

# Современная методология фармацевтической разработки лекарственных препаратов

Искусство составлять лекарственные прописи высоко ценилось в древнем мире и относилось к выдающимся видам человеческой деятельности. В современных условиях фармацевтическая разработка лекарственных препаратов является необходимой частью их жизненного цикла и требует структурированных, многоплановых и дорогостоящих исследований. Отсутствие официального стандартизованного методологического подхода к фармацевтической разработке, по современным представлениям, может негативно сказываться на качестве и обеспечении качества лекарственных препаратов, а также на их эффективности и безопасности



**Ляпунов Н. А.,**  
доктор фармацевтических наук,  
профессор



**Безуглая Е. П.,**  
кандидат фармацевтических наук

ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», Харьков

**В** 2011 г. МЗ Украины были приняты три нормативных документа [1, 2, 3], гармонизированных с руководствами

ICH Q8, Q9 и Q10 [4, 5, 6, 7], которые устанавливают современные требования к фармацевтической разработке, управлению рисками для качества и фармацевтической системе качества. В этих нормативных документах изложен новый концептуальный подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов, определено ее место в фармацевтической системе качества и показана неразрывная связь с серийным производством по правилам GMP. В указанных нормативных документах отсутствует определение термина «фармацевтическая разработка». Основываясь на содержании этих документов, можно дать следующее определение: **«Фармацевтическая разработка (pharmaceutical development) – это комплексные экспериментальные исследования, направленные на научное обоснование состава лекарственного препарата в данной лекарственной форме, производственного процесса и его контроля, выбора упаковочных материалов, а также на изучение физико-химических, биологических и микробиологических свойств; эти исследования следует осуществлять в течение жизненного цикла продукции с целью создания качественного препарата, его регистрации и обеспечения качества при серийном производстве».**

Парадигма фармацевтической разработки, принятая в руководствах ICH Q8, Q9, Q10 [4, 5, 6, 7], а также в гармонизированных с ними нормативных документах МЗ Украины [1, 2, 3], предполагает существенное увеличение объема и роста уровня экспериментальных исследований, значительное повышение роли науки при создании лекарственных препаратов.

Цель настоящей статьи – рассмотреть в историческом контексте развитие понятия «фармацевтическая разработка».

В государствах СНГ (кроме Украины) методологический подход и требования к фармацевтической разработке не стандартизованы в нормативных документах, в связи с чем разработка лекарственных препаратов может создавать серьезные риски для их качества, управления качеством при серийном производстве, а также для эффективности и безопасности при применении пациентами.

В ЕС информация о фармацевтической разработке была впервые предусмотрена в структуре регистрационного досье в соответствии с Приложением к Директиве Совета ЕС 75/318/ЕС. В п. 4 ч. 2 разд. А было указано следующее [8]:

**«4. Фармацевтическая разработка**  
**4.1. Должно быть представлено обоснование выбора состава, составных веществ и первичной упаковки, а также объяснение роли вспомогательных веществ в готовом лекарственном препарате. Обоснование должно сопровождаться научными данными по фармацевтическим исследованиям. Следует указать избыток (лекарственного или вспомога-**

тельного вещества) с его обоснованием.

4.2. Для радиофармацевтических препаратов должно быть дополнительно приведено обоснование химической / радиохимической чистоты и его взаимосвязь с биораспределением».

Требования к фармацевтической разработке были изложены в руководстве 3AQ1a Development pharmaceuticals and process validation («Фармацевтическая разработка и валидация процесса») [9], которое предполагало, что объектами разработки являются компоненты препарата (действующие и вспомогатель-

CPMP/QWP/155/98) («Схема решений для выбора методов стерилизации. Приложение к руководящим указаниям по фармацевтической разработке (CPMP/QWP/155/98)» [11]. В руководстве CPMP/QWP/155/96 обоснование производственного процесса уже рассматривают как часть фармацевтической разработки; были введены требования к разработке других лекарственных форм: трансдермальных пластырей, дозированных лекарственных препаратов для ингаляций под давлением, сухих порошков для ингаляций.

