

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

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ З
ДИСЦИПЛІНИ «ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ
ЗАСОБІВ» ЗА ОСВІТНІМ РІВНЕМ «МАГІСТР» ДЛЯ СТУДЕНТІВ
СПЕЦІАЛЬНОСТІ «226 ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ»**

Дніпро УДХТУ 2022

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

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ 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 №16 від 30. 06. 2021**

**Дніпро
ДВНЗ УДХТУ 2022**

Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни «Фармацевтична розробка лікарських засобів» за освітнім рівнем «магістр» для студентів спеціальності «226 Фармація, промислова фармація» //Укл. Крищик О.В. – Дніпро: УДХТУ, 2022. – 28 с.

Укладач: О.В. Крищик, канд. хім. наук

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

Навчальне видання

Методичні вказівки до практичних занять з дисципліни «Фармацевтична розробка лікарських засобів» за освітнім рівнем «магістр» для студентів спеціальності «226 Фармація, промислова фармація»

Укладач: 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

Пояснювальна записка.....	5
ТЕМА 1. Фармацевтична розробка – основний етап у формуванні якості лікарських засобів.....	6
ТЕМА 2. Основні підходи до вибору активних фармацевтичних інгредієнтів на етапі фармацевтичної розробки лікарських засобів. Дослідження основних фізико-хімічних характеристик активних фармацевтичних інгредієнтів на етапі фармацевтичної розробки лікарських засобів, стереохімічних особливостей активних фармацевтичних інгредієнтів, які впливають на фармакологічні властивості лікарських засобів.....	9
ТЕМА 3. Вибір та дослідження допоміжних речовин при фармацевтичній розробці лікарських засобів.....	15
ТЕМА 4. Вибір та дослідження пакувальних матеріалів для первинної упаковки лікарських засобів	17
ТЕМА 5. Основні підходи до фармацевтичної розробки лікарської форми	18
ТЕМА 6. Застосування фармако-технологічних випробувань при фармацевтичній розробці лікарського засобу. Застосування тесту «Розчинення» при фармацевтичній розробці твердих лікарських форм	20
ТЕМА 7. Фармацевтична розробка технологічного процесу виробництва лікарських засобів	22
ТЕМА 8. Дослідження мікробіологічних характеристик лікарських засобів на етапі фармацевтичної розробки.....	24
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	27

Пояснювальна записка

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

Курс «Фармацевтична розробка лікарських засобів забезпечує придбання студентами компетенцій в області медичної хімії, фармакології, біохімії.

Студент повинен знати будову клітин людини та тварин, основні клітинні мішені, фармакокінетику та фармакодинаміку, метаболізм лікарських сполук, методи направленої модифікації природних біологічно активних сполук, зв'язок між фізико-хімічними властивостями речовин та їх біологічною активністю, методи оцінки біологічної активності, методи комп'ютерного дизайну лікарських засобів.

У результаті вивчення курсу студент повинен навчитися аналізувати структуру речовин, виявляти фармакофорні групи, будувати тривимірну структуру молекули в хімічному редакторі, оцінювати вплив замісників на біологічну активність сполук.

ТЕМА 1. Фармацевтична розробка – основний етап у формуванні якості лікарських засобів.

Мета фармацевтичної розробки – розробити якісний препарат і процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками.

Інформація, одержана при дослідженнях в ході фармацевтичної розробки, може служити основою для управління ризиками для якості. Важливо визнати, що якість не може бути перевірена в препаратах; тобто, якість має бути закладена при розробці. Систематизований підхід до розробки (що також називають якістю шляхом розробки) може включати, наприклад, залучення до розробки наявних наукових даних, результатів досліджень із використанням планування експериментів, використання управління ризиками для якості, а також управління знаннями (див. документ ЕМА/INS/GMP/79818/2011 «Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)» та гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)»N) протягом життєвого циклу продукції.

Фармацевтична розробка має включати, як мінімум, такі елементи:

- визначення цільового профілю якості препарату (QTPP) стосовно якості, безпеки та ефективності з урахуванням, наприклад, шляху введення, лікарської форми, біодоступності, сили дії та стабільності;
- визначення потенційних критичних показників якості (CQAs) лікарського препарату; таким чином, ті характеристики препарату, які впливають на якість продукції, мають бути об'єктом вивчення та контролю;
- визначення критичних показників якості лікарської речовини, допоміжних речовин тощо, а також вибір виду та кількості допоміжних речовин для випуску продукції необхідної якості;
- вибір відповідного виробничого процесу; визначення стратегії контролю.

Більш глибокий підхід до розробки препарату, заснований на якості шляхом розробки, може додатково включати такі елементи:

- систематичне оцінювання, переосмислення та поліпшення складу та процесу виробництва, у тому числі:
- визначення за допомогою, наприклад, наявних наукових даних, експериментальних досліджень, а також загального оцінювання ризиків характеристик матеріалів та параметрів процесу, що можуть впливати на критичні показники якості (CQAs) продукції;

- визначення функціональних взаємозв'язків, що пов'язують характеристики матеріалів та параметри процесу з критичними показниками якості (CQAs) продукції .

Основні поняття та терміни фармацевтичної розробки лікарських засобів

Випробування при випуску у реальному часі (*real time release testing*) – можливість оцінки та гарантування якості в ході процесу виробництва та/або готової продукції на основі даних щодо процесу, які зазвичай включають обґрунтовану комбінацію визначених характеристик матеріалу та контролю параметрів процесу.

Доведений діапазон прийнятності (*proven acceptable range*) – визначений діапазон параметра процесу, для якого робота у цьому діапазоні (за умови зберігання інших параметрів постійними) буде приводити до вироблення продукції, що задовольняє відповідним критеріям якості.

Життєвий цикл (*product lifecycle*) – всі фази життя продукції від початкової розробки, знаходження на ринку і до припинення виробництва і медичного застосування продукції.

Критичний параметр процесу (*critical process parameter – CPP*) – параметр процесу, варіабельність якого може вплинути на критичний показник якості, та який внаслідок цього має бути об'єктом моніторингу та контролю, щоб забезпечити необхідну якість отриманої в результаті процесу продукції.

Критичний показник якості (*critical quality attribute – CQA*) – фізична, хімічна, біологічна чи мікробіологічна властивість або характеристика, яка для забезпечення необхідної якості продукції має знаходитися у відповідних межах, відповідному діапазоні або мати відповідний розподіл.

Лікарський препарат (*drug product; medicinal product*) – лікарський засіб у певній лікарській формі, вміщений в остаточне пакування та призначений для розміщення на ринку.

Матеріал (*material*) – сировина (вихідна сировина, реактиви, розчинники), допоміжні речовини та матеріали, проміжну продукцію, активні фармацевтичні інгредієнти та матеріали для пакування і маркування.

Офіційні експериментальні плани; план експериментів (*formal experimental designs; design of experiments*) – структурований, організований метод визначення взаємозв'язку між факторами, що впливають на процес, і продукцією, яку одержують у результаті цього процесу.

