

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
до практичних занять

Вибіркова дисципліна «Валідація в системі якості
біотехнологічних продуктів»

Галузь знань:	<u>G «Інженерія, виробництво та будівництво»</u>
Спеціальність:	<u>G21 «Біотехнології та біоінженерія»</u>
Освітня програма:	<u>Освітньо-професійна програма «Промислова та фармацевтична біотехнологія» другого (магістерського) рівня вищої освіти за спеціальністю G21 «Біотехнології та біоінженерія»</u>
Форма навчання	<u>Заочне</u>
Кафедра	<u>Хімії ліків та лікарської токсикології</u>

Затверджено на засіданні кафедри від «11» грудня 2025 р., протокол № 19

Зав кафедри хімії ліків та лікарської токсикології
д.м.н., професор

Ніженковська І.В.

Розглянуто та затверджено: ЦМК зі спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» від «11» грудня 2025 р., протокол № 3

Тема №1. Валідація лікарських засобів біотехнологічного походження: загальні положення та основні дефініції. Мета і завдання валідації. Типи валідації.

Компетентності:

інтегральні компетентності: здатність розв'язувати складні задачі і проблеми біотехнологій та біоінженерії, що передбачає проведення досліджень та/або здійснення інновацій та характеризується невизначеністю умов і вимог.

загальні компетентності (К):

K01. Здатність проведення досліджень на відповідному рівні.

K02. Здатність до пошуку, оброблення та аналізу інформації з різних джерел.

K04. Здатність працювати в міжнародному контексті.

спеціальні (фахові, предметні) компетентності (К):

K07. Здатність захищати інтелектуальну власність, зокрема патентувати винаходи і біотехнології.

K08. Здатність здійснювати пошук необхідної інформації в науковій і технічній літературі, базах даних та інших джерелах.

K09. Здатність відбирати та аналізувати релевантні дані, у тому числі за допомогою сучасних методів аналізу даних і спеціалізованого програмного забезпечення.

K12. Здатність планувати і виконувати експериментальні роботи в галузі біотехнології з використання сучасних обладнання та методів, інтерпретувати отримані дані на основі сукупності сучасних знань та уявлень про об'єкт і предмет дослідження, робити обґрунтовані висновки.

K15. Здатність застосовувати сучасні методи системного аналізу для дослідження та створення ефективних біотехнологічних процесів.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо валідації лікарських засобів біотехнологічного походження: загальні положення та основні дефініції, мети і завдання валідації, типів валідації; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, ситуаційні задачі), робочий зошит, комп'ютерні програми.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.
	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль	Репродуктивний	10 хв.

	та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи		
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	5 хв.
	Розв'язування ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	10 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	5 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	5 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Вельчинська О.В., Ніженковська І.В. Стандартизація лікарських засобів: для студентів спеціальності І8 «Фармація». Навчально-методичний посібник для здобувачів магістерського рівня, які навчаються за спеціальністю І8 «Фармація», вищих освітніх закладів України. 2 Частина. – К.: Книга-плюс, 2025, 200 с. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/18005>
2. Фармацевтична біотехнологія: Біотехнології виробництва готових лікарських форм : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : ТОВ «Друкарня мадрид», 2020. – 279 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/49632>.
3. Фармацевтична біотехнологія: сьогодення та майбутнє : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : ТОВ «Друкарня Мадрид», 2022. – 151 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/59163>.
4. Jennifer E. Dally, Myrna A. Monck. Specification of Drug Substances and Products (Second Edition). Development and Validation of Analytical Methods. Ch. 22. Biotechnology products: validation of analytical methods. Elsevier. 2020, P. 587-603. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102824-7.00022-1>.

5. Державна Фармакопея України: у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. Т. 1. 1128 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Доповнення 1. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2016. 360 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Доповнення 2. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2018. 336 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 3 – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 418 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Доповнення 4. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2020. 600 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Доповнення 5. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2021. 424 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
11. Закон України «Про стандартизацію» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2014, № 31, ст.1058) {Із змінами, внесеними згідно із Законом № 124-VIII від 15.01.2015, ВВР, 2015, № 14, ст.96} Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1315-18#Text>.
12. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96ВР (із змінами) [Електронний ресурс] // Офіційний веб-портал Верховної Ради України. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>.
13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів». Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20160729_0802_dod.pdf.
14. Наказ МОЗ України від 07.05.2020 № 1077. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2003 року № 637. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1077282-20#Text>
15. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.12:2024 «Лікарські засоби. Якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини». https://moz.gov.ua/uploads/10/53718-dn_264_16022024_dod.pdf.