В 2002 г. был опубликован разработанный в рамках процесса ICH (этап 4) нормативный до-

**Требования к фармацевтической разработке были изложены в руководстве 3AQ1a Development pharmaceuticals and process validation («Фармацевтическая разработка и валидация процесса») [9], которое предполагало, что объектами разработки являются компоненты препарата (действующие и вспомогательные вещества), состав и упаковка**

ные вещества), состав и упаковка. Требования к выбору состава регламентировались для жидких, мягких и твердых лекарственных форм. Выбор упаковки предполагал исследования, демонстрирующие целостность контейнера и укупорочного средства, а также возможное взаимодействие между препаратом и упаковкой: сорбцию первичной упаковкой, выделение компонентов упаковки в препарат, воспроизводимость дозы. Вместо научной информации о разработке производственного процесса при необходимости требовались данные о его валидации.

В дальнейшем руководство 3AQ1a было заменено нормативным документом CPMP/QWP/155/96 Note for Guidance on Development Pharmaceuticals («Руководящие указания по фармацевтической разработке»), введенным в 1998 г. [10]. В 2000-м в ЕС было принято Приложение к этому документу CPMP/QWP/054/98 Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals

кумент Common Technical Document (CTD) («Общий технический документ»), который регламентирует структуру регистрационного досье [12]. В соответствии с CTD в модуле 3 «Качество» регистрационного досье предусмотрена следующая структура отчета о фармацевтической разработке:

### **3.2.P.2. Фармацевтическая разработка:**

#### **3.2.P.2.1. Компоненты лекарственного препарата:**

3.2.P.2.1.1. Лекарственное вещество

3.2.P.2.1.2. Вспомогательные вещества

#### **3.2.P.2.2. Лекарственный препарат:**

3.2.P.2.2.1. Разработка состава

3.2.P.2.2.2. Избытки

3.2.P.2.2.3. Физико-химические и биологические свойства

#### **3.2.P.2.3. Разработка производственного процесса**

#### **3.2.P.2.4. Система контейнер / укупорочное средство**

#### **3.2.P.2.5. Микробиологические свойства**

### **3.2.P.2.6. Совместимость**

При фармацевтической разработке лекарственных препаратов и составлении раздела **3.2.P.2** рекомендовалось пользоваться следующими руководствами:

– CPMP/QWP/155/96 Note for Guidance on Development Pharmaceuticals [10];

– CPMP/QWP/054/98 Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/98) [11];

– CPMP/QWP/155/96 («Фармацевтическая разработка биотехнологических и биологических препаратов – Приложение к руководству по фармацевтической разработке») [13];

– 3AQ9a Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products («Вспомогательные вещества в досье заявки на получение торговой лицензии на лекарственные препараты»);

– CPMP/CVMP/QWP/115/95 Inclusion of Antioxidants and Antimicrobial Preservatives in Medicinal Products («Включение антиоксидантов и антимикробных консервантов в лекарственные препараты»).

**Примечание.** Впоследствии руководства 3AQ9a и CPMP/CVMP/QWP/115/95 были пересмотрены и объединены в руководство CHMP/QWP/396951/06 Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Products («Вспомогательные вещества в досье заявки на получение торговой лицензии на лекарственные препараты») [14].

В Украине в 2004 г. было введено в действие Руководство 42-3.1:2004 «Лекарственные средства. Фармацевтическая разработка» [15], гармонизированное с руководствами ЕС CPMP/QWP/155/96 и

## Выбор сырья. Merck Millipore предусмотрел все

Более 15 лет фармацевтическому рынку Украины известно, что наилучшее сырьё – это высококачественное сырьё немецкой фирмы Merck Millipore®. Теперь компания не только производит особо чистое сырьё, столь необходимое для фармацевтов, но и старается облегчить дальнейшую работу по выводу на рынок разработанных лекарственных средств, в состав которых входит сырьё Merck Millipore®.

Процесс подготовки полного пакета документации, которая необходима для внедрения на украинский рынок лекарственных препаратов, производимых вами, может быть длительным и дорогостоящим. Merck Millipore облегчит задачу и сделает часть этой работы за вас!

Продукты, поставляемые под торговой маркой EMPROVE®, разработаны так, чтобы максимально упростить вашу работу, начиная от подготовки сопутствующей документации и заканчивая контролем качества продукции.

