



ПРОФЕСІЙНА ОСВІТА

УДК 615.21

DOI <https://doi.org/10.57125/pedacademy.2024.06.29.20>

**Детермінанти викладання навчальної дисципліни
«Стандартизація лікарських засобів» майбутнім магістрам фармації**

Вельчинська Олена Василівна

докторка фармацевтичних наук, професор, професорка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7023-8493>

Ніженковський Олексій Ігорович

кандидат медичних наук, асистент кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5362-5245>

Прийнято: 17. 06. 24 | Опубліковано: 29. 06. 24

Анотація. Мета статі – висвітлення актуальності посилення детермінантів під час викладання навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» (СтЛЗ) здобувачам вищої освіти у закладах вищої освіти фармацевтичного профілю України відповідно до освітньо-професійної програми (ОПП) «Фармація» другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація». Важливим є осучаснення



навчально-методичного комплексу та акцентування уваги на стандартизованих методах фармацевтичного аналізу сучасних лікарських засобів, які характеризуються нестандартним складом, якісно відрізняються від генеричних лікарських засобів і потребують особливих підходів до аналізу якості – лікарських засобів біотехнологічного/біологічного походження (біосимілярів).

Методи: аналітичний, систематичний і логічний.

Результати. Розглянуто сучасні детермінанти для формування навчально-методичного комплексу з навчальної дисципліни СтЛЗ, а саме, методи стандартизації біотехнологічних/біологічних лікарських засобів; зацентровано увагу на важливості розуміння основних відмінностей фармацевтичного аналізу біосимілярів від аналізу генеричних та оригінальних лікарських засобів синтетичного походження з метою успішної реалізації професійних компетентностей майбутніх фармацевтів.

Висновки. При активному впровадженні актуальних детермінантів у навчально-методичний комплекс з навчальної дисципліни СтЛЗ відкривається перспектива розширення та якісного зростання теоретичного рівня, а також, професійних компетентностей майбутніх фармацевтів, їх здатності орієнтуватися у сучасних світових підходах до удосконалених стандартизованих методів фармацевтичного аналізу біосимілярів, що безпосередньо впливає на зростання конкурентноспроможності українських фармацевтів.

Ключові слова: біосиміляри, стандартизовані методи,ДФУ, фармацевтичний аналіз.

Determinants of teaching the educational discipline

«Standardization of medicines» for future masters of pharmacy



Welchinska Olena Vasylivna

doctor of pharmacy, professor, professor of the Department of medicinal chemistry and toxicology, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko Boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7023-8493>

Nizhenkovsky Oleksiy Ihorovych

candidate of medical sciences, assistant of the department of pharmacy and industrial drug technology, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko Boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5362-5245>

Abstract. Objective. The purpose of the article is to highlight the relevance of strengthening determinants during the teaching of the educational discipline «Standardization of Medicines» (StM) to students of higher education in higher education institutions of the pharmaceutical profile of Ukraine in accordance with the educational and professional program (EPP) «Pharmacy» of the second (master's) level of higher education with specialty 226 «Pharmacy, industrial pharmacy». It is important to modernize the educational and methodological complex and focus attention on standardized methods of pharmaceutical analysis of modern drugs, which are characterized by a non-standard composition, qualitatively different from analysis of generic drugs and require special approaches to quality analysis – drugs of biotechnological/biological origin (biosimilars).

Methods: analytical, systematic and logical.

Results. The modern determinants for the formation of an educational and methodological complex in the educational discipline of StM were considered, namely, methods of standardization of biotechnological/biological medicinal products; attention is focused on the importance of understanding the main differences between the pharmaceutical analysis of biosimilars and generic and original drugs of synthetic



origin in order to successfully implement the professional competencies of future pharmacists.

Conclusions. With the active introduction of relevant determinants into the educational and methodological complex of the educational discipline of StM, the prospect of expansion and qualitative growth of the theoretical level, as well as the professional competences of future pharmacists, their ability to navigate modern world approaches to improved standardized methods of pharmaceutical analysis of biosimilars opens up, which directly affects increasing competitiveness of Ukrainian pharmacists.