Постійне підтвердження процесу (*continuous process verification*) – альтернативний підхід до валідації процесу, при якому робочі характеристики виробничого процесу постійно контролюють і оцінюють.

Простір проектних параметрів (*design space*) – багатofакторна комбінація та взаємодія вхідних перемінних (наприклад, характеристик матеріалу), а також параметрів процесу, при яких доведено забезпечення якості. Робота в рамках простору проектних параметрів не вважається зміною. Вихід за простір проектних параметрів розглядається як зміна і, як правило, є

початком регуляторного процесу внесення змін після реєстрації. Простір проектних параметрів пропонує заявник; він є об'єктом оцінки і затвердження з боку регуляторних органів.

Процесно-аналітична технологія (*process analytical technology – PAT*,) – система планування, аналізу і контролю виробництва за допомогою періодичних вимірювань (тобто, під час технологічного процесу) критичних показників якості і функціональних характеристик сировини, оброблюваних матеріалів і процесів з метою забезпечення якості готового препарату.

Стійкість процесу (*process robustness*) – здатність процесу витримувати мінливість в матеріалах, а також зміни процесу та обладнання без негативного впливу на якість.

Стратегія контролю (*control strategy*) – запланований комплекс контрольних заходів, заснований на розумінні продукції та процесу, що забезпечує функціональні характеристики процесу та якість продукції. Цей комплекс може включати контроль параметрів та характеристик, пов'язаних з діючою речовиною, матеріалами та компонентами для лікарського засобу, умовами функціонування приміщень та обладнання, контроль в процесі виробництва, специфікації на готову продукцію, а також пов'язані з цим методи та частоту моніторингу і контролю.

Управління ризиками для якості (*quality risk management*) – систематичний процес для загального оцінювання, контролювання, інформування та огляду ризиків для якості лікарського засобу протягом життєвого циклу препарату.

Якість (*quality*) – відповідність діючої речовини або лікарського препарату його призначенню. Це поняття включає такі показники, як ідентичність, сила дії та чистота.

Розуміння джерел варіабельності та їх впливу на подальші процеси або обробку, оброблювані матеріали та якість лікарського препарату може надати можливість перенести контролю на попередні етапи і звести до мінімуму необхідність випробування готового препарату.

Випробування при випуску у реальному часі можуть замінити випробування готової продукції, але не замінюють етапи огляду та контролю якості, передбачені правилами GMP для видачі дозволу на випуск серії (див. Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика»N).

Протягом усього життєвого циклу продукції компанії мають можливість оцінювати інноваційні підходи до поліпшення якості продукції (див. документ EMA/INS/GMP/79818/2011 «Pharmaceutical Quality System (ICH Q10)» та гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10)»N). Можна піддавати моніторингу функціональні характеристики процесу, щоб гарантувати, що він працює, як і очікувалось, для виробництва продукції з показниками якості, передбаченими у просторі проектних параметрів. Як додатковий досвід, накопичений в ході рутинного виробництва, цей

моніторинг може включати аналіз тенденцій виробничого процесу. Для деяких просторів проектних параметрів з використанням математичних моделей може бути корисним періодичне підтвердження для гарантування належного функціонування моделі. Підтвердження моделі є прикладом діяльності, якою можна управляти в рамках власної внутрішньої системи якості компанії за умови, що простір проектних параметрів не змінився. При отриманні додаткових знань про процес може бути бажаним розширення, скорочення або перегляд простору проектних параметрів. Зміна простору проектних параметрів є предметом чинного законодавства.

Питання:

1. Яка мета фармацевтичної розробки?
2. Основні поняття та терміни фармацевтичної розробки лікарських засобів.
3. Які загальні підходи, принципи та правила застосовуються при фармацевтичній розробці?
4. Охарактеризуйте міжнародні та національні вимоги до проведення фармацевтичної розробки лікарських засобів.
5. Визначення вимог належної виробничої практики до фармацевтичної розробки.
6. Основні етапи реалізації фармацевтичної розробки лікарських засобів.

ТЕМА 2. Основні підходи до вибору активних фармацевтичних інгредієнтів на етапі фармацевтичної розробки лікарських засобів. Дослідження основних фізико-хімічних характеристик активних фармацевтичних інгредієнтів на етапі фармацевтичної розробки лікарських засобів, стереохімічних особливостей активних фармацевтичних інгредієнтів, які впливають на фармакологічні властивості лікарських засобів.

Активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) — стандартизована БАР (або їх суміш), з певною терапевтичною ефективністю, яка одержана шляхом синтезу, біотехнології або з об'єктів людського, тваринного, рослинного чи мінерального походження та дозволена до медичного застосування з метою виробництва (виготовлення) ЛП.

Термін «АФІ» має низку назв-син.: лікарська речовина, діюча або активна речовина, лікарська субстанція, які широко використовуються в науковій і практичній фармації та медицині.

АФІ повинен мати властивості відповідно до вимог ДФУ чи АНД, затвердженої уповноваженим органом. Рівень вимог АНД має бути не нижчим за вимоги певної монографії ДФУ. Якщо на АФІ є сертифікат відповідності монографії Європейської Фармакопеї або аналітичний дозвіл

уповноваженого органу, якість АФІ може контролюватися безпосередньо монографією ДФУ.

Для АФІ, що є стандартизованою сумішшю БАР тваринного чи рослинного походження, а також неорганічними речовинами, можливі додаткові вимоги, зазначені в окремих статтях ДФУ. Остаточний висновок про якість АФІ будь-якого виробника робиться з урахуванням відповідності її виробництва вимогам GMP за конкретною технологією та умовами реалізації (транспортування, зберігання).

Усі зміни, що вносяться у технологію виробництва АФІ (освоєння старої чи розроблення нової технології) іншими виробниками, супроводжуються поданням до уповноваженого органу (відповідає за виробництво готової фармацевтичної продукції або за випробування її якості) даних, які підтверджують можливість контролю якості АФІ за вимогами відповідної монографії або АНД.

Зразки всіх серій АФІ, використаних для виробництва ЛП, зберігаються на підприємстві не менше 2 років після випуску готової продукції. АФІ, що використовуються для виробництва ветеринарних ЛП, повинні також відповідати вимогам Європейської Фармакопеї або ДФУ.

Усі АФІ перш за все поділяють на нові, що є інноваційними (оригінальними), та відтворені (генеричні) відповідно до інноваційних АФІ після закінчення терміну їх патентного захисту. За ступенем токсичності АФІ поділяють на отруйні (з дуже високою біологічною активністю, які прописують, відпускають, зберігають, здійснюють їх облік за певними правилами, встановленими МОЗ; вони включені до списку отруйних лікарських речовин), сильнодіючі (з високою біологічною активністю, які прописують, відпускають, зберігають, здійснюють облік за певними правилами, встановленими МОЗ; вони включені до списку сильнодіючих лікарських речовин) та звичайні. Виділяють також наркотичні, психотропні речовини й прекурсори, які також мають свої особливі правила обігу, встановлені МОЗ України.