В ассортименте – три разновидности продукции:



Наполнитель <b>EMPROVE®exp</b>	Наполнитель для биофармацевтических процессов <b>EMPROVE®bio</b>	Активные субстанции <b>EMPROVE®api</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наполнитель в STD формате;</li> <li>• Полный пакет документов (с обновлениями)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тест на эндотоксины;</li> <li>• Микробиологическая чистота;</li> <li>• Протеаза-тест;</li> <li>• ACS реагент стандарт</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Производственный сертификат согласно ICH Q7;</li> <li>• Документация (ASMF, CEP, DMF) согласно фармакологическим требованиям</li> </ul>
Предоставляемый пакет документов (бесплатно)		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Основная информация;</li> <li>• Сертификат анализа;</li> <li>• Спецификация;</li> <li>• Описание производственного процесса (производство отвечает требованиям USP);</li> <li>• Валидация;</li> <li>• Сертификат стабильности</li> </ul> <p><i>Примечания: не предоставляется CDA</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аналитический анализ;</li> <li>• Стабильность показателей;</li> <li>• Обновление сертификата каждые 12 месяцев на протяжении 5 лет;</li> <li>• CDA (при необходимости);</li> <li>• Строгий контроль производства</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASMF;</li> <li>• DMF;</li> <li>• CEP;</li> <li>• Строгий контроль производства</li> </ul>

Merck Millipore – лидер производства микробиологических продуктов в сфере гигиенического мониторинга и тестирования продуктов.

Купить продукцию можно у официального дистрибьютора компании в Украине – ООО «Химлаборреактив»



CPMP/QWP/054/98; при этом была принята структура отчета о фармацевтической разработке в соответствии с CTD. Кроме того, было введено Руководство 42-3.6:2004 «Лекарственные средства. Вспомогательные вещества» [16], гармонизированное с руководствами ЕС 3AQ9a и CPMP/CPMP/QWP/115/95.

В рамках процесса ICH были разработаны 2 части руководства по фармацевтической разработке [4, 5]:

– Part I. – ICH Topic Q8 (R2) Pharmaceutical Development («Фармацевтическая разработка»), принятая в ЕС как документ EMEA/CHMP/167068/2004 Note for Guidance on Pharmaceutical Development («Руководящие указания по фармацевтической разработке»);

– Part II. – ICH Topic Q8 Annex Pharmaceutical Development («Приложение к фармацевтической разработке»), принятая в ЕС как документ EMEA/CHMP/167068/2004 Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development («Дополнение к руководящим указаниям по фармацевтической разработке»).

Таким образом, общий методологический подход к фармацевтической разработке, принятый в настоящее время в мире,

лекарственные формы, В – трансдермальные лекарственные формы) [17], руководстве по фармацевтическому качеству ингаляционных и назальных препаратов [18], руководстве по качеству растительных лекарственных препаратов [19], руководстве по пластиковым материалам для первичной упаковки [24] и других.

Отчет о фармацевтической разработке является частью регистрационного досье, поэтому его структурные элементы, предусмотренные в части I руководства ICH Q8 Pharmaceutical Development, соответствуют структуре раздела 3.2.P.2 Pharmaceutical Development модуля 3 регистрационного досье в формате CTD. В настоящее время без отчета о фармацевтической разработке лекарственный препарат невозможно зарегистрировать в Украине, а также в других государствах, где принята структура регистрационного досье в формате CTD.

**Цель фармацевтической разработки** – создать препарат соответствующего качества и обосновать процесс его производства, чтобы постоянно выпускать продукцию с заданными функциональными характеристиками. В соответствии с руководством ICH Q8 качество не может быть полностью проверено в

силе действия и чистота» [1, 4, 20, 21]. Перед началом фармацевтической разработки должен быть определен **целевой профиль качества препарата (quality target product profile – QTPP)**, под которым понимают предварительный набор показателей качества лекарственного препарата – в идеале он должен быть достигнут для гарантии желаемого качества с учетом безопасности и эффективности этого лекарства.