Keywords: *biosimilars, standardized methods, SPU, pharmaceutical analysis.*

Вступ. Вища освіта є важливою компонентою соціального та економічного впливу на розвиток суспільства. Тому, у забезпеченні постійного прагнення молоді до отримання вищої освіти зацікавлене кожне розвинене суспільство, уряди, країни [1, р. 2; 2, р. 205-210; 3, р. 6-10]. У пошуках «якісної» вищої освіти із країн, що розвиваються, виїжджають тисячі студентів. Логічно припустити, що створення привабливого іміджу якісної освіти в університетах України відповідно до європейських стандартів, дозволить зберегти студентський контингент та збільшити потік іноземних здобувачів вищої освіти, які зможуть отримувати спеціалізацію лише в прибуткових сферах [4, р. 230-232; 5, р. 5-10; 6, р. 1008-1009].

Навчальна дисципліна «Стандартизація лікарських засобів» (СтЛЗ) викладається для здобувачів вищої фармацевтичної освіти у закладах медичного та фармацевтичного профілю України відповідно до освітньо-професійної програми (ОПП) «Фармація» другого (магістерського) рівня вищої освіти зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація». Осучаснення навчально-методичного комплексу, впровадження у роботу програму



актуальних наукових дефініцій та вивчення стандартизованих методів фармацевтичного аналізу сучасних лікарських засобів, які характеризуються нестандартним складом, є важливими функціями викладання навчальної дисципліни СтЛЗ та запорукою підвищення якості контенту викладання [7, с. 191-194].

Оскільки лікарський засіб має задовольняти потреби пацієнтів в покращенні здоров'я та якості життя за допомогою лікування, при діагностиці або профілактиці захворювань, його якість повинна відповідати вимогам, встановленим законодавством України та провідних міжнародних організацій – Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ІСН, сукупності гармонізованих належних практик GXP. На підставі стандартів якості ISO у всьому світі удосконалюються галузеві стандарти належних практик. Особливу увагу приділяють стандартизованим методам фармацевтичного аналізу лікарських засобів, які якісно відрізняються від генеричних лікарських засобів та потребують особливих підходів до аналізу. Це – біосиміляри, вивчення яких потребує особливої уваги.

Огляд літератури. Якість лікарських засобів визначають як сукупність факторів, які прямо чи опосередковано впливають на безпеку, ефективність і прийнятність фармацевтичного продукту. Державна Фармакопея України (ДФУ) встановлює сучасні стандарти якості лікарських речовин (або субстанцій) та готових лікарських засобів (ГЛЗ); містить відповідні монографії, фармакопейні статті та методики аналізу. Вимоги ДФУ як правового акту законодавчого характеру є обов'язковими для всіх фармацевтичних підприємств і установ України. Відповідно до керівництва ВООЗ, GMP, GDP, GCP, МОЗ України розроблено гармонізовану із відповідними європейськими керівництвами та стандартами документацію [8-11; 12, с. 86-88; 13, с. 117-118]. На відміну від генеричних лікарських засобів (так звані «малі» молекули), лікарські засоби



біотехнологічного/біологічного походження (біосиміляри) мають високу молекулярну складність, містять біологічну компоненту, є вкрай чутливими до змін у виробничих процесах. Незважаючи на особливості, біосиміляри повинні мати високу *постійну* якість і клінічну ефективність протягом усього «життєвого» циклу [14, р. 6-10].

Біосиміляри (biosimilars) – це лікарські засоби біологічного походження, які виробляються з живих клітин за допомогою біологічного процесу і можуть імітувати такі природні біологічні речовини, як гормони.

Біоподібні лікарські засоби (biosimilars drugs) – це копії лікарських засобів, які є подібними до зареєстрованих біологічних лікарських засобів, але не ідентичні їм. «Подібні біологічні лікарські засоби» визначають як біологічні продукти, які є «подібними» з точки зору безпеки, ефективності та якості до еталонних біологічних препаратів. Діюча речовина біоподібного лікарського засобу подібна до одного з біологічних еталонних препаратів.

