагінального застосування	1.2 - 294
Лікарські засоби для зрошення	1.2 - 297
Лікарські засоби для інгаляцій	1.2 - 298
Лікарські засоби для парентерального застосування	1.2 - 303
Лікарські засоби для ректального застосування	1.2 - 308
Лікарські засоби, що знаходяться під тиском	1.2 - 311
М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування	1.3 - 126
Назальні лікарські засоби	1.2 - 315
Настойки (відлучки), введено до загальної монографії «Екстракти»	1.1 - 269
Орошувальні лікарські засоби	1.2 - 318
Очні лікарські засоби	1.2 - 322
Палочки	1.2 - 326
Пили медичні	1.0 - 518
Пили гіри трансдермальні	1.2 - 327
Порошки для зовнішнього застосування	1.3 - 130
Порошки для орального застосування	1.2 - 329
Премікси лікувальних кормових добавок для застосування у ветеринарії	1.3 - 131
Продукти з ризиком передачі інфекцій вухом і губчасті енцефалопатії тварин	1.3 - 132
Рідкі лікарські засоби для зовнішнього застосування	1.2 - 330
Рідкі лікарські засоби для орального застосування	1.2 - 331
Таблетки	1.2 - 335
Тампони медичні	1.2 - 340

ДФУ 2.0

Ветеринарні ЛЗ	Вушні ЛЗ	Гранули	Гумки жувальні лікувальні	Капсули	ЛЗ для зрошення	ЛЗ для інгаляцій	ЛЗ, що знаходяться під тиском	Таблетки	Тампони лікувальні	Пили лікувальні	Пастирі трансдермальні	Орошувальні ЛЗ
Назальні ЛЗ	Очні ЛЗ	Палочки	Порошки для зовнішнього застосування	Порошки для орального застосування	Рідкі ЛЗ для парентерального застосування	Рідкі ЛЗ для орального застосування	ЛЗ для вагінального застосування	ЛЗ для парентерального застосування	ЛЗ для ректального застосування	М'які ЛЗ для парентерального застосування		

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

КЛАСИФІКАЦІЇ ЛФ

ЗА КІЛЬКІСТЮ КОМПОНЕТІВ

- ДОЗОВАНІ І НЕДОЗОВАНІ
- ЗАЛЕЖНО ВІД ШЛЯХІВ ВВЕДЕННЯ ЛЗ
- ЗАЛЕЖНО ВІД СПОСОБІВ ВВЕДЕННЯ ЛЗ
- ЗА АГРЕГАТНИМ СТАНОМ
- ДИСПЕСОЛОГІЧНА

КЛАСИФІКАЦІЇ ЛФ

ЗА КІЛЬКІСТЮ КОМПОНЕТІВ:

- ПРОСТІ... - з 1 ЛР
- СКЛАДНІ... 2 і більше ЛР...

ДОЗОВАНІ І НЕДОЗОВАНІ ЛФ:

- ДОЗОВАНІ: капсули, таблетки
- НЕДОЗОВАНІ: гель, мазь, сироп, екстракт, еліксир, емульсія, лікарський олівець, відвар
- ЗМІШАНОГО ТИПУ: пластир (може бути дозованою і недозованою ЛФ)

ДОЗИ ЛЗ

- разова - на один прийом...
- вища разова...
- добова....
- токсична - може викликати отруєння організму
- смертельна - спричиняє смерть хворого

ЗАЛЕЖНО ВІД ШЛЯХІВ ВВЕДЕННЯ ЛЗ:

**ЕНТЕРАЛЬНІ -**

проходження лікарської речовини **через весь шлунково-кишковий тракт при пероральному способі введення або через його певний відділ, як при ректальному...**

ПАРЕНТЕРАЛЬНІ -

омінаючи шлунково-кишковий тракт...

кожен метод введення характеризується своїми особливостями, які і визначають вибір того чи іншого шляху для кожного конкретного препарату. Немає оптимального методу, всі відрізняються своїми перевагами та недоліками...

ЗАЛЕЖНО ВІД ШЛЯХІВ ВВЕДЕННЯ ЛЗ:

ЕНТЕРАЛЬНІ, що вводяться через ШКТ, а саме: пероральні (таблетки, капсули, драже, гранули, порошки, мікрокапсули, розчини, суспензії, емульсії, настої, відвари, настойки, сиропи, желе та ін.) та сублінгвальні (таблетки, капсули, драже, порошки, таблетки для жування, розчини тощо);

ПАРЕНТЕРАЛЬНІ, що вводяться не через ШКТ, а у вигляді ін'єкцій (розчини, порошки і таблетки для отримання розчинів, суспензії та емульсії для ін'єкцій, ліпосомальні системи, таблетки і капсули для імплантацій та ін.);

РЕКТАЛЬНІ (супозиторії, капсули, мазі, піно- та плівкотвірні аерозолі, розчини, суспензії, емульсії у вигляді мікроклізм і зрошення);

ДЛЯ НАНЕСЕННЯ НА СЛИЗОВІ ОБОЛОНКИ: вагінальні (кульки, песарії, мазі, таблетки, розчини, емульсії тощо) та очні (краплі, мазі, плівки, розчини для зрошування та ін.); уретральні (палички);

ДЛЯ НАНЕСЕННЯ НА ШКІРУ (мазі, креми, гелі, пасти, порошки, пінні та плівкотвірні аерозолі тощо)...

....
....

Для лікарів...

ВІДПОВІДНІСТЬ ФОРМ СПОСОБАМ / ШЛЯХАМ ВВЕДЕННЯ

ЕНТЕРАЛЬНЕ ВВЕДЕННЯ ЛЗ

- ПЕРОРАЛЬНИЙ (ковтають) - ТАБЛЕТКИ, КАПСУЛИ, ДРАЖЕ, МІКСТУРИ...
- СУБЛІНГВАЛЬНИЙ (під язик) - ЛЕГКОРОЗЧИННІ ДРАЖЕ, ТАБЛЕТКИ...
- ТРАНСБУКАЛЬНЕ – (за щоку) - ...
- РЕКТАЛЬНИЙ — СВІЧКИ... СУПОЗИТОРІЇ

ВІДПОВІДНІСТЬ ФОРМ СПОСОБАМ / ШЛЯХАМ ВВЕДЕННЯ

... ШЛЯХИ ВВЕДЕННЯ...

- внутрішньо-шкірне
- підшкірне
- внутрішньо-м'язове
- внутрішньо-венна ін'єкція
- внутрішньо-венне
- внутрішньо-артеріальне
- введення препаратів в ЦНС
- внутрішньо-кісткове

ПАРЕНТЕРАЛЬНЕ ВВЕДЕННЯ

ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ...

- водні або олійні розчини в ампулах
- суспензії
- порошки
- ліофілізати для ін'єкції
- концентрати для інфузій
- флакони з розчинами
- емульсії
- таблетки як підшкірні

... З УРАХУВАННЯМ СПОСОБІВ ВВЕДЕННЯ

- ін'єкційні лікарські засоби;
- внутрішньовенні інфузійні лікарські засоби;
- концентрати для ін'єкційних або внутрішньовенних лікарських засобів;
- порошки для ін'єкційних або внутрішньовенних інфузійних лікарських засобів;
- імпланти....

КЛАСИФІКАЦІЯ ЛФ ЗАЛЕЖНО ВІД ШЛЯХІВ ВВЕДЕННЯ ЛЗ:

ПЕРЕВАГИ

Дозволяє визначити настання та швидкість дії лікарських форм (рідкі лікарські форми діють швидше, ніж тверді, оскільки тверді, перш ніж всмоктатися, повинні розчинитися в біологічних рідинах організму).

Має технологічне значення, оскільки залежно від способу введення до лікарських форм висувають певні вимоги, виконання яких має бути забезпечене технологічним процесом. Наприклад, розчини, що вводяться в стерильні порожнини організму, повинні бути стерильними.

НЕДОЛІКИ

Не дає інформації про агрегатний стан, про технологічні процеси, що використовуються при виготовленні лікарських форм. Наприклад, мікстури та краплі включені до різних класів, хоча технологічний процес виготовлення ідентичний

КЛАСИФІКАЦІЯ ЛФ...

ЗА АГРЕГАТИВНИМ СТАНОМ:

- **ТВЕРДІ**: таблетки, порошок, капсули, драже, гранули, карамель, лікарський олівець
- **М'ЯКІ**: мазі, креми, паста, гелі, ТТС, супозиторії
- **РІДКІ**: розчини, настоянки, суспензії, емульсії, краплі, сиропи
- **ГАЗОПОДІБНІ**: аерозолі

ПЕРЕВАГИ

ЗРУЧНА для первинного поділу лікарських форм...

НЕДОЛІКИ

не враховуються особливі вимоги до лікарських форм залежно від способу застосування, наприклад, порошки для внутрішнього застосування та зовнішнього застосування...

ТВЕРДІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ



ТАБЛЕТКА (лат. *tabuletta*, зменшувальна форма від *tabula*) ...пігулка..

...тверда дозована лікарська форма, отримана пресуванням суміші ліків та допоміжних речовин.

...тверда дозована лікарська форма для внутрішнього застосування (деколи парентерального) або для виготовлення інших лікарських форм, отримувана шляхом пресування лікарських речовин у вигляді плоских або двоякоопуклих кружечків.

... покриті оболонкою із цукру, декстрину, крохмалю, какао...

... повинні розпадатись в 50 мл води (дистильованої) при повільному помішуванні в колбі при 37°C протягом 15 хвилин (не покриті оболонкою) або протягом 30 хвилин (покриті оболонкою).

ТАБЛЕТКА

Парацельс?...
William Brockedon !!!
Британський інженер

прості - з 1 ЛР
складні - 2 і більше ЛР...



ТВЕРДІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

ДОПОМІЖНІ РЕЧОВИНИ - для надання таблетковій масі необхідних технологічних властивостей, що забезпечують дозування, механічну міцність, здатність розпадатися й стабільність при зберіганні...

наповнювачі - крохмаль, глюкоза, сахароза, лактоза (молочний цукор), магнію карбонат основний, магнію оксид, натрію хлорид, натрію гідрокарбонат, глина біла, желатин, мікрокристалічна целюлоза, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, кальцію карбонат, кальцію фосфат двозаміщений, гліцин, декстрин, амілопектин, ультрамілопектин, сорбіт, маніт, пектин...

зв'язувальні речовини - вода, спирт етиловий

розпушувальні -

набухаючі — крохмаль картопляний, пшеничний, кукурудзяний, рисовий, пектини, желатин, метилцелюлоза, натрій-карбоксиметилцелюлоза, амілопектин, ультраамілопектин, агар-агар, кислота альгінова ...

газоутворювальні — суміш натрію гідрокарбонату з кислотою лимонною або винною та ін.;

поліпшують розчинність — цукор, глюкоза...

поліпшують змочуваність і водонепроникність — твін 80, аеросил...

антифрикційні -

змащувальні -

коригувальні - з метою поліпшення їх смаку, кольору і запаху.

барвники - з метою надання товарного вигляду, позначення терапевтичної групи ЛЗ

ТВЕРДІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

ПОРОШКИ

тверда дозована ЛФ для внутрішнього і зовнішнього використання, до складу якої входять сухі, сипучі, рівномірно подрібнені речовини. Для їх виготовлення використовують синтетичні речовини, продукти рослинного, тваринного походження, антибіотики.

за способом застосування:

- а) для внутрішнього;
- б) для зовнішнього;

за складом

- а) прості (містять 1 ЛР)
- б) складні (2 і більше ЛР);

дозування:

- а) недозовані - не поділені на дози в аптеці, а їх дозує сам хворий. Їх застосовують для зовнішнього і внутрішнього використання.
- б) дозовані - поділені на окремі прийоми (дози) в аптеці. Для внутрішнього вживання.

за ступенем подрібнення:

- а) великі (крупні, грубі) - усередину після попереднього розчинення;
- б) дрібні - усередину і запивають водою;
- в) для зовнішнього застосування...

ПОРОШКИ - тверда лікарська форма, яка має властивість сипучості. ... порошки розфасовані у спеціальні оболонки промислового виробництва - **КАПСУЛИ**

ТВЕРДІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

ДФУ 1.2 ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ НА ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

ТАБЛЕТКИ

Compressi

Таблетки — тверда лікарська форма, яка містить одну дозу однієї або більше діючих речовин і одержана звичайно пресуванням певного об'єму часток  або іншої підходящої технологією, як екструзія, формування та ліофільне висушування (ліофілізація) . Таблетки призначені для орального застосування. Деякі таблетки ковтають цілими, деякі — попередньо розжовують, інші ж розчиняють або диспергують у воді перед вживанням або залишають у роті, де діюча речовина вивільнюється.

Частки складаються з однієї або більше діючих і таких допоміжних речовин, які розжовують, зв'язують, розпушують, ковують, змащують; речовин, здатних змінити поведінку лікарської форми у травному тракті, бар'єрників, дозволених до медичного застосування, і ароматизаторів або без допоміжних речовин.

Таблетки звичайно являють собою цільні правильні, круглі циліндри, верхня і нижня поверхні яких плоскі або опуклі, краї поверхонь можуть бути скоплені. На поверхні таблеток можуть бути нанесені штрихи, риси для поділу, написи та інші позначення. Таблетки можуть бути вкритими оболонкою.

ВИРОБНИЦТВО

Таблетки звичайно одержують пресуванням певного об'єму часток або агрегатів часток, одержаних методами грануляції. При виробництві таблеток мають бути вжиті відповідні заходи, що забезпечують необхідну механічну міцність і стійкість таблеток до розщавлювання і стирання. Це підтверджується випробуваннями «*Стираність таблеток без оболонки*» (2.9.7) і «*Стийкість таблеток до розщавлювання*» (2.9.8). Таблетки для жування виготовляють, забезпечуючи легке руйнування при жуванні.

ТВЕРДІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

ДРАЖЕ - тверда дозована лікарська форма, отримана нашаруванням лікарських речовин на цукрові гранули (найчастіше це полівітамінні засоби).

ГРАНУЛИ – дрібні щільні грудочки – будь якої речовини, що мають вигляд зерен і утворилися з дрібніших частинок цієї речовини внаслідок грануляції за допомогою сторонньої зв'язуючої речовини або без неї.

ЗБОРИ – тверда лікарська форма, що є сумішшю подрібненої рослинної сировини (квітів, листя, коріння), бувають дозовані і не дозовані



Сучасні тверді ЛФ - пастилки, цукерки, печиво...

ТВЕРДІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

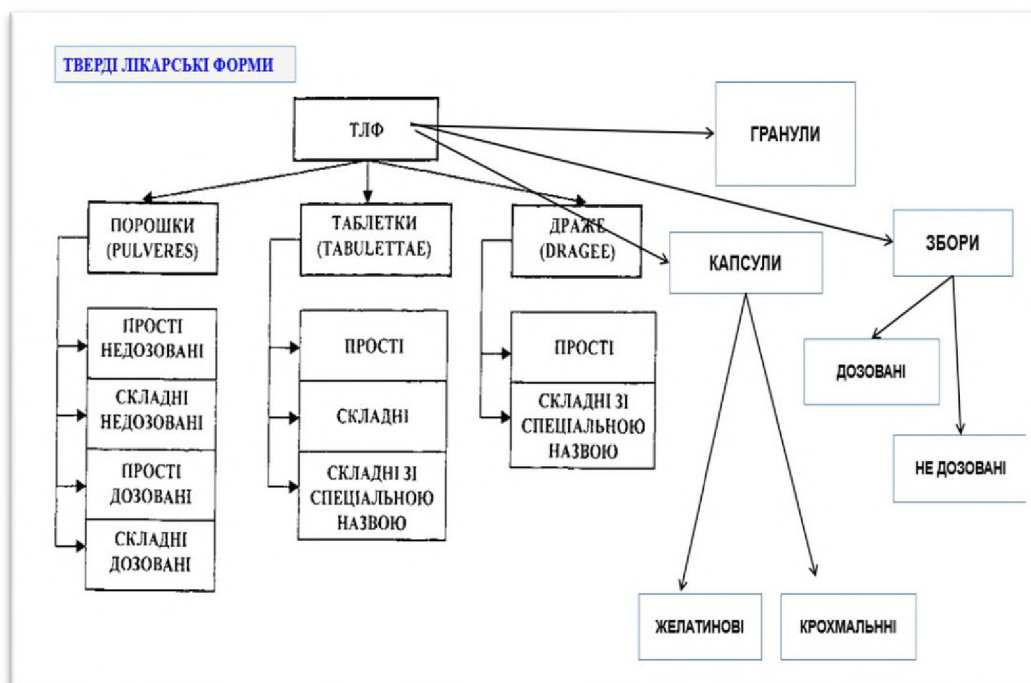
ДФУ 1.0 ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ НА ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

ГРАНУЛИ — лікарська форма, що складається з твердих сухих, досить міцних агрегатів часток порошку. Гранули призначені для приймання всередину: для ковтання, розжовування, розчинення, диспергування у воді або в іншій підходящій рідині перед застосуванням.

Гранули містять одну або більше діючих речовин з наповнювачами чи без них. При необхідності використовують барвники і ароматизуючі добавки, дозволені до медичного застосування.

Гранули випускають в однодозових або багатодозових контейнерах. Кожну дозу гранул із багатодозового контейнера одержують за допомогою відповідного пристрою для відмірювання запропонованої кількості. При однодозовому фасуванні кожену дозу пакують в індивідуальний контейнер, наприклад, пакетик, паперовий пакет або банку.





РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

- отримують шляхом змішування або розчинення лікарських речовин у розчиннику...
- шляхом вилучення діючих речовин з рослинного матеріалу....

... **розчини, настоянки, суспензії, емульсії, краплі, сиропи,, вивари, мікстури, екстракти...**

- **РОЗЧИНИ** - прозорі однорідні рідини, які утворюються внаслідок розчинення твердих чи рідких речовин у відповідних розчинниках...можуть використовуватись зовнішньо, ентерально і парентерально...
- **НАСТОЇ** - водна витяжка з рослинної сировини, отримана шляхом настоювання частин рослин або розчинення спеціальних концентратів.
- **ВИВАРИ** - лікарська форма, отримана при екстрагуванні водою на водяній бані діючих речовин із рослинної сировини чи розчиненням спеціальних концентратів у воді.
- **МІКСТУРИ** отримують шляхом розчинення твердих лікарських засобів у воді або інших розчинниках, змішуванням декількох рідин або додаванням до настоїв, виварів чи емульсій лікарських засобів.
- **НАСТОЯНКИ** - рідкі спиртові, водно-спиртові й ефірно-спиртові витяжки з рослинної сировини.
- **ЕКСТРАКТИ** - концентровані сухі чи рідкі витяжки з рослинної сировини...

критерії:

- медичне призначення
- склад
- природа розчинника
- дисперсний стан

**РІДКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ****ПЕРЕВАГИ:**

- оптимальний ступінь дисперсності часток лікарської речовини, яка розчинена або рівномірно розподілена у розчиннику, що суттєво впливає на терапевтичну дію лікарської речовини
- різноманітність складу і способів застосування
- зменшують подразнюючу дію деяких лікарських речовин (бромідів, йодидів та ін.)
- простота і зручність застосування
- маскування неприємного смаку і запаху лікарських речовин
- при пероральному прийомі всмоктуються і діють швидше, ніж тверді лікарські форми
- м'яка і обволікаюча дія ряду лікарських речовин найбільш повно проявляється у випадку, коли вони перебувають саме в рідкому стані

НЕДОЛІКИ:

- менш стабільні при зберіганні, тому в розчиненому вигляді речовини є більш реакційно здатними
- розчини швидше піддаються мікробіологічному псуванню, тому у них відповідно обмежений термін зберігання – не більше 10-ти діб;
- деякі форми є трудомісткими і вимагають спеціального обладнання та відповідного посуду для їх виготовлення
- менш зручні при транспортуванні
- поступаються за точністю дозування



ДФУ 1.3 ЗАГАЛЬНІ СТАТТІ НА ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ДЛЯ
ЗОВНІШНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Praeparationes molles ad usum

ВИЗНАЧЕННЯ

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування призначені для місцевої дії або трансдермальної доставки діючих речовин, або для зм'якшувальної або захисної дії. За зовнішнім виглядом вони мають бути однорідними.

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування складаються із простої або складної основи, в якій звичайно розчинені або дисперговані одна або більше діючих речовин. Залежно від складу основа може впливати на активність лікарського засобу.

Основа може складатися із природних або синтетичних речовин і може бути однофазовою або багатофазовою. Відповідно до характеру основи препарат може виявляти гідрофільні або гідрофобні властивості; він може містити підхожі допоміжні речовини, такі як антимікробні консерванти, антиоксиданти, стабілізатори, емульгатори, загусники і пенетратори.

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування можуть бути класифіковані як:

- мазі;
- креми;
- гелі;
- пасти;
- припарки,
- медичні пластири,
- шкірні пластири.

Залежно від їх структури мазі, креми і гелі звичайно виявляють в'язко-пружні властивості, а при високих швидкостях зсуву мають неньютонівський тип течії, наприклад, пластичний або псевдопластичний, та виявляють тиксотропні властивості. Пасти частіше виявляють дилатантність.

М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

МАЗІ (Unguenta) — м'які лікарські засоби для місцевого застосування, призначені для нанесення на шкіру, рани і слизові оболонки для місцевої терапевтичної, зм'якшувальної, захисної дії або для проникнення лікарських речовин крізь шкіру чи слизові оболонки.

допоміжні

- М'які мазеві основи-носії (вазелін, ланолін).
- Речовини, що підвищують температуру плавлення та в'язкість, — парафін, спермацет, гідрогенізовані рослинні олії, воски та ін.
- Гідрофобні розчинники (мінеральні і розчинні олії та ін.).
- Вода і гідрофільні розчинники (етанол та ізопропанол).
- Емульгатори, гелеутворювальні, антимікробні консерванти та ін.

основи

ВАЗЕЛІН (Vaselinum) — продукт переробки нафти. Під дією повітря не псується. При нанесенні на шкіру не всмоктується, використовують для виготовлення мазей та лікування виразок, ран, поверхневих пошкоджень шкіри.

ЛАОЛІН (Lanollinum, від лат «lana» — шерсть і «oleum» — олія) — мазева основа, добувають з овечої вовни, очищений тваринний віск, отримують при промивці овечої шерсті. Є побічним продуктом переробки вовни, який отримують із виробничих відходів (вовнового бруду). Густа в'язка маса від світло-жовтого до темно-коричневого кольору з зі слабким своєрідним запахом. Має властивість проникати в глибоку шкіру, забезпечує резорбційну дію ЛП.

СВИНЯЧИЙ ЖИР - добре всмоктується через шкіру. Недолік: швидко псується.

М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

ПАСТА (*Pasta*) — густа мазь, що містить від 25 до 65 % порошкоподібних речовин. склад: лікарські речовини, індиферентні порошки — тальк (*Talcum*), крохмаль (*Amylum*), цинку йксид (*Zinci oxydum*) та мазеві основи. На відміну від мазей пасти більш тривалий час утримуються на поверхні шкіри і виявляють адсорбційну та протизапальну дію.

ЛІНІМЕНТИ (*Linimenta*) — рідкі мазі.. складаються з лікарських речовин і олій...

для зовнішнього накладання на рани, виразки, змащування уражених ділянок шкіри...

СУПОЗИТОРІЇ (*Suppositoria*) — дозована лікарська форма, що має тверду консистенцію за кімнатної температури і плавиться при температурі тіла.

КРЕМ (*Crem*) - мазі м'якої консистенції.. емульсії типу "масло у воді", креми "вода в маслі". крем "масло у воді" містить від 70 до 90% води... крем "вода в маслі" містить рівне співвідношення водної та масляної фази, або масляна фаза переважає... жирові композиції формотворної речовини - суміш ліпідів, восків, мінеральних масел, тригліцеридів, силіконів, вуглеводневих сполук, жирних спиртів.

