



**МИНИСТЕРСТВО на ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО
МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕН ФАКУЛТЕТ**

УТВЪРЖДАВАМ!

**МИНИСТЪР НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО
ПРОФ. Д-Р Р. ГАЙДАРСКИ, Д.М.Н.**

**План-програма
за
ПРИДОБИВАНЕ НА СПЕЦИАЛНОСТ
по
«Технология на лекарствата с биофармация»**

Разгледана и обсъдена на
на заседание на Консултативният съвет за специализация
по професионално направление “Фармация”
/съгласно Заповед №РД-09-275/06.08.2007 г./

Председател:
Проф. Ст. Николов, д.ф.н.

София, 2007

I. Обяснителни бележки

Предлаганата програма за придобиване на специалност “Технология на лекарствата с биофармация” е насочена на вниманието на магистри-фармацевти, които работят в открити и болнични аптеки, във фармацевтичната индустрия, лекарствената информация или регистрация, научни институции, здравеопазването.

Тя предлага основни познания за съвременното развитие на фармацевтичната наука и практика и в частност на технологията на лекарствата и новите лекарствени форми. Проблемите се разглеждат в биофармацевтичен аспект с акцент върху взаимодействието на лекарството с биологичната система, възможностите за лекарствено насочване, факторите на влияние, подходите за оптимизиране на терапевтичната ефективност, безопасност и качество на лекарствените продукти. Специално внимание се обръща на съвременните подходи за създаване и производството на лекарствата, проблемите със стабилността и биофармацевтичния контрол на лекарствените продукти, на процесите на освобождаване и преминаване на биологичните бариери, ин витро/ин виво корелацията, на съвременните нормативни документи, които регламентират и осигуряват качеството на лекарствата .

Методи на обучение и оценка – 3 едномесечни курса в Катедра „Технология на лекарствата”, разпределени по 1 на година от обучението, самостоятелна подготовка 6 колоквиума (по 2 на година), включващи защита на реферат, държавен изпит (писмен и устен) за признаване на специалност в края на 3 годишния период на обучение.

II. Тематична програма

I-ва година

**Теоретично обучение – теми и продължителност – (Модул I и Модул II)
1 (един) месец**

Течни и твърди перорални лекарствени форми. Фитопродукти.

**Практическо обучение – теми и продължителност – (Модул I и Модул II)
1 (един) месец**

Течни и твърди перорални лекарствени форми. Фитопродукти.

Приготвяне на лекарствени форми за перорално прилагане

- ❖ твърди – прахове, гранули, таблетки, капсули
- ❖ течни – разтвори, емулсии, суспензии, сиропи, елексири

Приготвяне, охарактеризиране и контрол на фитопродукти

I МОДУЛ

ТЕЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ФОРМИ ЗА ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

- Анатоомофизиологични особености на пероралния път на въвеждане
- Гастроинтестинална резорбция
- Основни технологични и биофармацевтични изисквания за приготвянето на течните лекарствени форми (ТЛФ) за перорално приложение.
- Технологични подходи за постигане на физична, химична и микробиологична стабилност.
- Технологични и биофармацевтични изисквания при избора на помощни вещества за течни лекарствени форми – носители, стабилизатори, коригиращи вкуса, мириса и цвета.
- Опаковъчни материали и опаковка, фармакопейни изисквания.
- Апарати и съоръжения за приготвяне, дозиране и опаковка на ТЛФ. Правила за добра производствена практика (GMP). Контрол и валидиране на процесите.
- Изготвяне на химико- фармацевтична технологична документация.

РАЗТВОРИ

Молекулни разтвори

- Носители и стабилизатори
- Производствени процеси, GMP. Контрол и валидиране на процесите.
- Опаковка и съхранение.

Разтвори на високомолекулни съединения.

- Методи на приготвяне на разтвори на високомолекулни съединения с ограничена и неограничена набъбваемост. Условия за съхранение.
- Използване на разтворите на високомолекулните съединения като помощни вещества при производството на различни видове лекарствени форми.

Колоидни разтвори.

- Защитени колоиди. Приготвяне на колоидни разтвори.
- Условия за съхранение и срок на годност.

Сиропи и елексири.

- Сиропи за детската практика. Сухи сиропи. Помощни вещества.
- Опаковка и дозиране.

Методи за повишаване на разтворимостта.

- Ко-солвенти, солубилизатори , хидрофилни матрици, циклодекстрини.

