

1. ВЪВЕДЕНИЕ

1.1 Наименование на специалността - “Технология на лекарствата с биофармация”

1.2. Продължителност на обучението – 3 години

1.3.Изисквано базово образование – образователно-квалификационна степен „магистър” по „фармация”

1.4. Общи положения

Фармацевтите специализират по тази специалност като теоретичното обучение се извършва на модулен принцип, чрез лекции и семинарни занятия в получили положителна акредитационна оценка висши училища, а останалата част провеждат на работното си място.

Настоящата програма включва 6 (шест) интензивни теоретични модула за интерактивно обучение, вкл. дистанционно.

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.

2. ЦЕЛ

Цел на програмата за придобиване на специалност “Технология на лекарствата с биофармация” е магистър-фармацевтите, които работят в открити и болнични аптеки, във фармацевтичната индустрия, лекарствената информация или регистрация, научни институции, здравеопазването да придобият 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 vivo

корелацията, на съвременните нормативни документи, които регламентират и осигуряват качеството на лекарствата .

3. ОБУЧЕНИЕ

3.1. 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, сгъстяване 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

ЛФ. Класификации по Eur.Ph., място на приложение, тип дисперсна система, агрегатно състояние, пенетрационни възможности.

- Кожа и образувания, лигавици – анатоמו - 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 – *Semisolidia, 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. Особенности 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. Особености 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, „synergieability” 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
 - Слезотворен апарат , свойства, движение и функции на слезната 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 ГИ 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 биеквивалентност 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

- Особенности 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.

4.2. Учебен план за теоретично и практическо обучение

Години	Тематични модули или области	Форма на обучение		Брой часове за теоретично обучение	Брой часове за практическо обучение	Брой часове за самоподготовка	Общо за година
		редовна	дистанционна				
I	Модул 1, Модул 2	☒		80	120	100	300
II	Модул 3, Модул 4	☒		80	120	100	300
II I	Модул 5, Модул 6	☒		80	120	100	300
Общо часове:				240	360	300	900

4.3. 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

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