

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДВНЗ «УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-
ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»**

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
З ОРГАНІЗАЦІЇ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ З
ДИСЦИПЛІНИ «ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ» ЗА ОСВІТНІМ РІВНЕМ «МАГІСТР» ДЛЯ СТУДЕНТІВ
СПЕЦІАЛЬНОСТІ «226 ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ»**

Дніпро УДХТУ 2023

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
«УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ»**

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ
З ОРГАНІЗАЦІЇ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ З
ДИСЦИПЛІНИ «ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ» ЗА ОСВІТНІМ РІВНЕМ «МАГІСТР» ДЛЯ СТУДЕНТІВ
СПЕЦІАЛЬНОСТІ «226 ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ»**

**Затверджено на засіданні
кафедри фармації та технології
органічних речовин
Протокол №15 від 29. 06. 2022**

**Дніпро
ДВНЗ УДХТУ 2023**

Методичні вказівки з організації самостійної роботи студентів з дисципліни «Фармацевтична розробка лікарських засобів» за освітнім рівнем «магістр» для студентів спеціальності «226 Фармація, промислова фармація» //Укл. Крищик О.В. – Дніпро: УДХТУ, 2023. – 21 с.

Укладач: О.В. Крищик, канд. хім. наук

Відповідальний за випуск О.В. Харченко, д-р. хім. наук.

**Навчальне видання
Методичні вказівки з організації самостійної роботи студентів з дисципліни «Фармацевтична розробка лікарських засобів» за освітнім рівнем «магістр» для студентів спеціальності «226 Фармація, промислова фармація»**

Укладачі: КРИЩИК Оксана Володимирівна

**Редактор Л.М. Тонкошкур
Коректор Л.Я. Гоцуцова**

**Підписано до друку . Формат 60x84 1/16. Папір ксерокс. Друк різнограф.
Умов. друк. акр. 2,71. Облік.-вид. акр. 2,78. Тираж 50 прим. Зам. № .
Свідоцтво ДК №303 від 27.12.2000**

УДХТУ, 49005, м. Дніпропетровськ-5, просп. Гагаріна, 8.

Видавничо-поліграфічний комплекс ІнКом Центру

Зміст

<u>Пояснювальна записка</u>	5
<u>Мета та завдання навчальної дисципліни</u>	6
<u>Перелік питань до екзамену з курсу «Фармацевтична розробка лікарських засобів»</u>	8
<u>Тести для контролю знань</u>	10
<u>СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ</u>	211

Пояснювальна записка

Урядом України законодавчо затверджена стратегія інтеграції України в Європейський Союз, яка знайшла відображення у наступних документах: Постанова Кабінету Міністрів України від 19 березня 1997 року № 244 "Про заходи щодо поетапного впровадження в Україні вимог директив Європейського Союзу, санітарних, екологічних, ветеринарних, фітосанітарних норм та міжнародних і європейських стандартів", Указ Президента України від 11 червня 1998 року № 615/98 "Про затвердження Стратегії інтеграції України в Європейський Союз" та Постанова Кабінету Міністрів України від 12 липня 1998 року № 852 "Про запровадження механізму адаптації законодавства України до законодавства Європейського Союзу".

Необхідність викладання курсу «Фармацевтична розробка лікарських засобів» для магістрів-фармацевтів викликана переходом української фармації на європейські стандарти.

Вивчення методів фармацевтичної розробки нових лікарських засобів дасть магістрам-фармацевтам знання, необхідні їм для успішної наукової та трудової діяльності.

Мета та завдання навчальної дисципліни

У 2011 р. МОЗ України прийняті нормативні документи, гармонізовані з керівництвами ІСН Q8, Q9 і Q10, які встановлюють сучасні вимоги до фармацевтичної розробки, управління ризиками для фармацевтичної системи якості шляхом розробки.

Фармацевтична розробка (pharmaceutical development) – це комплексне експериментальне дослідження, спрямоване на наукове обґрунтування складу лікарського препарату у даній лікарській формі препарату, виробничого процесу та його контролю, вибору пакувальних матеріалів, а також на вивчення фізико-хімічних, біологічних і мікробіологічних властивостей; яке слід здійснювати протягом життєвого циклу продукції з метою створення якісного препарату, його реєстрації і забезпечення якості при серійному виробництві.