Емулсии

- Емулсионни лекарствени форми. Технологична и биофармацевтична оценка на течните емулсиите.
- Микроемулсии. Емулсии за парантерално хранене.
- Емулсионните системи като междинен продукт при процесите на микрокапсулиране.
- Технологични подходи за осигуряване на физичната, химична и микробиологична стабилност. Емулгатори. Консерванти, антиоксиданти и други помощни вещества.
- Апарати и съоръжения за приготвяне, дозиране и опаковка. GMP .Контрол и валидиране на процесите.
- Технологични и биофармацевтични контролни показатели. Методи за определяне на контролните показатели.
- Съхранение и срок на годност.

Суспензии

- Фармакопейни изисквания. Технологична и биофармацевтична оценка на суспензиите.
- Физичната, химична и микробиологична стабилност.
- Суспендиращи агенти., други помощни вещества използвани при приготвянето на суспензионните лекарствени форми.
- Апарати и съоръжения за приготвяне, дозиране и опаковка. GMP. Контрол и валидиране на процесите.
- Приготвяне на суспензии с антибиотици, инсулин, антиацидни суспензии, суспензии за парантерално приложение и др.
- Технологични и биофармацевтични контролни показатели. Методи за определяне на контролните показатели.
- Съхранение и срок на годност.

II МОДУЛ

Фитопродукти

- Особенности на фитопрепаратите.

- Класификация и основни характеристики на фитопрепаратите. Контролни показатели.
- Стандартизация и охарактеризиране на изходните суровини.
- Методи на получаване на фитопрепаратите.
- Извличане – теоретични основи.
- Пречистване, съгъстяване и сушене на фитопрепаратите.
- Стандартизация.

II-ра година

**Теоретично обучение – теми и продължителност (Модул III и Модул IV)
1 (един) месец**

Лекарствени форми за приложение върху кожа и лигавици и ректални и вагинални

Стерилни лекарствени форми – парентерални и офталмологични

**Практическо обучение – теми и продължителност (Модул III и Модул IV)
1 (един) месец**

Лекарствени форми за приложение върху кожа и лигавици и ректални и вагинални лекарствени форми

Стерилни лекарствени форми – парентерални и офталмологични

III Модул

Лекарствени форми за приложение върху кожа и лигавици

- Основни принципи на лекарствената терапия в дерматологията.
- ЛФ за локална терапия. Характеристика – предназначение, предимства и недостатъци на трансдермалния път на за въвеждане на ЛВ. Класификации по Eur.Ph., място на приложение, тип дисперсна система, агрегатно състояние, пенетрационни възможности.
- Кожа и образувания, лигавици – анатомио - физиологични особености във връзка с транспорта на ЛВ в и през тях.
- Пенетрация, пермеация и резорбция на ЛВ в и през кожата. Видове транспорт
- Фармакокинетични аспекти на лекарствената терапия.
- Фактори, влияещи върху освобождаването, пенетрацията и перкутанната резорбция – физиологични, фармацевтични.

- Помощни вещества за ЛФ Externa – определение, физикохимични, технологични и физиологични / фармакологични / отнасяния, видове, представители – хидрофобни, хидрофилно – липофилни, уплътнители, прахообразни, стабилизатори.
- Видове ЛФ Externa – място на прилагане, принципен състав, технология за приготвяне, контрол, съхранение и терапевтично предназначение.
- Течни ЛФ за приложение върху кожата – Liquida ad usum dermicim – разтвори / молекулни, колоидни, на ВМС /, емулсии, суспензии, от смесен тип, аерозоли, пени, лечебни шампоани, продукти за баня.
- Полутвърди ЛФ за приложение върху кожата – Semisolida, Unguenta. Определение / Eur.Ph./, класификации. Принципен състав - лекарствени вещества, класификация. Помощни вещества, мазилкови основи - видове, характеристика, приготвяне, приложение, представители. Мазилкови основи за: унгвенти, кремове, гели и пасти –фармакопейни и търговски продукти.
- Приготвяне на мази различни типове дисперсни системи. Избор на носител и технология.
- Контрол на мазите – показатели, методи, норми по Eur.Ph. и др. нормативни документи.
- Опаковка на мазите – опаковъчни материали, видове опаковки, приложение.
- Стабилност и съхранение на мазите.
- Взаимодействия и несъвместимости при мазите - физикохимични – между ЛВ, ЛВ и мазилковите основи, ЛВ,ПВ и опаковките, терапевтични. Странични действия – системни и локални.
- Лекарствени форми за ректално и вагинално приложение

Ректални препарати

- Характеристика. Особености на ректалния път на въвеждане – предимства и недостатъци.
- Ректална резорбция – фактори.
- Класификация на ректалните препарати по Ph.Eur.
- Супозитории. Класификация. Приготвяне.
- Помощни вещества за приготвяне на супозиториите. Супозиторни основи.
- Фактори повлияващи освобождаването на лекарствените вещества от супозитории.

