
МАСШТАБУВАННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ ВИРОБНИЦТВА БАГАТОКОМПОНЕНТНИХ РОСЛИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ СПРЯМОВАНОЇ ДІЇ

Гнатів Ірина

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-710-9-1-7>

ВСТУП

Фармацевтична розробка проводиться з метою створення якісних лікарських засобів і забезпечення процесів їх виробництва, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками.

Це дає змогу стабільно випускати готову продукцію із заданими функціональними характеристиками, що відповідають вимогам нормативної документації та сучасним стандартам якості. У межах фармацевтичної розробки здійснюється науково обґрунтований вибір активних і допоміжних речовин, визначаються їх кількісні співвідношення, а також оптимальні технологічні параметри виробництва. Масштабування є невід'ємною частиною процесу фармацевтичної розробки багатокомпонентних рослинних лікарських засобів спрямованої дії, що необхідно для підтвердження відтворюваності у промислових масштабах обраного складу та технології виробництва продуктів, а також методів контролю якості лікарського засобу. Проведення масштабування дає змогу оцінити стабільність технологічного процесу, виявити критичні параметри виробництва та мінімізувати ризики, що можуть впливати на якість готового лікарського засобу¹.

Важливим етапом фармацевтичної розробки є також розроблення, валідація та адаптація методів контролю якості лікарського засобу, які забезпечують достовірну оцінку його ідентичності, чистоти, кількісного вмісту діючих речовин і стабільності під час зберігання².

Обраний склад, технологія виробництва та методи контролю якості лікарського засобу становлять основу системи забезпечення якості майбутнього продукту.

¹ Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva : World Health Organization, 1996. P. 109–113 (WHO Technical Report Series, No. 863).

² EMEA/CHMP/167068/2004. ICH. Part I. ICH Topic Q 8 (R2). Step 5: Note for Guidance on Pharmaceutical Development, 2009.

1. Трансфер технології на виробничі потужності

Масштабування технологічних процесів виробництва багатокомпонентних лікарських рослинних препаратів спрямованої дії є актуальним завданням промислової фармації, оскільки забезпечує впровадження науково обґрунтованих технологій у серійне виробництво з гарантованими показниками якості. В умовах промислового виготовлення ключовими вимогами є відтворюваність технологічного процесу, стабільність складу біологічно активних речовин та відповідність готової продукції вимогам Державної фармакопеї України і належної виробничої практики.

Багатокомпонентні лікарські рослинні препарати характеризуються наявністю комплексу діючих речовин різної хімічної природи, які формують фармакологічну активність завдяки сумарній або синергічній дії. Згідно з підходами ДФУ, якість таких препаратів не може бути охарактеризована лише вмістом однієї маркерної сполуки, що зумовлює необхідність контролю групових показників або хімічного профілю. Із масштабуванням технологічних процесів існує ризик зміни співвідношення компонентів, що може призводити до відхилень від встановлених фармакопейних вимог.

Визначальним фактором у виробництві багатокомпонентних фітопрепаратів є якість лікарської рослинної сировини. ДФУ регламентує вимоги до ідентифікації, чистоти, вмісту діючих речовин, а також до допустимих рівнів домішок. У промислових умовах масштабування технології передбачає створення системи контролю якості сировини, яка охоплює кваліфікацію постачальників, стандартизацію методів аналізу та проведення вхідного контролю відповідно до фармакопейних методик³.

Масштабування екстракційних процесів є одним із найбільш критичних етапів технології. Збільшення об'ємів екстракції впливає на масообмінні процеси, ефективність вилучення та стабільність біологічно активних речовин. Відповідно до вимог ДФУ, технологічні параметри екстракції повинні забезпечувати відтворюваний якісний і кількісний склад екстракту та відповідність нормативній документації. Особлива увага приділяється контролю вмісту екстрактивних речовин, залишкових розчинників і показників стабільності.