ГЕЛЬ - недозовані ЛФ переважно для зовнішнього застосування... розчин ЛР у желеподібній основі... гідрогель створюється на основі гідрофільних макромолекул, здатний до рівноважного і обратимого набухання у воді і водних розчинах ... у ряді випадків для внутрішньошкірних ін'єкцій, гель для приготування пероральної суспензії і для прийому всередину....

М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ

КЛАСИФІКАЦІЯ...

За консистенцією	За типом дисперсних систем		За типом основ
Рідкі мазі (лініменти) Креми Гелі Мазі Пасти	Гомогенні	Гетерогенні	Ліпофільні Гідрофільні Дифільні
	Мазі-розчини Мазі-сплави Мазі екстракційні Мазі комбіновані	Мазі-суспензії Мазі-емульсії Мазі комбіновані	

КЛАСИФІКАЦІЯ ЛФ...

ДИСПЕРСОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ

заснована на спільних для усіх складних лікарських форм технологічних процесах. Ознаками, за якими класифікують лікарські форми, є наявність або відсутність зв'язку між частинками дисперсної системи, агрегатний стан дисперсійного середовища, подрібненість дисперсної фази.

Усі лікарські форми можна розглядати як фізико-хімічні системи, що мають певну внутрішню структуру. Фізико-хімічні системи, у яких одна речовина диспергована та розподілена у іншій, називають дисперсними системами.

ДИСПЕРСНА СИСТЕМА -

утворення з двох або більшої кількості фаз (тіл), які практично не змішуються та не реагують одна з одною хімічно... складаються з дисперсної фази системи та дисперсійного середовища...

ДИСПЕРСНІ СИСТЕМИ = ДИСПЕРСНА ФАЗА СИСТЕМИ + ДИСПЕРСІЙНЕ СЕРЕДОВИЩЕ

ДИСПЕРСНА ФАЗА -

речовина, що подрібнена та розподілена у іншій речовині;

переривчаста фаза дисперсійної системи у вигляді окремих твердих часток, краплин рідини або пухирців газу.

ДИСПЕРСІЙНЕ СЕРЕДОВИЩЕ -

безперервна фаза дисперсної системи, у якій розподілені частинки дисперсної фази

ДИСПЕРСОЛОГІЧНА :

ВІЛЬНОДИСПЕРСНІ СИСТЕМИ

....безструктурні системи (суспензії, емульсії, аеро- та ліозолі), в яких частинки дисперсної фази не зв'язані в одну суцільну мережу і здатні незалежно переміщуватися в дисперсійному середовищі під впливом броунівського руху або сили тяжіння...

ВІЛЬНОДИСПЕРСНІ ЛФ:

- системи без дисперсного середовища (збори, порошки)
- системи з різним дисперсним середовищем (усі рідкі ЛФ, включно ін'єкційні)
- безформні системи – мазі, пасти;
- формовані системи – мазеві і парафінові олівці, пластирі, свічки, кульки, палички, свічки та кульки на основі желатинових гелів.
 - системи з пластично- або пружнов'язким дисперсним середовищем
 - системи з твердими дисперсним середовищем (олівці із сплаву срібла нітрату з калій нітрату, литі і пресовані свічки і кульки, приготовлені на основі жиркових мас і твердих поліетиленгліколей)
 - системи з газоподібним середовищем (газові суміші, інгаляції, курильні дими)...

ДИСПЕРСОЛОГІЧНА :**ЗВ'ЯЗАНОДИСПЕРСНІ СИСТЕМИ**

системи без дисперсійного середовища - тверді пористі тіла, одержані з порошків шляхом стискання або часткового склеювання

є твердоподібними; виникають при контакті частинок дисперсної фази і утворюють структури у вигляді каркасу чи сітки, що обмежують текучість дисперсної системи і надають їй здатність зберігати форму

- таблетки, драже, мікро драже, гранули, тритураційні таблетки....
- просочені зв'язно-дисперсійні системи - тверді і пружні гелі...

СПУМОЇДИ

системи з рідким дисперсійним середовищем, зведеним до стану безперервної тонкої плівки...

Дуже концентровані суспензії та емульсії...

- безформні спумоїди – густі кашки...
- формовані спумоїди – пілюлі, болюси, гранули, пастилки, палички

ДИСПЕРСОЛОГІЯ**ПЕРЕВАГИ**

- структурний тип лікарської форми визначає технологічну схему...
- дозволяє передбачати стабільність лікарської форми у процесі зберігання як гомогенних (стійких), так і гетерогенних (нестабільних) систем...
- дає можливість візуально оцінювати якість приготовленого препарату: прозорі розчини (гомогенні системи), суспензії каламутні (гетерогенні системи)...

НЕДОЛІКИ

Різні лікарські форми, що різко відрізняються один від одного за видом, структурою і технологією, можуть бути включені в одну і ту ж групу. Наприклад, тверді та рідкі дисперсні системи можуть бути включені в один клас...

Контрольні запитання:

Охарактеризуйте роль допоміжних речовин у складі лікарської форми.

Класифікація допоміжних речовин за метою використання.

Класифікація допоміжних речовин за хімічною природою і походженням.

Класифікація допоміжних речовин за хімічною структурою.

Охарактеризуйте систему контролю якості допоміжних речовин.

У чому полягають вимоги до якості лікарських форм?

У чому необхідність класифікації лікарських форм?

Назвіть та охарактеризуйте критерії класифікації лікарських форм.

З якою метою використовують класифікацію лікарських форм за агрегатним станом?

Яке призначення класифікації лікарських форм залежно від шляхів введення?

На які групи діляться лікарські форми залежно від шляхів введення?

Вкажіть позитив і недоліки класифікації лікарських форм залежно від шляхів введення.

Природа, властивості та склад твердих лікарських форм: таблетки, порошок, капсули, драже, гранули.

Природа, властивості та склад рідких лікарських форм: розчини, настоянки, суспензії, емульсії, краплі, сиропи.

Природа, властивості та склад м'яких лікарських форм: мазі, креми, пасти, гелі, супозиторії.

Природа, властивості та склад газоподібних форм: аерозолі.

У чому сутність дисперсологічної класифікації лікарських форм?

Як поділяють лікарські форми - дисперсні системи - залежно від природи дисперсійного середовища?

У чому значення дисперсологічної класифікації для технології лікарських форм?

У чому специфіка розробки та вибору лікарської форми нового лікарського засобу?

Рекомендована література:

Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. – Вінниця: Нілан ЛТД, 2018. – 194 с.

Фармацевтична хімія / заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2017. - 456 с.

Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник. К.: ВСВ «Медицина», 2015. -352 с.

Фармацевтична хімія / заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2008. - 560 с.

Фармацевтична хімія / за заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2006. - 552 с.

Фармацевтична хімія / за заг. ред. П.О. Безуглого. – Харків: НФАУ, Золоті сторінки, 2002. -448 с.

Лекція №5. Передумови, джерела, етапи й методи пошуку та створення лікарських речовин (3 год.)

Основні етапи пошуку та створення нових лікарських засобів: вибір біомішені дії нових ліків, пошук сполуки, що володіє потрібною фармакологічною дією; доклінічні випробування на тваринах; клінічні випробування на людях; патентування, експертиза, реєстрація; виробництво.

Етапи пошуку/створення: hit-compound, lead-compound, лікарська речовина, лікарський засіб, лікарський препарат

Передумови й мотиви пошуку та створення нових лікарських засобів. Вплив соціальних та економічних чинників.

Основні джерела та сировина у пошуку та створенні лікарських засобів. Мінеральна, рослинна і тваринна сировина як первісне джерело створення та пошуку лікарських засобів. Класифікація за способом / джерелом отримання: природні сполуки, повністю синтетичні та напівсинтетичні - одержувані на основі природних речовин, бактеріальні продукти. Зміна методів створення лікарських засобів в історії фармації: використання природних ресурсів, виділення діючих компонентів з природньої сировини, лабораторні хімічні методи виділення натуральних біологічно-активних речовин, синтез нових сполук і виділення фармакологічно-активних компонентів, індустріальні технології виробництва лікарських речовин, методи біотехнології і генної інженерії в створенні лікарських речовин, нові форми лікарських речовин.

Термінологія пошуку: мішень, рецептор, ліганд, базальна активність. Ліганди - агоністи, нейтральні агоністи, антагоністи. Активність та спорідненість як характеристики взаємодії ліганду з мішенню.

Загальна методологія організації процедур «розробки / пошуку» нової лікарської речовини. Початкова стадія пошуку. Фундаментальне дослідження біохімічних і генетичних причин захворювань. Виділення з природних джерел модельної сполуки, що є властивою організму (ендогенного походження) або володіє будь-якою дією на нього; синтез аналогів. Отримання хімічно модифікованих структур-аналогів відомих лікарських засобів, дія яких досліджена і доведена. Виявлення нової фармакологічної активності відомих субстанцій.

Копіювання відомих фізіологічно-активних речовин. Модифікування структури відомих синтетичних і природних лікарських речовин. Введення фармакофорного

угруповання відомої лікарської речовини в молекулу нової сполуки. Використання принципів молекулярного моделювання при створенні нових лікарських речовин. Створення комбінованих препаратів.

Методи медичної і комбінаторної хімії в створенні нових лікарських засобів. Методи комп'ютерного моделювання та QSAR. Стратегія проліків. Концепція антиметаболітів. Єдність методів синтезу та аналізу, пошуку та створення в стратегії конструювання нових лікарських речовин.

Скринінг хімічних сполук і природних речовин і його різновиди. Характеристика, джерела і методи створення комбінаторних бібліотек, порядок роботи з бібліотеками. Комп'ютерний (розрахунковий) скринінг при створенні нових лікарських речовин.

Доклінічне фармакологічне і токсикологічне дослідження біологічної активності речовин. Закон України про лікарські засоби про доклінічні та клінічні дослідження нових лікарських речовин. Чотири фази клінічних випробувань нової лікарської речовини. Належні лабораторна та клінічна практики при доклінічних та клінічних дослідження нових лікарських речовин.

Опорні слайди до лекції 5

ПЕРЕДУМОВИ, ДЖЕРЕЛА, ЕТАПИ Й МЕТОДИ ПОШУКУ ТА СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

- **ПЕРЕДУМОВИ** пошуку і створення нових лікарських засобів.
- **ОСНОВНІ ЕТАПИ** пошуку і створення нових лікарських засобів.
- **ДЖЕРЕЛА** пошуку та створення лікарських засобів. Мінеральна, рослинна і тваринна СИРОВИНА як первісне джерело створення та пошуку лікарських засобів. Офіційні лікарські засоби та фізіологічні посередники як сучасне джерело створення нових лікарських засобів.
- **МЕТОДИ ПОШУКУ та СТВОРЕННЯ** лікарських засобів: емпіричний і спрямований пошук; розрахункові і інформаційні методи конструювання ліків; система тотального скринінгу нових хімічних сполук; скринінг комбінаторних бібліотек.
- **ШЛЯХИ ТА НАПРЯМИ** створення нових лікарських речовин: виділення і вивчення природних біологічно-активних речовин; модифікація структури відомих природних і синтетичних лікарських речовин; відтворення біогенних фізіологічно-активних речовин; введення фармакофору відомої лікарської речовини в молекулу нової органічної сполуки; принцип молекулярного моделювання; створення лікарських речовин на основі природних метаболітів; використання антиметаболітів; використання комбінаторної хімії; генна фармакологія. Органічний синтез лікарських речовин, сучасні методи встановлення їх структури. Отримання лікарських речовин на основі біологічного синтезу. Основні біотехнологічні підходи до створення ліків; мікробіологічний синтез.
- Фармакологічні **ВИПРОБУВАННЯ** нових сполук; дослідження фармакологічної активності in vitro, in vivo та на лабораторних тваринах. Гостра та хронічна токсичність. Клінічні випробування нових сполук.

ПЕРЕДУМОВИ, ДЖЕРЕЛА, ЕТАПИ Й МЕТОДИ ПОШУКУ ТА СТВОРЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ / ПОТРЕБА

- чому / кому потрібно?
- звідки все це те що сьогодні?
- шукати чи створювати?
- де і як шукати?
- як створювати?

ДІЙОВІ ОСОБИ І ВИКОНАВЦІ:

- ті хто створює:
- ті хто виробляє
- ті хто контролює якість
- ті хто розповсюджує
- ті хто використовує ...

ОСНОВНІ ЕТАПИ...

- вибір біомішені дії нових ліків...
- пошук сполуки, що володіє потрібною фармакологічною дією..
- доклінічні випробування на тваринах...
- клінічні випробування на людях...
- патентування, експертиза, реєстрація ...
- виробництво...
- дистрибуція...

ПЕРЕДУМОВИ / МОТИВИ ПОШУКУ / СТВОРЕННЯ

- СОЦІАЛЬНІ
- ЕКОНОМІЧНІ

Pfizer Inc.

Revenue \$81.28 billion (2021)

Operating income \$20.23 billion (2021)

- СНІД
- covid-19
- діабет
- астма
- шизофренія
- вовчак ...
- Паркінсон
-
-

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ ДО ЛЗ З БОКУ ФАРМАКОЛОГІЇ:

- специфічність...
- ефективність...
- нешкідливість... побічна дія

ВИМОГИ ДО ЛЗ З БОКУ СИСТЕМИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

- відповідність властивостей ЛЗ нормативним документам

Дженерики – позитив?

- відносно низька вартість за рахунок відсутності витрат на розробку, клінічні випробування... або ліцензійні виплати...
- досвід практичного застосування лікарського засобу...

ТРАДИЦІЙНІ ДЖЕРЕЛА ОТРИМАННЯ НОВИХ ЛЗ

МІНЕРАЛЬНА СИРОВИНА:

- води озер
- морська вода
- підземні джерела
- мінерали
- руди
- продукція хімічної промисловості

> 30% ЛР

СИРОВИНА РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ:

- екстракти
- очищені препарати
- індивідуальні сполуки

ТВАРИННОГО ПОХОДЖЕННЯ:

- інтермедіати метаболізму
- біорегулятори
- гормональні, кислота холева, холестерин, амінокислоти, сироватки, вакцини

ТРИ ЦАРСТВА ПРИРОДИ

СИНТЕТИЧНІ ХІМІЧНІ РЕЧОВИНИ:

- нецільовий синтез
- направлений синтез

БАКТЕРІАЛЬНІ ПРОДУКТИ:

- продукти життєдіяльності
- генно-інженерний біосинтез

історичний контекст: ЗМІНА МЕТОДІВ СТВОРЕННЯ ЛЗ

- **первісний період** - використання природних ресурсів при лікуванні
- **середні віки** - виділення діючих компонентів з природної сировини
- **XIX ст.** - лабораторні хімічні методи
 - **виділення** натуральних біологічно-активних речовин
 - **синтез** нових сполук і виділення фармакологічно-активних компонентів
- **XX ст.** - індустріальні технології виробництва ЛР
 - хімічний синтез
 - створення ЛЗ на основі рослинної і тваринної сировини
 - біотехнології / генна інженерія
 - нові форми відомих ЛР, хіральні ЛР...

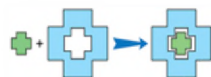
Гіппократові препарати:

Галенові препарати:

Парацельс

ЕТАПИ СТВОРЕННЯ ЛІКІВ

- вибір біомішені дії нових ліків...
- пошук сполуки, що володіє потрібною фармакологічною дією...
- ...
- ...



- вибір біомішені дії нових ліків...

КОНЦЕПЦІЯ ХІМІОТЕРАПІЇ

- РЕЦЕПТОРНА ВЗАЄМОДІЯ препарату і мікроорганізму;
- ЗМІНИ ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ ПРЕПАРАТУ ЗМІНЮЮТЬ ЙОГО АКТИВНІСТЬ;
«*conproa non agunt nisi fixata*»
молекули не реагують одна з іншою, якщо не вступають у зв'язок; таке зв'язування повинно бути селективним

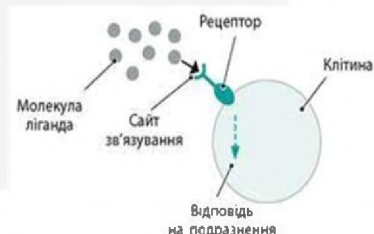
відповідність дає основу для підвищення стійкості асоціату, комплексу.... збільшення вибіркової зв'язування

- вибір біомішені дії нових ліків...

ЗАГАЛЬНА МЕТОДОЛОГІЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОЦЕДУР «РОЗРОБКИ / ПОШУКУ» НОВОЇ ЛР

ФУНДАМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОХІМІЧНИХ І ГЕНЕТИЧНИХ ПРИЧИН ЗАХВОРЮВАНЬ...

- відомі структури рецептора і ліганду;
- відома структура рецептора, а структура ліганду невідома;
- відома структура ліганду, а структура рецептора невідома;
- невідомі структури рецептора і ліганду.



ПОЧАТКОВА СТАДІЯ ПОШУКУ ТА КОНСТРУЮВАННЯ ЛЗ:

пошук ... ідентифікація... синтез базових сполук - lead-compound...

ДО РОЗМОВИ ПРО ВИБІР БІОМІШЕНІ ДІЇ НОВИХ ЛІКІВ...

МІШЕНЬ - макромолекулярна структура, пов'язана з певною біологічною функцією, порушення якої призводить до захворювання, і для його лікування необхідно певним чином впливати саме на цю структуру.

РЕЦЕПТОР - макромолекула - мішень ЛВ в організмі

ЛІГАНД - ендогенна сполука, що взаємодіє з активним сайтом рецептора... За відсутності ліганду РЕЦЕПТОР характеризується власним рівнем клітинної відповіді - **БАЗАЛЬНОЇ АКТИВНІСТЮ**...

ЛІГАНДИ, залежно від характеру впливу на клітинну відповідь:

- **АГОНІСТИ** - збільшують клітинну відповідь...
- **НЕЙТРАЛЬНІ АГОНІСТИ** - зв'язуються з рецептором, але не змінюють базальну клітинну відповідь..
- **АНТАГОНІСТИ** - знижують клітинну відповідь...

СТУПІНЬ ВЗАЄМОДІЇ ЛІГАНДУ З МІШЕННЮ вимірюють спорідненістю - що дорівнює концентрації ліганду, при якій з ним зв'язана половина мішеней; основною біологічною **ХАРАКТЕРИСТИКОЮ** ЛІГАНДУ є його **АКТИВНІСТЬ**, що визначається концентрацією ліганду, при якій клітинна відповідь дорівнює половині максимального.

ЗАГАЛЬНА МЕТОДОЛОГІЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОЦЕДУР «РОЗРОБКИ / ПОШУКУ» НОВОЇ ЛР

ПОЧАТКОВА СТАДІЯ ПОШУКУ ТА КОНСТРУЮВАННЯ ЛЗ:

пошук ... ідентифікація... синтез базових сполук - **lead-compound**...

- де шукають?
- як шукають?
- синтез після пошуку...

ВИДІЛЕННЯ З ПРИРОДНИХ ДЖЕРЕЛ В ЯКОСТІ МОДЕЛЬНОЇ СПОЛУКИ, ЩО Є ВЛАСТИВОЮ ОРГАНІЗМУ (ЕНДОГЕННОГО ПОХОДЖЕННЯ) АБО ВОЛОДІЄ БУДЬ-ЯКОЮ ДІЄЮ НА НЬОГО; ... СИНТЕЗ АНАЛОГІВ...

ЩО ШУКАЮТЬ?

- **біомаркери**
- метаболіти
- **антогоністи** метаболітів

ОРТОФАРМАКОЛОГІЯ:

1980-і роки, Л. **Полінг** і послідовники
«Боротися з хворобами, змінюючи концентрації речовин, які містяться в самому організмі і **життєво** йому необхідні».

ЗАГАЛЬНА МЕТОДОЛОГІЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОЦЕДУР «РОЗРОБКИ / ПОШУКУ» НОВОЇ ЛР

потрібно визначитись:

- пошук НОВИХ / удосконалення відомих ЛЗ...
- **НОВЕ ???** чи **нове?**

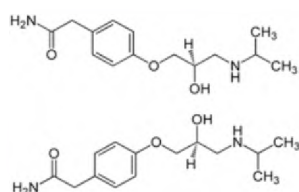
ОТРИМАННЯ ХІМІЧНО МОДИФІКОВАНИХ СТРУКТУР - АНАЛОГІВ відомих ЛЗ, для яких досліджена і доведена... і вони присутні на ринку...

найкраще розроблений...
шукать:

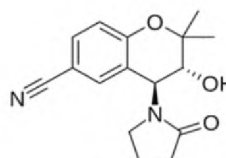
- збільшення активності...
- збільшення вибіркової...
- зменшення побічної дії...

ЗАГАЛЬНА МЕТОДОЛОГІЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОЦЕДУР «РОЗРОБКИ / ПОШУКУ» НОВОЇ ЛР

Виявлення нової фармакологічної активності відомих субстанцій....



атенолол
 β -адреноблокатори



кромакалім
антигіпертензивна активність

ПОЧАТКОВА СТАДІЯ ПОШУКУ ТА КОНСТРУЮВАННЯ ЛЗ:

ідентифікація та синтез базових сполук - lead-compound...

КОМБІНАТОРНА ХІМІЯ — галузь хімічної науки, мета якої полягає у швидкому СИНТЕЗІ АБО КОМП'ЮТЕРНІЙ ГЕНЕРАЦІЇ РІЗНИХ, ПРОТЕ СТРУКТУРНО СПОРІДНЕНИХ, БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК або матеріалів та ВИСОКОПРОДУКТИВНОМУ БІОЛОГІЧНОМУ СКРИНІНГУ одержаних речовин.

Комбінаторна хімія використовує хімічні методи для продукування бібліотек органічних сполук із наборів будівельних блоків, якими можуть бути амінокислоти, нуклеотиди чи низькомолекулярні органічні сполуки.

ПОЧАТКОВА СТАДІЯ ПОШУКУ ТА КОНСТРУЮВАННЯ ЛЗ:

ідентифікація та синтез базових сполук - lead-compound...

КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ТА QSAR

QUANTITATIVE STRUCTURE - ACTIVITY RELATIONSHIP

кількісне співвідношення структура – активність

QSAR - математичний апарат кореляції структур хімічних сполук з їх біоактивністю...

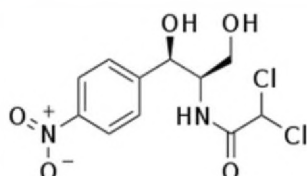
ПОЧАТКОВА СТАДІЯ ПОШУКУ ТА КОНСТРУЮВАННЯ ЛЗ:

ідентифікація та синтез базових сполук - lead-compound...

КОПІЮВАННЯ ВІДОМИХ ФІЗІОЛОГІЧНО- АКТИВНИХ РЕЧОВИН

приклад - синтез левоміцетину.

хлорамфенікол виділений з культурної рідини *Streptomyces venezuelae* одержаний синтетично... 10-стадійний синтезом з стиролу...



хлорамфенікол

ПОЧАТКОВА СТАДІЯ ПОШУКУ ТА КОНСТРУЮВАННЯ ЛЗ:

ідентифікація та синтез базових сполук - lead-compound...

МОДИФІКУВАННЯ СТРУКТУРИ ВІДОМИХ СИНТЕТИЧНИХ І ПРИРОДНИХ ЛР

виходячи з аналогії двох близьких за хімічною будовою структур, активність вже відомої речовини переносять на нову сполуку, намагаючись зробити так, щоб біоактивність останньої виявилася більшою...

модифікація пеніцилінів - Оксацилін, Ампіцилін, Ампіокс...

модифікація цефалоспоринів - Цефазолін (Кефзол), Цефатоксім, Цефалексін...

модифікація сульфаніламідів - Фуросемід, Буфенокс, Клопамід... - сульфаніламідні діуретики

ПОЧАТКОВА СТАДІЯ ПОШУКУ ТА КОНСТРУЮВАННЯ ЛЗ:

ідентифікація та синтез базових сполук - lead-compound...