Додаткова

- ЕС C(2019)7140 final «Guideline on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» – October 2019, (Керівництво з належної клінічної практики щодо лікарських засобів передової терапії – жовтень 2019). https://health.ec.europa.eu/document/download/2d8842cb-e785-488f-bfd0-bf8f2dab1efe_en.

- EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume
- EUROPEAN COMMISSION DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY. Brussels, 30 March 2015. https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d_en?filename=2015-10_annex15.pdf.
- Основні напрямки сучасних біотехнологій: посібник / А.С. Юет, Д.М. Гребіник, К.О. Дворщенко, О.М. Савчук, Л.І. Остапченко. – К.: Електронне видання, 2023. – 390 с. https://biomed.knu.ua/images/stories/Kafedry/Biochimiya/Biblioteka/Osnovny_napriamky_suchasnyh_biotehnologii_Posybnik_2023_compresse.pdf.
- Створення систем доставки антигенів та ліків на основі штучних і природних ліпідних наночастинок: ліпосоми та екзосоми : монографія / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : Друкарня Мадрид, 2023. – 179 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/67892>. <https://orcid.org/0000-0003-3469-5827>. <https://orcid.org/0000-0002-4727-0476>

Інформаційні ресурси

1. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoy-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyuy/>
2. Distance learning platform LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kyiv.ua/>
3. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
4. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» - sphu.org
5. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>
6. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». <http://sphu.org/>
7. Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu
8. The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com
9. The British Pharmacopoeia 2020. London.2020: I-1298. www.webofpharma.com
10. Pharmacopoeia USP. www.usp.org.
11. Synthetic Communications. Great Britain. <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

Теоретичний матеріал теми

Валідація лікарських засобів біотехнологічного походження: загальні положення та основні дефініції. Мета і завдання валідації. Типи валідації.

Валідація — це документально оформлене підтвердження того, що процес, метод чи система стабільно забезпечують очікуваний результат.

Основна мета — довести відтворюваність і надійність виробничих процесів. Регламентується GMP, ISO 9001, ICH Q7.

Валідація в фармації — це документальне підтвердження того, що процеси, обладнання, аналітичні методики, сировина або системи стабільно забезпечують виробництво лікарських засобів, які відповідають вимогам якості. Це ключовий елемент належної виробничої практики (GMP), що доводить здатність системи працювати правильно.

Види валідації:

- Перспективна (проспективна) – до початку виробництва
- Поточна або конкурентна – під час звичайного виробництва
- Ретроспективна – на основі отриманих даних у минулому
- Повторна або ревалідація – періодична або після внесення змін у процесі.

Етапи проведення валідації:

- Планування
- Розробка протоколу
- Виконання випробувань
- Аналіз даних
- Звіт про валідацію
- Підтримання статусу валідації.

Основні аспекти валідації:

- Валідація процесів: збір та оцінка даних, що гарантують стабільність виробничого процесу.
- Валідація аналітичних методик: експериментальний доказ того, що метод придатний для передбачуваних завдань.
- Кваліфікація (обладнання, приміщень): доказ того, що обладнання працює правильно.

Валідація поглиблює розуміння процесів, дає можливість пошуку шляхів їх оптимізації, знижує ризик виникнення ускладнень, ризик витрат внаслідок випуску дефектної (невідповідної) продукції, сприяє зменшенню обсягів випробувань у процесі виробництва напівпродуктів і готової продукції.

GMP ЄС та настанова 42–01–2001 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» визначають Валідацію як дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики доводять, що будь-яка методика, процес, устаткування, діяльність або система справді приводять до очікуваних результатів.

Цей термін тісно пов'язаний з поняттям «кваліфікація» (qualification), під яким розуміють дії, що засвідчують — конкретне устаткування працює правильно і справді дає очікувані результати.

Додаток «М» Настанови 42–01–2001 — кваліфікація: проекту, монтажу, функціонування, експлуатаційних якостей, встановлених технічних засобів, систем і устаткування.

Кваліфікація проекту — DQ (design qualification) — документоване підтвердження придатності пропонованого проекту технічних засобів, систем та устаткування для їх передбачуваного використання відповідно до вимог GMP.

Кваліфікація монтажу (установки) — IQ (installation qualification) — документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи та устаткування було змонтовано або модифіковано відповідно до затвердженого проекту та рекомендацій виробника.