Біосиміляри – це новий клас лікарських засобів, які використовують для забезпечення безпечності та ефективності, порівнянної з еталонними, незапатентованими біологічними продуктами. Активна білкова структура біопрепаратів забезпечує їх схильність до індукування гострої та хронічної імунної відповіді. При використанні біосимілярів загальний ризик характеризується як помірний, але через їх структурну складність, процес виробництва та ризик імуногенності ретельний аналіз якості є необхідним [15, р. 36-58]. Проблеми біоподібних лікарських засобів полягають у тому, що обидва біоподібних продукта можуть мати різне походження, однаковий терапевтичний ефект та різні побічні ефекти. Постійне та ретельне тестування за таких умов є необхідним.



Однією із детермінантів осучаснення навчально-методичного комплексу та викладання навчальної дисципліни СтЛЗ є акцентування уваги на стандартизованих методах фармацевтичного аналізу біосимілярів та біоподібних лікарських засобів нестандартного складу.

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Оскільки до цього часу основна увага при вивченні навчальної дисципліни СтЛЗ приділялась засвоєнню стандартизованих методів аналізу лікарських засобів синтетичного походження (генеричних та оригінальних лікарських засобів з хімічними інгредієнтами у складі), актуальним є необхідність доповнення матеріалу, який вивчається, пріоритетними детермінантами цієї науки, а саме стандартизованими методами аналізу лікарських засобів біотехнологічного/біологічного походження.

Постановка завдання

- Визначити пріоритетні детермінанти при формуванні навчально-методичного комплексу та викладання навчальної дисципліни СтЛЗ.
- Сформувати основні підходи у вивченні стандартизованих методів фармацевтичного аналізу лікарських засобів біотехнологічного/біологічного походження.
- Окреслити коло представників класу біосимілярів як рекомендованих для вивчення в рамках навчальної дисципліни СтЛЗ.

Результати дослідження. Пріоритетними детермінантами у формуванні навчально-методичного комплексу для викладання навчальної дисципліни СтЛЗ є осучаснення наукового матеріалу за рахунок імплементації у навчальний матеріал результатів нових фармацевтичних розробок лікарських засобів біотехнологічного/біологічного походження та стандартизованих методів їх фармацевтичного аналізу. Оскільки, в силу об'єктивних причин, при засвоєнні



дисципліни СтЛЗ більша увага зазвичай приділялась вивченню стандартизованих методів фармацевтичного аналізу класичних генеричних лікарських засобів та оригінальних лікарських засобів хімічного складу, постала необхідність розширити коло лікарських засобів, які вивчаються, за рахунок представників засобів біотехнологічного/біологічного походження та зосередитися на особливостях їх фармацевтичного аналізу. Незважаючи на те, що біосиміляри мають специфічний склад і потребують нестандартних підходів в аналізі, складність імплементованого у навчальну програму нового матеріалу сприятиме підвищенню професійного рівня фармацевтів та здатності до володіння специфічними методами аналізу біосимілярів.

Біосиміляри складаються із двох компонентів – хімічної та біологічної, і цим відрізняються від лікарських засобів синтетичного походження, які містять у складі тільки хімічні інгредієнти. Біосиміляри відносяться до кон'югованих продуктів (conjugated product), які отримують з активної речовини, зв'язаної ковалентним або нековалентним зв'язком з носієм (протеїн, пептид) з метою підвищення ефективності та стабільності (рис. 1).

Рисунок 1

Класифікація лікарських засобів за походженням.