ВВЕДЕННЯ ФАРМАКОФОРНОГО УГРУПУВАННЯ ВІДОМОЇ ЛР В МОЛЕКУЛУ НОВОЇ СПОЛУКИ

сарколізин

на основі азотистого іприту було отримано ряд протиракових препаратів шляхом введення в різні речовини N,N-дихлордиетиламінового або азирідинового фрагменту...

фармакофор - структурний елемент або фрагмент молекули, який забезпечує фармакологічну активність...

ЗАГАЛЬНА МЕТОДОЛОГІЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОЦЕДУР «РОЗРОБКИ / ПОШУКУ» НОВОЇ ЛР

ПОЧАТКОВА СТАДІЯ ПОШУКУ ТА КОНСТРУЮВАННЯ ЛЗ:

ПРИНЦИП МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛЮВАННЯ

підхід в поєднанні з рентгеноструктурним аналізом дозволяє встановити стереохімічні особливості молекули лікарської речовини та біорецептора, конфігурацію їх хіральних центрів, виміряти відстань між окремими атомами, групами атомів або між зарядами у випадку цвітер- іонних структур лікарського препарату біорецепторної ділянки його захвату. Отримані таким чином данні дозволяють більш цілеспрямовано проводити синтез біоактивних молекул з параметрами, що задані на молекулярному рівні.

метод застосований у синтезі високоефективних анальгетиків – аналогів морфіну, а також для отримання ряду лікарських речовин, які діють на центральну нервову систему ааналогічно природному нейромедіатору – аміномасляній кислоті

МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДОКІНГ - визначення найвигіднішої орієнтації та розміщення одних молекул відносно інших...

ЗАГАЛЬНА МЕТОДОЛОГІЯ ОРГАНІЗАЦІЇ ПРОЦЕДУР «РОЗРОБКИ / ПОШУКУ» НОВОЇ ЛР

ПОЧАТКОВА СТАДІЯ ПОШУКУ ТА КОНСТРУЮВАННЯ ЛЗ:

СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНИХ ПРЕПАРАТІВ

одночасна дія компонентів різних ліків в одному препараті, наприклад, бісептол - комбінація триметоприму і сульфаметоксазолу – характеризується синергізмом - посиленням дії - при їх поєднанні; це дозволяє використовувати лікарські речовини в більш низьких дозах тим самим зменшити їх токсичну дію.

ПОЧАТКОВА СТАДІЯ ПОШУКУ ТА КОНСТРУЮВАННЯ ЛЗ:

СТРАТЕГІЯ ПРОЛІКІВ....

створення проліків – неактивних сполук, які в результаті біотрансформації в організмі перетворюються в активну форму, проникають до місця дії і надають бажаний фармакологічний результат... Проліки мають такі структурні угруповання, які дозволяють їм легко подолати в організмі захисні бар'єри та точно дістатися до хворого органу. Потрапивши до біомішені, ці сполуки метаболізують, перетворюючись в справжні ліки....

ПОЧАТКОВА СТАДІЯ ПОШУКУ ТА КОНСТРУЮВАННЯ ЛЗ:

КОНЦЕПЦІЯ АНТИМЕТАБОЛІТІВ...

базується на створенні синтетичної лікарської речовини, структурно близької до натурального метаболіту організму людини. Завдання такої синтетичної речовини - антиметаболіту, - полягає в заміні метаболіту в природних реакціях організму. Антиметаболіти повинні лише частково виконувати в організмі функції метаболітів. Будучи хімічними імітаторами метаболітів, лікарські речовини такого роду «ошукуючи» контролюючі ферментні системи, вбудовуються в метаболічну схему та змінюють собою справжній метаболіт... прийом використаний в синтезі протиракових препаратів, також для гальмування росту та розвитку патогенних вірусів при створенні ацикловіра-високоєфективного антигерпесного препарату...

до теперішнього часу синтезовано біля 20 мільйонів речовин...
налічують більше 10 тисяч видів біо-активності та хвороб...

СКРИНІНГ ХІМІЧНИХ СПОЛУК І ПРИРОДНИХ РЕЧОВИН

screening — відбір, сортування...

in vitro / *in vivo*

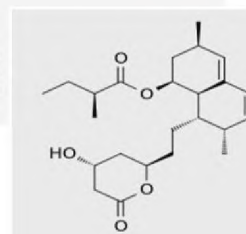
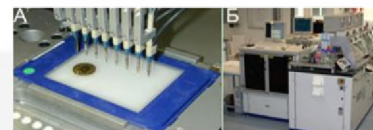
вперше Ерліх – сальварсан... нітрогліцерин... пеніцилін...

різновиди :

- дослідження в одному біологічному тесті великої кількості сполук...
- вивчення декількох сполук з оригінальною структурою на багатьох біологічних тестах...
- тотальний скринінг (high throughput screening, HTS)

за продуктивністю:

- низькопродуктивний (до 50 тис. зразків);
- середньо-продуктивний (50-100 тис. зразків);
- високопродуктивний (100 тис. - 5 млн зразків)



КОМБІНАТОРНІ БІБЛІОТЕКИ

комбінаторні бібліотеки... суміш великого (10^6) числа сполук, отриманих однотипним методом з використанням серій аналогічних реакцій і мають регульований склад...

джерело: складають / синтезують

порядок роботи:

- скринінг бібліотеки...
- ідентифікація структур суміші, які проявляють біологічну активність...

підходи: диверсифікаційний / сфокусований...

КОЛЕКЦІЯ СПОЛУК ХАРАКТЕРИЗУЄТЬСЯ:

- хімічною різноманітністю, що визначаються скелетами молекул і функціональними групами;
- кількістю сполук, які можуть взаємодіяти з білками;
- кількістю сполук, які, ймовірно, не взаємодіють з білками;
- кількістю сполук, схожих (за деяким критерієм) з відомими ЛР;
- кількістю сполук, не схожих на відомі ЛР;
- кількістю молекулярних скелетів, по відношенню яких мало ймовірно швидкий розвиток стійкості мікроорганізмів;
- кількістю молекулярних скелетів або груп, які не викликають небажаних побічних ефектів;
- ступенем чистоти, полярністю, стабільністю сполук;
- вартістю сполук;
- можливістю пройти тест і створити прототип ЛР...

КОМП'ЮТЕРНИЙ (РОЗРАХУНКОВИЙ) СКРИНІНГ

ґрунтується на кластерному аналізі великого масиву вже відомих лікарських речовин згрупованих за їх структурами або за видами біоактивності, яку вони проявляють. Іншим типом машинного аналізу може служити комп'ютерне моделювання механізму взаємодії лікарської речовини з біорецептором чи її інших емпіричних зв'язків з біомішенями.

... рекомендації про доцільність чи недоцільність випробувань даної речовини на той чи інший вид активності....

машинне відсіювання (скринінг) - економить час, матеріали та сили в процесі пошуку ЛР....

ЕТАПИ РОЗРОБКИ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

ДОКЛІНІЧНЕ ФАРМАКОЛОГІЧНЕ І ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ РЕЧОВИН, ПОЗНАЧЕНИХ ДО ПОДАЛЬШОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ...

ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

- визначення терапевтичної ефективності препарату та його впливу на системи організму,
- вивчення можливих побічних реакцій, пов'язаних з фармакологічною активністю.

ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ - встановлюють характер і можливі впливу на організм експериментальних тварин, виділяють три етапи:

- вивчення токсичності препарату при одноразовому введенні;
- визначення хронічної токсичності речовини при повторному введенні протягом 1 року і більше;
- встановлення специфічного впливу сполуки (онкогенність, мутагенність, вплив на плід та ін.).

ЗАКОН УКРАЇНИ



ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Стаття 6. Доклінічне вивчення лікарських засобів

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

Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення окремих досліджень, а також порядок проведення експертиз матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів встановлюються центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування державної політики у сфері охорони здоров'я з урахуванням норм, що застосовуються у міжнародній практиці.

Good Laboratory Practice – GLP

НАЛЕЖНА ЛАБОРАТОРНА ПРАКТИКА – сукупність правил з планування, виконання, контролю, оцінки і документування лабораторних досліджень, які є частиною доклінічного вивчення і клінічних випробувань лікарських засобів і які забезпечують якість, точність і повноту отриманих даних.

ЕТАПИ РОЗРОБКИ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ НОВОГО ЛІКАРСЬКОГО РЕЧОВИНИ**

оцінка терапевтичної або профілактичної ефективності, переносимості, встановлення доз і схем застосування препарату, а також порівняльних характеристик з іншими лікарськими засобами. у процесі клінічних випробувань виділяють чотири фази...

- **ФАЗА I. ВСТАНОВЛЮЮТЬ ПЕРЕНΟΣИМІСТЬ ТА ТЕРАПЕВТИЧНУ ДІЮ ДОСЛІДЖУВАНОВОГО ПРЕПАРАТУ НА ОБМЕЖЕНОМУ ЧИСЛІ ХВОРИХ (5-10 ЧОЛ.) ТА НА ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦЯХ**
- **ФАЗА II. КЛІНІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ НА ГРУПІ ХВОРИХ (100-200 ЧОЛ.) І НА КОНТРОЛЬНІЙ ГРУПІ**
для отримання достовірних даних застосовують «подвійний сліпий» метод, коли ні хворий, ні лікар, а лише керівник випробування знає, який використовується препарат. ефективність і переносимість нового фармакологічного препарату порівнюють з такими плацебо або препаратом аналогічної дії.
- **ФАЗА III. ОТРИМАННЯ ДОДАТКОВОЇ ВСЕБІЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ПРО ДОСЛІДЖУВАНИЙ ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ЗАСІБ**
дослідження ведуть на сотнях / тисячах хворих в стаціонарних і амбулаторних умовах; після всебічних клінічних випробувань фармакологічний комітет дає / не дає рекомендацію до практичного застосування
- **ФАЗА IV. ДОСЛІДЖЕННЯ ДІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ПРАКТИЦІ В РІЗНИХ СИТУАЦІЯХ**
особлива увага на збір і аналіз даних про побічну дію досліджуваних лікарських препаратів.

ЗАКОН УКРАЇНИ



ПРО ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Стаття 7. Клінічні випробування лікарських засобів

Клінічні випробування лікарських засобів проводяться з метою встановлення або підтвердження ефективності та нешкідливості лікарського засобу. Вони можуть проводитись у лікувально-профілактичних закладах, які визначаються центральним органом виконавчої влади, що реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я.

Good Clinical Practice – GCP

НАЛЕЖНА КЛІНІЧНА ПРАКТИКА – сукупність правил з планування, виконання, контролю, оцінки і документування клінічних випробувань лікарських засобів, додержання яких забезпечує точність отриманих даних, захист прав осіб, які беруть участь у випробуваннях, конфіденційність даних про цих осіб.

Контрольні запитання:

Охарактеризуйте основні причини пошуку та створення нових лікарських засобів?

Назвіть та охарактеризуйте основні етапи пошуку та створення нових лікарських засобів?

Назвіть та охарактеризуйте основні джерела пошуку та створення нових лікарських засобів?

Охарактеризуйте зміну методів створення лікарських засобів в часі.

Охарактеризуйте основні напрями та принципи пошуку і створення нових лікарських речовин.

Прокоментуйте значення термінів мішень, рецептор, ліганд, базальна активність.

Охарактеризуйте способи оцінки активності та спорідненості при взаємодії ліганду з мішенню.

У чому мета фундаментальних досліджень біохімічних і генетичних причин захворювань при створенні нових лікарських засобів?

У чому мета виділення з природних джерел модельної сполуки, що є властивою організму або володіє дією на нього, при створенні нових лікарських засобів?

Охарактеризуйте використання принципів молекулярного моделювання при створенні нових лікарських речовин.

Охарактеризуйте стратегію проліків і концепцію антиметаболітів при створенні нових лікарських речовин.

Охарактеризуйте методи медичної і комбінаторної хімії в створенні нових лікарських засобів.

Охарактеризуйте основні методи пошуку і створення нових лікарських речовин.

Охарактеризуйте систему тотального скринінгу нових хімічних сполук.

Комбінаторні бібліотеки: різновиди та етапи скринінгу.

Охарактеризуйте методи отримання лікарських речовин шляхом органічного синтезу.

Охарактеризуйте підходи до отримання лікарських речовин шляхом біологічного синтезу.

Охарактеризуйте доклінічні дослідження нових фармакологічно-активних речовин.

Охарактеризуйте порядок клінічних випробувань нових сполук.

Рекомендована література:

Худоярова О.С. Фармацевтична хімія. – Вінниця: Нілан ЛТД, 2018. – 194 с.

Фармацевтична хімія / заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2017. - 456 с.

Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник. К.: ВСВ «Медицина», 2015. -352 с.

Фармацевтична хімія / заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2008. - 560 с.

Фармацевтична хімія / за заг. ред. П.О. Безуглого. - Вінниця: Нова Книга, 2006. - 552 с.

Фармацевтична хімія / за заг. ред. П.О. Безуглого. – Харків: НФАУ, Золоті сторінки, 2002. -448 с.

Лекція №6. Системи контролю якості лікарських засобів. Контроль якості лікарських засобів в Україні (3 год.).

Контроль якості лікарських засобів як відповідь на соціальний запит і обов'язок держави. Історія питання. Основи сучасної концепції забезпечення якості лікарських засобів; стратегія та система контролю якості ліків у розвинених країнах. Альтернативні системи контролю якості лікарських засобів. Система контролю якості ліків в Україні. Закон України «Про лікарські засоби». Структура і функції контрольно-дозвільної системи забезпечення якості лікарських засобів. Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів та Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів МОЗ України. Територіальні контрольно-аналітичні лабораторії. Введення належних практик у розробку, дослідження, виробництво, дистрибуцію та контроль якості лікарських засобів в Україні.

Якість лікарського засобу як відповідність нормативній документації. Національні та регіональні фармакопеї світу. Міжнародна, Європейська, Британська фармакопеї: історія створення, структура, зміст, та юридично-правовий статус. Державна фармакопея України: концепція побудови та юридично-правовий статус. Загальні риси та особливості Державної фармакопеї України та інших європейських фармакопей. Структура та зміст Державної фармакопеї України. Основні розділи. Загальні статті. Структура фармакопейної статті. Фармакопейні методи аналізу, ідентифікації іонів, функціональних груп, випробувань на граничний вміст домішок та кількісного визначення лікарських речовин. Біологічні випробування та біологічні методи кількісного визначення. Розділи «Монографії» й «Загальні статті та лікарські форми та субстанції». Показники якості субстанцій. Показники якості лікарських форм. Аналітичні нормативні документи, технічні умови та тимчасові фармакопейні статті. Загальні положення діяльності лабораторій з контролю якості лікарських засобів, основи належної лабораторної практики в таких лабораторіях. Управління та виконання робіт. Вимоги до організації та роботи лабораторій з контролю якості лікарських засобів: організаційна структура та штат лабораторій; система надходження зразків; аналітичні листки; система випробувань; оцінка результатів випробувань; правила зберігання зразків; бібліотека специфікацій; вимоги до реактивів і стандартних зразків; інструменти та їх калібрування; питання безпеки в лабораторіях по контролю якості ліків.

Опорні слайди до лекції 6

СИСТЕМИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЛЗ В УКРАЇНІ...

- Загальне поняття «якості» товару
- Еволюція систем управління якістю
- Вимоги та критерії якості лікарських засобів.
- Специфіка ЛЗ як товару...
- Джерела і причини недоброякості ЛЗ
- Системи забезпечення та контролю якості лікарських засобів...
- Основні концепції контролю якості...
- Концепція належних практик.
- Належна виробнича та лабораторні практики...
- Стандартизація як основний інструмент забезпечення якості.
- Структура, функції та інструменти контрольно-дозвільної системи...
- Стратегія та система контролю якості ліків у розвинених країнах.
- Система контролю якості ліків в Україні.
- Закон України «Про лікарські засоби». Настанови.
- Державна фармакопея України...

Якість – не лише категорія
філософії...

ЯКІСТЬ:

сукупність властивостей, які надають предмету / товару здатність задовольняти потреби споживачів відповідно до свого призначення і відповідати вимогам, встановленим законодавством...

- суб'єктивна складова - задовольняти потреби споживачів...
- об'єктивна складова - відповідати вимогам, встановленим законодавством



Еволюція систем управління якістю...

стандартизація процесів у виробництві

СИСТЕМА ТЕЙЛОРА

встановлювала вимоги до якості виробів (деталей) у вигляді полів допусків або певних шаблонів, настроєних на верхню й нижню границі допусків, - прохідні й непрохідні калібри. Для забезпечення успішного функціонування системи Тейлора були введені перші професіонали в області якості – інспектори... технічні контролери..



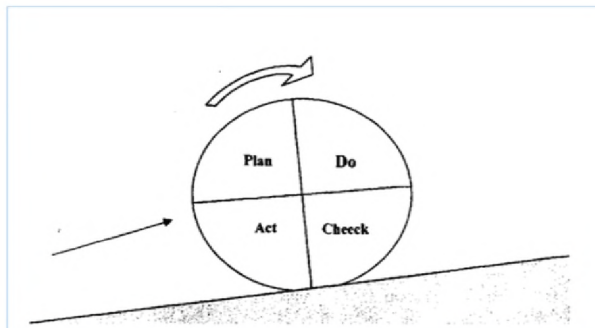
Фредерік Тейлор
1856—1915

МЕХАНІЗМ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ

- інспектори (технічні контролери)
- система мотивації
- система навчання
- взаємини з постачальниками й споживачами будувалися на основі вимог, установлених у технічних умовах (ТУ), виконання яких перевірялося при приймальному контролі (вхідному та вихідному)

1924 р., США, Р.Л. Джонс - закладені основи статистичного управління якістю...

ЦИКЛ PDCA, - модель безперервного поліпшення процесів...



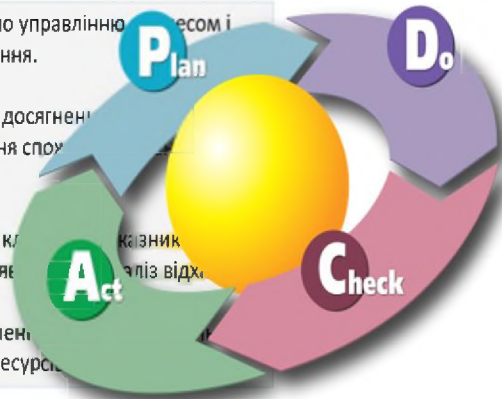
цикл PDCA — плануй (Plan), роби (Do), перевіряй (Check), впливай (Act)...

СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ

цикл Шухарта-Демінга (цикл PDCA, цикл Демінга) — модель безперервного поліпшення процесів
цикл PDCA — планує (Plan), роби (Do), перевірай (Check), впливай (Act)...

Методологія PDCA є найпростішим алгоритмом дій керівника по управлінню процесом і досягненню його цілей. Цикл управління починається з планування.

- **Планування:** встановлення цілей і процесів, необхідних для досягнення цілей; планування робіт по досягненню цілей процесу і задоволення споживачів; виділення і розподілу необхідних ресурсів.
- **Виконання:** виконання запланованих робіт.
- **Перевірка:** збір інформації та контроль результату на основі ключових показників ефективності (KPI), що вийшло в ході виконання процесу, виявлення причин відхилень.
- **Вплив** (управління, коректування): вжиття заходів щодо усунення причин відхилень запланованого результату, зміни в плануванні та розподілі ресурсів.



Armand V. Feigenbaum
1920-2014

ПРИНЦИПИ ТОТАЛЬНОГО УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ

TOTAL QUALITY CONTROL - TQC...

40-50-ті роки...

А. Фідженбаум: введене поняття тотального (всезагального) контролю якості (Total Quality Control - TQC)... складається з етапів опрацювання, підтримки і поліпшення якості, а також поняття вартості якості...

... в основі концепції TQC системний підхід до управління якістю в межах якого область управління якістю поширюється на всі етапи життєвого циклу та охоплює усі рівні управлінської ієрархії при реалізації технічних, економічних, організаційних і соціальнопсихологічних заходів, що відображається у відповідних документах системи управління якістю...

РОЗВИТОК СИСТЕМИ TQC, Демінг, 14 принципів управління якістю:

- постійно удосконалюйте продукцію і послуги;
- прийміть нову філософію: відмовтеся від низької якості в усьому;
- відмовтеся від масового контролю;
- відмовтеся від партнерських відносин, основаних тільки на ціні продукції: установіть довгострокові партнерські відносини, зменшіть кількість постачальників;
- постійно удосконалюйте систему виробництва й обслуговування;
- організуйте на підприємстві сучасне навчання;
- впроваджуйте сучасні методи керівництва: функції керівництва повинні бути зміщені від контролю кількісних показників до якісних;
- усуньте страх: сприяйте тому, щоб співробітники висловлюватися відверто;
- усуньте бар'єри між підрозділами підприємства відмовтеся від гасел, транспарантів і наставлянь для працівників;
- відмовтеся від кількісних оцінок роботи;
- підтримуйте почуття професійної гордості у співробітників;
- впроваджуйте на підприємстві систему освіти і самовдосконалення співробітників;
- заохочуйте будь-яку роботу, корисну для здійснення змін.

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ

ВСТАНОВЛЕННЯ ВІДПОВІДНОСТІ продукції та процесів вимогам нормативно-технічної документації, зразкам-еталонам; інформація про перебіг виробничого процесу та підтримання його стабільності; захист підприємства від постачань недоброякісних матеріалів, енергоносіїв та ін.; виявлення дефектної продукції на ранніх етапах; запобігання випуску недоброякісної продукції.

КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ЯК ЧАСТИНА СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ, пов'язана з відбором проб, специфікаціями та проведенням випробувань, а також із процедурами організації, документування і видачі дозволу на випуск, які гарантують, що дійсно проведені всі необхідні й відповідні випробування і що матеріали не будуть дозволені для використання, а продукція не буде допущена до реалізації або постачання доти, доки їх якість не буде визнана задовільною.

УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ

- планування якості...
- контроль якості...
- забезпечення якості / поліпшення якості...

ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛЗ

концепція, що включає комплекс заходів, які впливають на якість готового продукту та гарантують відповідність його вимогам нормативної документації. Із фармацевтичних позицій – гарантують відповідність якості лікарських засобів їх призначенню. **Якість ЛЗ досягається шляхом суворого дотримання принципів забезпечення якості від розробки до виробництва і потім підтримується в мережі розподілу за допомогою засобів системи контролю якості...**

СИСТЕМА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛЗ

передбачає **ЧІТКІ ПРАВИЛА ТА ПРОЦЕДУРИ...** **МЕТА** - досягнення **високого ступеня гарантії відповідності якості ЛЗ його призначенню**, відповідно до основної мети системи охорони здоров'я – забезпечення населення лікарськими засобами, ефективними, безпечними для здоров'я і такими, що відповідають встановленим стандартам якості...

СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЯК ІНСТРУМЕНТ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ

СТАНДАРТИЗАЦІЯ – діяльність, що полягає у встановленні положень для загального і багаторазового застосування щодо наявних чи можливих завдань з метою досягнення оптимального ступеня впорядкування у певній сфері, результатом якої є підвищення ступеня відповідності продукції, процесів та послуг їх функціональному призначенню, усуненню бар'єрів у торгівлі та сприянню науково-технічному співробітництву.

МЕТА - забезпечення раціонального використання природних ресурсів, відповідності об'єктів стандартизації їх функціональному призначенню, інформування споживачів про якість продукції, процесів та послуг, підтримка розвитку і міжнародної конкурентоспроможності продукції та торгівлі товарами і послугами.

ЗАВДАННЯ - встановлення однакових вимог до якості вихідних матеріалів, напівфабрикатів, що необхідні для виготовлення кінцевої продукції; - застосування однакових правил виробництва; - застосування однакової системи показників якості готової продукції, методів її випробування і контролю; - застосування необхідного рівня надійності продукції при тривалому зберіганні

СТАНДАРТ – нормативний документ, розроблений і затверджений уповноваженим органом, у якому встановлені правила, вимоги, загальні характеристики, що стосуються різних видів діяльності чи їх результатів, для досягнення оптимального ступеня впорядкування у певній області.