Кваліфікація функціонування — OQ (operational qualification) — документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи та устаткування, які було змонтовано або модифіковано, функціонують належним чином протягом усіх заданих робочих діапазонів відповідно до проектної документації.

Кваліфікація експлуатаційних якостей (performance qualification) — документоване підтвердження того, що технічні засоби, системи та устаткування при спільному використанні можуть функціонувати ефективно та з відтворюваними результатами на основі затвердженого методу ведення процесу та специфікації на продукцію.

Пункт 5.5 настанови 42–01–2003 «Лікарські засоби. Технологічний процес. Документація» зазначено, що дослідження з Валідації повинні сприяти належній виробничій практиці; їх слід проводити відповідно до встановлених методик. Результати та висновки повинні бути запротокольовані.

Якщо вводять нову виробничу рецептуру або спосіб виготовлення, то повинні бути здійснені дії, що демонструють їх придатність для серійного виробництва; має бути доведено, що при використанні специфікованих речовин і устаткування встановлений процес дозволяє постійно одержувати продукцію необхідної якості.

Істотні зміни виробничого процесу з урахуванням будь-яких змін устаткування або речовин та матеріалів, які можуть вплинути на якість продукції та/або відтворюваність процесу, повинні пройти Валідацію. Процеси та процедури слід піддавати періодичній критичній ревалідації, щоб гарантувати, що вони залишаються здатними давати очікувані результати.

Розрізняють такі види Валідації:

- Валідація процесу,
- Валідація очищення,
- Ревалідація.

Валідація процесу — PV (process validation) — документоване підтвердження того, що процес, який здійснюється в межах встановлених параметрів, може проводитися ефективно з відтворюваними результатами та дозволяє отримати лікарський засіб, який відповідає встановленим специфікаціям та характеристикам якості.

Валідацію аналітичних методик слід розглядати як різновид Валідації процесу.

Валідація процесу може бути перспективною, супутньою та ретроспективною.

Перспективна Валідація (prospective validation) проводиться до початку серійного виробництва продукції, призначеної для продажу.

Супутня Валідація (concurrent validation) — у ході серійного виробництва продукції, призначеної для продажу.

Ретроспективна Валідація (retrospective validation) — Валідація процесу стосовно препарату, який вже розміщений на ринку, на підставі зібраних даних про виробництво, випробування та контроль серій.

Валідація очищення (cleaning validation) — документоване підтвердження того, що затверджена процедура очищення забезпечуватиме таку чистоту устаткування, яка необхідна для виробництва лікарського засобу.

Ревалідація (revalidation), або повторна Валідація процесу, гарантує, що зміни процесу/устаткування, внесені відповідно до процедур контролю змін, не чинили несприятливого впливу на характеристики процесу та якість препарату. Двох типів: ревалідація після змін та періодична.

Документація з Валідації складається з таких частин:

- Ключові елементи програми Валідації слід визначити і задокументувати в основному плані Валідації.

- *Валідаційний майстер-план* (Validation Master Plan) — головний документ усієї валідаційної програми, який містить відомості про обсяг робіт (фінанси, час, персонал, устаткування), розподіляє відповідальність та повноваження, зазначає, які об'єкти підлягають Валідації; визначає характер та масштаби випробувань кожного об'єкта, у загальних рисах описує методики випробувань та протоколи, яких необхідно дотримуватися, описує функціональні обов'язки учасників, визначає обов'язки щодо складання звітів та вимоги до документування виконаної роботи та одержаних результатів.

У валідаційних протоколах з окремих операцій зазначають критичні стадії конкретного процесу та критерії прийнятності, вид Валідації, опис дій, кількість виробничих циклів, дані вимірювань. У валідаційних звітах з окремих операцій роблять посилання на протоколи Валідації конкретного процесу, узагальнюють одержані результати вимірювань, пояснюють знайдені відхилення, наводять рекомендації щодо їх виправлення та поліпшення.

-*Зведений валідаційний звіт* містить усі дані, результати та оцінку всієї програми з Валідації, а також висновки та пропозиції щодо удосконалення. Після завершення Валідації або кваліфікації із задовільними результатами слід

оформити офіційний письмовий дозвіл для переходу до наступної стадії кваліфікації або Валідації.

Згідно з настановою 42–01–2001 (п. 5.4.) необхідно мати письмові методики та протоколи виконаних дій або зроблених висновків, що належать до них.

Для найважливішого або критичного устаткування слід вести журнали, за необхідності протоколюючи в них всі роботи з Валідації, калібрування, технічного обслуговування, очищення та ремонту із зазначенням дати та осіб, що виконали ці роботи.