- Контролни показатели.

Вагинални препарати

- Характеристика. Особенности на вагиналния път на въвеждане.
- Класификация на ректалните препарати по Ph.Eur.
- Пресувани песарии. Класификация. Приготвяне.
- Помощни вещества за приготвяне на песарии. Супозиторни основи.
- Контролни показатели.

IV Модул

Стерилни лекарствени форми

Парентерални лекарствени форми

- Парентерален път на въвеждане – анатомо-физиологични особености .
 - Класификация (Eur.Ph.) и специфични особености на парентералните лекарствени форми.
 - Правила за добра производствена практика –зони на чистота – “ламинар флоу” шкафове, HEPA филтри
 - Фармакопейни тестове за контрол на механична чистота – тест за частици видими с невъоръжено око и тест за субмикронни частици
 - Пирогени и ендотоксини – структура и свойства на ендотоксините. Тестове за доказване. Фармакопейни норми за различни видове вода
 - Кинетика на микробното унищожаване – експериментално и теоретично определяне на параметрите D и Z.
 - Съвременни методи за стерилизация – мембранна, с газове, с йонизираща радиация, с газообразна плазма
 - Валидиране на процесите на стерилизация и контрол. Ниво на сигурност за постигната стерилност
- Съвременни тенденции в развитието на парентералните лекарствени форми
- Парентерални лекарствени форми с биотехнологични лекарствени вещества
- Парентерални форми с цитостатици и антибиотици
- Разтвори за парентерално хранене
- Венозни “коктейли” – фармацевтична съвместимост, приготвяне
- Инжекционни суспензии – еднородност, „syringeability” и “injectability”; фактори, които ги повлияват

- Нови техники и системи за парентерално въвеждане
- Стерилни прахове за инжекционни лекарствени форми
- Физико-химични свойства на лекарственото вещество и твърдата прахообразна фаза
- Методи на лиофилизация и разпрашително сушене – предимства и недостатъци; лио- и криостабилизатори.
- Опаковка – видове материали; потенциални взаимодействия с лекарствени и помощни вещества

Офталмологични лекарствени форми

- Анатомо-физиологични особености на окото
 - Слъзотворен апарат , свойства, движение и функции на слъзната течност
Прекорнеален филм – структура, функции
 - Оптичен апарат
- Класификация (Eur.Ph 6) и специфични особености на офталмологичните лекарствени форми – физико-химични свойства на лекарствените и помощни вещества, които определят стабилността, терапевтичната ефективност и безопасността
- Бариери, които възпрепятстват ефективното доставяне на лекарственото вещество в окото и бионаличността
- Технологични подходи за повишаване на бионаличността и удължаване действието на лекарствените вещества - вискозитетоповишаващи помощни вещества, дисперсии на липозоми, микро- и наночастици
- Корнеална резорбция – фактори, които я повлияват
- Ролята на фармацевта при отпускане на офталмологични лекарствени продукти без рецепта

III-та година

**Теоретично обучение – теми и продължителност (Модул V и Модул VI)
1 (един) месец**

Лекарствени форми с удължено и насочено действие.

Стабилност и стабилизиране.

Биофармацевтичен контрол

**Практическо обучение – теми и продължителност (Модул V и Модул VI)
1 (един) месец**

Лекарствени форми с удължено и насочено действие.

Стабилност и стабилизиране.

Биофармацевтичен контрол

V Модул

Стабилност и стабилизиране на лекарствата

- Актуалност на проблемите със стабилността и стабилизирането – източници за възникване на нестабилност - фармацевтични несъвместимости и нестабилност, фактори на влияние
- Отговорност и задължение на фармацевта при осигуряване и проследяване на стабилността на лекарствените продукти
- Критерии за допустимите нива на стабилност – химични, физикохимични, микробиологични, токсикологични .
- Изпитване фотостабилността на нови лекарствени вещества и продукти
- Изследвания по стабилност - системен подход за оценка на стабилността в различните периоди на съществуване на лекарствения продукт
Нормативни документи свързани с изпитванията по стабилност
- Тестове за доказване, оценка и проверка на стабилност - организация и провеждане на изпитванията за стабилност съгласно европейските нормативни документи
- Технологични подходи за стабилизиране на лекарствени вещества и фармацевтични полупродукти и стабилизатори
- Международни климатични зони – характеристика, средна кинетична температура
- Избор на условия на околната среда за съхраняване на лекарствата – препоръчвани условия въз основа на климатичната зона

Биофармация и биофармацевтичен контрол

- Биофармация и релевантната ѝ фармакокинетика - съдбата на лекарството в организма.
- Физикохимични свойства на лекарственото вещество и лекарствената форма, които определят лекарствената ефективност, безопасност и стабилност.