Метою вивчення навчальної дисципліни «Фармацевтична розробка лікарських засобів» є оволодіння студентами теоретичними знаннями та практичними вміннями фармацевтичної розробки лікарських засобів, планування та проведення досліджень при розробці лікарських засобів, встановлення основних характеристик активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, розробки лікарської форми та технологічного процесу виробництва, формування якості препарату, оформлення документації до матеріалів реєстраційного досьє лікарських засобів.

Основні завдання вивчення дисципліни «Фармацевтична розробка лікарських засобів»:

- формування компетенцій з розробки лікарського засобу, технології виробництва;
- дослідження компонентів лікарського засобу;
- застосування технологічних випробувань;
- складання специфікації якості;
- оформлення реєстраційного досьє.

У результаті вивчення навчальної дисципліни студент повинен знати :

- основні принципи фармацевтичної розробки лікарських засобів
- вимоги до документації фармацевтичної розробки
- основні етапи фармацевтичної розробки лікарських засобів
- сучасні лікарські форми
- фізико-хімічні характеристики активного фармацевтичного інгредієнту, які впливають на біологічну доступність та фармакологічні властивості лікарського засобу
- вимоги до фармако-технологічних випробувань
- теоретичні і практичні аспекти технологічного процесу виробництва лікарських засобів

- основні вимоги до специфікацій якості готового лікарського засобу
- вимоги до мікробіологічних характеристик лікарських засобів
- *вміти* :
- формувати мету та завдання на етапах фармацевтичної розробки лікарських засобів
- здійснювати планування етапів фармацевтичної розробки лікарських засобів
- надавати обґрунтування вибору лікарські форми
- застосовувати фармако-технологічні випробування до відповідних лікарських форм
- надавати обґрунтування вибору активного фармацевтичного інгредієнту при розробці лікарського засобу
- визначати фізико-хімічні характеристики активного фармацевтичного інгредієнту та його стереохімічні особливості, які впливають на біологічну доступність та фармакологічні властивості лікарського засобу
- робити вибір технологічного процесу виробництва лікарського засобу
- розробляти специфікації якості готового лікарського засобу
- застосовувати відповідні вимоги до мікробіологічних характеристик лікарських засобів
- оформлювати документацію щодо розділів фармацевтичної розробки до матеріалів реєстраційного досьє.

Перелік питань до екзамену з курсу «Фармацевтична розробка лікарських засобів»

1. Дати визначення поняттю фармацевтична розробка. Охарактеризувати мету та основні етапи фармацевтичної розробки.
2. Зазначити завдання фармацевтичної розробки лікарських засобів.
3. Надати визначення поняття якість лікарського засобу у формулюванні Закону України «Про лікарські засоби».
4. Визначення поняття щодо якості шляхом розробки.
5. Надати визначення поняття щодо готового лікарського засобу.
6. Біофармацевтична класифікація та її основні параметри.
7. Зазначити вплив фізико-хімічних характеристик АФІ на безпеку і ефективність лікарських засобів.
8. Фармако-технологічні параметри твердих лікарських форм.
9. Вплив кристалічних характеристик активного фармацевтичного інгредієнту на функціональні характеристики ЛЗ.
10. Визначити вплив поліморфних модифікацій АФІ на біодоступність ЛЗ.
11. Методи визначення форми та розмірів кристалів активних фармацевтичних інгредієнтів.
12. Вплив оптичної активності молекули АФІ на функціональні характеристики ЛЗ.
13. Методи дослідження хіральності АФІ.
14. Зазначити методи, які застосовуються для встановлення молекулярної будови активного фармацевтичного інгредієнту.
15. Надати визначення кількісним характеристикам лікарського засобу.
16. Технологічні характеристики активних фармацевтичних інгредієнтів.
17. Зазначити підходи до обґрунтування вибору кожного компоненту лікарської форми.
18. Тест «Розпадання таблеток та капсул» та його застосування при фармацевтичній розробці, виробництві та контролі якості.
19. Тест «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу» та його застосування при фармацевтичній розробці, виробництві та контролі якості.
20. Тест «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» та його застосування при фармацевтичній розробці, виробництві та контролі якості.
21. Тест «Стираність таблеток без оболонки» та його застосування при фармацевтичній розробці, виробництві та контролі якості.
22. Тест «Механічні включення» для випробувань рідких лікарських форм.