Інокли в окрему групу виділяють рослинні субстанції — цілі, подрібнені або порізані рослини, частини рослин, водоростей, грибів, лишайників у необробленій, зазвичай засушеній формі, а іноді й свіжі. Витяжки з рослин, не призначені безпосередньо для лікування, також вважаються рослинними субстанціями. Рослинні АФІ чітко визначаються частиною рослини, що використовується, та її ботанічною назвою відповідно до біномної системи (рід, вид, різновид та джерело). Можлива класифікація АФІ за іншими ознаками, напр., залежно від фармакологічної дії, можливості накопичуватись в організмі, мол. м., стійкості до температури, здатності до іонізуючого випромінювання тощо.

Для систематики та ідентифікації ЛП за активною субстанцією, які знаходяться на фармацевтичному ринку переважно у вигляді торговельних марок або генериків, використовується класифікаційна система міжнародних

непатентованих назв (МНН) — International Nonproprietary Names (INN), за якою кожному АФІ надається тільки одна назва. Це й дозволяє ідентифікувати ЛП за складом, здійснювати контроль за обігом на ринку та оптимізувати їх використання. Класифікаційні системи МНН та АТС доповнюють одна одну й використовуються як методологічна основа та міжнародний стандарт у маркетингових (статистичних) дослідженнях ЛП на фармацевтичному ринку України.

Концепція забезпечення якості лікарських засобів, заснована на оцінці ризиків, не може бути реалізована без управління у сфері розробки та виробництві АФІ.

Сертифікат Європейської Фармакопеї (СЕР), виданий EDQM свідчить, що якість АФІ контролюється у відповідності до вимог відповідної монографії Європейської Фармакопеї.

Справжність лікарської речовини підтверджують: агрегатний стан (тверда речовина, рідина, газ); забарвлення, запах; форма кристалів чи вид аморфного речовини; гігроскопічність; опір впливу світла, кисню повітря; летючість, рухливість, займистість (рідин).

Забарвлення лікарської речовини — одна з характерних властивостей, що дозволяє здійснити її попередню ідентифікацію.

Визначення ступеня білизни порошкоподібних лікарських засобів — фізичний метод, вперше включений у ГФ XI. Ступінь білизни (відтінку) твердих лікарських речовин можна оцінити різними інструментальними методами, на основі спектральної характеристики світла, відображеного від зразка. Більш об'єктивним є з'ясування різних фізичних констант: температури плавлення (розкладання), температури затвердіння чи кипіння, щільності, в'язкості. Важливий показник дійсності — розчинність лікарського препарату у питній воді, розчинах кислот, лугів, органічних розчинниках (ефірі, хлороформі, ацетоні, бензолі, етиловому і метиловому спирті, мастилах та інших.).

Константою, що характеризує гомогенність твердих речовин, є температура плавлення. Її використовують у фармацевтичному аналізі задля встановлення справжності й чистоти більшості твердих лікарських речовин. Відомо, що це температура, при якій тверде тіло ходить у рідку фазу і навпаки. Температура плавлення є постійною величиною для індивідуальної речовини. Присутність навіть невеликого вмісту домішок змінює (зазвичай, знижує) температуру плавлення речовини, що дозволяє оцінювати рівень її чистоти. Підтвердити індивідуальність досліджуваної сполуки можна пробою змішаного плавлення, оскільки суміш двох речовин, що мають однакові температури плавлення, плавиться за тієї ж температури.

Для оцінки якості рідких препаратів, мають в'язку консистенцію, наприклад гліцерину, вазеліну, масел, зазвичай визначають відносну в'язкість.

Розчинність в ГФ XI розглядають не як фізичну константу, а як властивість, що може служити орієнтовною характеристикою випробуваного препарату.

Прозорість та ступінь каламутності рідини по ГФ X (з. 757) і ГФ XI, вип. 1 (з. 198) встановлюють шляхом порівняння при вертикальному розташуванні пробірок випробуваної рідини з тим самим розчинником чи з еталонами.

Забарвленість рідин по ГФ XI, вип. 1 (з. 194) встановлюють шляхом порівняння досліджуваних розчинів з однаковою кількістю однієї з семи еталонів при денному відбитому світлі на матово-білому тлі.

Для встановлення чистоти лікарських засобів широко використовують визначення золи (ГФ XI, вип.2,с.24). Один з показників чистоти органічних лікарських засобів — вміст залишку після прокалювання.

При встановленні чистоти деяких лікарських засобів перевіряють також наявність відновлених речовин (по знебарвленню розчину перманганату калію), фарбуючих речовин (безбарвність водного вилучення). Виявляють також водорозчинні солі (в нерозчинних препаратах), речовини, нерозчинні в етанолі, і домішки, нерозчинні у питній воді (по еталону каламутності).

З метою встановлення квантово-хімічної структури молекули лікарських засобів розроблені сучасні комп'ютерні програми для проведення напівемпіричних та неемпіричних розрахунків. Серед напівемпіричних розрахунків найбільшого поширення набули методи AM1, PM3, ZINDO (програмні комплекси MOPAC, HyperChem). Для неемпіричних (*ab initio*) розрахунків більш придатними виявилися програмні комплекси Gaussian, GAMESS, WOLDRAW, GAMESOL, Jaguar.

Метод кількісної залежності «структура—активність» — Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) широко застосовується при проведенні досліджень в хімічній, фізико-хімічній, фармацевтичній, фармакологічній, токсикологічній галузях.

Метод QSAR використовує так звані квантово-хімічні дескриптори — структурні параметри молекули лікарського засобу, які одержують на основі квантово-хімічних розрахунків. Квантово-хімічний дескриптор характеризує структуру молекули органічної сполуки, виражаючи її у вигляді набору показників, найбільш важливих для даної речовини. До таких показників, які можна розрахувати за допомогою квантово-хімічних методів, відносяться: молекулярна вага; заряди на атомах; число атомів, зв'язків або груп певного типу; молекулярний об'єм; дипольний момент та ін. Для розробки нових лікарських препаратів і передбачення їх фармакологічної активності в QSAR частіше використовують такі дескриптори: електронні ефекти (впливають на полярність речовини), сферичні особливості структури молекули (відіграють важливу роль при оцінці афінітету синтезованої сполуки до рецептора (біомішень)). За допомогою моделі QSAR, що виражається у вигляді

математичного рівняння, описують фізіологічну активність чи будь-яку біологічну властивість.