Стандартизація багатокомпонентних лікарських рослинних препаратів у промисловому виробництві здійснюється на основі фармакопейних випробувань із застосуванням фізико-хімічних методів аналізу, зокрема тонкошарової та високоефективної рідинної хроматографії, спектрофотометрії. Формування хроматографічних профілів дає змогу

³ Настанова 42-3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. Київ : МОЗ України, 2004.

забезпечити серійну однорідність препарату та стабільність його спрямованої дії.

Таким чином, масштабування технологічних процесів виробництва багатокомпонентних лікарських рослинних препаратів відповідно до вимог ДФУ є комплексним завданням, що поєднує фармакопейну стандартизацію сировини, оптимізацію технологічних параметрів і багаторівневий контроль якості. Реалізація такого підходу забезпечує отримання ефективних і безпечних лікарських засобів, придатних для серійного промислового виробництва.

Етап масштабування технології виробництва лікарського засобу передбачає напрацювання дослідно-промислових серій на виробничих потужностях, де планується проводити випуск розробленого лікарського засобу. Дослідно-промислова серія – це серія продукту, яка виготовлена за допомогою технологічного процесу, що повністю відображає або моделює той, який буде впроваджено для випуску серій промислового масштабу.

Трансфер технології стосується як передачі документації, так і демонстрації здатності приймальної сторони (RU) ефективно виконувати критичні елементи переданої технології (в інтересах всіх сторін і будь-яких відповідних регуляторних органів) і, таким чином, забезпечити відтворюваність технологічного процесу від серії до серії⁴.

Для проведення успішного трансферу процесу потрібно мати інформацію щодо специфіки умов виробництва трансферованого продукту⁵:

- 1) детальний опис вимог до приміщень та обладнання об'єкта;
- 2) інформацію про вихідну сировину, застосовні паспорти безпеки матеріалів (MSDS) та вимоги до зберігання вихідної сировини та готової продукції;
- 3) опис етапів виробництва (опис і схеми технологічного процесу або діаграми потоків та/або досьє серій), а саме: визначення часу, умов обробки, порядку та способу додавання вихідної сировини й переміщення проміжних продуктів між етапами обробки;
- 4) опис аналітичних методик;
- 5) ідентифікацію та обґрунтування стратегії контролю, зокрема ідентифікацію критичних аспектів для відтворюваності процесу конкретних лікарських форм, ідентифікацію контрольних точок процесу,

⁴ ISPE Good Practice Guide: Technology Transfer, 2018 / Міжнародне товариство фармацевтичного інжинірингу, Настанова з належної практики, «Трансфер технологій», 3-тє видання, 2018.

⁵ Annex to EMEA/CHMP/167068/2004. ICH. Part II. ICH Topic Q 8 Annex. Step 5: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004), 2009.

показники якості продукту, діапазони критичних параметрів процесу, карти статистичного управління технологічним процесом (контрольні карти Шухарта);

6) простір проєктних параметрів, якщо було визначено;

7) дані валідації, наприклад плани та звіти валідації;

8) інформацію про стабільність;

9) затверджений набір протоколів та робочих інструкцій для виробництва;

10) умови навколишнього середовища або будь-які особливі вимоги, необхідні для роботи установки або обладнання (залежно від характеру продукту, що передається).

Не менш важливим у трансфері технології є етап передачі пакувальних операцій. Інформація про пакування, яка повинна бути передана з SU в RU, містить: специфікації для відповідних контейнерів або системи закупорювання, а також будь-яку відповідну додаткову інформацію про вимоги до дизайну, пакування, обробки або маркування, а також про необхідні заходи щодо запобігання втручанню, для кваліфікації комплектуючих упаковки. Для контролю якості компонентів пакування у специфікаціях мають бути представлені креслення, візуалізація та матеріали (наприклад, скло, пластик чи картон)⁶.

Упаковка вважається придатною, якщо вона забезпечує надійний захист (запобігає деградації ЛЗ, пов'язаної з впливом на нього факторів навколишнього середовища); безпеку (відсутність небажаних речовин, що вивільняються у ЛЗ); сумісність (відсутність взаємодії з ЛЗ, у тому числі відсутність сорбції діючих речовин ЛЗ) та ефективність (функціональність з погляду доставки ЛЗ).