Поскольку от фармацевтической разработки зависит не только качество, но также управление качеством и обеспечение качества, Руководство ICH Q8 связано с системой нормативных документов, регламентирующих производство лекарственных препаратов. В частности с Руководством по GMP ЕС, которое вводится в действие 31 января 2013 г.

В ч. 1 в разделе «Фармацевтическая система качества» указано [22]:

«1.4. Фармацевтическая система качества, предназначенная для производства лекарственных средств, должна гарантировать, что:

- (i) создание продукции достигается посредством разработки, планирования, внедрения, поддержания и непрерывного усовершенствования системы, которая дает возможность постоянно поставлять продукцию с соответствующими показателями качества;
- (ii) знания о продукции и процессе управления на протяжении всех стадий жизненного цикла;
- (iii) лекарственные средства разработаны и исследованы с учетом требований Надлежащей производственной практики;
- (iv) операции по производству и контролю точно определены и соответствуют требованиям Надлежащей производственной практики...»

То есть правильная разработка является важнейшим условием для управления качеством и обеспечения качества лекарственных препаратов при их производстве. Примером может служить получение исходных

**Цель фармацевтической разработки – создать препарат соответствующего качества и обосновать процесс его производства, чтобы постоянно выпускать продукцию с заданными функциональными характеристиками. В соответствии с руководством ICH Q8 качество не может быть полностью проверено в препаратах; качество необходимо заложить при разработке и обеспечить при производстве [1, 4]**

стандартизован в Руководстве ICH Q8 [4, 5] и гармонизированном с ним Руководстве СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» [1]. Этот подход дополнен и конкретизирован в специальных документах по качеству, например, в руководстве по препаратам с модифицированным высвобождением (А – оральные

препаратах; качество необходимо заложить при разработке и обеспечить при производстве [1, 4].

Под термином «**качество**» (**quality**) понимают «соответствие каждого лекарственного вещества или лекарственного препарата своему назначению. Этот термин включает также такие понятия как подлинность,

## АНАЛИТИЧЕСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ

# ThermoFisher SCIENTIFIC

- ИК-Фурье спектрометры и микроскопы
- Раман-спектрометры



- Спектрофотометры ультрафиолетовой/видимой области



- Анализаторы ближней инфракрасной области для контроля входного сырья на складах без вскрытия упаковки



- Атомно-абсорбционные спектрометры
- Спектрометры с индуктивно-связанной плазмой



**Поставка оборудования. Установка сертифицированными сервис-инженерами.  
Гарантийное и послегарантийное обслуживание.**

### АДРЕСА И ТЕЛЕФОНЫ ОФИСОВ В УКРАИНЕ

01011, г. Киев, ул. Рыбальская, 2, оф. № 304  
Тел./факс: (044) 230-23-73, (044) 280-92-34  
e-mail: [intertech@utel.net.ua](mailto:intertech@utel.net.ua)

83086, г. Донецк, пр. Лагутенко, 14, оф. № 214  
Тел./факс: (062) 337-24-56, (062) 382-60-99  
e-mail: [intdon@intertech.donetsk.ua](mailto:intdon@intertech.donetsk.ua)

данных для сопутствующей валидации процессов [22, 23] и управления рисками для качества при серийном производстве [2, 6]. Если на этапе разработки качество не заложено, то обеспечивать его при производстве бессмысленно.

В 2011 г. в руководства по GMP ЕС и Украины [22, 23] введена ч. III, куда входят в том числе руководства по управлению рисками для качества [2, 6] и фармацевтической системе качества [3, 7]. Последняя предназначена для полного жизненного цикла препарата и объединяет те его фазы, которые связаны как с разработкой препарата, так и с его производством по Правилам GMP. Руководство ICH Q10 выделяет четыре основных этапа жизненного цикла препарата [3, 7]:

1. Фармацевтическая разработка
2. Перенос (трансфер) технологии
3. Промышленное производство
4. Прекращение производства.

Таким образом фармацевтическая разработка предшествует серийному производству с соблюдением Правил GMP и необходима для функционирования фармацевтической системы качества. Сведения о научной разработке подаются впервые в составе регистрационного досье при регистрации препарата, а затем актуализируют по мере получения новых знаний на протяжении жизненного цикла этого лекарства. То есть важно понимать, что исследования по фармацевтической разработке следует продолжать и после регистрации препарата.