За допомогою QSAR можна з'ясувати залежність між структурою молекули речовин, їх фізико-хімічними властивостями та фармакологічною активністю конкретного лікарського засобу або групи препаратів. Як приклад можна навести таку схему (схема 1) досліджень «структура–активність»:

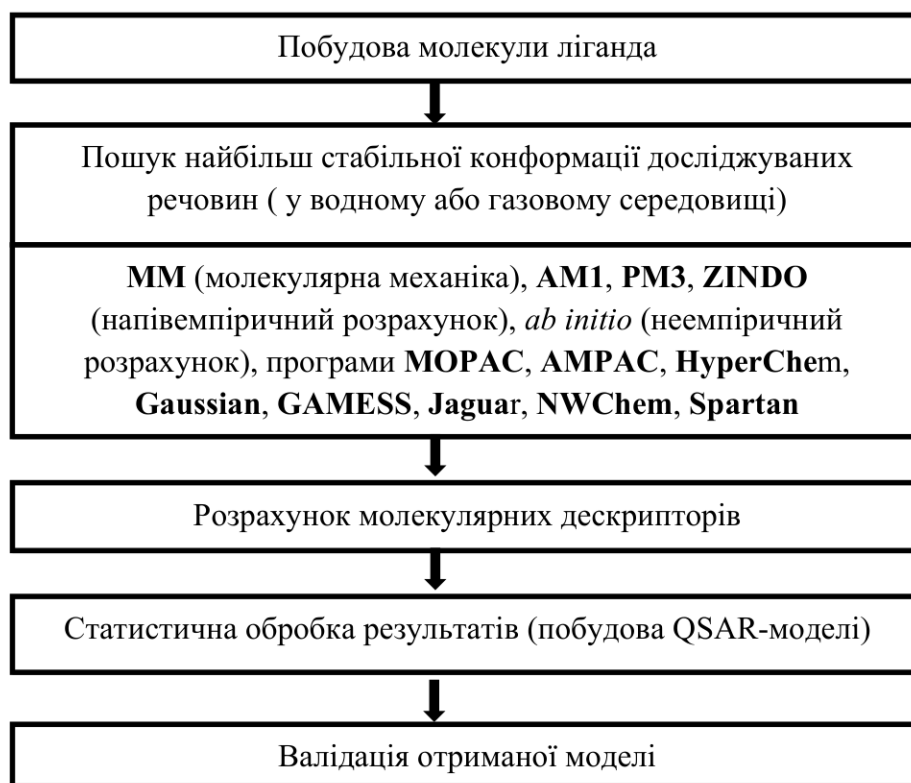


Схема 1 – Алгоритм встановлення зв'язку «структура–активність»

Основне місце в QSAR-дослідженнях займає розрахунок молекулярних дескрипторів молекул досліджуваних речовин.

Найбільш сучасним типом молекулярних дескрипторів вважають тривимірні дескриптори, які розраховують методом порівняльного аналізу молекулярних силових полів (Comparative Molecular Field Analysis — COMFA). Даний метод базується на тому, що взаємодія біологічно активної речовини з мішенню визначається в першу чергу нековалентними міжмолекулярними ефектами, які залежать від просторових особливостей та форми молекул. Методом COMFA можна встановити кореляції між тривимірними характеристиками молекул та її біологічною активністю. Особливістю моделі є те, що дескриптори молекули обчислюються у вигляді тривимірної карти, що описує задану властивість у просторі. Програма COMSIA (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis) додатково

обчислює поля, що описують гідрофобність та схильність до утворення водневих зв'язків.

Фармакофорним називають такий структурний елемент або фрагмент молекули речовини певного просторового розташування фрагментів, який забезпечує структуру, фізико-хімічні та квантово-фармакологічні властивості, що в свою чергу визначають фармакологічну активність речовини, особливості впливу на органи і системи організму, обмін речовин тощо.

Питання:

1. Які фактори впливають на вибір активного фармацевтичного інгредієнту?
2. Експериментальних та бібліографічних даних щодо активного фармацевтичного інгредієнту.
3. Застосування наукових баз даних у пошукових системах щодо діючої речовини.
4. Підходи до встановлення та доказу молекулярної будови діючої речовини та її стереохімічних особливостей.
5. Розробка якісних та кількісних характеристик діючої речовини у складі готового лікарського засобу.
6. Вибір та затвердження постачальників активного фармацевтичного інгредієнту.
7. Стандартизація змінних і критичних фізико-хімічних параметрів активних фармацевтичних інгредієнтів. що можуть вплинути на функціональні характеристики готового лікарського засобу.
8. Дослідження яких фізико-хімічних характеристик діючої речовини необхідно здійснювати при фармацевтичній розробці відповідної лікарської форми?
9. Сучасні інструментальні методи дослідження фізико-хімічних характеристик діючої речовини.
10. Встановлення залежності технологічності, безпеки, біологічної доступності активного фармацевтичного інгредієнту від його фізико-хімічних характеристик.
11. Основні стереохімічних понять та термінів.
12. Особливості прояву оптичної активності діючих речовин при їх застосуванні у готових лікарських засобах.
13. Дослідження фармакологічних аспектів хіральності діючих речовин.
14. Визначення і контроль енантіомерної форми оптично активної діючої речовини, яка буде застосовуватись у готовому лікарському засобі.
15. Особливості фармацевтичної розробки та досліджень лікарських засобів, що містять рацемічну форму діючої речовини.

ТЕМА 3. Вибір та дослідження допоміжних речовин при фармацевтичній розробці лікарських засобів

Допоміжні речовини утворюють єдину з АФІ систему, властивості якої визначаються і спрямовані на забезпечення необхідної терапевтичної ефективності лікарського препарату. Вибір допоміжних речовин проводиться з урахуванням відсутності токсичної дії і взаємодії з лікарською речовиною, рівня стабільності й технологічності, відсутності взаємодії з матеріалами первинної упаковки і технологічним обладнанням, впливу на органолептичні властивості лікарського препарату і відповідності за показниками хімічної та мікробіологічної чистоти. Вибір допоміжних речовин, їх кількісні та якісні характеристики мають відповідати передбачуваному застосуванню, технологічному процесу, умовам і терміну зберігання лікарського препарату.

Вибір допоміжних речовин, їх концентрації і характеристики, можуть вплинути на функціональні властивості лікарського препарату (наприклад, стабільність, біодоступність). Мають бути включені всі речовини що використовуються при виробництві лікарського препарату, незалежно від того, присутні вони в готовому препараті чи ні (наприклад речовини що використовуються в цілях обробки). Має бути встановлена сумісність одних допоміжних речовин з іншими, якщо це має відношення до справи (наприклад комбінація консервантів в подвійній консервуючій системі). Вибір допоміжних речовин при фармацевтичній розробці повинен проводитися з урахуванням таких вимог:

- відсутність токсичної дії;
- відсутність або передбачувана взаємодія з діючою речовиною;
- забезпечення необхідної фармакологічної дії діючої речовини з урахуванням його фармакокінетики;
- технологічність;
- відсутність взаємодії з матеріалами первинної упаковки і технологічним обладнанням;
- позитивний вплив на органолептичні властивості лікарського засобу;
- відповідність за показниками хімічної та мікробіологічної чистоти;
- стабільність.

Отже, для допоміжних речовин в матеріалах реєстраційного доосье потрібно представляти:

- обґрунтування їх вибору, включаючи якісні та кількісні характеристики, які можуть вплинути на функціональні властивості лікарського препарату;
- обґрунтування функцій кожного допоміжного речовини в складі лікарського засобу, причину його включення;
- обґрунтування необхідності використання антимікробних консервантів і антиоксидантів, а також експериментальні

результати, що підтверджують оптимальний вибір консервантів, антиоксидантів;

- дані щодо сумісності і раціональності спільного використання;
- повну інформацію про склад, функції та безпеки кожного нового допоміжного речовини в складі лікарської форми.