23. Тест «Стійкість таблеток до роздавлювання» для випробування твердих лікарських форм та його застосування при фармацевтичній розробці, виробництві та контролі якості.
24. Тест «Об'єм, що витягається» та його застосування при фармацевтичній розробці, виробництві та контролі якості.
25. Надати визначення поняття щодо готового лікарського засобу.
26. Зазначити методи визначення поліморфних модифікацій активного фармацевтичного інгредієнту.
27. Простір проектних параметрів.
28. Ступінь проникності активних фармацевтичних інгредієнтів та його вплив на біодоступність лікарських засобів.
29. Зазначити вимоги Державної Фармакопеї України до проведення тесту «Розчинення» для твердих лікарських форм.
30. Підходи до проведення досліджень взаємодії активних фармацевтичних інгредієнтів з допоміжними речовинами.
31. Зазначити перелік допоміжних речовин, які підлягають контролю у готовому лікарському засобу.
32. Зазначити загальні підходи до обґрунтування вибору допоміжних речовин при фармацевтичній розробці лікарського засобу.
33. Допоміжні речовини та їх функції у твердих лікарських формах.
34. Встановлення критичних стадій технологічного процесу, критичних параметрів та критеріїв прийнятності процесу виробництва лікарського засобу.
35. Зазначити підходи до визначення допустимих меж щодо мікробіологічної чистоти готового лікарського засобу на етапі фармацевтичної розробки.
36. Проведення досліджень щодо підтвердження ефективності консервантів у відповідності до вимог ДФУ.
37. Зазначити підходи до визначення стабільності готового лікарського засобу протягом терміну придатності в оригінальній упаковці.
38. Зазначити вимоги ДФУ до матеріалів первинної упаковки.
39. Зазначити підходи до підтвердження герметичності первинної упаковки.
40. Зазначити основні підходи до розробки схеми валідації технологічного процесу на етапі фармацевтичної розробки.

Тести для контролю знань

1. Процес розробки препарату до виходу на ринок займає
 - а) 1-5 років;
 - б) 12-15 років;
 - в) 5-7 років;
 - г) 15-20 років;
2. Створенням сполук з зазначеними заданими властивостями займається:
 - а) біохімія;
 - б) молекулярна біологія;
 - в) медична хімія;
 - г) фармакологія
3. Драг-дизайн – це:
 - а) синтез лікарських препаратів;
 - б) індустрія направлено конструювання лікарських засобів;
 - в) креативне малювання лікарських препаратів;
 - г) розділ фармакології
4. Гомогенні—однофазні іонно - або молекулярно-дисперсні системи. Це істинні розчини з розміром частинок ДФ (дисперсійної фази) для низькомолекулярних сполук до
 - а) до 1 нм;
 - б) до 100 нм;
 - в) до 1000 нм;
 - г) до 10 нм;
5. Як надається повна характеристика лікарської форми?
 - а) за агрегатним станом;
 - б) за способом застосування;
 - в) за технологією виробництва;
 - г) за всіма класифікаційними ознаками;
6. До якого дисперсного середовища відноситься лікарська форма у вигляді зборів рослинної сировини?
 - а) на основі твердого дисперсного середовища;
 - б) на основі в'язкопластичного середовища;
 - в) на основі суспензій;
 - г) без дисперсного середовища;
7. Що має забезпечувати лікарська форма?
 - а) терапевтичний ефект;
 - б) конкурентно спроможність на ринку;
 - в) оптимальний терапевтичний ефект і мінімізацію побічних реакцій;
 - г) зручність для пацієнта при застосуванні лікарського засобу;
8. Яке застосування мають оромукозні лікарські форми?
 - а) для носовій порожнині системної дії ;
 - б) для орального застосування;
 - в) у порожнині рота та/або горла для місцевої або системної дії ;