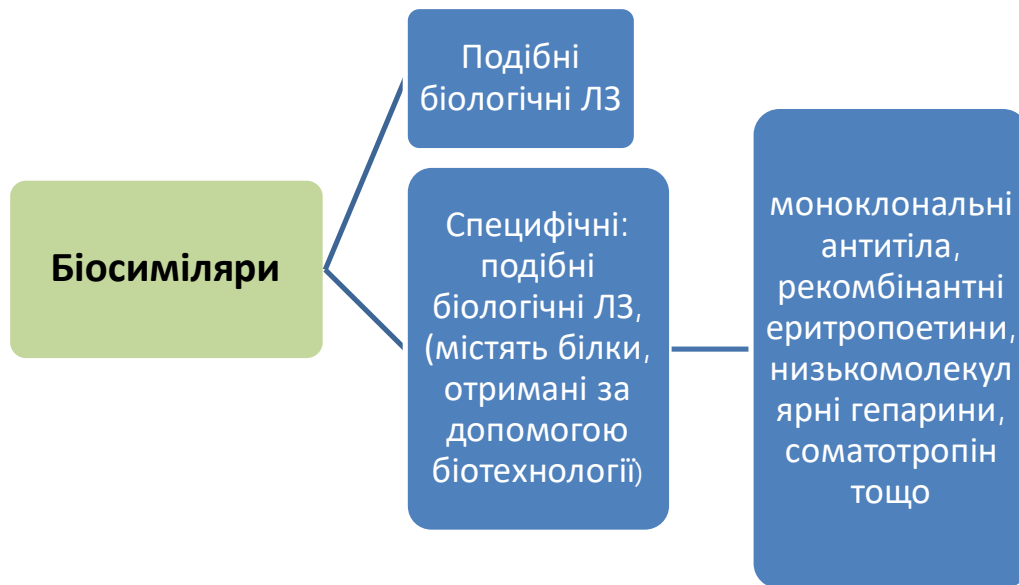
Джерело: власна розробка авторів

Клонування генетичного матеріалу людини з метою розробки систем біологічного виробництва *in vitro* дозволило отримувати різноманітні речовини на основі рекомбінантної ДНК, які використовуються у розробці біосимілярів. Біосиміляри як індивідуальні за складом речовини із цільовим призначенням отримують за технологією моноклональних антитіл у комбінації з технологією рекомбінантної ДНК (генна та клітинна терапія).

Біосиміляри розподіляють на наступні групи (рис.2):

Рисунок 2

Групи біосимілярів.



Джерело: власна розробка авторів

Таким чином, специфічні біосиміляри можуть містити у якості біологічної компоненти:

- рекомбінантний гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор,
- низькомолекулярні гепарини,
- рекомбінантний людський інсулін та аналоги інсуліну,
- β -інтерферон,
- моноклональні антитіла,
- рекомбінантні еритропоетини,
- рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон,
- соматотропін *тощо*.

Європейським агентством з лікарських засобів (EMA), Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) та Відділом продуктів здоров'я та харчових продуктів Канади розроблено та впроваджено вимоги до якості біопрепаратів. За вимогами цих агенцій аналітичні дослідження повинні демонструвати їх ідентичність референтному лікарському засобу, незважаючи



на незначні відмінності у клінічно неактивних компонентах, токсичність (доклінічні дослідження), оцінку імуногенності, результати фармакокінетики і фармакодинаміки.

Тому під час фармацевтичного аналізу біосимілярів використовують не тільки фізико-хімічні, хімічні та інструментальні методи, але й біологічні та біофізичні, та їх комбінації. Для реалізації комплексного аналізу біосимілярів необхідне ретельне дослідження та формування характеристики структурних компонентів ЛЗ: наявність «фармакофорів», рецептори, ліганд-зв'язувальні ділянки, молекулярний розмір, заряд, поверхневі властивості та взаємовплив «структура-біологічна активність». Визначають параметри, які потенційно можуть впливати на *in vivo* розподіл продукту після вживання, на сайт-специфічну доставку. Важливою є оцінка фізико-хімічної взаємодії між активною та допоміжними речовинами. Для вірусних та бактеріальних вакцин встановлюють біологічні характеристики (наприклад, імуногенність) [8, с. 310-322; 15, р. 1338-1347] (табл. 1).

Таблиця 1

Методи аналізу біосимілярів

Біосиміляр	Методи
Інтерферон α-2 розчин концентрований (ДФУ, стор. 310-313; <i>Eur.Ph. monograph</i> 1110)	<ul style="list-style-type: none">➤ Метод ізоелектричного фокусування➤ Метод пептидного картування (2.2.55)➤ Метод рідинної хроматографії (РХ), детектування спектрофотометричне (2.2.29)➤ Метод електрофорезу з натрію додецилсульфатом у поліакриламідному гелі (ДСН-ПАГ) (2.2.31)



Інтерферон β -1 α
розчин
концентрований
(ДФУ, стор. 314-316;
Eur.Ph. monograph
1639)

- Визначення оптичної густини методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ- і видимій областях (2.2.25)
- Мікробіологічні дослідження (цитопатичний ефект)
- Визначення бактеріальних ендотоксинів з використанням лізату амебоцитів мечохвосту методами (2.6.14): гель-тромб, турбідиметричний, хромогенний.