Фармацевтическую разработку и серийное производство объединяет также руководство по управлению рисками для качества [2,6], которое распространяется на фазы жизненного цикла, связанные как с разработкой, так и с производством по Правилам GMP. Планирование экспериментальных исследований по фармразработке следует осуществлять с учетом оценки возможных рисков для качества, для чего используют разные инструменты, например, диаграммы Ишикавы и др. [1, 2, 5, 6]. Если на этапе разработки не получены всесторонние науч-

ные экспериментальные данные с учетом потенциальных рисков для качества и не проведена их оценка, то отсутствуют научные основы для обеспечения качества, и при серийном производстве будут возникать проблемы.

Информация и знания, полученные в ходе фармацевтической разработки, являются основой не только для управления рисками для качества, но и установления пространства проектных параметров, спецификаций и производственного контроля.

Фармацевтическая разработка требует многофакторных научных исследований во взаимосвязи друг с другом. Одна из ее задач – определение пространства проектных параметров (*design space*): многофакторной комбинации и взаимодействия входящих переменных (например, характеристик материала), а также параметров процесса, при которых доказано обеспечение качества. Работа в рамках пространства проектных параметров не считается изменением. Выход за пределы пространства проектных параметров рассматривается как изменение и, как правило, является началом регуляторного процесса утверждения изменений после регистрации. Пространство проектных параметров предлагает заявитель; оно становится объектом оценки и утверждения со стороны регуляторных органов.

Заявитель должен уделить внимание тем этапам фармацевтической разработки, которые могут расширить знания о функциональных характеристиках препарата в широком диапазоне свойств материалов, режимов обработки и параметров процесса. Такая дополнительная информация предоставляет возможность доказать глубокое понимание свойств материалов, производственных процессов и их контроля. Это научное понимание облегчает установление расширенного пространства проектных параметров. Примеры представления пространства проектных параметров представлены в приложении 2 к Руководству ICH Q8 [1, 5].

В разделе регистрационного досье «Фармацевтическая раз-

работка» должно быть показано, что выбранный вид лекарственной формы и предложенный состав соответствуют предполагаемому назначению. Как минимум должны быть определены те показатели качества лекарственных и вспомогательных веществ, первичной упаковки, параметры производственных процессов, которые являются критическими для качества препарата, а также должна быть обоснована стратегия контроля.

**Критический показатель качества (*critical quality attribute, CQA*)** – это физическое, химическое, биологическое / микробиологическое свойство или характеристика, которые для обеспечения необходимого качества продукции должны находиться в соответствующих пределах / диапазоне либо иметь соответствующее распределение.

**Критический параметр процесса (*critical process parameter, CPP*)** – параметр процесса, переменность которого может повлиять на критический показатель качества, и который вследствие этого должен быть объектом мониторинга и контроля, чтобы обеспечить необходимое качество полученной в результате процесса продукции.

**Критическими являются те показатели и параметры, для которых выход за установленные пределы приводит к сбоям в технологическом процессе или получению продукции, не соответствующей спецификациям либо другим критериям приемлемости.**

Критические характеристики состава и параметры процесса, как правило, определяют посредством оценки степени, с которой их изменения могут повлиять на качество препарата. Это требует проведения в ходе фармразработки так называемых провокационных исследований для получения ситуации «худший случай», что дает возможность расширить знания о функциональных характеристиках препарата в широком диапазоне свойств материалов, режимов обработки и параметров процесса, а затем управлять рисками для качества.



Критические показатели и параметры требуют соответствующей **стратегии контроля (control strategy)**, под которой понимают запланированный комплекс контрольных мероприятий, основанный на понимании продукции и процесса. Этот комплекс может включать контроль параметров и характеристик, связанных с действующим веществом, материалами и компонентами для лекарственного средства, условиями функционирования помещений и оборудования, контроль в процессе производства, спецификации на готовую продукцию, а также связанные с этим методы и частоту мониторинга и контроля. Стратегия контроля обеспечивает функциональные характеристики процесса и качество продукции.