за статусом організації, що розробляє / приймає:

- міжнародні
- регіональні
- національні

за сферою дії:

- державні (ДСТ)
- галузеві (ОСТ)
- республіканські (РСТ)
- стандарти підприємств (СТП)

МІЖНАРОДНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЗІ СТАНДАРТИЗАЦІЇ
International Organization for Standardization, ISO



International
Organization for
Standardization

міжнародна організація, метою діяльності якої є ратифікація стандартів, розроблених спільними зусиллями делегатів від різних країн...

Організація ISO заснована у 1947 р. двадцятьма п'ятьма національними організаціями зі стандартизації, як координаційний орган...

Відповідно до Статуту, ISO визначає завданням своєї діяльності як сприяння розвитку стандартизації і суміжних видів діяльності у світі з метою забезпечення міжнародного обміну товарами і послугами, а також розвиток співробітництва в інтелектуальній, науково-технічній і економічній галузях.

... ISO залишається неурядовою організацією... багато її стандартів стали державними у багатьох країнах, і дозволяють ефективно координувати дії багатьох національних організацій з стандартизації.

ІНСТРУМЕНТИ КОНТРОЛЬНО-ДОЗВІЛЬНОЇ СИСТЕМИ:

РЕЄСТРАЦІЯ в системах контролю якості - це процес, в якому документи, процедури, продукти або послуги перевіряються та затверджуються відповідним органом або організацією. Цей процес може включати перевірку документів, вимог до продуктів або послуг, а також виконання встановлених стандартів. В інших контекстах, таких як реєстрація лікарських засобів, реєстрація може включати подання та перевірку реєстраційного досьє до визначеного органу.

ІНСТРУМЕНТИ КОНТРОЛЬНО-ДОЗВІЛЬНОЇ СИСТЕМИ:

ЛІЦЕНЗУВАННЯ - процес, в якому державний орган надає дозвіл (ліцензію) на здійснення певного виду господарської діяльності. Цей процес включає видачу, переоформлення та анулювання ліцензій, видачу дублікатів ліцензій, ведення ліцензійних справ та ліцензійних реєстрів, контроль за дотриманням ліцензіатами ліцензійних умов, видачу розпоряджень про усунення порушень ліцензійних умов, а також розпоряджень про усунення порушень законодавства у сфері ліцензування. Ліцензування є одним з важливих інструментів контролю якості різних видів діяльності з боку держави.

УПОВНОВАЖЕНІ ОСОБИ В СИСТЕМАХ GMP/GLP, їх роль, функції та підготовка

УО - це особа, призначена керівником суб'єкта господарської діяльності на відповідну посаду фармацевтичного закладу, на яку згідно з наказом покладено здійснення контролю ...

Уповноважена особа, як найвищий контролер якості, відповідає за її забезпечення на таких головних напрямках:

- підтримка, (якщо необхідно – впровадження) системи якості;
- участь в розробці “Настанови з якості” (Qualiti manual);
- нагляд за регулярним проведенням внутрішнього аудиту або самоінспекції;
- керування відділами контролю якості;
- участь у зовнішньому аудиті;
- участь у програмі валідації;

УПОВНОВАЖЕНА ОСОБА в системах контролю якості - це особа, яка здійснює вхідний контроль якості продукції. Вона відповідає за організацію та функціонування системи якості на підприємстві та надання дозволу на подальшу реалізацію та використання продукції. Уповноважена особа є ключовим елементом системи належних практик. Ця особа персонально відповідає за надання дозволу на реалізацію та використання кожної серії продукції.

СПЕЦИФІКА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ ЯК ТОВАРУ:

- ні лікар, ні сам споживач, **не можуть оцінити якість ЛЗ** в широкому значенні...
- лікар, який приймає рішення про купівлю ЛЗ, **не оплачує його**...
- при підвищенні цін на лікарському ринку попит знижується несуттєво...
- споживач ЛЗ **не має інструментів перевірки його якості**...
- споживач ЛЗ **позбавлений можливості вибору**...
- **відсутня система «гарантійного обслуговування» ЛЗ** у випадку траблів...
- купивши ЛЗ і переконавшись, що він йому не підходить, **пацієнт завжди в програті**...фармацевтичний бізнес залишається без програті в будь-якій ситуації...
- «новий» ЛЗ не завжди ефективний;
- **пацієнт змушений довіряти** розробнику, досліднику, виробнику, лікарю. Така особливість ЛЗ як товару змусила встановити вимоги до основних етапів його «життя»: тобто розробки, випробування, реєстрації, виробництва, реалізації...
- **несприятливі наслідки** від невірного використання або призначення лікарських засобів **поширюються** не тільки на окремого споживача, але і **на цілу популяцію** ...наприклад, «талідомідова трагедія»...

ВАРІАТИВНІСТЬ КРИТЕРІЇВ ЯКОСТІ ЛЗ

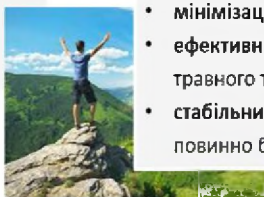
ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ ДО ЛЗ...

- специфічність...
- ефективність...
- нешкідливість...

ОСНОВНИЙ ПРИНЦИП ХІМІОТЕРАПІЇ, 1891:

ідеальна лікарська речовина завдає хворому найменшу шкоду, але в той же час максимально руйнує причину захворювання...

- розробка ЛЗ
- доклінічні дослідження
- клінічні дослідження
- виробництво ЛЗ
- контроль якості ЛЗ
- дистрибуція
- зберігання



ВИМОГИ:

- **високо-селективний** щодо сайтів-мішеней:
- **сильний і ефективний**: можна застосовувати низькі дози при захворюваннях, які важко піддаються лікуванню...
- **мінімізація побічної дії**
- **ефективний** при прийомі всередину (добре всмоктується з травного тракту): **простий у використанні**.
- **стабільний в тканинах і рідинах організму...** в ідеалі повинно бути достатньо однієї дози в день - **зручно**

«ЯКІСНІ» розібрались... – А ЯКІ Ж ВОНИ «НЕЯКІСНІ» ЛІКИ?

НЕЯКІСНІ ЛІКИ:

- фальсифіковані
- субстандартні
- незареєстровані

ФАЛЬСИФІКОВАНІ ЛЗ

фармацевтичний продукт, який **НАВМИСНО ТА ОБМАННИМ ЧИНОМ ЗАБЕЗПЕЧЕНИЙ ПОМИЛКОВИМ МАРКУВАННЯМ ЩОДО ЙОГО СПРАВЖНОСТІ** та/або джерела походження. Фальсифікація може ставитись як до оригінальних, так і до відтворених препаратів.

ознаки фальсифікації ЛЗ:

- продукція, яка не містить зазначені на етикетці активні інгредієнти;
- продукція, що містить інші активні інгредієнти, ніж ті, що вказані на етикетці;
- продукція, що містить активні інгредієнти, джерело походження яких відрізняється від зазначеного на етикетці;
- продукція, що має іншу активність інгредієнтів, ніж зазначено на етикетці;
- продукція, що містить інші домішки, ніж зазначено у нормативному документі

Закон України про лікарські засоби

ФАЛЬСИФІКОВАНИЙ ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

будь-який лікарський засіб, умисно підроблений таким чином, що вводить в оману щодо його:

- ідентичності, включаючи пакування, маркування, назву, склад, зокрема будь-якого з його інгредієнтів, у тому числі допоміжних речовин, і сили дії цих інгредієнтів;
- походження, включаючи дані про виробника, країну виробництва, країну походження або власника реєстрації/торгової ліцензії (іншого дозвільного документа на допуск на ринок лікарського засобу);
- історії обігу, у тому числі дані та документи про використані шляхи поставок/дистрибуції.
- це визначення не обмежує право на захист від порушень прав інтелектуальної власності;

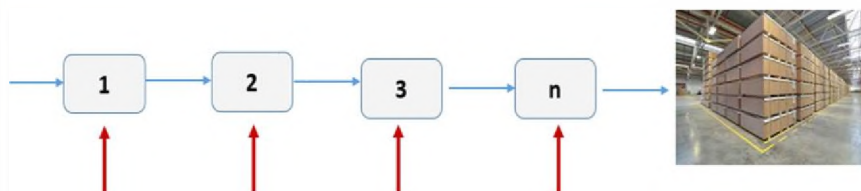
ЯК забезпечити якість лікарських засобів ?

а як раніше?

а що люди роблять?

а які є варіанти?

**СИСТЕМНИЙ КОНТРОЛЬ
ЯКОСТІ ПРОДУКЦІЇ НА
КІНЦЕВОМУ ЕТАПІ**



**СИСТЕМНИЙ КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ
ЗДІЙСНЕННЯ КОЖНОЇ ОПЕРАЦІЇ**

Відчуйте різницю підходів

ВИМОГИ ДО КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛЗ

- **НАЯВНІСТЬ НАЛЕЖНИХ ЗАСОБІВ** для здійснення контролю.
- **КВАЛІФІКОВАНИЙ ПЕРСОНАЛ**, на який покладена функція здійснення контролю якості.
- **ЗАТВЕРДЖЕНІ МЕТОДИКИ** для відбору проб, контролю і випробування вихідної сировини, пакувальних матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції.
- **контроль чинників навколишнього середовища**, які здатні впливати на результати випробувань.
- **методи випробування мають пройти ВАЛІДАЦІЮ.**
- **мають бути складені ПРОТОКОЛИ, які ДОКУМЕНТАЛЬНО ПІДТВЕРДЖУЮТЬ**, що всі необхідні заходи щодо відбору проб, контролю та методик випробування дійсно проведені. протоколи, складені за результатами контролю й випробувань матеріалів, проміжної, нерозфасованої та готової продукції, повинні бути офіційно зіставлені з вимогами специфікацій.
- **ПЕРЕВІРКА готової продукції НА ВІДПОВІДНІСТЬ РЕЄСТРАЦІЙНОМУ ДОСЬЄ** (активні інгредієнти, допоміжні речовини, необхідна чистота, контейнери (упаковка), маркування).
- **жодна серія готової продукції не може бути дозволена для продажу або постачання до того як УПОВНОВАЖЕНА ОСОБА** засвідчить її відповідність вимогам реєстраційного досьє та ліцензії на виробництво.
- **необхідно зберігати достатню кількість контрольних зразків вихідної сировини і препаратів**, що дозволяє проводити випробування продукції в процесі зберігання....

Хто має забезпечувати якість ЛЗ?

Які є варіанти?

Під **ДЕРЖАВНИМ КОНТРОЛЕМ** якості лікарських засобів розуміють сукупність організаційних та правових заходів, спрямованих на додержання суб'єктами господарської діяльності незалежно від форм власності та підпорядкування вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів.

СИСТЕМА ДЕРЖАВНОГО КОНТРОЛЮ МАЄ ГАРАНТУВАТИ НАГЛЯД ЗА ЯКІСТЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ШЛЯХОМ ЗАСТОСУВАННЯ ВІДПОВІДНИХ ПРОЦЕДУР КОНТРОЛЮ НА ВСІХ ЕТАПАХ ОБІГУ ПРЕПАРАТУ. Забезпечення якості лікарських засобів у більшості країн світу перебуває під безпосереднім контролем держави.

ЛЮДИ / ІНСТИТУЦІЇ / ПРАВИЛА / ЗАКОНИ
КОНЦЕПЦІЯ НАЛЕЖНИХ ПРАКТИК

Фундаментальними елементами системи стандартизації та забезпечення якості лікарських засобів, що мають міжнародне визнання, є **КОНЦЕПЦІЯ НАЛЕЖНИХ ПРАКТИК**...

Вперше ідея управління якістю була реалізована Управлінням з контролю якості харчових продуктів та ліків (FDA) США у 1938 р.

З часом подібні програми у інших країнах.

Перші стандарти GMP були опубліковані у 1963 р.

З 1969 р. ВООЗ предписує усім країнам застосовувати стандарти GMP...



НАЛЕЖНІ ПРАКТИКИ - СУКУПНІСТЬ СТАНДАРТІВ...найважливіші у фармацевтичній галузі:

Відповідність GXP ЕТАПАМ ЖИТТЄВОГО ЦИКЛУ ЛЗ

ЕТАП	РЕГУЛЯТОРНИЙ ДОКУМЕНТ
розробка лікарського препарату	
<u>доклінічні</u> дослідження	GLP - належна лабораторна практика
клінічні випробування	GCP - належна клінічна практика
реєстрація / ліцензування ЛЗ	GRP - належна регуляторна практика
виробництво ЛЗ	GMP - належна виробнича практика
зберігання виготовленого ЛЗ	GSP - належна практика зберігання
оптова торгівля	GDP - належна практика дистрибуції
роздрібна торгівля	GPP - належна аптечна практика
споживач	

ГОЛОВНИЙ ІНСТРУМЕНТ забезпечення якості - дотримання виробництвом вимог **GMP** та регулярне інспектування підприємств відповідними державними органами...

GMP ЯК СКЛАДОВА СИСТЕМИ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛЗ.

«ПРАВИЛА ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ»

GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS (GMP)

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

основні положення і вимоги GMP:

- управління якістю;
- персонал;
- приміщення й обладнання;
- документація;
- виробництво;
- контроль якості;
- робота за контрактами на виробництво продукції й проведення аналізів;
- рекламация та відгук продукції;
- самоінспекція.

GOOD LABORATORY PRACTICE, GLP

НАЛЕЖНА ЛАБОРАТОРНА ПРАКТИКА У СИСТЕМІ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

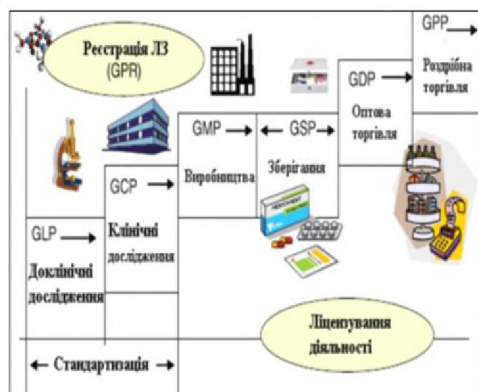
- загальні положення діяльності лабораторій з контролю якості лікарських засобів
- управління та виконання робіт.
- загальна організація та робота лабораторій з контролю якості лікарських засобів
- організаційна структура та штат лабораторій
- система надходження зразків
- аналітичні листки
- система випробувань та оцінка результатів випробувань
- правила зберігання зразків, архівні зразки
- бібліотека специфікацій
- вимоги до реактивів і стандартних зразків
- інструменти та їх калібрування
- питання безпеки в лабораторіях по контролю якості ліків..

ІНСТРУМЕНТИ КОНТРОЛЬНО-ДОЗВІЛЬНОЇ СИСТЕМИ:

- СТАНДАРТИЗАЦІЯ
- РЕЄСТРАЦІЯ
- ЛІЦЕНЗУВАННЯ
- СЕРТИФІКАЦІЯ

ДІЙОВІ ОСОБИ КОНТРОЛЬНО-ДОЗВІЛЬНОЇ СИСТЕМИ

- інститут уповноважених осіб
- XXXX
- XXXX
- XXXX



Хто ж насправді опікується якістю ЛЗ?



ВСЕСВІТНЯ ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

ВООЗ, World Health Organization, WHO

спеціалізована установа Організації об'єднаних націй, яка опікується про здоров'я у світовому масштабі. Штаб-квартиру розташовано в Женеві (Швейцарія). До складу ВООЗ на 2020 рік входить 194 країни створена у 1946 р.



ЗАДАЧІ ВООЗ

- надання міжнародних рекомендацій в галузі охорони здоров'я
- встановлення стандартів охорони здоров'я
- співпраця з урядами країн в області посилення національних програм охорони здоров'я
- розробка і передача відповідних технологій, інформації і стандартів охорони здоров'я

СИСТЕМА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКІВ У РОЗВИНЕНИХ КРАЇНАХ

міжнародний стандарт

The International Pharmacopoeia**МІЖНАРОДНА ФАРМАКОПЕЯ**

зібрання рекомендованих методик аналізу та специфікацій з оцінки якості фармацевтичних субстанцій та готових лікарських форм, які призначені для використання державними членами Всесвітньої Організації Охорони здоров'я як референтні або як основи для встановлення власних вимог до фармацевтичних засобів



Відомості, опубліковані у Міжнародній Фармакопеї, накопичені за допомогою процедури консультацій та засновані на міжнародному досвіді, а фармакопейні статті сформульовані за незалежного підходу. У Міжнародній Фармакопеї перевага надана лікарським засобам, що широко застосовуються у всьому світі, а також лікарським засобам, важливим для здійснення програм охорони здоров'я, які проводяться ВООЗ, але можливо відсутнім в інших фармакопеях, наприклад, нові протималарійні препарати.

[first edition](#) 1951 [print](#) [2 volumes plus supplement](#)
[ninth edition](#) 2019 [online](#)

система контролю якості ліків у розвинених країнах

**УПРАВЛІННЯ ПРОДОВОЛЬСТВА І МЕДИКАМЕНТІВ**Food and Drug Administration, FDA, USFDA

управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США)...



FDA Building 31

відповідає

- за регуляцію та нагляд над безпечністю харчових продуктів, біологічно активних добавок, ліків, вакцин, медичних приладів, ветеринарної продукції та косметики...
- збереження здоров'я населення шляхом регулювання і нагляду в галузі безпеки харчових продуктів, тютюнових виробів, харчових добавок, ліків, вакцин, медичних пристроїв і ветеринарних препаратів...
- контроль за дотриманням законодавчих норм у сфері підтримки якості продуктів харчування, лікарських препаратів і косметичних засобів...

FDA

Employees	18,000 (2022)
Annual budget	US\$ 6.5 billion (2022)

NASA

Employees	17,373 (2020)
-----------	---------------

СИСТЕМА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКІВ У РОЗВИНЕНИХ КРАЇНАХ



У Євросоюзі:

ЄВРОПЕЙСЬКЕ АГЕНТСТВО З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ЄАЛЗ, European Medicines Agency, EMA
Амстердам

забезпечує координацію оцінювання і нагляду за якістю лікарських препаратів та ветеринарних засобів на усій території Європейського Союзу.



EMA headquarters in Amsterdam

Formed	1995
Jurisdiction	European Union
Headquarters	Amsterdam, Netherlands
Employees	897
Annual budget	€358.1 million (2020)
Key document	Regulation (EC) No. 726/2004

регіональний стандарт

ЄВРОПЕЙСЬКА ФАРМАКОПЕЯ

The European Pharmacopoeia Commission

є одним з механізмів функціонування інтегрованої системи контролю лікарських засобів. Її ціль полягає в тому, щоб сприяти збереженню населення шляхом надання загальнодовизначених стандартів для застосування, хто має відношення до якості лікарських засобів.



БРИТАНСЬКА ФАРМАКОПЕЯ

THE BRITISH PHARMACOPOEIA 2021

національний стандарт



ПИТАННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ РЕГЛАМЕНТУЮТЬ:

Закон України «Про лікарські засоби» від 4 квітня 1996 р №123/96-ВР; регулює правовідносини, пов'язані зі створенням, реєстрацією, виробництвом, контролем якості та реалізацією лікарських засобів, визначає права та обов'язки підприємств, установ, організацій і громадян, а також повноваження у цій сфері органів виконавчої влади і посадових осіб. Законодавство про лікарські засоби складається з цього Закону та інших актів законодавства, прийнятих відповідно до нього.

Державна фармакопея України (ДФУ) – це правовий акт, який містить загальні вимоги до лікарських засобів, монографії, а також методики контролю якості лікарських засобів. ДФУ має законодавчий характер. Її вимоги, що висуваються до ЛЗ, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України незалежно від їх форми власності, які виробляють, зберігають, контролюють і реалізують ЛЗ.

ДФУ 1 - введена в дію 2001 р.

розробник: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Прийняття від 28.07.2022

Про лікарські засоби
Закон України від 28.07.2022 № 2469-ІХ

**ЗАКОН УКРАЇНИ**

Про лікарські засоби

Цей Закон регулює правовідносини у сфері лікарських засобів, пов'язані із створенням, фармацевтичною розробкою, доклінічними дослідженнями, клінічними дослідженнями (випробуваннями), державною реєстрацією лікарських засобів, виробництвом, виготовленням (виробництвом) в умовах аптеки, призначенням, застосуванням, імпортом, оптовою та роздрібною торгівлею, дистанційною торгівлею, контролем якості лікарських засобів, здійсненням фармаконагляду, а також визначає права та обов'язки юридичних і фізичних осіб, повноваження органів державної влади і посадових осіб у відповідній сфері.

Метою цього Закону є забезпечення охорони здоров'я населення України шляхом забезпечення доступу до ефективних, якісних, сучасних і безпечних лікарських засобів, а також імплементація окремих положень законодавства Європейського Союзу щодо лікарських засобів для застосування людиною.

ДФУ та інші фармакопеї світу

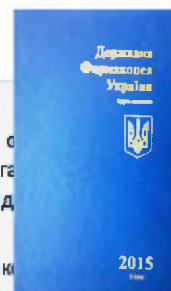
ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ (ДФУ) –

головний правовий інструмент реалізації державної політики у сфері якості ЛЗ – від сировини до готових лікарських засобів, що використовуються в Україні. Вона встановлює той рівень вимог до безпеки та якості ліків, який держава гарантує для своїх громадян. Усі лікарські засоби, що реалізуються на території України, мають відповідати вимогам Державної фармакопеї.

правовий документ, що містить загальні вимоги до ліків, фармацевтичні статті (ФС), а також вимоги до контролю якості (Закон України «Про лікарські засоби», ст.2).

має законодавчий характер. Її вимоги, що висувуються до ліків, є обов'язковими для всіх підприємств та установ України, які виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують ЛП, незалежно від їх форми власності.

гармонізована з Європейською Фармакопеєю. Загальні статті та монографії ДФУ складаються з двох взаємозалежних частин – європейської, ідентичної відповідній статті Європейської Фармакопеї, і національної, що враховує специфіку сучасного стану фармацевтичного виробництва України. Національна частина не суперечить європейській, і містить додаткові вимоги, які не випускаються за умовами належної виробничої практики встановленими в ЄС. До національної частини включені додаткові інформаційні матеріали та альтернативні методики.



Державна фармакопея України I видання випущена в 2001 році, чотири додаткових томи — в 2004, 2008, 2009 і 2011 роках відповідно.

Державна фармакопея України II видання опублікована в 2015 році, доповнення № 1-4 до II видання....

Державна фармакопея України. ДФУ. - 2001; ДФУ. Доповнення 1. 2004; ДФУ. Доповнення 2. 2008; ДФУ. Доповнення 3. 2010;

Державна Фармакопея України: в 3т. – 2-е вид. – 2014. ДФУ. 2-е вид. Доповнення 1. 2016; ДФУ. 2-е вид. Доповнення 2. 2018; ДФУ. 2-е вид. Доповнення 3. 2018; ДФУ. 2-е вид. Доповнення 4. 2020;

НТД. ЩО ВИЗНАЧАЄ ВИМОГИ ДО ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ:

- Державна фармакопея (ДФУ)
- фармакопейна стаття (ФС)
- тимчасова фармакопейна стаття (ТФС)

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

ФАРМАКОПЕЙНІ СТАТТІ:

- загальні
- приватні

ЗАГАЛЬНА ФС

опис методів аналізу лікарських засобів, реактивів й індикаторів, що застосовуються...

ПРИВАТНА ФС

стандарт лікарського засобу, містить перелік показників і методів контролю якості ЛЗ та описи ЛЗ, допоміжних речовин і сировини для виробництва.

загальні й приватні фармацевтичні статті періодично переглядаються та редагуються. для забезпечення вимог фармакопей формується перелік відповідних стандартних зразків.