Необхідно також враховувати специфічні особливості кожного виду допоміжних речовин. При використанні індивідуальних хімічних сполук необхідно відзначати відповідні технологічні характеристики і можливий вид їх обробки (наприклад, мікронізація). Для хімічно модифікованих допоміжних речовин (наприклад, модифікованого крохмалю) необхідно вказати якісні та технологічні відмінності від немодифікованих речовин. При використанні суміші хімічно близьких сполук потрібно надати такі характеристики, як: природа і зміст кожного компонента з відміткою загальноприйнятих меж його змісту; критерії, необхідні для досягнення функціональних характеристик лікарської форми; будь-які добавки, що можуть бути присутніми. Для змішаних допоміжних речовин, готових для технологічного використання, наприклад, суміші для прямого пресування або покриття оболонкою, необхідно вказати їх якісний і кількісний склад, характеристики в цілому і окремо кожного компонента. Для допоміжних речовин природного походження слід вказати спосіб отримання, особливі характеристики, метод стерилізації або деконтамінації з описом впливу цих процесів на допоміжні речовини (наприклад, модифікація фізичної структури). Для допоміжних речовин людського і тваринного походження додатково слід викласти метод підготовки і контроль тканин або рідин організму, які використовуються в якості вихідної сировини, і інформацію щодо сторонніх мікроорганізмів (наприклад, джерела контамінації, специфікації, методики дослідження, дані по вірусній безпеці).

Допоміжні речовини повинні бути дозволені до медичного застосування відповідної нормативної документації. Створення ефективних лікарських препаратів вимагає застосування великої кількості допоміжних речовин. До недавнього часу до допоміжних речовин висували вимоги фармакологічної і хімічної індиферентності. Однак з'ясувалося, що ці речовини можуть в значній мірі впливати на фармакологічну активність лікарських речовин: підсилювати дію лікарських засобів або знижувати їх активність, змінювати характер дії під впливом різних причин, а саме комплексоутворення, молекулярних реакцій і ін.

Питання:

1. Обрунтування вибору допоміжних речовин при фармацевтичній розробці лікарського засобу.
2. Основні аспекти вибору допоміжних речовин для відповідних лікарських форм.
3. Загальні характеристики та властивості допоміжних речовин.

4. Функції допоміжних речовин та їх вплив на функціональні характеристики готового лікарського засобу.
5. Підходи до проведення досліджень взаємодії активних фармацевтичних інгредієнтів з допоміжними речовинами.
6. Перелік допоміжних речовин, які підлягають контролю у готовому лікарському засобу.
7. Інформаційні джерела для вибору допоміжних речовин.
8. Проведення досліджень для нових допоміжних речовин.

ТЕМА 4. Вибір та дослідження пакувальних матеріалів для первинної упаковки лікарських засобів

Упаковка - кінцевий етап виробництва лікарського засобу як товару. До її розробки підключається велика кількість фахівців творчих, комунікативних професій: дизайнери, маркетологи, рекламисти і т.д. Сучасна упаковка повинна відповідати низці обов'язкових вимог: бути зручною і безпечною, забезпечувати збереження лікарського засобу, містити всі необхідні відомості про нього. Маркування упаковки, що включає назву, склад, а іноді і короткий опис препарату, повинна бути стійкою, щоб «пережити» термін придатності лікарського засобу (інакше не уникнути випадків використання прострочених препаратів, що небезпечно для споживачів).

Відомо, що перевага, за інших рівних умов, віддається товару в красивій упаковці. Тому упаковка ліків повинна мати відповідну форму, пропорції, колірне і графічне оформлення. Ці суб'єктивні параметри немаловажні для успішного просування на ринку.

У виробництві упаковки лікарських засобів використовують різні матеріали. Зростає споживання полімерів і алюмінію, яким виробники все частіше віддають перевагу. Це пов'язано з унікальними експлуатаційними, технологічними властивостями алюмінію, що дозволяють не тільки забезпечувати збереження лікарської форми, а й реалізувати найрізноманітніші дизайнерські рішення. Найбільш істотними з властивостей алюмінію є: герметичність (непроникність для води, мікроорганізмів, світла, ультрафіолетового випромінювання і т.д.); хімічна нейтральність до багатьох речовин, неабсорбентність, теплостійкість і теплопровідність (завдяки їм можна виробляти теплову обробку і стерилізацію продукції), стійкість при низьких температурах, висока питома міцність (що дозволяє мінімізувати масу), технологічність (здатність приймати і утримувати будь-яку форму, високі декоративні можливості (сприйнятливості до тиснення, фарбуванню та іншим видам обробки), висока вартість алюмінієвих відходів, екологічність (простота і дешевизна вторинної переробки). Останнє особливо важливо у зв'язку з жорсткістю природоохоронного законодавства[1].

2. Вимоги до матеріалів первинної упаковки

Матеріали первинної упаковки не повинні містити:

- важких металів, миш'яку, інших шкідливих домішок, в кількостях, що перевищують нормативи;
- барвників, не дозволених до застосування;
- канцерогенних і токсичних компонентів;
- стороннього запаху;
- мікробного обсіменіння вище встановлених норм.

Не допускається:

- пошкодження захисних покриттів;
- наявності механічних забруднень;
- матеріали не повинні бути крихкими і повинні витримувати термічну і механічну обробку, обробку дезінфікуючими розчинами;
- матеріали повинні бути нейтральними і не вступати у взаємодію з компонентами ЛП[4].

Вибір упаковки та первинної тари проводиться індивідуально в кожному конкретному випадку і залежить від властивостей інгредієнтів, які входять до складу ЛП. Найважливішою вимогою щодо пакування та вибору пакувальних матеріалів є належний захист від дії зовнішніх факторів (вологи, кисню повітря, мікробного забруднення), властивостей складових ЛП.

Питання:

1. Визначення функцій первинної упаковки для готових лікарських засобів.
2. Вимоги до пакувальних матеріалів для первинної упаковки готового лікарського засобу.
3. Вимоги Державної Фармакопеї України до матеріалів первинної упаковки.
4. Проведення досліджень взаємодії матеріалів первинної упаковки з компонентами лікарської форми.
5. Надання обґрунтування щодо забезпечення безпеки конструкції первинної та вторинної упаковки.
6. Підтвердження герметичності первинної упаковки та стабільності готового лікарського засобу протягом терміну придатності в оригінальній упаковці.