- г) для полоскання ротової порожнини;
9. До антиоксидантів відносяться речовини, які попереджують
- а) реакції відновлення;
 - б) реакції окислення;
 - в) мікробіологічну контамінацію;
 - г) реакції ізомеризації;
10. Яке застосування мають трансдермальні лікарські форми?
- а) для загоювання ран;
 - б) для перенесення АФІ через шкірний бар'єр у системний кровообіг;
 - в) для зовнішнього застосування;
 - г) для нанесення на шкіру;
11. Макромолекулярна біологічна структура, імовірно пов'язана з певною функцією, порушення якої призводить до захворювання і на яку необхідно вчинити певну дію:
- а) мишень;
 - б) ліки;
 - в) синтони;
 - г) АФІ;
12. До модифікаторів вивільнення відносяться речовини, за допомогою яких змінюють:
- а) фармакологічну дію лікарського засобу;
 - б) швидкість дії АФІ;
 - в) місце вивільнення АФІ з лікарської форми;
 - г) властивості лікарського засобу, що зазначені у пунктах б) та в)
13. Що означає лікарські форми резорбтивної дії?
- а) перенесення АФІ з лікарської форми через шкіру;
 - б) потрапляння АФІ з лікарської форми через ротову порожнину;
 - в) потрапляння АФІ з лікарської форми до системного кровотоку;
 - г) потрапляння АФІ з лікарської форми до кишківника;
14. Розчинниками для ін'єкційних лікарських засобів можуть бути:
- а) спирт етиловий;
 - б) спирт бензиловий ;
 - в) пропиленгліколь ;
 - г) всі розчинники, що зазначені вище;
15. Для дітей якого віку розробляються педіатричні лікарські форми ?
- а) від народження до 16 років;
 - б) від 1 року до 18 років;
 - в) від народження до 18 років;
 - г) від народження до 21 року;
16. Частіше всього у якості мішеней зустрічаються:
- а) рецептори;
 - б) рецептори та ферменти;
 - в) речовини первинного метаболізму;
 - г) резорбтивні речовини;

17. Допоміжні речовини у складі готового лікарського засобу мають забезпечувати:

- а) прояв фармакологічної активності лікарського засобу;
- б) технологічні параметри виробництва і стабільність готового ЛЗ;
- в) безпеку лікарського засобу;
- г) все, що зазначено вище;

18. Що забезпечують лікарські форми на ліпосомальній основі?

- а) стабільність лікарського засобу;
- б) ефективність лікарського засобу;
- в) пролонгованість дії ;
- г) цілеспрямовану доставку АФІ до місця дії.14

19. Допоміжні речовини у лікарських засобах застосовуються з метою:

- а) посилення фармакологічної дії АФІ;
- б) зменшення токсичної дії АФІ;
- в) забезпечення функціональних характеристик готового лікарського засобу;
- г) збільшення біодоступності лікарського засобу;

20. При розробці лікарської форми надлишки компонентів у складі: лікарського засобу мають становити

- а) не менше 15% для АФІ і допоміжних речовин;
- б) не більше 5% для АФІ і не більше 10 % для допоміжних речовин ;
- в) не більше 10% для АФІ і допоміжних речовин ;
- г) не менше 5% для АФІ і допоміжних речовин;

21. Якщо досліднику не відомо нічого - ні структура біомішені, ні структура ліганду, то для пошуку сполуки-лідера використовують:

- а) de novo дизайн;
- б) метод комбінаторної хімії;
- в) структурно-обоснований дизайн;

22. Створення дизайну нових біологічно активних сполук шляхом побудови конструкції ліганду, яка поетапно витончується в моделі ліганд-рецептор (або ліганд-активний центр ферменту), в якій структура рецептора (або ферменту) попередньо встановлена за допомогою рентгено-структурного аналізу або ядерно-магнітного резонансу:

- а) de novo дизайн;
- б) метод комбінаторної хімії;
- в) структурно-обоснований дизайн;

23. Докінг (docking) [англ. dock — зістиковувати] — 1) комп'ютерне моделювання з використанням специфічних комп'ютерних засобів візуалізації;

- а) in vivo;
- б) in silico;
- в) in vitro;
- г) in vitro;

24. Процедура побудови моделей, що дозволяють за структурам хімічних сполук передбачати їх різноманітні властивості:

- а) QSAR;
- б) RTUP;
- в) SADF;
- г) BASF;

25. Методи дослідження оптичної чистоти АФІ базуються на:

- а) здатності обертати площину поляризації світла;
- б) створенні енантіоселективної дискримінації;
- в) хроматографічному розділенні ;
- г) різних фізико-хімічних характеристиках;

26. Яка загальна кількість дозованих одиниць лікарського засобу має бути задіяна у випробуванні «Розпадання таблеток і капсул»?