ДФУ 2.0 містить такі типи статей:

1. ПЕРЕКЛАДИ ВІДПОВІДНИХ СТАТЕЙ ЄФ. До них належить переважна більшість окремих статей (монографій) на субстанції для фармацевтичного застосування та деякі лікарські засоби, зокрема інсуліни та імуноглобуліни, частина монографій на лікарську рослинну сировину та лікарські рослинні засоби.

2. ПЕРЕКЛАДИ ВІДПОВІДНИХ СТАТЕЙ ЄФ, ЯКІ ДОПОВНЮЮТЬСЯ НАЦІОНАЛЬНИМИ ЧАСТИНАМИ, що відображають досвід стандартизації лікарських засобів в Україні. До них, зокрема, належить значна кількість загальних статей, а також монографій на лікарську рослинну сировину. Положення національної частини не суперечать європейській частині й мають рекомендаційний та інформаційний характер. Вони можуть бути використані для додаткової стандартизації методів аналізу та відповідних лікарських засобів, а також як альтернативні методики. У випадку лікарської рослинної сировини вітчизняна практика її використання може вимагати стандартизації за додатковими показниками (наприклад, необхідність контролю вмісту флавоноїдів, каротиноїдів тощо).

3. СУТО НАЦІОНАЛЬНІ ЗАГАЛЬНІ Й ОКРЕМІ СТАТТІ, ЯКІ ВІДСУТНІ В ЄФ ТА МАЮТЬ ОБОВ'ЯЗКОВИЙ ХАРАКТЕР (якщо не має інших зазначень). До них, зокрема, належать монографії на готові лікарські засоби, лікарську рослинну сировину, лікарські рослинні засоби, а також статті на лікарські засоби, виготовлені в аптеках.

4. СУТО НАЦІОНАЛЬНІ СТАТТІ, ЯКІ ВІДСУТНІ В ЄФ І МАЮТЬ РЕКОМЕНДАЦІЙНИЙ ТА ІНФОРМАЦІЙНИЙ ХАРАКТЕР. До них належать, зокрема, статті на дієтичні добавки, статистичний аналіз результатів та валідацію аналітичних методик і випробувань.

Загальні й окремі національні статті ДФУ 2.0, а також національні доповнення ДФУ 2.0 до статей ЄФ відображають вітчизняний досвід вирішення відповідних проблем стандартизації, метрологічного забезпечення та контролю якості лікарських засобів

ДФУ 2.0 :

Том 1: Загальні вимоги до лікарських засобів

Том 2: Лікарські речовини

Том 3: Лікарські препарати

ЗМІСТ ДФУ 2.0:**Том 1**

1. Загальні зауваження
 2. Методи аналізу
 3. Матеріали та контейнери
 4. Реактиви
 5. Загальні тексти
- Загальні монографії
Загальні статті на лікарські форми

Том 2

Монографії на субстанції

Том 3

- Монографії на вакцини для застосування людиною
- Монографії на імуносироватки для людини
- Монографії на імуносироватки для ветеринарії
- Радіофармацевтичні лікарські засоби
- Шовні матеріали для застосування людиною
- Шовні матеріали для застосування в ветеринарії
- Лікарська рослинна сировина та лікарські рослинні засоби
- Гомеопатичні лікарські засоби
- Монографії на готові лікарські засоби
- Лікарські засоби, виготовлені в аптеках
- Дієтичні добавки

РЕЄСТРАЦІЯ**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України (ДЕЦ МОЗ України)****Раніше Державний фармакологічний центр МОЗ України**

науково-експертний центр, що здійснює наукову, експертну, консультативну, виробничу та іншу діяльність для захисту фармацевтичного ринку України від небезпечної та недоброякісної продукції

- експертиза лікарських засобів з метою рекомендації їх до державної реєстрації (перереєстрації);
- експертиза матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів з метою рекомендації їх для клінічних випробувань;
- організація і контроль клінічних випробувань;
- забезпечення в межах своєї компетенції дотримання принципів біологічної та медичної етики в процесі наукових досліджень; контроль побічних дій лікарських препаратів;
- експертиза реклами лікарських препаратів;
- інформування громадськості з питань якості і безпеки лікарських препаратів тощо

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА КОНТРОЛЮ ЗА НАРКОТИКАМИ

ДЕРЖЛІКСЛУЖБА МОЗ УКРАЇНИ

сукупність організаційних та правових заходів, спрямованих на дотримання суб'єктами господарства незалежно від форм власності та підпорядкованості вимог законодавства щодо забезпечення якості лікарських засобів. Державний контроль якості ЛЗ здійснюється органами виконавчої державної влади в межах повноважень, визначених законодавством України. Спеціальним органом державного контролю якості ЛЗ є **Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держліксслужба) МОЗ України**, якій підпорядковані областні державні служби з лікарських засобів.

Завдання:

- внесення пропозицій щодо формування державної політики у сферах контролю якості та безпеки лікарських засобів, медичних виробів, а також ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, гуртової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами;
- реалізація державної політики у сфері державного контролю якості та безпеки лікарських засобів і медичних виробів;
- ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, гуртової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами.



ДЕРЖАВНА ІНСПЕКЦІЯ З КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ЗАТВЕРДЖЕНО
постановою Кабінету Міністрів України
від 20 грудня 2008 р. № 1121

ПОЛОЖЕННЯ

про Державну інспекцію з контролю якості лікарських засобів

1. Державна інспекція з контролю якості лікарських засобів – Держлікінспекція – є центральним органом виконавчої влади, діяльність якого спрямовується і координується Кабінетом Міністрів України через Міністра охорони здоров'я.

Держлікінспекція забезпечує здійснення державного контролю якості та безпеки лікарських засобів, у тому числі діючих речовин (субстанцій); готових лікарських засобів (лікарські препарати, ліки, медикаменти), отруйних, сильнодіючих, радіоактивних лікарських засобів, допоміжних речовин, гомеопатичних засобів, засобів, що використовуються для виявлення збудників хвороб, а також боротьби із збудниками хвороб або паразитами; лікарських косметичних засобів та лікарських домішок до харчових продуктів (далі — лікарські засоби); медичної техніки і виробів медичного призначення, що перебувають в обігу та/або застосовуються у сфері охорони здоров'я, дозволені до реалізації в аптечних закладах і їх структурних підрозділах (далі — медична продукція), а також у сфері ліцензування господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами

ЦЕНТРАЛЬНА ЛАБОРАТОРІЯ З АНАЛІЗУ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І МЕДИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ

Положення

про центральну лабораторію з аналізу якості лікарських засобів

1. Центральна лабораторія з аналізу якості лікарських засобів (надалі Центральна лабораторія) є науково-експертною державною установою, підпорядкованою Державній інспекції з контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров'я України (надалі Держінспекція).
2. Центральна лабораторія в своїй діяльності керується Конституцією України (254к/96-ВР) та законами України, постановами Верховної Ради України, актами Президента України і Кабінету Міністрів України, наказами МОЗ України і Держінспекції, цим Положенням.
3. Головним завданням Центральної лабораторії є:
 - здійснення в установленому порядку лабораторної перевірки якості лікарських засобів в системі державного контролю за якістю лікарських засобів;
 - надання консультативної і методичної допомоги лабораторіям, підприємствам, організаціям та установам з питань аналізу якості лікарських засобів;
 - участь у підготовці пропозицій щодо розробки проектів нормативних актів з питань державного контролю якості лікарських засобів..

ТЕРИТОРІАЛЬНІ КОНТРОЛЬНО-АНАЛІТИЧНІ ЛАБОРАТОРІЇ

НАПРЯМКИ ВПРОВАДЖЕННЯ GLP В УКРАЇНІ:

- Контроль за дотриманням «Принципів належної лабораторної практики».
- Розробка СОП (SOP – standard operating procedure) та інших нормативів.
- Організація національного органу постійного контролю GLP.
- Організація національної програми моніторингу відповідності правилам GLP.
- Організація служби інспекторів, які проводять на місці експертизу умов проведення випробувань з метою оцінки їх відповідності GLP.
- Організація навчання персоналу всіх рівнів на фірмах, які працюють за правилами GLP.
- Організація в Україні центрів з безпеки ЛЗ за вимогами GLP в повному обсязі

Контрольні запитання:

Охарактеризуйте вимоги та критерії якості лікарських засобів.

Охарактеризуйте джерела і причини наявності субстандартних лікарських засобів.

Охарактеризуйте завдання та вимоги систем забезпечення та контролю якості лікарських засобів.

Охарактеризуйте основні концепції контролю якості лікарських засобів.

Охарактеризуйте основні інструменти системи забезпечення якості лікарських засобів.

Охарактеризуйте концепцію та складові системи належних практик.

Завдання належної виробничої практики в системі контролю якості лікарських засобів.

Завдання належної лабораторної практики в системі контролю якості лікарських засобів.

Міжнародні інституції з контролю якості лікарських засобів.

Чому стандартизація розглядається як основний інструмент забезпечення якості лікарських засобів?

Охарактеризуйте структуру, зміст та юридично-правовий статус Міжнародної, Європейської та Британської фармакопеї.

Структура системи контролю якості ліків в Україні.

Охарактеризуйте практику реалізації концепції належних практик в Україні.

Концепція побудови та юридично-правовий статус Державної фармакопеї України.

Структура, зміст та основні розділи Державної фармакопеї України.

Монографії: структура та зміст фармакопейної статті Державної фармакопеї України.

Прокоментуйте сферу застосування технічних умов та тимчасових фармакопейних статей.

У чому різниця структури та змісту Державної фармакопеї України та Британської фармакопеї?

Охарактеризуйте основні інструменти забезпечення якості лікарських засобів.

Чому стандартизація розглядається як інструмент забезпечення якості лікарських засобів?

Належні практики у забезпеченні якості лікарських засобів.

Посада, роль, функції, освіта, кваліфікація, обов'язки уповноважених осіб у системах GMP/GLP.

Які аспекти роботи лабораторій з контролю якості ліків регламентує належна лабораторна практика?

Як структурно організована лабораторія з контролю якості лікарських засобів згідно вимогам належної лабораторної практики?

Які вимоги до кваліфікації керівників та штату лабораторія з контролю якості лікарських засобів згідно вимогам належної лабораторної практики?

Охарактеризуйте систему надходження зразків в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів згідно вимогам належної лабораторної практики?

Яка роль та форма аналітичних листків в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів?

Як зберігаються зразки в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів згідно вимогам належної лабораторної практики?

Прокоментуйте вимоги до реактивів і стандартних зразків в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів згідно вимогам належної лабораторної практики?

Який порядок калібрування інструментів в лабораторіях з контролю якості лікарських засобів згідно вимогам належної лабораторної практики?

Прокоментуйте загальні положення діяльності лабораторій з контролю якості лікарських засобів.

Яка роль та функції лабораторій з аналізу якості ліків в Україні.

Які документи регламентують роботу контрольно-аналітичних лабораторій з аналізу якості ліків в Україні?

Який порядок державного контролю якості лікарських засобів?

Охарактеризуйте вимоги до організації роботи лабораторій з аналізу якості лікарських засобів?

У чому специфіка контролю якості ліків у контрольно-аналітичних лабораторіях, в умовах виробництва та в аптеках?

У чому завдання, яка форма, зміст, порядок створення, затвердження, розповсюдження, перегляду та які механізми виконання стандартних операційних процедур у системах GMP/GLP?

Рекомендована література:

Належні практики у фармації : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / В.О. Лебединець, О.В. Ткаченко, Ю.І. Губін та ін. — Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. — 296 с.

Належні практики у фармації / Л.Г. Черковська та ін. — Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. — 71 с.
Якість, стандартизація та сертифікація ліків / Л.Г. Черковська та ін. — Запоріжжя: ЗДМУ, 2016. — 117 с.

Сучасні вимоги до організації роботи лабораторій з аналізу якості лікарських засобів / В.Г. Варченко та ін. - Харків: НФАУ, 2002. - 202 с.

Закон України «Про лікарські засоби», ВР № 123/96 від 04.04.1996 р.

Гризодуб О.І Стандартизовані процедури валідації методик контролю якості лікарських засобів — Харків: «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 396 с.

Настанова «Належна лабораторна практика» – Київ МОЗУ, 2009

Настанова «Належна клінічна практика» – Київ МОЗУ, 2009

Наказ МОЗУ «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів» - Київ МОЗУ –2010.

Наказ МОЗУ «Порядок проведення клінічних випробувань» - Київ МОЗУ –2010.

Лекція №7. Загальні положення фармацевтичного аналізу, принципи та методи оцінки якості лікарських речовин (3 год.).

Фармацевтичний аналіз – основна складова фармацевтичної хімії та інструмент контролю якості ЛЗ. Державна фармакопея України. Традиційні та «нові» складові фармацевтичного аналізу. Особливості фармацевтичного аналізу. Загальні вимоги до фармацевтичного аналізу. Критерії фармацевтичного аналізу. Фармакопейний аналіз. Форми аналітичного контролю якості ЛЗ. Аналітичний цикл у фармакопейному аналізі. Опис властивостей як складова ідентифікації. Методи фармацевтичного аналізу: методи дослідження лікарських засобів та методи кількісного аналізу лікарських речовин.

Ідентифікація лікарських речовин. Реакції ідентифікації іонів та функціональних груп. Ідентифікація органічних лікарських речовин.

Визначення чистоти лікарських речовин.

Методи кількісного хімічного аналізу лікарських речовин. Гравіметричний аналіз.

Титриметричні методи аналізу.

Фізичні і фізико-хімічні методи дослідження лікарських засобів. Термічні методи аналізу. Електрохімічні методи аналізу. Оптичні методи аналізу, спектрофотометрія, абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області, фотоелектроколориметрія, флуориметрія. Хроматографія, рідинна хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія, газова хроматографія, гібридні газохроматографічні системи.

Параметри стандартизації готових лікарських засобів (тверді, рідкі, м'які)

Валідація аналітичних методик. Нормативні документи, загальні положення, організація процесу валідації методики, розробка валідаційного протоколу, валідаційні параметри, критерії валідації кількісного визначення, валідаційний звіт.

Опорні слайди до лекції 7

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ...

Фармацевтичний аналіз – основна складова фармацевтичної хімії та інструмент контролю якості ЛЗ. Державна фармакопея України. Складові фармацевтичного аналізу. Особливості, вимоги, критерії фармацевтичного аналізу. Фармакопейний аналіз.

Форми аналітичного контролю якості ЛЗ. Аналітичний цикл у фармакопейному аналізі. Методи фармацевтичного аналізу: методи дослідження лікарських засобів та методи кількісного аналізу лікарських речовин.

Ідентифікація лікарських речовин. Реакції ідентифікації іонів та функціональних груп. Ідентифікація органічних лікарських речовин.

Визначення чистоти лікарських речовин.

Методи кількісного хімічного аналізу лікарських речовин. Гравіметричний аналіз.

Титриметричні методи аналізу.

Фізичні і фізико-хімічні методи дослідження лікарських засобів. Параметри стандартизації готових лікарських засобів (тверді, рідкі, м'які)

Валідація аналітичних методик.

структура хімічних наук про ліки

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ – ОСНОВНА СКЛАДОВА ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ХІМІЇ...

наука про хімічні характеристики та визначення біологічно активних речовин на всіх етапах виробництва: від контролю сировини до оцінки якості отриманого лікарського засобу, вивчення його стабільності, встановлення строку придатності та стандартизації готової лікарської форми.

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ – ІНСТРУМЕНТ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛЗ

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ - головний правовий інструмент

реалізації державної політики у сфері якості лікарських засобів – від створення до використання.



ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ... ТРАДИЦІЙНІ ТА «НОВІ» СКЛАДОВІ

- МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛР
- ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЛР
- ВИЗНАЧЕННЯ ЧИСТОТИ ЛР
- МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ ЛР
- ПАРАМЕТРИ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ГОТОВИХ ЛЗ
- ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК
- АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ
- СПЕЦІАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ

- аналізують речовини різної хімічної природи: неорганічні, елементоорганічні, радіоактивні, органічні сполуки від простих аліфатичних до складних природних БАР...
- широкий діапазон концентрацій аналізованих речовин...
- об'єктами фарманалізу є лікарські речовини та суміші, що містять різне число компонентів...
- широкий асортимент ЛЗ, що постійно розширюється...
- необхідність розробки нових методів аналізу ЛЗ...
- ВИСОКІ ВИМОГИ (точність, специфічність, чутливість), що пов'язано з ВЕЛИКОЮ ВІДПОВІДАЛЬНОСТІ ЗА РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ...

ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ...

- чутливість...
- специфічність...
- відтворюваність реакцій...
- придатність для встановлення допустимих меж вмісту домішок...
- екобезпечність

КРИТЕРІЇ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ:

- вибірковість...
- точність і чутливість...
- фактор часу...
- межа виявлення ...
- відтворюваність ...
- правильність ...
- похибки вимірювання ...

ФОРМИ АНАЛІТИЧНОГО КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ЛЗ :

- фармакопейний аналіз...
- контроль якості у виробництві ЛЗ...
- в умовах контрольно -аналітичних лабораторій...
- внутрішньоаптечний контроль якості ЛЗ...
- біофармацевтичний аналіз...

- на всіх етапах виробництва: від контролю сировини до оцінки якості отриманого лікарського засобу, вивчення його стабільності, встановлення строку придатності та стандартизації готової лікарської форми ...

АНАЛІТИЧНИЙ ЦИКЛ У ФАРМАКОПЕЙНОМУ АНАЛІЗІ**ІДЕНТИФІКАЦІЯ****КОНТРОЛЬ ВМІСТУ ДОМІШОК****КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛР****МАТЕМАТИЧНА ОБРОБКА РЕЗУЛЬТАТІВ****ЕКСПЕРТНИЙ ВИСНОВОК****ОЦІНКА ЯКОСТІ ЛЗ У ЗА
МНОЖИНОЮ ПОКАЗНИКІВ****ТРАДИЦІЙНИЙ ЦИКЛ**

- формулювання аналітичного завдання
- відбір проби
- пробопідготовка
- визначення
- математична обробка
- висновок

Ідентифікація (identification) — підтвердження тотожності об'єкта, що аналізується...

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЛР - РЕАКЦІЇ ІДЕНТИФІКАЦІЇ ІОНІВ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ГРУП

- КАТІОНИ
- АНІОНИ
- ОРГАНІЧНІ ЛР

один з головних контрольних параметрів АНД та монографій ДФУ...

...РЕАКЦІЇ ІДЕНТИФІКАЦІЇ не розраховані на повне підтвердження хімічної структури або складу продукту... вони ПРИЗНАЧЕНІ ДЛЯ ПІДТВЕРДЖЕННЯ З ПРИЙНЯТИМ СТУПЕНЕМ ВІРОГІДНОСТІ ТОГО, ЩО ПРОДУКТ ВІДПОВІДАЄ ІНФОРМАЦІЇ, НАВЕДЕНІЙ НА ЕТИКЕТЦІ...

як регламентувати цю ... прийнятну ступінь вірогідності того, що продукт відповідає інформації, наведеної на етикетці?...

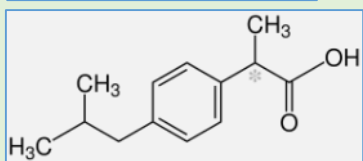
підрозділи «Перша ідентифікація» та «Друга ідентифікація» ...

ВЛАСТИВОСТІ. ОПИС. - характеристика переважно фізичних властивостей ЛЗ (агрегатний стан, колір, запах), вказується, аморфним чи кристалічним є порошок. Дається вміст речовини в ЛЗ, хімічну назву за номенклатурою IUPAC, структурну формулу і брутто-формулу (для індивідуальних ЛЗ), для неорганічних – молекулярну формулу), молекулярну масу; зазначають виробника ЛЗ та його передбачуване застосування

РОЗЧИННИСТЬ ЛЗ у різних розчинниках розглядають як додаткову характеристику її ідентифікації і чистоти, тому бажано використовувати розчинники, які охоплюють широкую шкалу полярності, наприклад вода, 96 % спирт, ацетон, гексан. Не рекомендується використання легкокиплячих та легкозаймистих (наприклад, диетиловий етер) або токсичних (наприклад, бензен) розчинників

термін	об'єм розчинника (мл), необхідний для розчинення 1 г речовини	
Дуже легкорозчинний	До 1	
Легко розчинний	Понад 1	До 10
Розчинний	Понад 10	До 30
Помірно розчинний	Понад 30	До 100
Малорозчинний	Понад 100	До 1000
Дуже малорозчинний	Понад 1000	До 10000
Практично нерозчинний	Понад 10000	
Частково розчинний	характеристика сумішей, які містять розчинні та нерозчинні компоненти	
Змішується з..	характеристики рідин, що змішуються у будь-яких співвідношеннях	

Монографії...



ІБУПРОФЕН

 $C_{13}H_{18}O_2$

(R,S)-2-(4-(2-Methylpropyl)phenyl)propanoic acid



ДФУ 1.1

ВЛАСТИВОСТІ

Опис. Кристалічний порошок білого кольору або безбарвні кристали.

Розчинність. Практично не розчинний у воді *P*, легко розчинний в ацетоні *P*, метанолі *P* і метиленхлориді *P*.

(Розчиняється в розведених розчинах гідроксидів і карбонатів лужних металів).

Ідентифікація

ІДЕНТИФІКАЦІЯ: ХІМІЧНІ МЕТОДИ... ЯКІСНІ РЕАКЦІЇ...

за допомогою хімічних реакцій визначення:

- **ДЛЯ НЕОРГАНІЧНИХ** - катіони та аніони
- **ДЛЯ ОРГАНІЧНИХ** - аналіз за функціональними групами

використовують:

- **ЗАГАЛЬНІ РЕАКЦІЇ**, типові для цілого класу або групи сполук;
- **СПЕЦИФІЧНІ РЕАКЦІЇ**, типові для даної ЛР

супроводжуються:

- утворенням характерних осадів...
- газуватих сполук...
- забарвлених сполук...

ІДЕНТИФІКАЦІЯ:**ФІЗИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ КОНСТАНТИ :**

- індекс рефракції
- питоме оптичне обертання
- рН середовища
- температури плавлення і кипіння
- УФ- та ІЧ-спектри
- ...
- ...

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЛР**КАТІОНИ:**

- Алюміній
- Амонію солі
- Солі летких основ ...
- Арсен (миш'як)
- Вісмут (бісмут)
- Залізо (ферум)
- Калій
- Кальцій
- Магній
- Мідь (купрум)
- Натрій
- Ртуть
- Свинець (п्लумбум)
- Срібло (аргентум)
- Сурма (тибій)
- Цинк

 NH_4^+

1. 1 мл розчину солі амонію (0,002—0,006 г іона амонію) нагрівають з 0,5 мл розчину натрію гідроксиду; виділяється амоніак, який виявляють за запахом та посинінням вологого червоного лакмусового папірця:



2. 0,01—0,02 г солі амонію розчиняють в 1 краплі води, додають 1 краплю реактиву Несслера; утворюється осад червоно-бурого кольору:

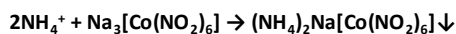


ІДЕНТИФІКАЦІЯ - КАТІОНИ



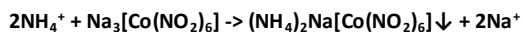
ФАРМАНАЛІЗ

з розчином натрію кобальтинітриту, утворюється жовтий осад. Попередньо, для витіснення амонію з його солей, до випробуваного розчину додають магнію оксид. Утворений аміак направляють в розчин кислоти хлористоводневої з індикатором метиловим червоним, забарвлення індикатора переходить у жовте. При додаванні розчину натрію кобальтинітриту випадає осад жовтого кольору:



ДФУ

До випробуваного розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0,2 г магнію оксиду Р. Крізь рідину пропускають струмінь повітря, і газ, що виходить, спрямовують у суміш 1 мл 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої і 0,05 мл розчину метилового червоного Р — забарвлення індикатора переходить у жовте. Потім додають 1 мл свіжоприготованого розчину 100 г/л натрію кобальтинітриту Р — утворюється жовтий осад:



ІДЕНТИФІКАЦІЯ ЛР

АНІОНИ

- ацетати
- бензоати
- броміди
- йодиди
- карбонати
- лактати
- нітрати
- нітрити
- саліцилати
- силікати
- сульфат
- сульфіти
- тартрати
- фосфати
- хлориди
- цитрати

ІДЕНТИФІКАЦІЯ - АНІОНИ

ДФУ, ЙОДИДИ

а) Наважку випробовуваної субстанції, еквівалентну близько 4 мг йодид-іона (1-), розчиняють у 2 мл води Р. Одержаний розчин або 2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, підкислюють кислотою азотною розведеною р, додають 0.4 мл розчину срібла нітрату РІ, перемішують і відстоюють до утворення світло-жовтого сирнистого осаду. Осад відокремлюють центрифугуванням і промивають трьома порціями води Р по 1 мл кожна. Цю операцію проводять швидко в захищеному від яскравого світла місці, при цьому допускається, щоби рідина над осадом не була уповні прозорою. Осад суспендують у 2 мл води Р і додають 1.5 мл аміаку Р; осад не розчиняється.