ТЕМА 5. Основні підходи до фармацевтичної розробки лікарської форми

Загальний методологічний підхід до фармацевтичної розробки лікарських препаратів стандартизований в настанові ІСН Q8. В Україні прийнято гармонізовану з ним настанову СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські

засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)». Згідно з настановою ICH Q10, що регламентує фармацевтичну систему якості, фармацевтична розробка є першим етапом життєвого циклу препаратів, а перенесення (трансфер) технології – другим етапом, який передує промислому виробництві. Фармацевтична система якості повинна переслідувати три основні мети: досягнення якості продукції, встановлення і підтримання контрольованого стану, сприяння постійному поліпшенню. Мета фармацевтичної розробки – створити препарат відповідної якості та обґрунтувати процес його виробництва, щоб постійно випускати продукцію з заданими функціональними характеристиками. Наріжним каменем при цьому є якість, під яким розуміють відповідність діючої речовини або лікарського препарату його призначенню; це поняття включає такі показники, як ідентичність, сила дії та чистота. Загальні вимоги до якості препаратів у різних лікарських формах, призначених для різних шляхів введення, встановлені у спільних статтях провідних фармакопей (наприклад, Європейської Фармакопеї), в спеціальних монографіях (наприклад, «Aciclovir Cream» British Pharmacopoeia, 2013) і в певних посібниках з якості. Загальні вимоги повинні бути уточнені і конкретизовані в специфікаціях виробників на препарати. Незважаючи на загальний підхід, плани експериментів щодо фармацевтичної розробки, цільові профілі якості, критичні показники якості та критичні параметри процесів будуть кардинально відрізнятися для препаратів у різних лікарських формах, а також для різних препаратів в одній і тій же лікарській формі, що необхідно враховувати при плануванні кожної розробки і кожного трансферу технології.

Біофармацевтичні дослідження показують істотну залежність від виду лікарської форми не тільки терапевтичної ефективності лікарської субстанції, але і розвитку небажаних реакцій організму на введені ліки. Нерідкі випадки, коли лише заміною виду лікарської форми вдається досягти бажаного результату, уникнувши при цьому побічної дії ліків.

Лікарська форма — це раціональна, з фармакологічної точки зору зручна для прийому і зберігання форма лікарської речовини, що забезпечує її оптимальний терапевтичний ефект при мінімальній побічній дії. Відповідно з цим визначенням найважливішим завданням при розробці і приготуванні лікарської форми є забезпечення оптимальних умов для вивільнення і подальшого всмоктування субстанції. Цим умовам підпорядковані всі інші вимоги, яким повинна відповідати лікарська форма. Нове тлумачення лікарської форми закріплює за нею роль реалізатора фармакотерапевтичного ефекту і не допускає її емпіричного вибору або довільної заміни.

Питання:

1. Основні завдання лікарської форми.
2. Класифікація сучасних лікарських форм, їх характеристики та особливості застосування.
3. Розробка складу лікарської форми.

4. Обґрунтування вибору кожного компоненту лікарської форми.
5. Встановлення критичних та взаємопов'язаних параметрів, які забезпечують якість готового лікарського засобу.
6. Представлення інформації щодо кожного складу лікарської форми, який був задіяний на етапах фармацевтичної розробки.
7. Представлення порівняльних досліджень запропонованих композицій лікарських форм методами *in vitro* та *in vivo*.
8. Проведення кореляції досліджень *in vitro/in vivo*.
9. Обґрунтування надлишків діючих та допоміжних речовин при виробництві лікарської форми.
10. Фізико-хімічні та фармако-технологічні параметри відповідних лікарських форм.

ТЕМА 6. Застосування фармако-технологічних випробувань при фармацевтичній розробці лікарського засобу. Застосування тесту «Розчинення» при фармацевтичній розробці твердих лікарських форм

Фармако-технологічні випробування - це тести, які так чи інакше здатні оцінити лікарські препарати як засіб доставки нікого лікарського початку до рецептора або мішені в організмі. Фармако-технологічні тести складають близько 20% від загального числа випробувань в Європейській фармакопеї (ЕФ), Британської фармакопеї (ВР) і Американської фармакопеї (USP). З кожним виданням їх абсолютне і відносне число зростає.

У ДФУ увійшли 15 загальних статей, що описують проведення фармако-технологічних тестів.

Кваліфікація - процес перевірки, який підтверджує, що обладнання працює правильно і його робота призводить до очікуваних результатів. Кваліфікація є частиною процесу валідації та містить наступні етапи:

- 1) Design Qualification, (DQ), кваліфікація проекту. Перевірка відповідності обладнання поставленої аналітичної (технологічної) задачі і складання технічної специфікації на обладнання;
- 2) Installation Qualification, (IQ), кваліфікація монтажу. Перевірка правильності встановлення обладнання, проведеного в належних умовах;
- 3) Operation Qualification, (OQ), кваліфікація функціонування. Перевірка того, що прилад функціонує відповідно до необхідної специфікацією (аналог його метрологічної атестації або повірки);
- 4) Performance Qualification, (PQ), кваліфікація експлуатаційних якостей. Перевірка того, що прилад функціонує відповідно до необхідної специфікацією в процесі експлуатації для конкретної методики.

Випробування на розчинення дозованих лікарських форм є невід'ємною частиною заходів, спрямованих на забезпечення якості лікарських засобів.

Випробування на розчинення застосовують на стадії створення препарату – при фармацевтичній розробці для вивчення властивостей діючої речовини та вибору складу препарату; на стадії виробництва при рутинному контролі у процесі виробництва і при випуску готової продукції, у дослідженнях біоеквівалентності препаратів, а також при контролі якості препарату, що знаходиться на ринку. У зв'язку зі зростаючим значенням випробувань на розчинення і розширенням області його використання, провідні фармакопеї світу ведуть роботу щодо вдосконалення методології та стандартизації даного випробування.

У результаті багатоступеневого процесу гармонізації в Європейську Фармакопею (EP) введено оновлену загальну статтю “2.9.3. Тест “Розчинення” для твердих дозованих форм”, в якій прийняті підходи Американської Фармакопеї (USP) щодо проведення випробувань на розчинення. У зв'язку з цим необхідно визначити можливість і своєчасність включення нових вимог EP в загальну статтю “2.9.3. Тест “Розчинення” для твердих дозованих форм” Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України 1-го видання (ДФУ 1.2). З введенням нових вимог актуальним є визначення та стандартизація критичних чинників методик випробувань на розчинення.

При прийнятті нових вимог актуальним для фармацевтичних підприємств є обґрунтування регламентації кількості діючої речовини, що має вивільнитися у тесті “Розчинення”, та оцінювання ризику вибракування препарату за тестом “Розчинення” при контролі якості у незалежних лабораторіях.

Одним із найважливіших застосувань випробування на розчинення є вивчення профілів розчинення для підтвердження біоеквівалентності препаратів. Тому актуальним також є визначення та стандартизація критичних чинників методик отримання профілів розчинення.

В даний момент існують стандартизовані фармакопейні вимоги щодо проведення тесту “Розчинення”, які охоплюють прилади, середовища розчинення, температурні умови, тривалість тестування та статистичні методи обробки отриманих результатів. У діючих виданнях Державної фармакопеї України, Європейської або Американської фармакопеї вказано, що тест розчинення необхідно проводити для всіх оральних ТДФ, для яких прояв необхідного терапевтичного дії залежить від абсорбції. Винятком є таблетки, які дуже швидко розпадаються (до 10-15 хв.).

Значення тесту “Розчинення” зросло після розробки кореляції *in vivo* - *in vitro*, особливо для таких складних систем, як таблетки з пролонгованим вивільненням. Термін кореляція *in vitro* - *in vivo* вперше з'явився у фармацевтичній літературі як результат розуміння принципів біодоступності і визначення швидкості розчинення *in vitro*.