- Биофармацевтична класификационна система (BCS) за перорални лекарствени продукти с неизменено освобождаване - характеристики свързани с GI абсорбция, върху които е изградена.
- Биофармацевтичната класификационна система – регулаторен подход за есенциалните лекарствени продукти в списъка на СЗО.
- Биофармацевтичната класификационна система – значение в процеса на създаване на нов лекарствен продукт.
- Биофармацевтичен контрол. Ин витро тестове и постановки за разтваряне – характеристика, избор на опитни условия, нормативни изисквания.
- Валидиране на теста за разтваряне.
- Оценка на резултатите от теста за разтваряне – емпирични параметри, алгебрични функции и статистически методи. Категории спецификации.
- Доказване на фармацевтична еквивалентност – фактор на подобие.
- Ин витро/Ин виво корелация – категории, подходи за постигане.
- Ин витро/Ин виво корелация при лекарствени продукти с неизменено и с изменено освобождаване
- Създаване на “Биозаместители” на изпитванията за доказване на биоеквивалентност на база:
 - биофармацевтичната класификационна система
 - доказана Ин витро/Ин виво корелация
 - Приложение на „биозаместителите” – след мащабиране на производство, след лицензиране, за оценка на генерични продукти и др.

VI Модул

Лекарствени форми с регулирано освобождаване и насочено действие

- Особености на лекарствените форми с регулирано освобождаване и насочено действие;
- Изисквания към лекарствените вещества;
- Класификация на лекарствените форми с регулирано освобождаване;
- Кинетика на освобождаване;
- Място на приложение и вид на системата;
- Мембранни лекарствени системи;
- Монолитни лекарствени системи;

- Биоерозиращи лекарствени системи;
- Микрочастици - микросфери и микрокапсули – обща характеристика и методи за получаване;
- Липозоми – обща характеристика и методи за получаване;
- Наночастици;
- Биоадхезивни лекарствени системи – назално и вагинално приложение;
- Назални лекарствени форми с пептиди;
- Лекарствени системи с компютърно регулиране на освобождаването – биокомпютър.

III. Учебен план за теоретично и практическо обучение

Година	Тематични модули или области	Форма на обучение		Брой часове за теоретично обучение	Брой часове за практическо обучение	Брой часове за само-подготовка	Общо за година
		редовна	дистанционна				
I	Модул 1, Модул 2	<input checked="" type="checkbox"/>		80	120	100	300
II	Модул 3, Модул 4	<input checked="" type="checkbox"/>		80	120	100	300
III	Модул 5, Модул 6	<input checked="" type="checkbox"/>		80	120	100	300
Общо часове:				240	360	300	900

IV. Теми на колоквиуми по години

I-ва година

1. Течни лекарствени форми за перорално приложение
2. Твърди дозирани лекарствени форми

II-ра година

3. Лекарствени форми за приложение върху кожа и лигавици. Ректални и вагинални лекарствени форми
4. Стерилни лекарствени форми – парентерални и офталмологични

III-та година

5. Стабилност и стабилизиране и биофармацевтичен контрол
6. Лекарствени форми с удължено и насочено действие

V. База/базы за провеждане на теоретично и практическо обучение

Фармацевтичен факултет- Медицински университет- София

София, ул. „Дунав” № 2

Тел. (02)9236 604

Тел./Факс (02) 9879 874

VI. Препоръчителна литература за подготовка

- Лекции,
- G.Barker and Chr.Rhodes. Modern Pharmaceutics, 3rd Ed. , 1996, Marcel Dekker, NY, Basel;
- A.Martin. Physical Pharmacy, 4th Ed., .Lea & Febiger, Philadelphia, London;
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy, XXI Ed., Ed.A.Gennaro, 2005, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 18042;
- Нормативни документи на ЕМЕА и FDA – източник – интернет сайтове