- а) 6 одиниць;
- б) 18 одиниць ;
- в) 16 одиниць ;
- г) 12 одиниць;

27. До способів отримання енантіомерних АФІ відносяться:

- а) механічний відбір кристалів;
- б) розщеплення через утворення діастереомерів;
- в) ферментативне розщеплення;
- г) всі способи, що зазначені вище;

28. Яке припустиме відхилення можуть мати таблетки, вкриті плівковою оболонкою, середня маса яких становить 300 мг?

- а) 7,5 % ;
- б) 15 % ;
- в) 10 % ;
- г) 5 % ;

29. Дистомером називається ізомер, який:

- а) проявляє визначену фармакологічну активність;
- б) проявляє токсичну дію ;
- в) сприяє фармакологічній дії іншого ізомеру;
- г) не проявляє визначену фармакологічну активність;

30. Яку кількість таблеток мають відібрати для тестування «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу» ?

- а) 40 таблеток;
- б) 20 таблеток ;
- в) 15 таблеток;
- г) 30 таблеток;

31. У QSAR використовуються:

- а) дескриптори;
- б) фармакофори;
- в) деструктори;

32. Уротропін — джерело формальдегіду, що утворюється з нього під дією кислоти в сечових шляхах. Цей препарат відноситься до:

- а) біоізоестерів;

- б) пептидоміметиків;
 - в) проліків;
33. На якому етапі розробляється простір проектних параметрів?
- а) на етапі фармацевтичної розробки ;
 - б) на етапі трансферу технологічного процесу ;
 - в) при промисловому виробництві лікарського засобу;
 - г) на всіх етапах, що зазначені вище;
34. При вивченні органічних сполук миш'яку — фениларсенокислот, фениларсеноксидів і арсенобензолів, Пауль Ерліх встановив, що фениларсенокислоти перетворюються в живій клітині у відповідні активні арсеноксиди, знаменитий препарат Ерліха сальварсан (арсфенамин) набуває активність тільки після окислення в арсеноксид.
- Цей препарат є:
- а) біоізоестером;
 - б) пептидоміметиком;
 - в) проліками;
35. Заміна атома або групи на схожу за розміром або валентності:
- а) стереоізомерна заміна;
 - б) ізотерична заміна;
 - в) заміна ізомером;
36. high throughput screening – це:
- а) високопродуктивний скринінг;
 - б) високоточний скринінг;
 - в) структурно-обґрунтований скринінг;
37. Робота PASS ґрунтується на аналізі залежностей:
- а) структура-дизайн;
 - б) будова-хімічні властивості;
 - в) фізичні властивості-структура;
38. Ра у програмі PASS – це:
- а) ймовірність наявності активності;
 - б) ймовірність відсутності активності
 - в) не залежить від активності;
39. Рі у програмі PASS - це міра приналежності сполуки до:
- а) активних сполук;
 - б) неактивних сполук;
 - в) нейтральних сполук;
40. Ра и Рі мають значення:
- а) 0-1;
 - б) 2-3;
 - в) 10-20;
41. Коли проводять тестування «Стиранність таблеток без оболонки»?
- а) тільки при контролі у процесі виробництва;
 - б) тільки при контролі готового лікарського засобу;
 - в) за визначенням виробника готового лікарського засобу;