Наступним кроком у роз'ясненні важливості тесту “Розчинення” стала запропонована в 1995 р теорія, що отримала назву Біофармацевтична система класифікації (БСК). Це - наукова система, яка розділяє всі АФІ на класи

відповідно до їх розчинність у водному середовищі і ступеня проникності, тобто в БСК ДВ розподілені на речовини з високою і низькою розчинністю (біофармацевтичної), і високою і низьким ступенем проникності. Речовини з високою розчинністю (біофармацевтичної) - це речовини, найвища рекомендована ВООЗ до застосування, доза яких, розчиняється в 250 мл або менше водного середовища в діапазоні рН 1.2-6.8.

Питання:

1. Підтвердження функціональних характеристик готового лікарського засобу з застосуванням фармако-технологічних випробувань.
2. Застосування тестів «Розпадання таблеток та капсул», «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого лікарського засобу», «Однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу», «Стираність таблеток без оболонки», «Стійкість таблеток до роздавлювання» для випробування твердих лікарських форм.
3. Застосування тестів «Потенціометричне визначення рН», «Відносна густина», «Об'єм, що витягається», «Механічні включення» для випробувань рідких лікарських форм.
4. Розробка підходів до застосування фармако-технологічних випробувань на етапах розробки, виробництва та контролю якості готових лікарських засобів.

ТЕМА 7. Фармацевтична розробка технологічного процесу виробництва лікарських засобів

Вибір, контроль і будь-яке удосконалення виробничого процесу, описаного в реєстраційному досьє у форматі CTD (тобто, передбачуваного для виробництва промислових серій), слід пояснити. Важливо розглянути критичні параметри складу, а також існуючі режими виробничого процесу, щоб пояснити вибір виробничого процесу і підтвердити придатність компонентів.

Слід обговорити придатність обладнання, що використовується для виробництва передбачуваних препаратів. Дослідження з розробки процесу мають служити основою для удосконалення процесу, валідації процесу, постійного підтвердження процесу (якщо необхідно), а також для будь-яких вимог до контролю процесу. Якщо можливо, ці дослідження мають проводитися стосовно мікробіологічних, а також фізичних і хімічних характеристик. Знання, одержані при дослідженнях з розробки процесу, можуть бути використані (якщо необхідно) для обґрунтування специфікації на лікарський препарат (п. 3.2.P.5.6 модуля 3 реєстраційного досьє у форматі CTD). У програмі розробки виробничого процесу або в програмі удосконалення процесу мають бути зазначені критичні параметри процесу, за якими слід спостерігати або які слід контролювати (наприклад, закінчення грануляції), щоб гарантувати необхідну якість продукції.

Для продукції, що має бути стерильною, необхідно вибрати метод стерилізації лікарського препарату і первинного пакувального матеріалу; вибір слід обґрунтувати. Необхідно обговорити значні відмінності між процесами виробництва дослідних серій для клінічних випробувань (безпека, ефективність, біодоступність, біоеквівалентність) або серій для первинних досліджень стабільності та процесом, описаним в п. 3.2.P.3.3 модуля 3 реєстраційного досяє у форматі CTD. В обговоренні слід стисло описати вплив змін на функціональні характеристики, можливість виробництва і якість препарату.

Розуміння стійкості процесу може бути корисним при загальному оцінюванні ризику та зниженні ризику (пояснення термінів див. в документі EMA/INS/GMP/79766/2011 «Quality Risk Management (ICH Q9)» та в гармонізованій з ним Настанові СТ-Н МОЗУ 42- 4.2:2011N), а також для сприяння подальшому поліпшенню виробництва та процесу особливо в зв'язку з використанням засобів та методів управління ризиками (див. документ EMA/INS/GMP/79766/2011 «Quality Risk Management (ICH Q9)» та гармонізовану з ним Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011N).

Наведену нижче таблицю 1 було розроблено, щоб проілюструвати деякі потенційні протилежності між тим, що можна було б вважати мінімальним підходом та більш поглибленим підходом, заснованим на якості шляхом розробки, стосовно різних аспектів фармацевтичної розробки та управління життєвим циклом. Порівняння наведені лише для того, щоб допомогти зрозуміти ряд можливих підходів до фармацевтичної розробки; їх не слід вважати всеохоплюючими.

Таблиця 1

Аспекти	Мінімальні підходи	Поглиблені підходи, засновані на якості шляхом розробки
1	2	3
Повна фармацевтична розробка	Переважає емпіричний. Дослідження з розробки час- тіше відбувається з однією перемінною в одному дослідженні.	Системний, що встановлює зв'язок між механістичним розумінням характеристик матеріалів та параметрів процесу з критичними показниками якості лікарського препарату. Експерименти з багатьма перемінними, щоб зрозуміти препарат і процес. Встановлення простору проектних параметрів. Використання інструментів процесно-аналітичної технології (PAT).
Виробничий процес	Незмінний. Валідація переважно базується на перших промислових серіях. Фокус на оптимізацію та відтворюваність.	Регулюється в межах простору проектних параметрів. Підхід до валідації протягом життєвого циклу та, в ідеалі, безперервна верифікація процесу. Фокус на стратегію контролю та стійкість. Використання статистичних

		методів контролю процесу.
Контроль процесу	Випробування в процесі виробництва переважно для прийняття рішень «відповідає / не відповідає вимогам». Автономні аналізи (поза лінією).	Використання інструментів РАТ з відповідним контролем прямого та зворотного зв'язку. Технологічні операції відстежуються та спрямовуються для постійного поліпшення після затвердження.
Специфікації на препарат	Основні засоби контролю. Засновані на даних щодо серій, наявних на момент реєстрації.	Частина загальної стратегії контролю якості. Засновані на необхідних функціональних характеристиках препарату з відповідними підтверджувальними даними.
Стратегія контролю	Якість лікарського препарату контролюють переважно шляхом випробувань проміжної продукції (матеріалів в ході процесу) та готового препарату	Якість лікарського препарату гарантована стратегією контролю, заснованою на оцінці ризиків для повного розуміння препарату і процесу. Контроль якості зміщується на попередні етапи з можливістю випробування при випуску в реальному часі або з можливістю зменшення випробувань готової продукції.
Управління життєвим циклом	Реагуюче (тобто, рішення проблем і коригувальні дії).	Запобіжні дії. Постійне поліпшення полегшене.

Питання:

1. Вибору способу виробництва розробленого лікарського засобу.
2. Розробка схеми технологічного процесу виробництва лікарського засобу на етапі фармацевтичної розробки.
3. Вибір обладнання та параметрів технологічного процесу.
4. Встановлення критичних стадій технологічного процесу, критичних параметрів та критеріїв прийнятності процесу виробництва лікарського засобу.
5. Умови виробництва дослідно-промислових серій розробленого лікарського засобу.
6. Підготовка до проведення перспективної валідації та розробка протоколів валідації технологічного процесу.
7. Надання обґрунтування щодо включення відповідних показників якості до специфікації готового лікарського засобу.