Інтерферон γ -1 β
розчин
концентрований

- Метод електрофорезу з натрію додецилсульфатом у поліакриламідному гелі (ДСН-ПАГ) (2.2.31)
 - Метод мас-спектрометрії (МС) (2.2.43) або комбінація РХ/МС
 - Метод пептидного картування (2.2.55)
 - Метод рідинної хроматографії, детектування спектрофотометричне (2.2.29)
 - Мікробіологічні дослідження (цитопатичний ефект)
 - Визначення бактеріальних ендотоксинів з використанням лізату амебоцитів мечохвосту методами (2.6.14): гель-тромб, турбідиметричний, хромогенний.
- Метод електрофорезу з натрію додецилсульфатом у поліакриламідному гелі (ДСН-ПАГ) (2.2.31)
 - Метод пептидного картування (2.2.55)



(ДФУ, стор. 317-322;
Eur.Ph. monograph
1440)

- Метод рідинної хроматографії, детектування спектрофотометричне (2.2.29)
- Метод визначення послідовності N-кінця на автоматизованому твердофазному секвенаторі
- Ексклюзійна хроматографія (2.2.30)
- Визначення оптичної густини методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ- і видимій областях (2.2.25)
- Мікробіологічні дослідження (експресія лейкоцитарного антигену DR людини (HLA-DR))
- Визначення бактеріальних ендотоксинів з використанням лізату амебоцитів мечохвосту методами (2.6.14): гель-тробм, турбідиметричний, хромогенний.

Джерело: власна розробка авторів

При наявності у складі біосиміляру вуглеводнів, їх структура порівнюється, включаючи загальний профіль гліканів, із сайт-специфічними моделями глікозилування [17, с. 7-9]. Важливо приділяти увагу аналізу зв'язків, їх послідовності або структури цукрів, які мають не людське походження. Регламентуються доклінічні та клінічні вимоги до лікарських засобів з низькою молекулярною масою (LMWHs, гепарини з низькою молекулярною масою, LMMH), які мають підтверджувати їх подібність до референтних лікарських засобів.



Серед лікарських засобів біотехнологічного/біологічного походження, які зареєстровано за централізованою процедурою ЕМА, широко використовують у фармацевтичній та медичній практиках біосиміляри адалімумабу, етанерцепту, ритуксимабу, інфліксимабу тощо (рис 3).

Рисунок 3

Біосиміляри, міжнародна назва діючої речовини.

Біосиміляри Адалімумабу	Біосиміляри Етанерцепту	Біосиміляри Ритуксимабу
<ul style="list-style-type: none">• Хукиндра• Хуміра• Хайримоз	<ul style="list-style-type: none">• Ерелзі• Непексто• Енбрел	<ul style="list-style-type: none">• Риксатон• Мабтера• Реддитукс

Джерело: власна розробка авторів

Висновки. Серед пріоритетних детермінантів при формуванні навчально-методичного комплексу та викладанні навчальної дисципліни «Стандартизація лікарських засобів» визначено осучаснення наукового матеріалу шляхом імплементації поглибленого вивчення стандартизованих методів аналізу сучасних лікарських засобів біотехнологічного/біологічного походження, а саме – біосимілярів. Сформульовано основні підходи у вивченні стандартизованих методів фармацевтичного аналізу лікарських засобів біотехнологічного/біологічного походження на підставі вивчення специфічних фармакопейних методів їх аналізу – ізоелектричного фокусування, пептидного картування, електрофорезу з натрію додецилсульфатом у поліакриламідному гелі (ДСН-ПАГ), визначення послідовності N-кінця на автоматизованому



твердофазному секвенаторі, ексклюзивного хроматографування, мікробіологічних випробувань експресії лейкоцитарного антигену DR людини (HLA-DR) та цитопатичного ефекту, визначення бактеріальних ендотоксинів з використанням лізату амебоцитів мечохвосту методами: гель-тромб, турбідиметричним, хромогенним. Окреслено коло представників класу біосимілярів як рекомендованих для вивчення навчальною дисципліною СтЛЗ, які зареєстровано за централізованою процедурою ЕМА та широко використовують у фармацевтичній та медичній практиках: біосиміляри адалімумабу, етанерцепту, ритуксимабу, інфліксимабу тощо.