б) До 0.2 мл розчину випробовуваної субстанції, що містить близько 5 мг йодид-іона (1-) в 1 мл, або до 0.2 мл розчину, зазначеного в окремій статті, додають 0.5 мл кислоти сірчаної розведеної Р, 0.1 мл розчину калію діхромату Р, 2 мл води Р, 2 мл хлороформу Р, струшують протягом кількох секунд і залишають до розшарування; хлороформний шар набуває фіолетового або фіолетово-червоного забарвлення.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ОРГАНІЧНИХ ЛР

- ненасичені вуглеводні
- галоїдовмісні органічні сполуки
- спиртовий гідроксил
- багатоатомні спирти
- енольний гідроксил
- ендіольне угруповання
- загальні реакції ідентифікації фенолів
- альдегіди і кетони
- карбонові кислоти
- амінокислоти аліфатичного ряду
- етери
- естери
- аміни

- гетероцикли
- піридиновий цикл
- пуриновий цикл
- фенотіазиновий цикл
- похідні бензодіазепіну
- четвертинні амонієві сполуки
- нітрогрупа
- аміди
- іміди
- гідразини, гідразиди, гідразони
- тіоли, тіони, тіоефіри, тіоаміди
- органічні сульфати, сульфокислоти, сульфаміди
- органічні фосфоровмісні сполуки

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ОРГАНІЧНИХ ЛР

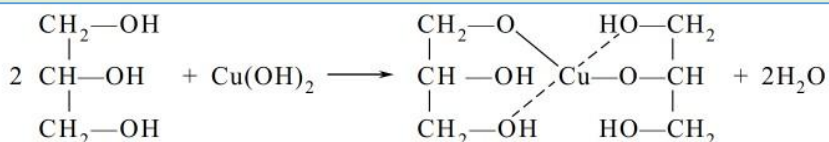
Ідентифікація

ТІОЛИ, ТІОНИ, ТІОЕФІРИ, ТІОАМІДИ (ДФУ, 1.0)

0,10 г субстанції цистеїну обережно змішують з 1 мл розчину водню пероксиду концентрованого Р, 0,1 мл розчину заліза (III) хлориду Р і охолоджують. До одержаного розчину додають 1 мл кислоти хлористоводневої розведеної Р, 5 мл води Р, 1 мл розчину барію хлориду Р - протягом 3 хв з'являється біла каламуть або осад.

БАГАТОАТОМНІ СПИРТИ

2. Розчини багатоатомних спиртів розчиняють купрум (II) гідроксид з утворенням сполук, забарвлених в інтенсивно-синій колір:



До 5 мл розчину купруму (II) сульфату додають 1 — 2 мл розчину натрію гідроксиду до утворення осаду купруму (II) гідроксиду. Потім додають розчин гліцерину до розчинення осаду. Розчин забарвлюється в інтенсивно-синій колір.

Визначення чистоти лр

ВИЗНАЧЕННЯ ЧИСТОТИ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН**ДОМІШКИ:**

- домішки, які характеризують ступінь очистки препарату;
- домішки, які впливають на фармакологічну дію.

ПРИЧИНИ НАЯВНОСТІ:

- недостатньою чистотою вихідних продуктів при синтезі або вилученні з сировини;
- утворенням побічних продуктів у процесі синтезу;
- екстракцією сторонніх речовин із рослинної сировини;
- екстракцією катіонів металів із матеріалу реакторів
- розкладанням лікарської речовини при неправильному зберіганні або забрудненям продуктами розкладу пакувальних матеріалів

ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ (PURITY TESTS) — визначення вмісту домішок у зразку, що аналізується, тобто дослідження на наявність споріднених речовин, продуктів деградації, катіонів, аніонів, важких металів, залишкових кількостей органічних розчинників тощо.

ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК

Фармакопея не вимагає абсолютної чистоти ЛЗ, допускає певні домішки в суворо визначених межах. У фармакопейному аналізі існують два методи визначення вмісту домішок:

ПОРІВНЯННЯ ЗІ СТАНДАРТОМ / ДЛЯ ДОПУСТИМИХ ДОМІШОК

При цьому застосовується порівняння інтенсивності забарвлення або помутніння, які утворюються у розчині, що досліджується, та еталонному (стандартному) розчині при однакових умовах.

методи:

- ФІЗИЧНІ
- ХІМІЧНІ
- ФІЗИКО-ХІМІЧНІ

ВИЗНАЧЕННЯ НЕДОПУСТИМИХ ДОМІШОК

Коли у монографії зазначено, що ЛЗ не повинен давати реакцію на ту чи іншу домішку – недопустима домішка, - до порівняння з еталоном не вдаються. Про наявність / відсутність домішки судять за відповідним позитивним / негативним результатом хімічної реакції на дану домішку в розчині певної концентрації...

визначення чистоти лр

ДФУ 2.0 т.1

2.4. ВИПРОБУВАННЯ НА ГРАНИЧНИЙ ВМІСТ ДОМІШОК	181
2.4.1. Амонію солі	181
2.4.2. Арсен	181
2.4.3. Кальцій	182
2.4.4. Хлориди	183
2.4.5. Фториди	183
2.4.6. Магній	183
2.4.7. Магній і лужноземельні метали	184
2.4.8. Важкі метали	184
2.4.9. Залізо	188
2.4.10. Свинець у цукрах	188
2.4.11. Фосфати	189
2.4.12. Калій	189
2.4.13. Сульфати	189
2.4.14. Сульфатна зола	189
2.4.15. Нікель у поліолах	189
2.4.16. Загальна зола	190
2.4.17. Алюміній	190
2.4.18. Вільний формальдегід	190
2.4.19. Лужні домішки у жирних оліях	191
2.4.21. Сторонні олії у жирних оліях методом тонкошарової хроматографії	191
2.4.22. Сторонні олії у жирних оліях методом газової хроматографії	192
2.4.23. Стерини у жирних оліях	194
2.4.24. Ідентифікація залишкових розчинників і контроль їх кількостей	198
2.4.25. Залишкові кількості етиленоксиду і діоксану	204
2.4.26. N,N-диметиланілін	205
2.4.27. Важкі метали у лікарській рослинній сировині та лікарських рослинних засобах	206
2.4.28. 2-Етилгексанова кислота	209
2.4.N.1. Цинк	210
2.4.N.2. Речовини, що легко обвуглюються	210

ЗАВДАННЯ ФАРМАНАЛІЗУ РІЗНІ...

- КОНТРОЛЬ ЧИСТОТИ, ЯКОСТІ
- ІДЕНТИФІКАЦІЯ
- КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ

МЕТОДИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ...**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ****МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН**

- ХІМІЧНІ...
- ФІЗИЧНІ...
- ФІЗИКО-ХІМІЧНІ...
- БІОЛОГІЧНІ...

МЕТОДИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ ...

ДФУ 2001

ЗМІСТ

2. МЕТОДИ АНАЛІЗУ**2.2. ФІЗИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ**

2.2.1.	Визначення прозорості і ступеня каламутності рідин	1.4 - 37
2.2.2.	Визначення ступеня забарвлення рідин	1.0 - 15
2.2.3.	Потенціометричне визначення рН	1.2 - 46
2.2.4.	Залежність між реакцією розчину, приблизним значенням рН і кольором індикаторів	1.2 - 47
2.2.5.	Відносна густина	1.3 - 23

2.5. МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ

2.5.1.	Кислотне число	1.0 - 94
2.5.2.	Ефірне число	1.0 - 94
2.5.3.	Гідроксильне число	1.0 - 94
2.5.4.	Йодне число	1.1 - 34
2.5.5.	Перекисне число	1.0 - 96
2.5.6.	Число омилення	1.0 - 97
2.5.7.	Неомидовані речовини	1.0 - 97
2.5.8.	Визначення амінного азоту у сполуках, що містять первинну ароматичну аміногрупу	1.1 - 34
2.5.9.	Визначення азоту після мінералізації сірчаною кислотою	1.0 - 98
2.5.10.	Метод спалювання у колбі з киснем	1.1 - 35
2.5.11.	Комплексометричне титрування	1.0 - 98
2.5.12.	Визначення води напівмікрометодом (метод К. Фішера)	1.0 - 99
2.5.13.	Алюміній в адсорбованих вакцинах	1.2 - 104
2.5.14.	Кальцій в адсорбованих вакцинах	1.2 - 104

ХІМІЧНІ МЕТОДИ**ІДЕНТИФІКАЦІЯ:**

встановлення справжності ЛЗ... **ІДЕНТИФІКАЦІЯ** за допомогою хімічних реакцій визначення:

- **для неорганічних** - катіони та аніони
- **для органічних** - аналізують за функціональними групами

використовують:

- **загальні реакції**, типові для цілого класу або групи сполук;
- **специфічні реакції**, типові для даної ЛР

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

- **ВИПРОБУВАННЯ НА ЧИСТОТУ**

МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ

- ГРАВІМЕТРІЯ
- ТИТРИМЕТРІЯ

МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ ЛР**ГРАВІМЕТРІЯ**

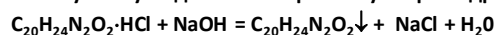
застосовується в аналізі: натрію сульфат, солі хініну, солі бензилпеніциліну, прогестерон, метиландростендіол у таблетках, визначення суми алкалоїдів у таблетках раунатину....

- використовується все рідше....

e.g.

ВИЗНАЧЕННЯ ХІНІНУ ГІДРОХЛОРИДУ...

Осаджують основу хініну за допомогою розчину натрію гідроксиду:



- основу хініну екстрагують за допомогою хлороформу...
- хлороформний шар відділяють, хлороформ відганяють...
- залишок висушують та зважують... - ГРАВІМЕТРІЯ

МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ ЛП

ТИТРИМЕТРІЯ

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ 2.0

2.2. ФІЗИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ 47

2.2.19. Амперометричне титрування..... 66

2.2.20. Потенціометричне титрування..... 67

4.2. ОБ'ЄМНИЙ АНАЛІЗ..... 761

4.2.1. Вихідні стандартні речовини для титрованих розчинів..... 761

4.2.2. Титровані розчини 761

Методи прямого титрування
Методи зворотного титрування

МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ ЛП

ТИТРИМЕТРІЯ

○ КИСЛОТНО-ОСНОВНЕ ТИТРУВАННЯ У ВОДНОМУ СЕРЕДОВИЩІ

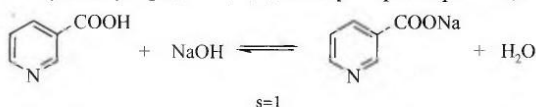
- алкаліметрія
- ацидиметрія

e.g.

Титрування слабких кислот

Визначення кислоти нікотинової (*Acidum nicotinicum*)
(ДФУ, 1.0, С. 396)

Оскільки водні розчини солей слабких кислот внаслідок гідролізу мають лужну реакцію середовища, для титрування слабких кислот більш придатними є індикатори з переходом забарвлення в лужному середовищі (індикатор — фенолфталеїн):



Методика. 0,250 г субстанції розчиняють у 50 мл води Р і титрують 0,1 М розчином натрію гідроксиду до одержання рожевого забарвлення, використовуючи як індикатор 0,25 мл розчину фенолфталеїну Р. Паралельно проводять контрольний дослід.

1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду відповідає 12,31 мг $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$, кількісний вміст якої в субстанції має бути не менш 99,5% і не більше 100,5% у перерахунку на суху речовину.

МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ХІМІЧНОГО АНАЛІЗУ ЛР

ТИТРИМЕТРІЯ

- МЕТОДИ ОСАДЖЕННЯ АРГЕНТОМЕТРІЯ
- КОМПЛЕКСОМЕТРІЯ
- МЕРКУРИМЕТРІЯ
- МЕТОДИ ОКИСНЕННЯ-ВІДНОВЛЕННЯ
 - перманганатометрія
 - йодометрія
 - йодохлорометрія
 - йодатометрія
 - броматометрія
 - нітритометрія
 - цериметрія
 - дихроматометрія

МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО АНАЛІЗУ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ІДЕНТИФІКАЦІЯ

2.2.	ФІЗИЧНІ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ МЕТОДИ	15
2.2.1.	Визначення прозорості і ступеня каламутності рідин	15
2.2.2.	Визначення ступеня забарвлення рідин	15
2.2.3.	Потенціометричне визначення рН	17
2.2.4.	Залежність між реакцією розчину, значенням рН і кольором індикаторів	
2.2.5.	Відносна густина	19
2.2.6.	Показник заломлення (індекс рефракції)	21
2.2.7.	Оптичне обертання	22
2.2.8.	В'язкість	23
2.2.9.	Метод капілярної віскозиметрії	23
2.2.10.	Метод ротаційної віскозиметрії	24
2.2.11.	Температурні межі перегонки	25
2.2.13.	Визначення води методом відгону	26
2.2.14.	Температура плавлення - капілярний метод	27
2.2.15.	Температура плавлення - відкритий капілярний метод	27
2.2.16.	Температура плавлення - метод миттєвого плавлення	28

ФІЗИЧНІ МЕТОДИ ...

ґрунтуються на перевірці фізичних властивостей або вимірюванні фізичних констант ЛР

ІДЕНТИФІКАЦІЯ - справжність ЛЗ підтверджують:

- агрегатний стан;
- забарвлення, запах;
- форма кристалів або вид аморфної речовини;
- розчинність;
- температура плавлення або кипіння;
- температурний інтервал перегонки;
- густина;
- в'язкість;
- рН водного розчину;
- показник заломлення розчину;
- кут обертання для оптично активних речовин;
- леткість, рухливість, горючість (рідин) та ін.

Константи фізичних
властивостей в тому числі як
ПОКАЗНИК ЧИСТОТИ ЛР

БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ

ДЕРЖАВНА ФАРМАКОПЕЯ УКРАЇНИ 2.0

2.6. БІОЛОГІЧНІ ВИПРОБУВАННЯ 234

2.6.1. Стерильність	234
2.6.2. Мікобактерії	239
2.6.7. Мікоплазми	239
2.6.8. Пірогени	239
2.6.9. Аномальна токсичність	239
2.6.10. Гістамін	239
2.6.11. Депресорні речовини	239
2.6.12. Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів: визначення числа мікробів	239
2.6.13. Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів: визначення числа мікробів за допомогою методу розведення	239
2.6.14. Бактеріальні ендотоксини	239
2.6.15. Активатор прекалікреїну	239
2.6.16. Випробування на сторонні агенти у вірусних вакцинах для застосування для людини	239

2.7. БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ 315

2.7.1. Імунобіологічні методи	315
2.7.2. Кількісне визначення антибіотиків мікробіологічним методом	317
2.7.4. Кількісне визначення фактора згортання крові людини VIII	328
2.7.5. Кількісне визначення гепарину	330
2.7.6. Кількісне визначення вакцини для профілактики дифтерії (адсорбованої)	330
2.7.7. Кількісне визначення вакцини для профілактики кашлюку (цільноклітинної)	337
2.7.8. Кількісне визначення вакцини для профілактики правця (адсорбованої)	338
2.7.9. Випробування імуноглобуліну на Іс-функцію	344
2.7.10. Кількісне визначення фактора згортання крові людини VII	346
2.7.11. Кількісне визначення фактора згортання крові людини IX	348

5.1. ЗАГАЛЬНІ ТЕКСТИ З МІКРОБІОЛОГІЇ 769

5.1.1. Методи вироощення стерильних лікарських засобів	769
5.1.2. Біологічні індикатори стерилізації	772
5.1.3. Ефективність антимікробних консервантів	773
5.1.4. Мікробіологічна чистота нестерильних лікарських засобів та субстанцій для фармацевтичного застосування	775
5.1.5. Застосування концепції f_0 при паровій стерилізації водних лікарських засобів	776
5.1.6. Альтернативні методи мікробіологічного контролю якості	777
5.1.7. Вірусна безпека	794
5.1.8. Мікробіологічна чистота розчинних лікарських засобів для орального застосування	794

Аналітичні методи використовують на стадії розробки і дослідження препаратів, технологій виробництва, під час серійного випуску фармацевтичної продукції. Процес виробництва ЛЗ є складним і багатостадійним. Щоб аналітична методика могла застосовуватися для контролю якості фармпрепаратів на кожному етапі їх виготовлення та в процесі зберігання, треба бути впевненим, що вона сама не є джерелом похибок при проведенні аналітичного визначення.

Валідація аналітичних методик, як одного з елементів системи забезпечення якості, дозволяє встановити, якою мірою ця аналітична методика відповідає своєму призначенню, - **гарантує достовірні і точні результати аналізу...**

ДФУ 1.2

2.2.N.2. ВАЛІДАЦІЯ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК І ВИПРОБУВАНЬ¹

У статті описуються процедури, застосовувані для валідації методик і випробувань², які включаються до монографій Державної Фармакопеї України і речовинних документів³ на лікарські засоби та допоміжні речовини (окремі статті). Оскільки до окремих статей включаються різні інструментальні і неінструментальні випробування (визначення справжності, контроль домішок, кількісне визначення та ін.), вимоги до валідації випробування залежать від його типу і застосовуваного аналітичного методу.

2. Аналітичні випробування і методики, які підлягають валідації

У статті розглядається проведення валідації для таких випробувань:

- випробувань на ідентифікацію;
- кількісних випробувань для визначення домішок;
- випробувань на граничний вміст³ для контролю домішок;
- кількісних випробувань для визначення діючої речовини та інших компонентів (наприклад, консервантів) у субстанціях і готових лікарських засобах.

Усі методики і випробування, включені у Фармакопею, є валідованими і потребують проведення тільки верифікації (перевірки).

ВЕРИФІКАЦІЯ має підтвердити на підставі експериментальних даних, що дана лабораторія спроможна коректно відтворити фармакопейну методику чи випробування (тобто - для конкретного аналітичного обладнання, для даних використовуваних реактивів, у даних умовах лабораторного середовища, при виконанні аналізу аналітиками даної лабораторії і т.п.)

Валідація = !!!

проведена повна валідація процесів завжди вигідна виробнику ЛЗ і дозволяє відшкодувати затрати з таких причин:

- валідація поглиблює розуміння процесів, зменшує ризик виникнення виробничих ускладнень і гарантує правильне виконання технологічних процесів;
- відсутність збоїв у виробництві зменшує ризик розходів внаслідок випуску дефектної продукції;
- валідація зменшує ризик невідповідності нормативної документації до адміністративних положень;
- якщо процес пройшов повну валідацію, то у деяких випадках можна проводити менш докладний контроль в процесі виробництва і менший обсяг дослідження готової продукції.

повна валідація процесів системи забезпечення якості будь-якого фармацевтичного виробництва — основна гарантія якості лікарських засобів, що і є основною метою будь-якого фармвиробництва.

ВАЛІДАЦІЙНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

МЕЖА ВІЯВЛЕННЯ для конкретної аналітичної методики — мінімальна кількість аналізованої речовини у зразку, яка може бути виявлена (не обов'язково має бути визначено точне значення);

МЕЖА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ для аналітичної методики — мінімальна кількість аналізованої речовини у зразку, яке може бути кількісно визначено з необхідною правильністю та точністю (в основному домішки та/або продукти розкладання);

ЛІНІЙНІСТЬ (linearity) — здатність методики (у межах діапазону застосування) давати величини, прямо пропорційні концентрації (кількості) аналізованої речовини у зразку;

ДІАПАЗОН ЗАСТОСУВАННЯ (range) аналітичної методики — інтервал між мінімальною та максимальною концентраціями (кількістю) аналізованої речовини у зразку (включаючи ці концентрації), для якого показано, що аналітична методика має необхідну точність, правильність та лінійність;

РОБАСТНІСТЬ (robustness) — це здатність аналітичної методики не піддаватися впливу малих, що задаються аналітиком змін в умовах виконання методики; вона є показником надійності методики за її використання.

ПРАВИЛЬНІСТЬ (accuracy) — близькість результатів, отриманих з використанням цієї методики до їх справжнього значення. Правильність аналітичної методики встановлюють у межах діапазону її застосування. Ця характеристика показує близькість до нуля систематичної похибки результатів, отриманих за допомогою даної методики

ПРАВИЛЬНІСТЬ аналітичної методики для **кількісного визначення діючої речовини в субстанції** може бути визначена:

- шляхом аналізу зразків з відомим вмістом речовини, що аналізується (наприклад, стандартного зразка);
- шляхом порівняння результатів з іншими результатами, отриманими з використанням альтернативної методики, яка пройшла валідацію раніше...

Правильність аналітичної методики для **кількісного визначення діючих речовин у багатокомпонентних препаратах** може бути визначена:

- шляхом аналізу зразків, приготованих змішуванням усіх компонентів, що входять до складу препарату, включно з аналізованою речовиною, у відомій кількості; крім того, мають бути приготовані зразки, що містять аналізовану речовину в кількості більшій або меншій, порівняно з номіналом у межах діапазону застосування цієї методики;
- якщо неможливо отримати зразок, що включає всі компоненти, які входять до складу препарату, допускається приготування зразків шляхом додавання відомих кількостей аналізованої речовини до проаналізованих зразків препарату;
- шляхом порівняння результатів з іншими результатами, отриманими з використанням альтернативної методики, яка пройшла валідацію раніше.

ТОЧНІСТЬ (precision) — ступінь узгодженості окремих випробувань, виконаних цим методом послідовно на декількох пробах однорідного зразка.

- Точність аналітичної методики встановлюють шляхом кількісних визначень вмісту речовини, що аналізується, у достатній кількості аліквот однорідного зразка з метою статистичної оцінки стандартного відхилення або відносного стандартного відхилення. У цьому випадку кількісне визначення розглядають як незалежні аналізи зразків, виконані за повного процедури, починаючи з підготовки зразків і закінчуючи отриманням остаточного результату.
- Точність аналітичної методики, як правило, виражають стандартним відхиленням серії вимірювань.
- Точність може бути охарактеризована ступенем відтворюваності або збіжності при нормальних умовах аналізу.

ЗБІЖНІСТЬ (repeatability) — характеристика точності методики при її виконанні одним і тим самим аналітиком в одних і тих самих умовах (ті самі реактиви, обладнання, параметри і лабораторія) протягом короткого проміжку часу.

Збіжність методики оцінюють проведенням повних окремих визначень на окремих ідентичних зразках, відібраних з тієї самої однорідної серії.

ВІДТВОРЮВАНІСТЬ (reproducibility) — характеристика точності методики, що валідується, в різноманітних умовах — зазвичай в різних лабораторіях — на окремих ідентичних зразках, відібраних з тієї самої серії. Крім того, можна використати порівняння результатів, отриманих різними аналітиками, при використанні різного обладнання або при проведенні аналізу в різний час.

Точність оцінюють шляхом триразового аналізу кож ного з трьох зразків, які представляють діапазон застосування цієї методики.

СТІЙКІСТЬ, АБО РОБАСНІСТЬ (ruggedness or robustness) —

здатність методики давати результати аналізу з прийнятною правильністю і точністю при деякій зміні умов. Це міра ступеня впливу змін умов роботи або навколишнього середовища (які, тим не менш, не виходять за рамки нормальних умов для цієї методики, викладених в її описі) на результати аналізу окремих, бажано ідентичних, зразків з однієї й тієї ж однорідної серії.