Стратегия контроля может предполагать **испытания при выпуске в реальном времени (real time release testing)**, которые дают возможность оценки и гарантии качества в ходе процесса производства и/или готовой продукции на основании данных относительно процесса, включающих, как правило, обособленную комбинацию определенных характеристик материалов и контроля параметров процесса.

В 2009 г. была введена ч. II руководства ICH Q8 [1, 5], в соответствии с которой подходы к фармразработке могут варьировать от препарата к препарату и от компании к компании, однако можно выделить:

- минимальный (эмпирический) подход, который должен формально охватывать 6 элементов, указанных в ч. I руководства ICH Q8;
- углубленный (более систематизированный) подход, который основывается на принципе **quality by design, QbD («качество путем разработки»)**;
- комбинацию этих подходов.

Принцип **QbD** предусматривает системный подход к разработке, основанный на получении надежных научных данных и управлении рисками для качества. При таком подходе разработку начинают с предварительного определения целей и уделяют особое внимание пониманию продукции и процесса, а также его контролю.

Принятие подхода **QbD** обеспечивает постоянное производство препарата с предсказуемым и предопределенным качеством при уменьшении рисков для качества и установлении более совершенных критериев приемлемости (соответствия). Центральными в подходе **QbD** являются экспериментальные исследования. При этом стратегия эксперимента включает фазы скрининга, определения параметров (количественной оценки эффектов переменных и их взаимодействия друг с другом) и оптимизации (в т. ч. изучения устойчивости). Важнейшее значение приобретает аналитическое сопровождение экспериментов и оценка аналитических методик, необходимых для контроля процесса и продукции.

При подходе **QbD элементы фармацевтической разработки** включают:

- определение целевого профиля качества препарата;
- установление критических показателей качества;
- общую оценку рисков, выражающуюся во взаимосвязи характеристик материалов и параметров процесса с критическими показателями качества лекарственного препарата;
- установление пространства проектных параметров;
- разработку стратегии контроля;
- управление жизненным циклом препарата и постоянное улучшение, под которым понимается повышение способности выполнять требования.

В настоящее время новая парадигма для фармацевтической науки и промышленности, заложенная в руководствах ICH Q8, Q9 и Q10, продолжает развиваться; она будет служить руководством для компаний в отношении того, как принять принцип **QbD** для достижения наилучших стандартов качества. Принятие принципов **QbD** означает признание концепции «Качество не может быть проверено на продукции, оно должно быть заложено при разработке». Несмотря на то, что регуляторные органы ЕС и США только начали осу-

ществление **QbD**-программ, признано, что принятие этого подхода целесообразно для фармацевтических предприятий и, в конечном итоге, должно принести им экономические выгоды.

**Таким образом, руководство ICH Q8 требует на этапе фармацевтической разработки проведения комплексных экспериментальных исследований, которые характеризуются большим объемом и высоким научным уровнем, в соответствии с чем роль науки при создании лекарственных препаратов должна значительно повыситься.**

Для фармацевтической разработки лекарственных препаратов на современном уровне необходима система, которая включает несколько составляющих:

- общий методологический подход к фармацевтической разработке, дополненный специальными подходами к разработке препаратов в определенных лекарственных формах (см. руководства по качеству), а также нормативными требованиями к методам исследований, качеству сырья, материалов, лекарственных форм и препаратов, которые изложены в ведущих фармакопеях;
- наличие специализированных структурных подразделений для проведения разнообразных исследований: физико-химических, технологических, аналитических, микробиологических, фармакологических, фармакокинетических, токсикологических и др.; некоторые из них требуются проводить по правилам GLP;
- наличие квалифицированного персонала со знаниями и опытом работы, необходимыми для планирования НИР, руководства разработкой, координации экспериментальных исследований, выполнения нужных экспериментов, обобщения результатов, составления регистрационных досье и проведения их экспертиз;
- наличие современных технических средств (помещений и оборудования) для проведе-

ния специализированных экспериментальных работ; при этом, кроме лабораторных и аналитических приборов, необходимо опытное технологическое оборудование, моделирующее промышленное и позволяющее в дальнейшем осуществить перенос (трансфер) технологии и масштабирование процесса. Для разработки препара-

тов, оказывающих очень сильное физиологическое или специфическое токсикологическое действие, разработчикам необходимо иметь отдельные технические средства, изолированные системы и т. д.