Ще одним критичним фактором трансферу технології на виробничу дільницю є ефективна та достатня методика очищення приміщень і обладнання⁷.

У процесі виробництва фармацевтичні продукти та АФІ можуть бути забруднені іншими фармацевтичними продуктами або активними фармацевтичними інгредієнтами, якщо підприємство виробляє різні продукти. Для мінімізації ризику контамінації та перехресної контамінації, впливу оператора та впливу навколишнього середовища необхідні розробити належні процедури очищення. Процедури очищення та їх валідація є специфічними для дільниці. Важливо врахувати інформацію

⁶ Настанова 42-3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. Київ : МОЗ України, 2004.

⁷ Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. Київ : МОЗ України, 2020.

про розчинність АФІ, допоміжних речовин (ДР) та розчинників; мінімальні терапевтичні дози АФІ; терапевтичну категорію, токсикологічну оцінку / PDE та виконання процедур очищення⁸.

Додатково можна врахувати інформацію про використовувані мийні засоби (щодо їх ефективності, доказів, що вони не заважають аналізу залишків АФІ і щодо видалення залишків самих мийних засобів) і дослідження коефіцієнта змиву залишків певних забруднень із контрольованих поверхонь для валідації методології відбору проб.

2. Трансфер методів контролю якості продукту

Основною передумовою отримання достовірних результатів відтворюваності запроєктованого на попередньому лабораторному етапі фармацевтичної розробки процесу є проведення контролю на відповідність вимогам специфікацій вихідної сировини та готового лікарського засобу з напрацюванням дослідно-промислових серій⁹. Специфікації містять перелік випробувань, посилань на аналітичні й біологічні методики та відповідні критерії прийнятності, які зазначають числові межі, діапазони або інші критерії для випробувань. Специфікації встановлюють набір критеріїв, яким має відповідати рослинна субстанція / препарат / лікарський засіб, щоб вважатися прийнятним для використання. «відповідність специфікації» означає, що рослинна субстанція / препарат / лікарський засіб за результатами випробувань згідно з переліком відповідатиме вказаним критеріям прийнятності. Специфікація обґрунтовується власником реєстраційного посвідчення та затверджується регуляторним органом, а отже, є обов'язковим до виконання стандартом якості¹⁰.

Для багатокомпонентних рослинних лікарських засобів випробування можна розділити на 2 основні категорії: специфічні та універсальні.

Специфічні випробування – випробування, які вважаються застосовуваними до конкретної рослинної субстанції / препарату / лікарського засобу залежно від їх специфічних властивостей і застосування.

Універсальні випробування – випробування, які вважаються потенційно придатними до всіх рослинних субстанцій / препаратів / лікарських засобів

⁸ ISPE Good Practice Guide: Technology Transfer, 2018 / Міжнародне товариство фармацевтичного інжинірингу, Настанова з належної практики, «Трансфер технологій», 3-тє видання, 2018.

⁹ CPMP/ICH/367/96 corr (Q6A) Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 1999.

¹⁰ Настанова 42-3.2:2004. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. Київ : МОЗ України, 2012.

(зовнішній вигляд, ідентифікація, кількісне визначення, випробування на вміст домішок).

Трансфер методів контролю якості сировини та готового продукту на етапі масштабування здійснюється від розробника до виконавця з метою підтвердження, що методики, надані розробниками, придатні для проведення рутинного контролю виконавцями в умовах лабораторії, у якій проводитиметься рутинний контроль. Трансфер методів контролю якості (передача методик) (*transfer*) надає право лабораторії (*Receiving Unit*), яка отримує та у якій буде виконано фактичне відтворення методики контролю якості зразка для подальшого виконання рутинного контролю, використовувати методику, створену в лабораторії (*Sending Unit*), яка передає та де була розроблена методика контролю якості, що підлягає трансферу. Цей трансфер підтверджує відповідний рівень знань про методику, а також можливість виконувати методику, що передається відповідно до призначення. Для успішного проведення трансферу важливо забезпечити виконання ряду умов¹¹.