- г) можливо не проводити тестування «Стиранність таблеток без оболонки»
42. Для якого розміру серії розробляється виробнича рецептура лікарського засобу ?
- а) для дослідно-промислової серії ;
 - б) для серії, яка буде проходити валідацію ;
 - в) для промислового розміру серії ;
 - г) для всіх серій, що зазначені вище.
43. Спосіб призначення випробовуваних пацієнтів групи методом випадкової вибірки (бажано з використанням комп'ютерних кодів на підставі послідовності випадкових чисел):
- а)рандомізація;
 - б)стратифікація;
 - в)»сліпе» дослідження
44. Правильна послідовність забезпечення якості:
- а) CLP-GCP-GMP-GSP-GDP-GPP;
 - б) GCP-GMP-GSP-GDP-GPP-CLP;
 - в) GMP-GCP--GSP-GDP-GPP-CLP;
45. Правила GLP розповсюджуються:
- а) на наукову роботу;
 - б)клінічну практику;
 - в)фармацевтичне виробництво
46. Правила GCP розповсюджуються на;
- а)медичну практику;
 - б)наукову роботу;
 - в)фармацевтичну практику;
47. Правила GLP були прийняті:
- а)у США;
 - б) у ЄС;
 - в) у СРСР;
- 48) Правила GLP застосовують:
- а)при проведенні доклінічних досліджень;
 - б)при проведенні клінічних досліджень;
 - в)при проведенні аналітичного контролю ліків;
49. Який контроль відноситься до контролю в процесі виробництва ?
- а) контроль проміжної продукції ;
 - б) контроль проміжної продукції ;
 - в) контроль параметрів обладнання ;
 - г) всі перераховані вище види контролю.
50. Яка документація щодо валідації розробляється на етапі фармацевтичної розробки?
- а) план валідації технологічного процесу ;
 - б) план кваліфікації обладнання технологічного процесу;
 - в) форма протоколу валідації технологічного процесу;
 - г) схема валідації технологічного процесу.

51. Біофармацевтична система класифікації базується на характеристиках:
- а) розчинності та ступеня проникності АФІ;
 - б) розчинення та проникнення АФІ ;
 - в) розпадання та розчинення готового лікарського засобу ;
 - г) розчинності, ступеня проникності АФІ та розчинення готового лікарського засобу.
52. Для якого розміру серії розробляється виробнича рецептура ЛЗ ?
- а) для дослідно-промислової серії ;
 - б) для серії, яка буде проходити валідацію ;
 - в) для промислового розміру серії;
 - г) для всіх серій, що зазначені вище.
53. Імерсійний метод з використанням поляризаційного мікроскопу застосовується для визначення:
- а) розмірів кристалів ;
 - б) поліморфізму;
 - в) форми кристалів ;
 - г) всього, що перелічено вище.
54. Які технологічні процеси не можуть бути задіяні у виробництві готового ЛЗ?
- а) механічні процеси ;
 - б) хімічні процеси;
 - в) масообмінні процеси ;
 - г) теплові процеси.
55. Поліморфні модифікації АФІ мають відмінності у:
- а) розчинності;
 - б) біодоступності;
 - в) температурі топлення ;
 - г) всьому, що перелічено вище.
56. Коли проводиться перспективна валідація технологічного процесу ?
- а) до початку серійного виробництва лікарського засобу ;
 - б) при масштабуванні виробництва лікарського засобу ;
 - в) при виробництві перших трьох серій ;
 - г) при внесенні змін до технологічного процесу;
57. Здатність хімічного агента або іншої речовини викликати гарячкову реакцію:
- а) імунотоксичність;
 - б) пірогенність;
 - в) алергенність;
 - г) апірогенність;
58. Здатність речовини чинити токсичну дію на статеві залози:
- а) гонадотоксичність;
 - б) тератогенність;
 - в) мутагенність;
 - г) кріогенність.