Стійкість аналітичної методики визначають шляхом аналізу окремих, бажано ідентичних, зразків з однієї й тієї ж однорідної серії в різних лабораторіях, за допомогою різних аналітиків, різних приладів, різних серій реактивів, різного часу аналізу, в змінених природних умовах (температура, вологість тощо) і т. д.

Міра стійкості аналітичної методики може бути отримана шляхом порівняння відтворюваності отриманих результатів з відтворюваністю дослідження при нормальних умовах

ЛІНІЙНІСТЬ І ДІАПАЗОН (linearity and range).

Лінійність — здатність аналітичної методики давати результати, прямо пропорційні концентрації речовини, що аналізується, у зразках.

Діапазон — найвища і найнижча концентрації, в межах яких речовина, що аналізується може бути визначена з прийнятною точністю, правильністю і лінійністю. Ці характеристики визначають шляхом застосування даної методики для аналізу серії зразків, які мають концентрації аналізованої речовини, що перекривають необхідний діапазон.

4.1. Визначення лінійності аналітичної методики.

— Для визначення лінійності необхідно побудувати графік залежності отриманих результатів від концентрації речовини, що аналізується, у зразку.

— Якщо на отриманому графіку візуально виявляється лінійна залежність, необхідно за допомогою відповідних статистичних методів (наприклад, методу найменших квадратів) обробити отримані результати таким чином, щоб отримати пряму лінію.

У деяких випадках, щоб отримати лінійну залежність між відгуком речовини, що аналізується, та її концентрацією отримані результати необхідно піддати математичному перетворенню.

Дані прямої, отриманої за допомогою статистичної обробки, можуть використовуватись, щоб забезпечити математичну оцінку ступеня лінійності. Має бути наведене рівняння отриманої прямої (коефіцієнт кореляції, перетинання прямої з віссю ординат, нахил прямої та остаточна сума квадратів). Якщо співвідношення між результатом і концентрацією не лінійне, стандартизація може бути забезпечена за допомогою калібрувальної кривої

4.2. Діапазон аналітичної методики визначають шляхом перевірки того, що ця методика забезпечує прийнятну правильність, точність і лінійність при аналізі ряду зразків, які містять аналізовану речовину в кількостях, що знаходяться на нижній, верхній межі і всередині діапазону.

4.3. Для визначення лінійності має бути проаналізовано не менше п'яти концентрацій речовини, що аналізується, які, зазвичай не зустрічаються під час аналізу

Контрольні запитання:

Охарактеризуйте предмет, структуру та основні складові фармацевтичного аналізу.

Охарактеризуйте роль фармацевтичного аналізу в системі контролю якості лікарських речовин.

Охарактеризуйте значення державної фармакопеї в системі контролю якості лікарських засобів.

Охарактеризуйте основні вимоги та критерії фармацевтичного аналізу.

Охарактеризуйте специфічні особливості фармацевтичного аналізу.

Охарактеризуйте форми контролю якості лікарських речовин у фармацевтичному аналізі.

Охарактеризуйте загальні підходи до ідентифікації лікарських речовин.

Охарактеризуйте методи ідентифікації лікарських речовин.

Охарактеризуйте загальні підходи до випробувань лікарських речовин на чистоту.

Охарактеризуйте методи випробувань лікарських речовин на чистоту.

Охарактеризуйте методи кількісного хімічного аналізу лікарських речовин.

Охарактеризуйте фізичні та фізико-хімічні методи дослідження лікарських речовин.

Рекомендована література:

Фармацевтичний аналіз / за ред. В.А.Георгіянец. - Харків: НФаУ : Золоті сторінки, 2019. - 567 с.

Фармацевтичний аналіз / за ред. В.А.Георгіянец. - Харків: НФаУ : Золоті сторінки, 2013. - 552 с.

Дорошук В.О. Фармацевтичний аналіз. -К. : Наук. Світ, 2008. -96 с.

Фармацевтичний аналіз /за ред. П.О.Безуглого. - Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2001.- 240 с.

Черковська Л.Г. Фармацевтична хімія. Частина II. Хімічні методи аналізу лікарських засобів. Катіони та аніони. - Запоріжжя: ЗДМУ, 2017. -76 с.

ТЕМА 2. ОСНОВИ ФАРМАКОКІНЕТИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ.

Лекція №8. Основи фармакокінетики лікарських засобів (3 год).

Історична довідка про становлення фармакінетики. Головні поняття фармакокінетики – камера, об'єм розподілу, концентрація лікарської речовини, загальний кліренс та константа елімінації, період напіввиведення. Абсолютна та відносна біодоступність лікарських засобів.

Шляхи введення лікарських засобів в організм. Основні етапи фармакокінетичних процесів - введення лікарської речовини в організм; вивільнення лікарської речовини з лікарської форми; абсорбція (всмоктування) лікарської речовини – проникнення крізь біологічні мембрани в кров'яне русло і тканини до специфічного клітинного рецептора; розподіл лікарської речовини в біологічних рідинах, органах і тканинах; депонування; біотрансформація лікарської речовини – біохімічне перетворення (метаболізм) із зміною фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які виводяться з організму; Виведення (екскреція, елімінація) лікарської речовини або її метаболітів з організму.

Шляхи біотрансформації ліків. Основні фармакокінетичні параметри - максимальна концентрація в плазмі крові, площа під кривою, рівноважна стаціонарна концентрація, період напіввиведення, константа елімінації. Вплив способу введення ЛЗ на загальний вид фармакокінетичної кривої. Роль фармакокінетичних досліджень при створенні нових лікарських засобів. Метаболізм біологічно активних речовин. Напрямки метаболізму біологічно активних речовин, місця метаболічних перетворень.

Фармакокінетика – розділ фармакології, який вивчає надходження лікарських речовин в організм (шляхи введення); транспортування (абсорбція, всмоктування); розподіл, перетворення (біотрансформація); виведення (екскреція, елімінація) їх з організму, а також ефективність і переносність препаратів залежно від цих процесів.

Головне завдання фармакокінетики – вивчення трансформації лікарських засобів в організмі у нормі та за умов моделювання різних захворювань. Для визначення фармакокінетичних показників організм людини чи експериментальної тварини розглядають як особливе біологічне середовище, де відбувається розподіл лікарських засобів в органах, тканинах, клітинах, субклітинних структурах, біотрансформація, а також взаємодія лікарських речовин з тканинними рецепторами.

Один із основних показників, що визначають ефективність лікарських засобів, є **концентрація лікарської речовини в ділянці рецептора або тканини, де відбувається їх взаємодія**. Визначити концентрацію лікарських речовин в організмі людини, в окремому органі чи тканині практично неможливо. Для з'ясування фармакокінетичних параметрів реєструють кількість лікарської речовини в крові, оскільки здебільшого існує залежність між концентрацією речовини в крові та ділянці рецептора. На основі отриманих даних будують графік – фармакокінетичну криву. На осі ординат зазначають концентрацію речовини у плазмі крові, а на осі абсцис – термін дослідження.

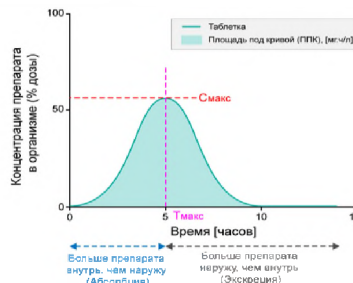
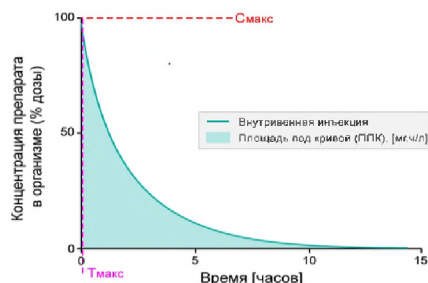
ІСТОРІЯ РОЗВИТКУ

- ❑ 1913 рік – німецькі біохіміки Л.Міхаеліс та М. Мантен запропонували рівняння кінетики ферментативних процесів, яке широко використовується сьогодні для описання метаболізму лікарських засобів.
- ❑ 1924 рік – шведські фізіологи Е.Відмарк та Д.Тандберг застосували систему диференціальних рівнянь для аналізу різних способів введення лікарських засобів.
- ❑ 1931 рік – американський фізіолог В.Гамільтон використав метод статистичних моментів для оцінки параметрів фармакокінетики за експериментальними даними.
- ❑ 1951 рік – англійські біохіміки Х.Брей, В.Торп та К.Уайт заклали основи метаболізму лікарських засобів.
- ❑ 1953 рік – німець Ф. Дост – визначення терміну фармакокінетика.

Розвиток фармакокінетики до початку 50-х років 20 ст. суттєво стримувався відсутністю чутливих та селективних методів визначення мікро- та наноконцентрацій діючих речовин ЛЗ та їх метаболітів в біологічних зразках.

ГОЛОВНІ ПОНЯТТЯ ФАРМАКОКІНЕТИКИ

Біодоступність (F , %) визначають відносною кількістю лікарської речовини, що надходить до загального кола кровообігу і взаємодіє з тканинними рецепторами. Біодоступність залежить від хімічної будови речовини, технології виготовлення лікарської форми, ступеня абсорбції її у кров з травного каналу за ентерального введення, біотрансформації під час першого проходження крізь печінку, швидкості транспортування за парентерального введення. Біодоступність лікарської речовини виражають у відсотках та в разі введення безпосередньо в кров вважають за 100 %.



ФАРМАКОКІНЕТИЧНИЙ ПРОЦЕС ЯВЛЯЄ СОБОЮ ТАКІ ВЗАЄМОПОВ'ЯЗАНІ ЕТАПИ:

- ☐ Введення лікарської речовини в організм;
- ☐ Вивільнення лікарської речовини з лікарської форми;
- ☐ Абсорбція (всмоктування) лікарської речовини – проникнення крізь біологічні мембрани в кров'яне русло і тканини до специфічного клітинного рецептора;
- ☐ Розподіл лікарської речовини в біологічних рідинах, органах і тканинах;
- ☐ Делонування
- ☐ Біотрансформація лікарської речовини – біохімічне перетворення (метаболізм) із зміною фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які виводяться з організму;
- ☐ Виведення (екскреція, елімінація) лікарської речовини або її метаболітів з організму.



ШЛЯХИ ВВЕДЕННЯ ЛЗ В ОРГАНІЗМ

ЕНТЕРАЛЬНІ

- ☐ Сублінгвальний (під язик)
- ☐ Трансбукальний (за щоку)
- ☐ Пероральний
- ☐ Ректальний

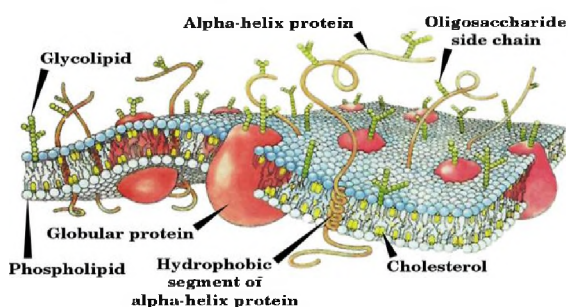


ПАРЕНТЕРАЛЬНІ

- ☐ Внутрішньовенний
- ☐ Внутрішньоартеріальний
- ☐ Інтрастернальний (в грудину)
- ☐ Внутрішньом'язовий
- ☐ Підшкірний
- ☐ Внутрішньочеревний
- ☐ Піо оболочку мозку
- ☐ Інтраназальний
- ☐ Трансдермальний

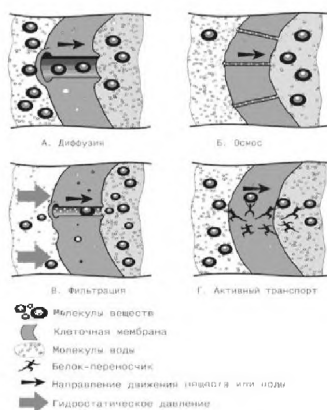
Фармакокінетичні процеси пов'язані з проникненням лікарських засобів через біологічні мембрани (в основному, через цитоплазматичні мембрани клітин).

Цитоплазматичні мембрани – фосфоліпідні мембрани (містять також білки)



СПОСОБИ ПРОНИКНЕННЯ РЕЧОВИН ЧЕРЕЗ ФОСФОЛІПІДНІ МЕМБРАНИ

- ☐ Пасивна дифузія
- ☐ Фільтрація
- ☐ Активний транспорт
- ☐ Полегшена дифузія
- ☐ Піноцитоз



ПАСИВНА ДИФУЗІЯ

Вплив протолітичних властивостей субстрату

Якщо лікарські засоби є слабкими електролітами, то проникнення таких речовин через мембрани залежить від ступеню їх дисоціації (співвідношення іонізованої та молекулярної форм).

На проникнення впливає:

- ☐ Значення pH середовища (шлунок pH $\approx$ 2, тонкий кишечник pH $\approx$ 6-8)
- ☐ Константа дисоціації речовини

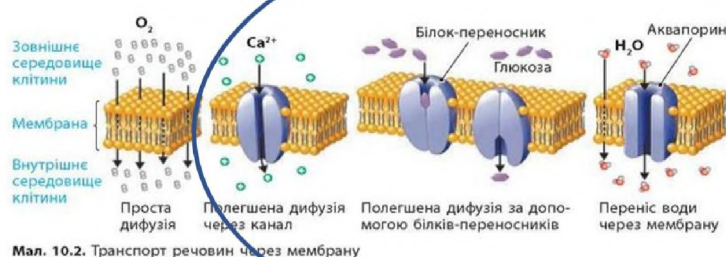
РІВНЯННЯ ГЕНДЕРСОНА-ГАССЕЛЬБАХА

$$\lg([A^-]/[HA]) = pH - pK_a \quad \text{для слабких кислот}$$

$$\lg([B]/[BH^+]) = pH - pK_a \quad \text{для слабких основ}$$

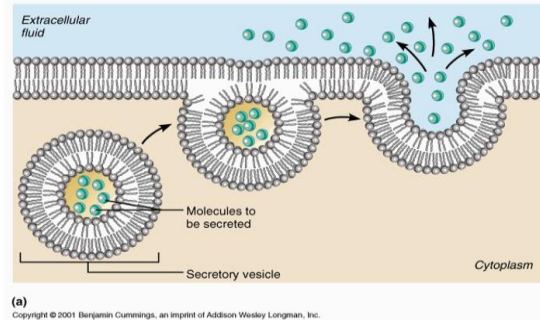
Передбачення ймовірності і місця всмоктування

ПОЛЕГШЕНА ДИФУЗІЯ

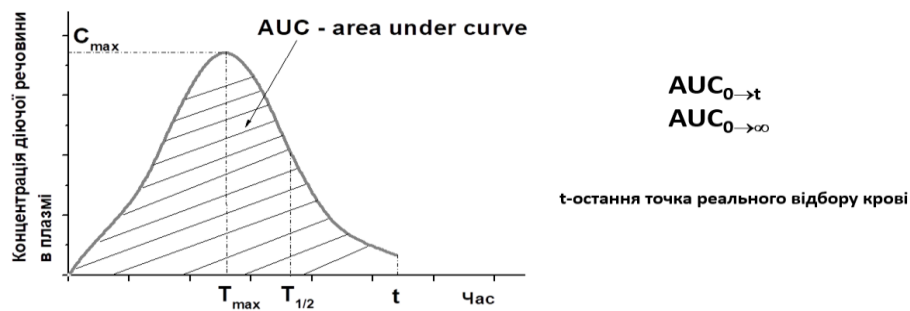


ПІНОЦИТОЗ

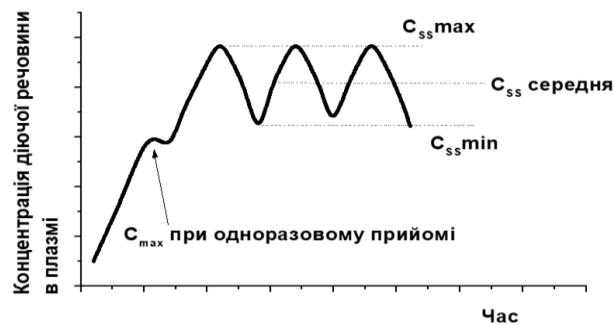
Піноцитоз – це корпускулярна абсорбція, яка відбувається шляхом втягування (інвагінації) поверхні мембрани з подальшим утворенням пухирця (везикули) навколо речовини, що транспортується. Пухирець мігрує через товщу мембрани, настає екструзія (звільнення) його вмісту в цитоплазму або зовнішній простір (рис. 7). Шляхом піноцитозу клітини можуть захоплювати макромолекули Біологічна мембрана Молекули речовини (білки і нуклеїнові кислоти діаметром частинок до 750 нм), а також жирні кислоти, жиророзчинні вітаміни.



ЗАГАЛЬНИЙ ВИГЛЯД ФАРМАКОКІНЕТИЧНОЇ КРИВОЇ



БАГАТОРАЗОВЕ ВВЕДЕННЯ– ФАРМАКОКІНЕТИЧНА КРИВА



Контрольні запитання:

Як фізико-хімічні властивості лікарських речовин впливають на їх фармакокінетику?

Охарактеризуйте шляхи введення, процеси всмоктування, розподілу і депонування лікарських речовин в організмі.

Охарактеризуйте абсорбцію лікарських речовин й кількісні характеристики процесу.

Охарактеризуйте процеси виведення лікарських речовин і кількісні характеристики процесу.

Біологічна доступність лікарських речовин і методи її встановлення.

Охарактеризуйте основні напрямки біотрансформації лікарських речовин в організмі.

Який вигляд має фармакокінетична крива при одноразовому та багаторазовому оральному прийомі ЛЗ.

Який вигляд має фармакокінетична крива при інфузійному прийомі ЛЗ.

Який вигляд має фармакокінетична крива при одноразовому та багаторазовому оральному прийомі ЛЗ.

Який вигляд має фармакокінетична крива при внутрішньовенному та внутрішньом'язовому прийомі ЛЗ.

Який вигляд має фармакокінетична крива при прийомі ЛЗ пролонгованої дії.

Рекомендована Література:

1. Wilson and Gisvold's textbook of organic medicinal and pharmaceutical chemistry. — 12th ed. / edited by John M. Beale, Jr., John H. Block. 2011.
2. Abraham, D. (ed.): Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 6th ed. New York, Wiley-Interscience, 2003.
3. Albert, A.: Selective Toxicity, 7th ed. New York, Chapman & Hall, 1985.
4. Cramer, C. J.: Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models. New York, Wiley, 2002.
5. Dean, P. M. (ed.): Molecular Similarity in Drug Design. New York, Chapman & Hall, 1995.
6. Devillers, J., and Balaban, A. T., (eds.): Topological Indices and Related Descriptors in QSAR and QSPR. Amsterdam, Gordon and Breach, 1999.
7. Franke, R.: Theoretical drug design methods. In Nauta, W. T., and Rekker, R. F. (eds.). Pharmacochemistry Library, vol. 7. New York, Elsevier, 1984.
8. Güner, O. F. (ed.): Pharmacophore Perception, Development, and Use in Drug Design. La Jolla, CA, International University Line, 2000.

9. Hansch, C., and Leo, A.: Exploring QSAR, vol. 1. Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology. Washington, DC, American Chemical Society, 1995.
10. Höltje, H.-D., Sippl, W., Rognan, D., and Folkers, G.: Molecular Modeling: Basic Principles and Applications. 2nd ed. New York, Wiley-VCH, 2003.
11. Keverling Buisman, J. A.: Biological activity and chemical structure. In Nauta, W. T., Rekker, R. F. (eds.). Pharmacochemistry Library, vol. 2. New York, Elsevier, 1977.
12. Kier, L. B., and Hall, L. H.: Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis. New York, John Wiley & Sons, 1986.
13. Leo, A., Hansch, C., and Hoekman, D.: Exploring QSAR, vol. 2. Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC, American Chemical Society, 1995.
14. Mutschler, E., and Windterfeldt, E. (eds.): Trends in Medicinal Chemistry. Berlin, VCH Publishers, 1987.
15. Silverman, R. B.: The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action. New York, Academic Press, 1992.
16. Smith, H. J.: Smith and Williams' Introduction to the Principles of Drug Design and Action, 4th ed. New York, CRC Taylor & Francis, 2006.
17. Topliss, J. G.: Quantitative Structure-Activity Relationships of Drugs. Medicinal Chemistry, A Series of Monographs, vol. 19. New York, Academic Press, 1983.
18. Wermuth, C. G. (ed): The Practice of Medicinal Chemistry, 2nd ed. New York, Academic Press, 2003.

Лекція №9. Біофармацевтична класифікаційна система (3 год).

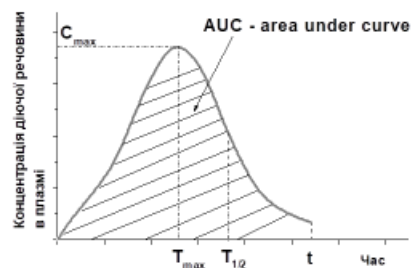
Будова клітин і біологічних мембран. Мембранні ліпіди. Перенос лікарських речовин через мембрани. Біодоступність ЛЗ. Фармакокінетична характеристика біодоступності. Характеристика напівпроникних клітинних мембран Сасо-2. Маркери та коефіцієнти проникності.

Розчинність і ліпофільність лікарських речовин. Дослідження *in vivo* та *in vitro*. Порівняльна характеристика показників *in vivo-in vitro* (IVIVC) в БКС.

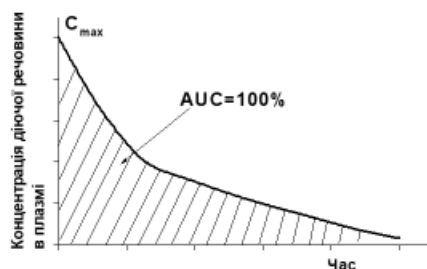
Дослідження біоеквівалентності ЛЗ *in vitro*. Процедура біоетейвер. Умови застосування процедури біоетейверу. Вплив допоміжних речовин. Профілі розчинення лікарських засобів. Коефіцієнти подібності. Проблеми планування дослідження біоеквівалентності за процедурою біоетейвер.

Опорні слайди до лекції №9.