У журналах в хронологічному порядку також слід реєструвати використання найважливішого або критичного устаткування.

План Валідації процесів виробництва ЛП повинен охопити всі критичні елементи виробничого процесу від його розробки до остаточної валідації промислового виробництва (для трьох промислових серій). Цю інформацію включають в реєстраційне дос'є, надаючи результати досліджень із розробки, оцінки та оптимізації процесу, що одержані на лабораторних або дослідно-промислових серіях, з даними, одержаними на промислових серіях (за їх наявності), або надати відповідну схему Валідації процесу, яка буде застосована при Валідації процесу виробництва промислових серій ЛЗ.

Ця схема повинна складати частину реєстраційного дос'є; в ній мають бути описані офіційні дослідження, заплановані для серій промислового масштабу (як правило, трьох), які слід проводити до виведення ЛЗ на ринок.

Зв'язок між дослідженнями з розробки та даними з Валідацією технологічного процесу насамперед полягає в тому, що критичні характеристики ЛЗ, які визначені на стадії розробки (ступінь розчинення діючої речовини, вміст домішок тощо), слід використовувати для встановлення й оцінки критичних параметрів процесу виробництва ЛЗ, які необхідно перевіряти та якими слід керувати з метою забезпечення відтворюваності від серії до серії.

Для визначення цих критичних параметрів може знадобитися випробування процесу шляхом навмисних змін для доказу його стійкості та визначення меж допустимих відхилень. Такі параметри будуть різними залежно від природи ЛЗ, складу та запропонованого типу виробництва. Лабораторні серії виробляють на початкових етапах розробки та дослідження; ці серії можуть бути дуже маленького розміру (в 100–1000 разів менші за промислові), їх використовують для багатьох цілей, напр. для розробки складу і вибору упаковки, для клінічних та/або доклінічних досліджень.

Дослідно-промислові серії можуть використовувати при розробці процесу або на етапі його оптимізації. Їх розмір повинен становити щонайменше 10%

розміру промислової, тобто коефіцієнт множення при масштабуванні не повинен перевищувати 10.

Промислові серії мають розмір, який встановлено для серій при повномасштабному виробництві ЛЗ, що знаходиться на ринку. Дані цих серій не завжди можуть бути в наявності до реєстрації ЛЗ. Якщо дані для промислових серій відсутні або не надані на момент подання реєстраційного досьє, то можна використовувати двостадійний підхід.

На першому етапі слід ретельно оцінити й охарактеризувати критичні параметри процесу на лабораторних або дослідно-промислових серіях; після такої оцінки слід розробити програму Валідації на серіях промислового масштабу. Для цієї програми повинна бути складена схема Валідації процесу.

На другому етапі проводять Валідацію процесу на промислових серіях. Інформація, одержана при цих дослідженнях, після реєстрації ЛЗ повинна бути доступна для перевірки контролюючим уповноваженим органом.

Валідація лікарських засобів біотехнологічного походження — це документально підтверджені дії, які відповідно до принципів належної виробничої практики (GMP) доводять, що специфічні методики, процеси, обладнання, сировина або сама діяльність із виробництва біологічних препаратів (вакцин, сироваток, моноклональних антитіл тощо) постійно забезпечують отримання кінцевого продукту, який відповідає встановленим вимогам якості, безпеки та ефективності.

Завдання для аудиторної роботи

1. Охарактеризуйте різницю між валідацією очищення (cleaning validation) для біотехнологічних засобів та аналогічного процесу для синтетичних ліків?
2. Який етап є специфічним саме для валідації біопрепаратів з метою забезпечення біологічної безпеки?
3. Створіть спрощену схему «Дерево ризиків» для процесу виробництва моноклональних антитіл. Вкажіть, які етапи виробництва є найбільш критичними для валідації (наприклад, стадія очищення на хроматографічній колонці).
4. На одній лінії виробництва (multi-product facility) виготовляли моноклональні антитіла (Препарат А). Тепер планується запуск виробництва іншого білка (Препарат Б). Обидва продукти мають високу біологічну активність. Визначте критерій "найгіршого випадку" (worst-case scenario) для валідації очищення. Який показник буде критичним: залишковий вміст загального органічного вуглецю (TOC), специфічний ІФА (ELISA) на Препарат А чи візуальна чистота? Обґрунтуйте, чому не можна покладатися лише на візуальний контроль.