59. При дослідженні токсичності при однократному введенні за тваринами спостерігають:
- а) 24-48 годин;
 - б) 7- 14 діб;
 - в) 1-3 доби;
60. Документ, що визначає повний обсяг доклінічних досліджень і затверджується до початку проведення досліджень:
- а) протокол;
 - б) звіт;
 - в) стандартні робочі методики;
61. ЛАЛ тест відноситься до:
- а) хімічних методів;
 - б) біологічних методів;
 - в) фізичних методів;
62. На 104-ї сесії Європейської Фармакопеї , що відбулася у 1999 році, кращим методом контролю якості лікарських засобів визнаний:
- а) тест на кроликах;
 - б) тест на мишах;
 - в) ЛАЛ-тест;
63. Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини:
- а) ІСН;
 - б) ІСР;
 - в) СРУ;
64. Лікарські взаємодії досліджують у:
- а) I першу фазу клінічних досліджень;
 - б) II фазу клінічних досліджень;
 - в) III фазу клінічних досліджень;
65. Багатоцентрові випробування за участю великих (і, по можливості, різноманітних) груп пацієнтів (у середньому, 1000-3000 осіб). Зазвичай клінічні випробування цієї фази є подвійними сліпими контрольовані рандомізовані дослідження. Умови досліджень максимально наближені до нормальних умов застосування препарату:
- а) фаза IIa;
 - б) фаза IIб;
 - в) фаза III;
66. В даний час у світі загальний методичний підхід до фармацевтичної розробки стандартизований в керівництві:
- а) ІСН Q8;
 - б) ІСН Q7;
 - в) ССН Q8;
67. Всі фази життя препарату від початкової розробки, знаходження на ринку та до припинення виробництва та медичного застосування препарату:
- а) простір проектних параметрів;

- б) життєвий цикл;
 - в) керівництво ризиком якості;
68. Дисперсність – кристалічна характеристика АФІ щодо:
- а) поліморфної модифікації ;
 - б) форми кристалу;
 - в) сингонії кристалу ;
 - г) розміру кристалу.
69. До яких ризиків призводить мікробіологічна контамінація ЛЗ?
- а) підвищення токсичності лікарського засобу
 - б) зменшення ефективності лікарського засобу
 - в) погіршення показників якості лікарського засобу
 - г) до всіх ризиків, що зазначені вище.
70. До ліпофільних АФІ відносяться речовини, у яких:
- а) $\log P < 0$;
 - б) $\log P = 0$;
 - в) $\log P > 0$;
 - г) $\log P \geq 0$.
71. Які чинники відносяться до екзогенних мікробіологічних контамінантів ЛЗ?
- а) повітря виробничих приміщень ;
 - б) персонал;
 - в) технологічне обладнання ;
 - г) все, що зазначено вище.
72. Біодоступність лікарського засобу визначається за:
- а) швидкістю і ступенем, з якими АФІ абсорбується з лікарської форми ;
 - б) швидкістю розчинення АФІ і вивільненням з лікарської форми ;
 - в) швидкістю, з якою АФІ всмоктується до системного кровотоку;
 - г) ступенем проникнення через біологічні мембрани.
73. Чи зазначаються у виробничій рецептурі інгредієнти, які видаляються із продукції під час технологічного процесу?
- а) зазначаються обов'язково;
 - б) не зазначаються;
 - в) зазначаються за бажанням виробника ;
 - г) зазначаються тільки на етапі фармацевтичної розробки.
74. Чому мають відповідати критерії прийнятності за мікробіологічною чистотою?
- а) вимогам ДФУ видання 1, доповнення 4 ;
 - б) вимогам реєстраційного досьє ;
 - в) вимогам належної виробничої практики
 - г) вимогам ДФУ видання 1, доповнення 3.20
75. Назва АФІ першочергово визначається за:
- а) Державною Фармакопеею України
 - б) Європейською фармакопеею
 - в) міжнародної номенклатурою IUPAC

г) міжнародної непатентованою назвою.

76. Обрунтування вибору АФІ для ЛЗ має бути представлено з урахуванням вимог до:

- а) фармакологічних властивостей ;
- б) безпеки ;
- в) технологічності та стабільності ;
- г) всього, що зазначено вище.

77. На яких серіях проводяться клінічні випробування ЛЗ?

- а) на лабораторних серіях ;
- б) на перших промислових серіях ;
- в) на дослідно-промислових серіях ;
- г) на лабораторних і дослідно-промислових серіях.

78. Якими нормативними документами встановлені в Україні вимоги до фармацевтичної розробки?

- а) Законом України «Про лікарські засоби»;
- б) Постановами Кабінету Міністрів України ;
- в) Настановами, затвердженими наказами МОЗ;
- г) Наказами Державної служби України з лікарських засобів.