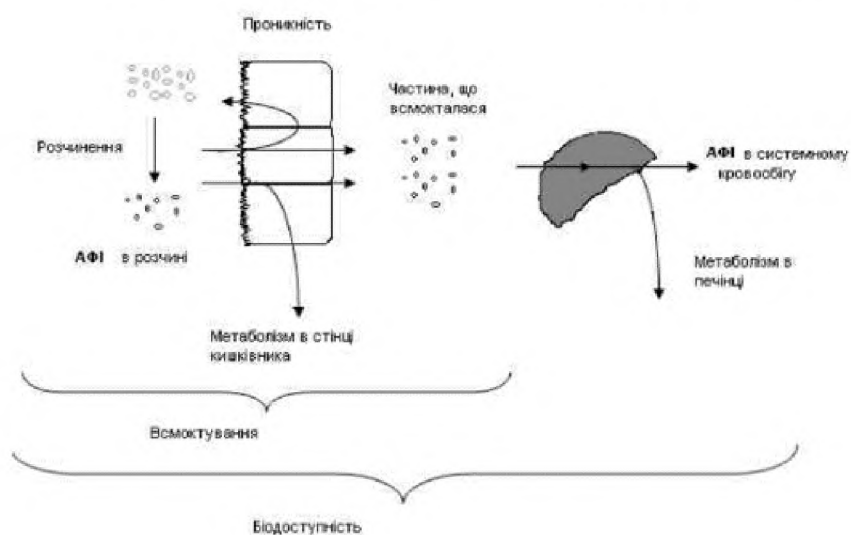
БІОДОСТУПНІСТЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ



= F (біодоступність ЛЗ)



ПОСЛІДОВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ, ЩО ЗАБЕЗПЕЧУЮТЬ БІОДОСТУПНІСТЬ



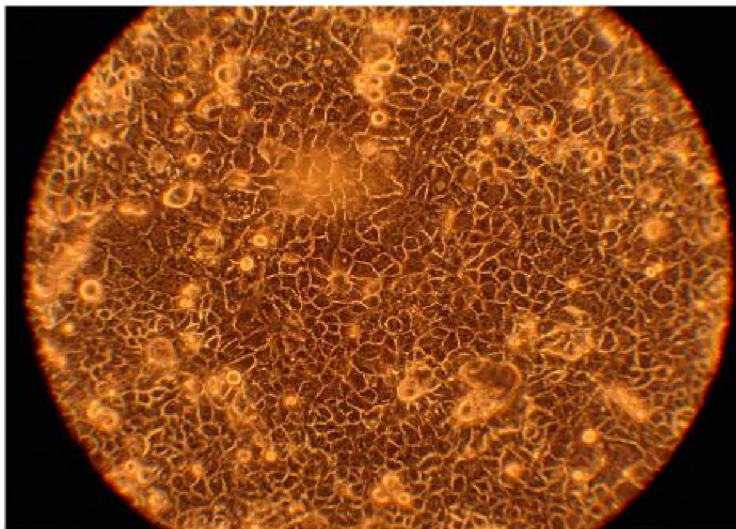
РОЗЧИННІСТЬ АФІ



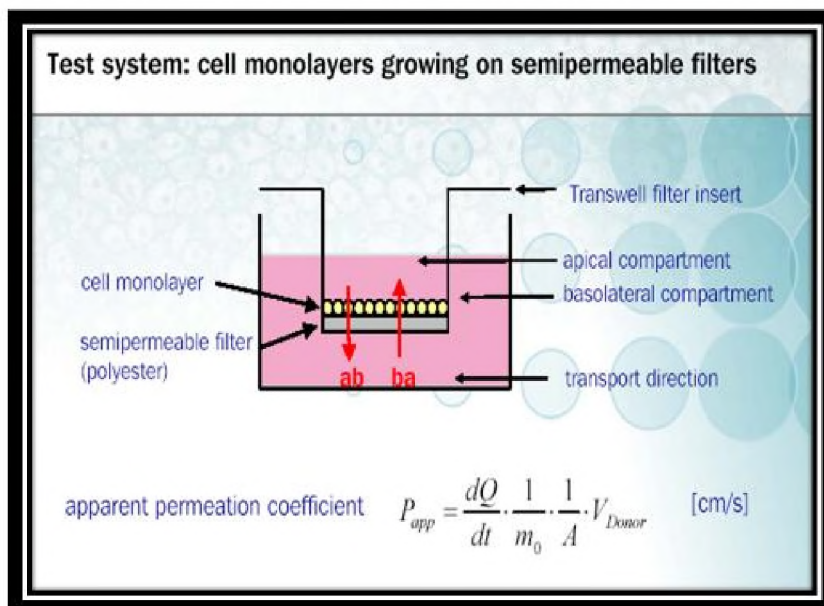
ПРОНИКНІСТЬ АФІ

- Декілька клітинних ліній пухлин кишечника, зокрема, **Caco-2**, **HT-29**, **SW116**, **SW-480**, LS174T використовуються для встановлення та вивчення проникності лікарських засобів;
- На початку 1990-х років культура клітин **Caco-2** була впроваджена в практику досліджень для оцінки інтестинального транспорту і скринінгу АФІ. Наразі визначається як «золотий стандарт» для дослідження проникності АФІ.
- Походження: *Human colon Adenocarcinoma*, яка спонтанно диференціюється в ентероцит-подібні клітини.

Мікрофотографія моношару культури клітин Caco-2



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ПРОНИКНОСТІ АФІ



БІОФАРМАЦЕВТИЧНА КЛАСИФІКАЦІЙНА СИСТЕМА (БКС)

CLASS I <i>Highly permeable</i> <i>Highly soluble</i> <i>Eligible</i>	CLASS II <i>Highly permeable</i> <i>Poorly soluble</i> <i>Not eligible</i>
CLASS III <i>Poorly permeable</i> <i>Highly soluble</i> <i>Not eligible</i>	CLASS IV <i>Poorly permeable</i> <i>Poorly soluble</i> <i>Not eligible</i>

ФАРМАЦЕВТИЧНА ЕКВІВАЛЕНТІСТЬ

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. 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.

ФАРМАЦЕВТИЧНА АЛЬТЕРНАТИВНІСТЬ

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

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕКВІВАЛЕНТІСТЬ

Лікарський засіб називається терапевтично еквівалентним іншому препарату, якщо він містить ту саму АФІ і за результатами клінічних досліджень володіє аналогічною безпекою та ефективністю

БІОЕКВІВАЛЕНТІСТЬ

Лікарські засоби є біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними і їх біодоступність (швидкість і ступінь всмоктування) після введення в однаковій молярній дозі схожа до такої міри, що забезпечує однакову ефективність і безпеку

КОНЦЕПТУАЛЬНО**БІОЕКВІВАЛЕНТІСТЬ ЛЗ**

Встановлюється по біодоступності
на здорових добровольцях

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕКВІВАЛЕНТІСТЬ

Встановлюється по ефективності
та безпеці на *пацієнтах*

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{i=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right]$$

f_2 – фактор подібності;

n – кількість точок відбору;

$R(t)$ – середнє значення у відсотках розчиненого рефрентного препарату в час t після початку дослідження;

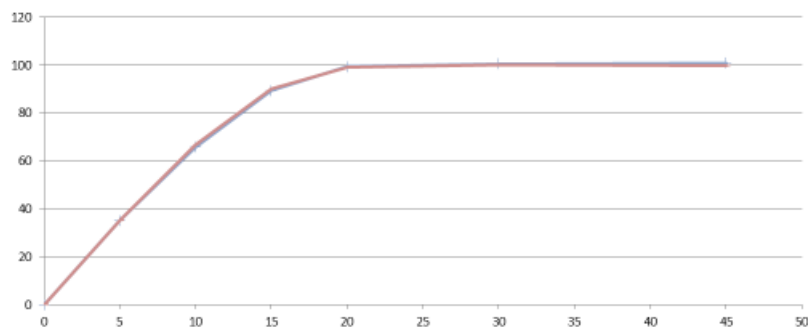
$T(t)$ – середнє значення у відсотках розчиненого досліджуваного препарату в час t після початку дослідження.



pH1,2		Кількість речовини, що перейшла у розчин, %							
Час, хв	посудина №1	посудина №2	посудина №3	посудина №4	посудина №5	посудина №6	сер. знач. % с.101019	сер.знач. % Результ. с.7A778	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	31.67	38.81	35.39	32.38	35.59	37.74	35.26	35.25	
10	62.85	69	64.56	68.22	64.08	66.37	65.85	66.89	
15	85.57	92.86	89.2	91.83	87.75	89.25	89.41	90.15	
20	96.75	99.71	98.03	102.24	99.33	100.46	99.42	99.06	
30	99.23	100.67	99.24	102.99	99.65	101.67	100.56	100.17	
45	99.1	100.21	99.69	103.51	100.17	102.69	100.89	99.83	

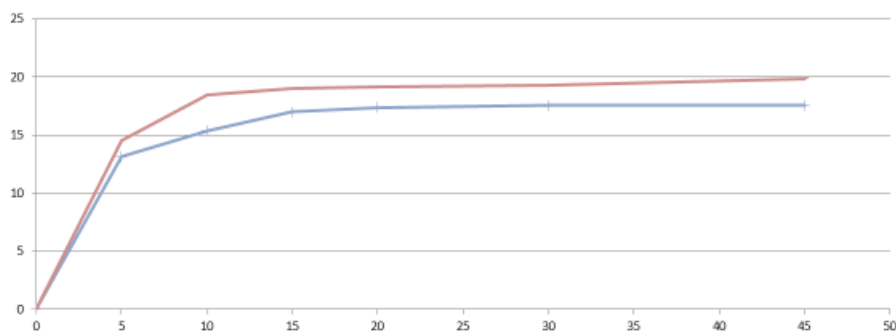
Фактор подібності (f2) **95**

* - кількість точок менше 3-х. Профіль подібні без статистичної обробки



pH6,8		Кількість речовини, що перейшла у розчин, %							
Час, хв	посудина №1	посудина №2	посудина №3	посудина №4	посудина №5	посудина №6	сер. знач. % с.101019	сер.знач. % Результ. с.7A778	
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	12.46	12.85	13.13	13.30	13.47	13.58	13.13	14.56	
10	14.79	15.19	15.25	15.53	15.59	15.88	15.37	18.44	
15	16.59	16.66	17.05	17.23	17.17	17.29	17.00	19.03	
20	17.11	17.18	17.30	17.53	17.59	17.54	17.38	19.18	
30	17.41	17.30	17.60	17.55	17.72	17.72	17.55	19.26	
45	17.59	17.43	17.45	17.57	17.63	17.63	17.50	19.85	

Фактор подібності (f2) **82**



Контрольні запитання:

Показники, що лежать в основі біофармацевтичної класифікаційної системи.

Охарактеризуйте механізми переносу лікарських засобів через мембрани.

Охарактеризуйте поняття біодоступності лікарських засобів. Кількісне визначення біодоступності.

Вкажіть основні детермінанти біодоступності лікарських засобів.

Характеристика напівпроникних клітинних мембран Caco-2.

Які маркери використовуються для визначення проникності лікарських засобів.

Розрахунок коефіцієнтів проникності.

Умови проведення досліджень лікарських засобів in vivo та in vitro.

Принципи процедури біоетвер при дослідженні лікарських засобів.

Загальний вигляд та вимоги до профілів розчинення лікарських засобів.

Розрахунок коефіцієнтів подібності.

Рекомендована Література:

Sarfaraz K. Niazi. Handbook of Bioequivalence Testing. CRC Press, 2024. 1008 p.

Лекція №10. Біоеквівалентність лікарських засобів.(2 год).

Терапевтична еквівалентність лікарських засобів. Дослідження біоеквівалентності ЛЗ in vivo. Нормативна база для проведення досліджень з біоеквівалентності ЛЗ. Настанова з біоеквівалентності. Схема взаємодії учасників дослідження біоеквівалентності лікарських засобів. Типи та вибір дизайну дослідження. Коефіцієнти внутрішньосуб'єктної варіації ЛЗ. Поняття про високо варіабельні препарати. Аналітичне забезпечення проведення досліджень з біоеквівалентності. Розробка та валідація методики визначення АФІ в плазмі крові. План рутинного аналізу біозразків. Правила статистичної обробки фармакокінетичних даних і оцінки біоеквівалентності лікарських засобів.

Опорні слайди до лекції №10.

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТОСТІ IN VIVO

Вибірка здорових добровольців по черзі приймає тестовий та референтний препарат

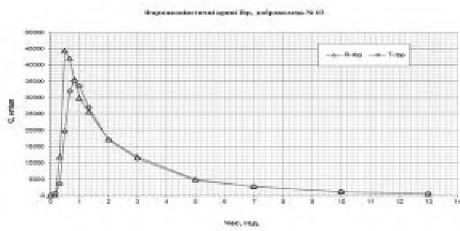
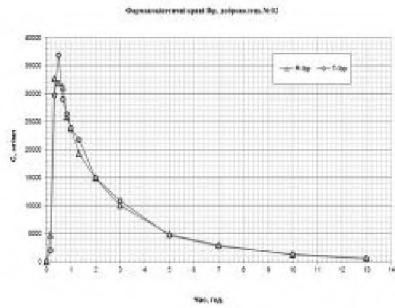
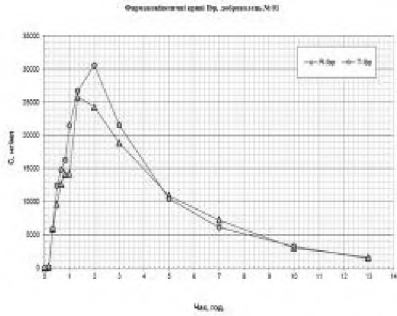
Відбувається відбір плазми по затверджених часових точках

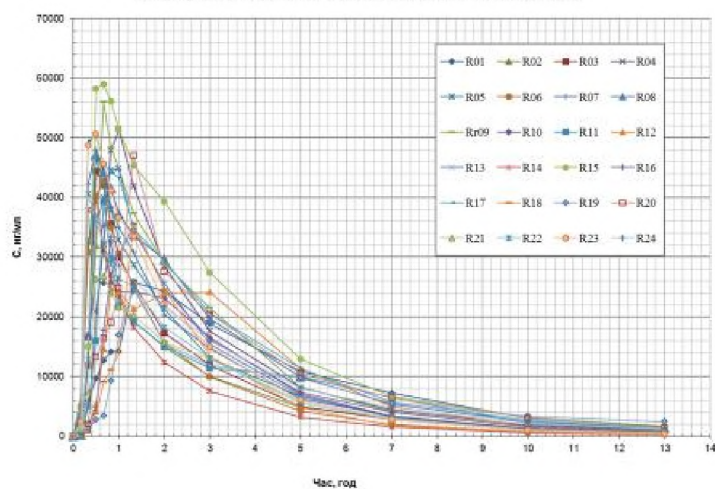
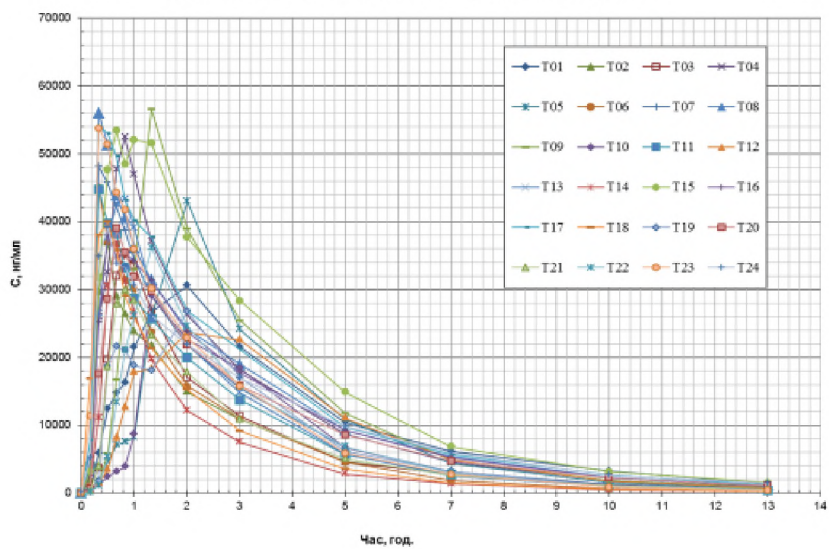
Аналіз плазми та побудова фармакокінетичних кривих

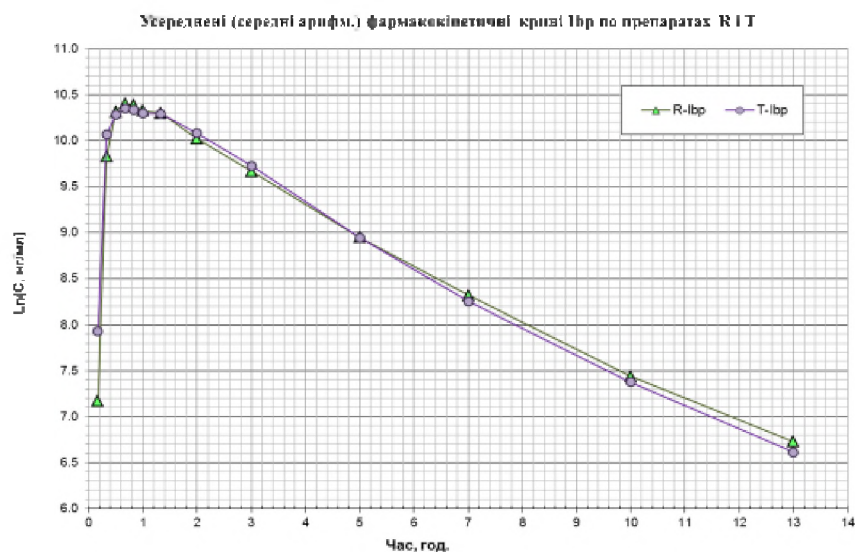
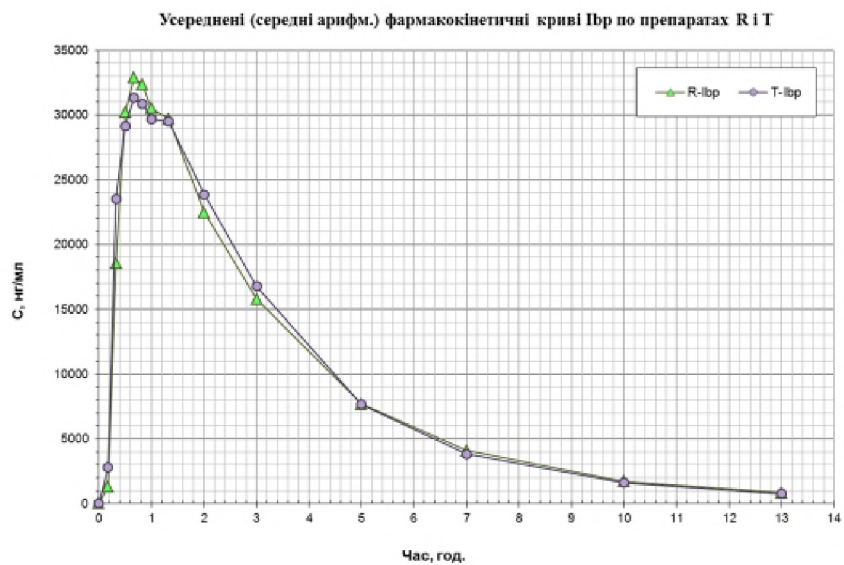
Статистичний аналіз

Схема рандомізації
(блочна, 24 добровольця, 1:1, 2 фіксованих блоки по 12 добровольців)

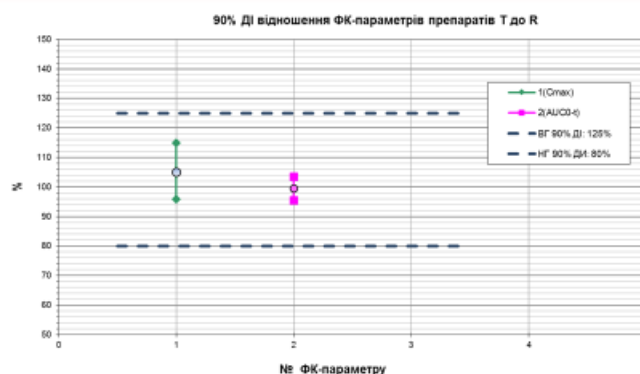
Рандомізаційний номер добровольця	Блок	Послідовність	Препарат	
			Період 1	Період 2
01	1	TR	T	R
02	1	TR	T	R
03	1	RT	R	T
04	1	RT	R	T
05	1	RT	R	T
06	1	TR	T	R
07	1	TR	T	R
08	1	TR	T	R
09	1	RT	R	T
10	1	RT	R	T
11	1	TR	T	R
12	1	RT	R	T
13	2	TR	T	R
14	2	TR	T	R
15	2	RT	R	T
16	2	TR	T	R
17	2	RT	R	T
18	2	TR	T	R
19	2	RT	R	T
20	2	RT	R	T
21	2	TR	T	R
22	2	RT	R	T
23	2	RT	R	T
24	2	TR	T	R



Фармакокінетичні криві C_p для всіх добровольців для препарату RФармакокінетичні криві C_p для всіх добровольців для препарату T



Два препарати вважаються біоеквівалентними, якщо відношення середніх геометричних C_{max} та AUC тестового препарату до референтного з 90%-ою довірчою ймовірністю знаходяться у діапазоні 80-125% (0,8-1,25)



Для параметра C_{max} , відношення середніх геометричних становить **100,53%** що показують: знайдені межі 90%-го довірчого інтервалу для відношень геометричних середніх складають **95.46 % – 105.88 %**, тобто не виходять за межі допустимого діапазону **80.00% – 125.00%**

Для параметра AUC відношення середніх геометричних становить **100,87%** що показують: знайдені межі 90%-го довірчого інтервалу для відношень геометричних середніх складають **96.51 % – 105.43 %**, тобто не виходять за межі допустимого діапазону **80.00% – 125.00%**

Контрольні запитання:

Дайте визначення біологічної та терапевтичної еквівалентності лікарських засобів.

Вкажіть необхідні умови для проведення дослідження біоеквівалентності ЛЗ in vivo.

Які нормативні документи регулюють проведення дослідження біоеквівалентності ЛЗ in vivo.

Схема взаємодії учасників дослідження біоеквівалентності лікарських засобів.

Типи та вибір дизайну дослідження.

Коефіцієнти внутрішньосуб'єктної варіації ЛЗ. Поняття про високо варіабельні препарати.

Вимоги до аналітичних методик визначення АФІ в плазмі крові при дослідженні біоеквівалентості *in vivo*.

Охарактеризуйте валідаційні параметри аналітичних методик визначення АФІ в плазмі крові при дослідженні біоеквівалентості *in vivo*.

Охарактеризуйте основні етапи рутинного аналізу біозразків.

Сформулюйте правила оцінки біоеквівалентості лікарських засобів.

Рекомендована Література:

1. Sarfaraz K. Niazi. Handbook of Bioequivalence Testing. CRC Press, 2024. 1008 p.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2022 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» – К.: МОЗ України, 2022. Затверджено наказом МОЗ України № 2265 від 15.12.2022 р. – <http://www.dec.gov.ua/site/files/nastanovu>.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.8:2021 «Лікарські засоби. Біоаналітична частина дослідження» К.: МОЗ України, 2021. Затверджено наказом МОЗ України № 522 від 22 березня 2021 року. – <https://www.dec.gov.ua/materials/nastanovi>.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008 Лікарські засоби. Належна лабораторна практика. – Київ, 2009. – 48 с.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0: 2008. Лікарські засоби. Належна клінічна практика.– Київ, 2009. – 48 с., в редакції Наказу МОЗ України від 26.09.2017 № 1169.- <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/nastanovi>.
6. Закон України «Про лікарські засоби», 1996 р. в редакції від 31 травня 2016 року №1396-VIII.
7. Гельсінкська декларація в її останній редакції, прийнятій на 75-й Генеральній Асамблеї Всесвітньої Медичної Асоціації, Гельсінкі, Фінляндія, жовтень 2024 р.
8. Guideline on the investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1/Corr** EMEA 2010).
9. ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis. Step 5. EMA/CHMP/ICH/172948/2019. 25 July 2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m10-bioanalytical-method-validation-step-5_en.pdf

10. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
11. CPMP/ICH/135/95 E6(R2) «Note for guidance on good clinical practice».
12. The OECD principles of good laboratory practice (GLP) (Directive 2004/10/EC, 2004).
13. EMA/CHMP/600958/2010/Corr.* «Appendix IV of Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev.1): Presentation of Biopharmaceutical and Bioanalytical Data in Module 2.7.1», 2011.
14. Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for orally administered drug products - General considerations. FDA, 2002, 27p

НАВЧАЛЬНО-МЕТОДИЧНИЙ КОМПЛЕКС ДИСЦИПЛІНИ**ФАРМАЦЕВТИЧНА ХІМІЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ**

галузі знань	10 Природничі науки
спеціальність	102 Хімія
освітній рівень	бакалавр
освітня програма	Хімія
вид дисципліни	вибіркова

УКЛАДАЧІ:

Куліченко Сергій Анатолійович, к.х.н., доцент, доцент кафедри аналітичної хімії

Дорошук Володимир Олександрович, к.х.н., доцент, доцент кафедри аналітичної хімії

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Кеда Тетяна Євгенівна - к.х.н., доцент, доцент кафедри аналітичної хімії

Лелюшок Сергій Олександрович - к.х.н., доцент, доцент кафедри аналітичної хімії

КИЇВ – 2025