Тестування проводять не менше ніж для однієї серії зразка для трансферу, що зберігався в однакових умовах та є в достатній кількості для проведення всіх запланованих тестувань обома сторонами, що проводять трансфер¹².

Також потрібно забезпечити проведення навчання персоналу лабораторії, яка приймає методику, щодо порядку проведення підготовчих робіт, *особливостей виконання* випробувань та інтерпретації результатів.

Лабораторія має бути забезпечена відповідними приміщеннями, каліброваними та кваліфікованими приладами, додатковим обладнанням, лабораторним посудом.

Важливо встановити критерії прийнятності для оцінки результатів трансферу методик, отриманих в обох лабораторіях. Ці критерії потрібно враховувати також під час валідації методик. У таблиці 1 наведено приклад встановлення критеріїв прийнятності.

У разі отримання результатів, що не відповідають критеріям прийнятності під час трансферу, кожна зі сторін проводить внутрішньо лабораторні розслідування.

Контроль у процесі виробництва – випробування, які проводять під час виготовлення рослинного препарату / лікарського засобу до моменту його випуску. Це випробування, які використовуються з метою регулювання

¹¹ CPMP/ICH/281/95 (Q2B) Note for guidance on validation of analytical procedures: methodology, 1996. – CPMP/ICH/281/95 (Q.2B) Керівні вказівки з валідації аналітичних методик: методологія, 1996.

¹² CPMP/ICH/367/96 corr (Q6A) Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 1999.

процесу та не включаються до специфікації на готовий лікарський засіб¹². Деякі випробування, що проводяться в процесі виробництва, де критерії прийнятності аналогічні або суворіші, ніж під час випуску (до прикладу, рН розчину), можуть бути використані для задоволення вимог специфікації (за умови, коли цей тест до неї включено)¹³.

Таблиця 1

**Встановлення критеріїв прийнятності
для валідації аналітичних методик**

Методики контролю якості*	Прямий – перевірка статистичної значущості (чи різниці)
Кількісне визначення: – двостороннє нормування	Різниця між середніми значеннями (у %), отриманими в лабораторії SU і лабораторії RU, не повинна перевищувати максимально допустимої невизначеності аналізу: $\Delta \bar{X} \leq \frac{B_H - B_L}{2} \times 0,32$ * АФІ – для випадків, коли верхня межа (понад 100 %) обумовлена аналітичною похибкою $\Delta \bar{X} \leq B_H - 100\%$ де B_H – верхня межа за специфікацією, у % B_L – нижня межа за специфікацією, у %
– одностороннє нормування	Для АФІ, ДР та ГЛЗ / напівпродуктів $\Delta \bar{X} \leq 6,4\%$ від середнього значення двох лабораторій (SU и RU)
Однорідність дози / Однорідність вмісту діючої речовини / Однорідність дозованих одиниць	Різниця між значеннями RSD, отриманими в лабораторії SU та лабораторії RU, повинна становити не більше ніж $\pm 3\%$ <i>Примітка. Тест може не підлягати трансферу, якщо методика еквівалентна методиці для показника «Кількісне визначення»</i>
Розчинення	Для ЛЗ із традиційним, пролонгованим та відстроченим вивільненням Різниця між середніми значеннями (у %), отриманими в лабораторії SU і лабораторії RU, повинна становити не більше ніж $\pm 5\%$ Для ЛЗ з модифікованими ступенями вивільненням Можна застосовувати якості критерію оцінки профілі розчинення (напр., f2) або порівнювати результати в часових точках відбору Q _t , використовуючи для оцінки розрахунковий t критерій ($\leq 2\%$; 95 %))

¹³ Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations 1 in herbal medicinal products 2 /traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 Rev.1), 2010.