79. Що з зазначеного не відноситься до завдань фармацевтичної розробки?

- а) визначення оптимального компонентного складу лікарського засобу
- б) розробка оптимальної лікарської форми;
- в) розробка плану валідації технологічного процесу;
- г) вибір та оптимізація технологічного процесу.

80. На чому базуються критерії прийнятності мікробіологічної чистоти для нестерильних ЛЗ ?

- а) на загальному числі аеробних мікроорганізмів;
- б) на загальному числі дріжджових грибів;
- в) на загальному числі плісневих грибів;
- г) на загальному числі мікроорганізмів, які зазначені вище.

81. Основою для управління ризиками для якості є інформація щодо:

- а) системи забезпечення якості
- б) фармацевтичної розробки ;
- в) оглядів з якості лікарських засобів ;
- г) технологічного процесу виробництва.

82. Які окремі види мікроорганізмів мають бути відсутні у водних ЛЗ орального застосування?

- а) *Candida albicans*;
- б) *Staphylococcus aureus* ;
- в) *Escherichia coli* ;
- г) *Pseudomonas aeruginosa*.

83. Мета фармацевтичної розробки полягає у:

- а) розробці надійного технологічного процесу;
- б) впровадженні системи забезпечення якості;
- в) цілеспрямованому сформуванні якості лікарського засобу;

г) розробці складу лікарського засобу.

84. Фармацевтична розробка – це комплексні дослідження щодо розробки готового лікарського засобу щодо:

а) вибраної лікарської форми ;

б) запропонованого складу ;

в) технології виробництва препарату ;

г) АФІ, допоміжних речовин, упаковки, лікарської форми, технологічного процесу.;

85. За регламентом ВООЗ (1994, 1996) і ЄС (1992) відмінності у фармакокінетичних показниках для біоеквівалентних препаратів не повинні перевищувати:

а)10%;

б)20%;

в)30;

г)50%;

86. Здатність таблеток і капсул перетворюватися в частки лікарських і допоміжних речовин при стиканні з водою (травними соками):

а)розчинність;

б)розпадання;

в)дифузія;

87. Згідно з ДФУ випробуванню на розпадання піддають:

а)10 таблеток;

б)6 таблеток;

в)10 таблеток;

88. Норми розпадання звичайних таблеток:

а)20 хвилин;

б)25 хвилин;

в)15 хвилин;

89. Широко поширеним тестом для визначення вивільнення лікарських речовин з мазей є метод дифузії через мембрану. В якості мембрани використовують:

а)поліетилен;

б)целофан;

в)метилцелюлозу;

90. Для запобігання контамінації використовують:

а)антиоксиданти та консерванти;

б)буферні комплекси;

в)солюбілізатори.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 124/96-ВР (із змінами і доповненнями, внесеними Законами України від 14.02.1997 р. № 70/97-ВР, від 30.06.1999 р. № 783-XIV, від 19.01.2006 р. № 3370-IV, від 16.11.2006 р. № 362-V, від 17.05.2007 р. № 1034-V, від 20.05.2009 р. № 1364-VI, від 11.05.2010 р. № 2165-VI).
2. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководство по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. — К., 2001.
3. Фармацевтическая разработка — основа качества генерического препарата // «Еженедельник АПТЕКА». — 2006. — № 35 (556).
4. <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/318/farmaceutichna-rozrobka>
5. Настанова 42–02–2002 Лікарські засоби: Належна виробнича практика активних фармацевтичних інгредієнтів. — К., 2002; Еженедельник АПТЕКА. — 2004. — № 30. Directive 2001/82 EC relating to veterinary medicinal products (O.J.L. 311, 28.11.2001).
6. <http://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2681/aktivnij-farmaceutichnij-ingre-diyent>.
7. Настанова "ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА (ICH Q8)" СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011, м. Київ, Міністерство охорони здоров'я України, с. 8-12.
8. Фармацевтична розробка лікарських засобів : програма, методичні вказівки та контрольні завдання для студентів напряму підготовки 6.120201 «Фармація» заочної форми навчання / упор. О. П. Баула. – К. : КНУТД, 2015. – 23 с.