ТЕМА 8. Дослідження мікробіологічних характеристик лікарських засобів на етапі фармацевтичної розробки

На етапі фармацевтичної розробки слід обговорити мікробіологічні властивості лікарського препарату. Дослідження має містити:

- обґрунтування для проведення або виключення випробування на мікробіологічну чистоту для нестерильних лікарських препаратів (наприклад, схема рішень № 8 в Настанові СРМР/ІСН/367/96 (ІСН Topic Q6A) «Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances»);
- інформацію про вибір і ефективність консервуючих систем в препаратах, що містять антимікробний консервант, або антимікробну ефективність препаратів, які самі по суті є антимікробними;
- для стерильних препаратів інформацію про цілість системи контейнер/ закупорювальний засіб з огляду запобігання мікробній контамінації.

Хоча показником, який зазвичай включають в специфікацію на лікарський препарат, є визначення вмісту консерванту за допомогою хімічних методів, в ході розробки слід довести ефективність антимікробного консерванту. За допомогою тесту на ефективність антимікробного консерванту має бути доведено, що антимікробний консервант при якнайменшому вмісті, вказаному в специфікації, є ефективним в плані управління кількістю мікроорганізмів. Концентрація, що використовується, має бути обґрунтована з огляду на ефективність і безпеку так, щоб використовувалася мінімальна концентрація консерванту, при якій досягається необхідний рівень ефективності протягом передбачуваного терміну зберігання препарату. Якщо це доречно, в ході розробки слід провести і задокументувати в цьому підпункті випробування з введенням мікроорганізмів за умов, які, наскільки можливо, моделюють застосування препарату пацієнтом.

В процесі фармацевтичної розробки вивчаються мікробіологічні характеристики, категорії мікробіологічної чистоти лікарських, допоміжних речовин, обґрунтовуються посерійні або періодичні випробування мікробіологічної чистоти ЛП. Показник якості «Мікробіологічна чистота» вводиться до специфікації на ЛП. Фармацевтична розробка досліджує критичні параметри і критерії прийнятності технологічного процесу виробництва. На початкових стадіях проводиться аналіз експериментальних даних, отриманих на лабораторних серіях препарату. На етапі відпрацювання технологічного процесу використовуються дослідно-промислові серії препарату, обсяг яких може становити щонайменше 10% від обсягу промислової серії. Результати досліджень наводяться в реєстраційному досьє на ЛП. Фармацевтична розробка визначає вид і придатність первинної упаковки для зберігання, транспортування та використання ЛП. Комплексні дослідження щодо підтвердження цілісності первинної упаковки, сорбції субстанцій, вивільнення та взаємодії компонентів упаковки з лікарськими і допоміжними речовинами, зручності конструкції та експлуатаційні

властивості забезпечують безпечне застосування ЛП. Валідація процесу виробництва є складовою частиною фармацевтичної розробки і призначена для доведення аналітичними методами, що запропонований технологічний процес є прийнятним і дозволяє постійно виробляти ліки гарантованої якості, ефективності й безпечності.

Питання:

1. Визначення категорій мікробіологічної чистоти активного фармацевтичного інгредієнту, допоміжних речовин, первинної упаковки та готового лікарського засобу на етапі фармацевтичної розробки.
2. Обґрунтування проведення посерійного або періодичного контролю мікробіологічної чистоти лікарського засобу.
3. Необхідність включення до специфікації готових лікарських засобів таких показників як стерильність, пірогенність, бактеріальні ендотоксини, мікробіологічна чистота.
4. Проведення досліджень щодо підтвердження ефективності консервантів у відповідності до вимог Державної Фармакопеї України.

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-ingrediyent>.
7. Настанова "ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ. ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА (ІСН Q8)" СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011, м. Київ, Міністерство охорони здоров'я України, с. 8-12.
8. Определение степени белизны порошкообразных лекарственных препаратов [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://chem21.info/article/135585/> – Заголовок з екрана.
9. Методи аналізу лікарських препаратів [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://bukvar.su/medicina-zdorove/page,4,125753-Metody-analiza-lekarstvennyh-preparatov.html> – Заголовок з екрана.
10. Окраска жидкостей [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://chem21.info/info/1542496/> – Заголовок з екрана.
11. Фізико-хімічні методи аналізу [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.pu.if.ua/depart/Chemistry/resource/file/Лекції%20з%20аналітики%20II%20сем.%20для%20сайту.pdf> – Заголовок з екрана.
12. HyperChem™, Release 5.1 Pro for Windows, Copyright©1998 Hypercube, Inc. Internet Download.
13. Stewart J.J.P. MORAC: A semiempirical molecular orbital program // J. Computer-Aided Molecular Design. — 1990. — Vol. 4, № 1. — P. 1—105.
14. Stewart J.J.P. Application of the PM6 method to modeling proteins // J. Mol. Model. — 2009. — Vol. 15, № 7. — P. 767—805.

15. Ugliengo P., Viterbo D., Chian G. MOLDRAW: A program for Representing Molecules and Crystal on Personal Computers // Torino University, Release 1.0, Version A.
16. Xidos J. D., Li J., Zhu T. et al. GAMESOL-version 3.1, University of Minnesota, Minneapolis, 2002, based on the General Atomic and Molecular Electronic Structure System (GAMESS).
17. Dewar M.J.S. AM1: A New General Purpose Quantum Mechanical Molecular Model [Text] / M.J.S.Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, [et al.] // Journal of American Chemical Society. – 1985. – Vol. 107. – P. 902 – 909.
18. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods, I. Method. Journal of Computational Chemistry [Text] // 1989. – Vol.10. – P. 209–220.
19. Basak S.C., Mills D., Mumtaz M.M. A quantitative structure-activity relationship (QSAR) study of dermalab sorption using theoretical molecular descriptors // SAR and QSAR in Environmental Research. — 2007. — Vol. 18, N 1, 2. — P. 45—55.
20. Tropsha A. Variable selection QSAR modeling, model validation, and virtual screening // An. Rep. Comp. Chem. — 2007. — Vol. 2. — P. 113—168.
21. Miani A., Raugeri S., Carloni P. et al. Structure and Ramanspectrum of clavulanic acid in aqueous solution // J. Phys. Chem. — 2007. — Vol. 111. — P. 2621—2630.
22. OCT 64-803-01. Тара транспортна, групова і споживча для лікарських засобів
23. CPMP/QWP/4359/03 – EMEA/CVMP/205/04 Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials, London, 19 May 2005. (Керівні вказівки з пластикових матеріалів для первинної упаковки, Лондон, 19 травня 2005 року).
24. CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A) Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 2000 (Керівні вказівки зі специфікацій: методики випробувань та критерії прийнятності для нових лікарських речовин та нових лікарських препаратів: хімічні речовини, 2000).
25. Настанова «Лікарські засоби пластикові матеріали для первинної упаковки лікарських засобів» СТ-Н МОЗУ 42-3.16:2014, м. Київ, Міністерство охорони здоров'я України, с. 8-12.