Продовження таблиці 1

Методики контролю якості*	Прямий – перевірка статистичної значущості (чи різниці)
<i>Домішки: – визначення кількісного вмісту домішок</i>	1. Різниця між результатами, отриманими в лабораторії RU, може відрізнятися від отриманих значень у лабораторії SU в наступних межах від максимального допустимого вмісту домішки за специфікацією Вміст домішок (%) межі > 1 % (не більше ніж 10 000 ppm) від 0,1 % до 1 % (від 1000 ppm до 10 000 ppm) < 0,1 % (менше ніж 1000 ppm) відхилення Не більше ніж ±10 % Не більше ніж ±25 % Не більше ніж ±50 % 2. У разі отримання результатів на рівні LOQ або невизначеності приладу статистична обробка не проводиться. Встановлюється критерій – позитивний результат, отриманий у лабораторіях SU та RU (відповідність вимогам специфікації)
<i>– визначення граничного вмісту домішок та для результатів на рівні $\leq LOD$ та невизначеності приладу</i>	Позитивний результат, отриманий у лабораторіях SU та RU (відповідність вимогам специфікації)
<i>Залишкові кількості органічних розчинників</i>	Позитивний результат, отриманий у лабораторіях SU та RU (відповідність вимогам специфікації)
<i>Біологічні / мікробіологічні випробування</i>	За підсумками спільної валідації у лабораторії SU та RU
	Якісні тести: демонструють виявлення мікроорганізмів
	Кількісні тести: рівень виявлення в межах критеріїв відповідності, зазначених у протоколі
<i>Для решти методик</i>	Встановлюється отримання позитивних результатів, що відповідають специфікації проєкту під час тестування зразка для трансферу в обох лабораторіях SU та RU

Дизайн специфікації для контролю в процесі виробництва дослідно-промислових серій має базуватися на досвіді та даних, накопичених у процесі розробки рослинної субстанції / препарату / лікарського засобу, та стати основою для встановлення специфікації контролю промислових серій для гарантування стабільної якості під час рутинного випуску продуктів¹⁴.

Загалом необхідно дослідити рослинний лікарський засіб тільки за тими показниками якості, які однозначно пов'язані з конкретною лікарською формою та наявним рослинним препаратом або субстанцією. Фармакопея містить монографії, що описують аналітичні методи та критерії прийнятності для визначення якості рослинних субстанцій та препаратів, а також загальні випробування для рослинних лікарських засобів¹⁵.

ВИСНОВКИ

Фармацевтична розробка є фундаментом створення якісних лікарських засобів, головною метою якої є забезпечення процесів виробництва таким чином, щоб постійно випускати продукцію із заданими функціональними характеристиками. Обраний склад, технологія виробництва та методи контролю якості становлять основу системи забезпечення якості майбутнього продукту. Ключовим етапом переходу від лабораторної розробки до промислового випуску є масштабування. Це невід'ємна частина процесу для багатокомпонентних рослинних засобів, необхідна для підтвердження відтворюваності обраного складу та технології у промислових масштабах. Процес масштабування дає змогу оцінити стабільність технологічного процесу, виявити критичні параметри виробництва та мінімізувати ризики, що можуть негативно вплинути на якість готового засобу. Важливим інструментом цього етапу є напрацювання дослідно-промислових серій – серій продукту, виготовлених за допомогою процесу, що повністю відображає або моделює майбутнє серійне виробництво.

Специфіка роботи з багатокомпонентними рослинними засобами. Масштабування технологій фітопрепаратів супроводжується специфічними викликами через складну природу діючих речовин. Такі препарати характеризуються наявністю комплексу речовин різної хімічної природи, які формують активність завдяки сумарній або

¹⁴ EMA/HMPC/CHMP/CVMP/162241/20051 Rev. 3 Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, 2022.

¹⁵ Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 5. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021.

⁴²⁴ с. ISBN 978-966-97390-6-3.