Разнообразие лекарственных форм и дисперсных систем, лекарственных и вспомогательных веществ, целей и задач исследо-

ваний требует наличия научных школ по направлениям и привлечения к фармацевтической разработке результатов **фундаментальных исследований** в разных областях науки. То есть для создания лекарственных препаратов требуется **научный фундамент**, на котором должны основываться комплексные прикладные исследования по фармацевтической разработке лекарств. ■

## Литература

1. Настанова 42-3.0:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – Київ, МОЗ України, 2011. – 42 с.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. – Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – Київ, МОЗ України, 2011. – 30 с.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. – Київ, МОЗ України, 2011. – 30 с.
4. ICH Topic Q8 (R2). – Part I. – Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004 Note for Guidance on Pharmaceutical Development).
5. ICH Topic Q8. – Part II. – Annex Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004 Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development).
6. ICH Topic Q9. – Quality Risk Management.
7. ICH Topic Q10. – Pharmaceutical Quality System.
8. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Ляпунова Н. А., Загория В. А., Георгиевского В. П., Безуглой Е. П. – К.: Морион, 1999. – 896 с.
9. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. Активные фармацевтические ингредиенты. Готовые лекарственные средства. Руководства по качеству. Рекомендации PIC/S / Под ред. Ляпунова Н. А., Загория В. А., Георгиевского В. П., Безуглой Е. П. – К.: Морион, 2001. – 472 с.
10. CPMP/QWP/155/96. – Note for Guidance on Development Pharmaceuticals, 1998.
11. CPMP/QWP/054/98. – Decision Trees for the Selection of Sterilisation Methods. Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/98), 2000.
12. Фармацевтический сектор: Общий технический документ для лицензирования лекарственных средств в ЕС / Под ред. Стефанова А. В. и др.; Авт.-сост.: Усенко В. А., Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П. и др. – К.: Морион, 2002. – 256 с.
13. CPMP/BWP/328/97. – Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products – Annex to Note for Guidance on Development Pharmaceuticals (CPMP/QWP/155/96).
14. EMA/CHMP/QWP/396951/2006. – Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product, 2007.
15. Настанова 42-3.1:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004. – 16 с.
16. Настанова 42-3.6:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Допоміжні речовини / М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004. – 12 с.
17. CPMP/QWP/604/96. – Note for Guidance on Quality of Modified Release Products: A: Oral Dosage Forms. B: Transdermal Dosage Forms. Section 1 (Quality).
18. EMA/CHMP/QWP/49313/2005 corr. – Guideline on the Pharmaceutical Quality of Inhalation and Nasal Products.
19. CPMP/QWP/2819/00 (EMA/CVMP/814/00). – Guideline on Quality of Herbal Medicinal Products / Traditional Herbal Medicinal Products.
20. 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.
21. Настанова 42-3.2:2004. – Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності / В. Георгієвський, М. Ляпунов, О. Безугла та ін. – Київ, МОЗ України, 2004. – 38 с.
22. EudraLex. – The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index.en.htm>.
23. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2011. – Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловйов та ін. // Стандартизація фармацевтичної продукції. – Київ, МОЗ України, 2010. – с. 241–472.
24. CPMP/QWP/4359/03 – EMA/CVMP/205/04. – Guideline on Plastic Immediate Packaging Materials.



# ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ МЕБЕЛЬ

## Flores Valles - создайте лабораторию будущего!

Модульная система для организации функциональных рабочих мест каждому сотруднику лаборатории

Цельнометаллическое исполнение, решения из нержавеющей стали для чистых помещений

Уникальная система безопасности. Соответствие нормам международных стандартов: EN 14175 и ISO 9001:2000



По вопросам приобретения обращайтесь в ООО «БИМЛАБОРРЕАКТИВ», тел. (044) 495-27-66



**Flores  
Valles**

International  
Division

Лабораторная  
мебель

Вытяжные  
шкафы