Список використаних джерел

1. Godswill Agu. Students' switching intentions for graduate education services: examining the influence of service quality, price, and attractiveness of alternative. *Journal of Marketing for Higher Education*. August 2022. P. 1-22. DOI:[10.1080/08841241.2022.2101171](https://doi.org/10.1080/08841241.2022.2101171)
2. Ismail Erkan, Sevtap Unal, Fulya Acikgoz. What affects university image and students' supportive attitudes: the 4Q Model. *Journal of Marketing for Higher Education*. 2023. Vol. 33. N 2. P. 205-222.
3. Pooja Choudhary, Neeraj Kumar, Alam Ahmad, Samreen Akhtar. Declining quality of technical education in India: an evidence from Punjab state. *Quality in Higher Education*. May 2023. P. 1-18.
4. Zandivuta Kankhuni, Cecilia Ngwira, Michael Bennett Sepula, Fanuel Kapute. Modelling the relationship between higher education service quality, student engagement, attachment, satisfaction, and loyalty: a case of a Malawian public university. *Journal of Teaching in Travel & Tourism*. 2023. Vol. 23. N 2. P. 229-252.



5. Bianca Coleman, Kim Beasy, Renee Morrison, Casey Mainsbridge. Academics' perspectives on a student engagement and retention program: dilemmas and deficit discourses. *Teaching in Higher Education*. May 2021. P. 1-18.
6. Lourdes E. Aznar-Mas, Lorena Atarés Huerta, Juan A. Marin-Garcia. Students have their say: factors involved in students' perception on their engineering degree. *European Journal of Engineering Education*. 2021. Vol. 46. N 6. P. 1007-1025.
7. Вельчинська О.В. Персоналізована освіта студентів на хімічних дисциплінах в умовах пандемії COVID-19. Scientific research of the XXI century. Vol.2: collective monograph / Compiled by V. Shpak; Chairman of the Edit. Board S. Tabachnikov. Sherman Oaks, California: GS publ. serv. 2021, С.191-194. DOI: 10.51587/9781-7364-13302.
8. Державна Фармакопея України. (2-ге вид.): в 2-х т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків: Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2014. Т.2. С. 310-322.
9. World Health Organization. Geneva: WHO/EDM/TRM/. 2002. (n.d.). Retrieved from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-EDM-TRM-2002.1>.
10. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. *European Medicines Agency and the European Commission*. 2023. (n.d.). Retrieved from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf.
11. Guidelines on evaluation of similar Biotherapeutic Products (SBPs). World Health Organization (WHO). 2009. (n.d.). Retrieved from: <https://www.who.int/publications/m/item/sbp-trs-977-Annex-2>.
12. Welchinska O. Features of the content of test tasks in the discipline «Standardization of Medicines». *Innovative methods of teaching, learning and*



- management: the latest world and European practices. Professional development program.* Kyiv-Poland-France: East European Institute of Psychology. 2021. Issue 3. P. 86-96. Retrieved from <https://doi.org/10.38014/ehs-ss.2021.3.07>.
13. Москаленко В.Ф., Ніженковська І.В., Вельчинська О.В. Формування професійної компетентності майбутнього фармацевта в умовах кредитно-модульної системи освіти. *Медична освіта*. 2011. Вип. 2, С. 117-118.
 14. Kumar R, Singh J. Biosimilar drugs: Current status. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*. 2014. Vol. 4. N 2. P. 6-63. doi: 10.4103/2229-516X.136774. PMID: 25143877; PMCID: PMC4137643.
 15. Dranitsaris G, Amir E, Dorward K. Biosimilars of biological drug therapies: Regulatory, clinical and commercial considerations. *Drugs*. 2011. N 71. P. 36-1527.
 16. The British Pharmacopoeia. London: The Stationary Office. 2020. Vol.1. P. 1338-1347. www.webofpharma.com.
 17. EMA. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). Legal effective date:01/12/2014. Reference Number: EMA/CHMP/BWP/247713/2012.