синергічній дії. Відповідно до підходів ДФУ, якість таких препаратів не може бути охарактеризована вмістом лише однієї маркерної сполуки, що потребує контролю групових показників або хімічного профілю. Критичним фактором є якість сировини: промислове масштабування передбачає створення суворої системи контролю якості сировини, що охоплює кваліфікацію постачальників та стандартизацію методів аналізу. Найбільш ризикованим етапом є масштабування екстракційних процесів, оскільки збільшення об'ємів суттєво впливає на масообмінні процеси й ефективність вилучення БАР. Для забезпечення серійної однорідності препарату необхідно застосовувати методи формування хроматографічних профілів (ВЕРХ, ТШХ)¹⁶.

Комплексний підхід до трансферу технологій. Трансфер технології – це не лише передача документації, а й демонстрація здатності приймальної сторони (RU) ефективно виконувати критичні елементи технології та забезпечувати відтворюваність процесу від серії до серії. Для успішного трансферу необхідна повна інформація про умови виробництва, яка містить 10 ключових пунктів¹⁷:

1. Детальний опис вимог до приміщень та обладнання.
2. Інформація про вихідну сировину та паспорти безпеки (MSDS).
3. Опис етапів виробництва (схеми процесу, досьє серій, умови обробки).
4. Опис аналітичних методик.
5. Ідентифікація та обґрунтування Стратегії контролю (критичні параметри процесу, контрольні точки).
6. Простір проектних параметрів (якщо визначено).
7. Дані валідації.
8. Інформація про стабільність.
9. Затверджені протоколи та робочі інструкції.
10. Умови навколишнього середовища.

Окрему увагу слід приділяти трансферу пакувальних операцій. Інформація має містити специфікації контейнерів, вимоги до дизайну та заходи щодо запобігання втручанню. Упаковка вважається придатною, лише якщо вона забезпечує захист від деградації, безпеку (відсутність небажаних речовин), сумісність (відсутність сорбції) та ефективність.

Забезпечення чистоти виробничого процесу (Cleaning Validation). Критичним фактором трансферу є ефективна методика очищення приміщень та обладнання для мінімізації ризику перехресної контамінації,

¹⁶ European Pharmacopoeia. 8th ed. Druckerei C. H. Beck, Nordlingen (Germany), 2013 3655 p.

¹⁷ ISPE Good Practice Guide: Technology Transfer, 2018 / Міжнародне товариство фармацевтичного інжинірингу. Настанова з належної практики. «Трансфер технологій». 3-тє видання, 2018.

особливо якщо підприємство виробляє різні продукти. Процедури очищення мають бути специфічними для дільниці та враховувати¹⁸:

- розчинність АФІ, допоміжних речовин та розчинників;
- мінімальні терапевтичні дози та токсикологічну оцінку (PDE);
- інформацію про мийні засоби (їх ефективність та змиваність).

Трансфер методів контролю якості: критерії успішності. Основною передумовою достовірності результатів є трансфер аналітичних методик від лабораторії-розробника (Sending Unit, SU) до приймальної лабораторії (Receiving Unit, RU). Метою є підтвердження, що RU може використовувати методику для рутинного контролю.

Підсумкова оцінка ефективності. Процес масштабування та трансферу вважається успішним, якщо сторона, що приймає (RU), здатна регулярно відтворювати переданий продукт, процес або метод відповідно до специфікацій. Успіх гарантується наявністю команди кваліфікованих спеціалістів, чітким розподілом обов'язків, реалістичним планом трансферу та постійною комунікацією між сторонами. Кінцевим результатом є встановлення критичних параметрів процесу та якості, що слугують індикаторами для промислового виробництва, забезпечуючи отримання ефективних і безпечних лікарських засобів¹⁹.

АНОТАЦІЯ

Дослідження присвячені актуальній темі масштабування та трансферу технології та методів контролю якості за переходу з лабораторного етапу розробки до етапу промислового випуску продукту. Масштабування є невід'ємною частиною процесу фармацевтичної розробки багатокомпонентних рослинних лікарських засобів спрямованої дії, що необхідно для підтвердження відтворюваності у промислових масштабах обраного складу та технології виробництва продуктів, а також методів контролю якості лікарського засобу.

Трансфер технології полягає у передачі знань щодо продукту та його виробництва від розробки до виробництва з метою впровадження продукту на виробничі потужності. На цьому етапі формується основа для серійного виробничого процесу, подальшої стратегії контролю випуску готової продукції та підходу до валідації, а також визначаються засади для безперервного вдосконалення процесу й препарату²⁰.

¹⁸ EMEA/CHMP/167068/2004 (ICH Topic Q8). Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development. Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development.

¹⁹ ISPE Good Practice Guide: Technology Transfer, 2018 / Міжнародне товариство фармацевтичного інжинірингу. Настанова з належної практики. «Трансфер технологій». 3-тє видання. 2018.

²⁰ Настанова ВООЗ «Трансфер технологій у фармацевтичному виробництві» / WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. WHO Technical Report Series. No. 961. Annex 7, 2011.

За результатами трансферу повинно відбутися впровадження продукту бажаної якості у виробництво та забезпечення відповідних функціональних характеристик процесу. Кінцевою ціллю трансферу є створення та підтримка контрольованого стану виробництва з використанням відповідної системи контрольних заходів, тобто стратегії контролю, яка передбачає в т. ч. систему моніторингу процесу та продукту.

Невід'ємною частиною процесу масштабування є технічна передача (трансфер) методик випробувань. Трансфер аналітичних методик – це документована процедура, яка робить правочинною приймальну лабораторію використовувати аналітичну методику, розроблену в іншій (передавальній) лабораторії.

Література

1. EMEA/CHMP/167068/2004. ICH. Part I. ICH Topic Q 8 (R2). Step 5: Note for Guidance on Pharmaceutical Development, 2009.

2. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report. Geneva, World Health Organization, 1996: 109–113 (WHO Technical Report Series, No. 863).

3. Настанова 42-3.1:2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. Київ : МОЗ України, 2004.

Настанова ВООЗ «Трансфер технологій у фармацевтичному виробництві» / WHO Guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. WHO Technical Report Series. No. 961. Annex 7, 2011.

ISPE Good Practice Guide: Technology Transfer, 2018 / Міжнародне товариство фармацевтичного інжинірингу. Настанова з належної практики. «Трансфер технологій». 3-тє видання. 2018.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов та ін. Київ : МОЗ України, 2020.

Настанова 42-3.2:2004. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. Київ : МОЗ України, 2012.

CPMP/ICH/367/96 corr (Q6A). Note for Guidance on Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 1999.

CPMP/ICH/281/95 (Q2B) Note for guidance on validation of analytical procedures: methodology, 1996 / (CPMP/ICH/281/95 (Q.2B) Керівні вказівки з валідації аналітичних методик: методологія, 1996.

Annex to EMEA/CHMP/167068/2004. ICH. Part II. ICH Topic Q 8 Annex. Step 5: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004), 2009.

Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations 1 in herbal medicinal products 2 /traditional herbal medicinal products (EMA/HMPC/CHMP/CVMP/287539/2005 Rev.1), 2010.

ISPE Good Practice Guide: Technology Transfer, 2003 / Міжнародне товариство фармацевтичного інжинірингу. Настанова з належної практики, «Трансфер технологій», 1-ше видання, 2003.

USP 38, < 1224 > «Transfer of Analytical Procedures» / Трансфер аналітичних методик.

EMA/HMPC/CHMP/CVMP/162241/20051 Rev. 3 Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products4/traditional herbal medicinal products, 2022.

Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 5. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 424 с. ISBN 978-966-97390-6-3.

European Pharmacopoeia. 8th ed. Druckerei C. H. Beck, Nordlingen (Germany), 2013. 3655 p.

Information about the author:

Hnativ Iryna,

<https://orcid.org/0009-0009-0519-5189>

Postgraduate Student

Lviv Polytechnic National University

12, Stepan Bandera str., Lviv, Ukraine