5. Процес культивування клітин переноситься з біореактора об'ємом 50 л на 500 л. При валідації першої ж серії виявлено, що рівень глікозилювання (важлива характеристика якості) білка змінився, хоча склад середовища і температура залишилися ідентичними. Назвіть 3 критичні параметри процесу (CRR), які могли вплинути на зміну структури білка при збільшенні об'єму. Як ви будете проводити повторну валідацію (re-validation) стратегії перемішування та подачі кисню (mass transfer)?

Завдання для позааудиторної роботи

1. Ви проводите валідацію стадії нанофільтрації для очищення біопрепарату від потенційних вірусних забруднень. Лабораторні випробування показали високий рівень видалення модельного вірусу, але при реальному виробництві тиск на фільтрі зростає швидше, ніж очікувалося. Чи можна вважати процес валідованим, якщо цільовий білок проходить через фільтр, але параметри тиску виходять за межі встановлених у протоколі валідації? Які ваші дії згідно з процедурою відхилень (Deviation Management)?
2. Перерахуйте дані, які повинні містити Зведений валідаційний звіт.
3. Компанія розробила новий метод очищення інтерферону за допомогою хроматографії. У чому різниця між проспективною (prospective) та супутньою (concurrent) валідацією в цьому контексті?
4. У процесі виробництва еритропоєтину було змінено постачальника поживного середовища для культивування клітин. Хімічний склад середовища ідентичний, але виробник інший. Визначте обсяг необхідної ревалідації. Чи достатньо провести лише одну контрольну серію, чи потрібно повторювати повний цикл (3 серії)? Які ризики (наприклад, зміна профілю глікозилювання) слід врахувати?
5. Лабораторія використовує програмне забезпечення для автоматичного підрахунку життєздатних клітин у пробі. Який основний аспект валідації системи (згідно з GAMP 5) гарантує, що дані не були сфальсифіковані або випадково змінені лаборантом?

Тестові завдання

1. Який вид валідації є стандартом для нових біотехнологічних продуктів перед їх виходом на ринок?
 - а) Ретроспективна
 - б) Проспективна (Prospective Validation)
 - в) Супутня

2. Скільки послідовних успішних серій зазвичай потрібно для підтвердження валідності процесу?
- а) 1 серія
 - б) 2 серії
 - в) 3 серії
3. Який етап кваліфікації обладнання підтверджує, що воно змонтоване згідно з кресленнями та специфікаціями?
- а) IQ (Installation Qualification)
 - б) OQ (Operational Qualification)
 - в) DQ (Design Qualification)
4. Що є критичним об'єктом валідації очищення (Cleaning Validation) у біотехнології?
- а) Тільки залишки мийних засобів
 - б) Тільки візуальна відсутність бруду
 - в) Залишки білків клітин-хазяїв (HCP) та ДНК субстрату
5. Валідація вірусної безпеки (Viral Clearance) обов'язкова для препаратів, отриманих із:
- а) Хімічного синтезу
 - б) Клітинних ліній ссавців (наприклад, клітини CHO)
 - в) Рослинної сировини

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Валідація лікарських засобів біотехнологічного походження: загальні положення та основні дефініції.
2. Мета і завдання валідації. Типи валідації.
3. Критичні параметри процесу (CPP): Параметри, що впливають на якість продукту. Навести приклади.
4. Критичні показники якості (CQA): Фізичні, хімічні або біологічні характеристики, що мають бути в заданих межах. Навести приклади.
5. Забезпечення відтворюваності: кожна серія відповідає специфікаціям (чистота, активність). Навести приклади.
6. Визначення меж. Встановлення меж критичних параметрів (температури, рН, часу культивування). Навести приклади.

7. Управління ризиками. Мінімізація ризику контамінації (особливо важливо для стерильних біопрепаратів). Навести приклади.
8. Проспективна валідація. Навести приклади.
9. Паралельна (супутня) валідація. Навести приклади.
10. Ретроспективна валідація. Аналіз історичних даних про виробництво. Навести приклади.
11. Ревалідація. Повторна валідація при змінах у процесі, обладнанні або після певного часу для підтвердження того, що процес залишається контрольованим. Навести приклади.
12. Типові вимоги до валідації біотехнологічних процесів. Документування валідаційних процесів.
13. Валідаційний майстер-план, звіт з валідації; протокол валідації процесів виробництва лікарських засобів.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

Тема №2. Вимоги до процедури валідації: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.12:2024 «Лікарські засоби. Якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини». Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів».

Компетентності:

інтегральні компетентності: здатність розв'язувати складні задачі і проблеми біотехнологій та біоінженерії, що передбачає проведення досліджень та/або здійснення інновацій та характеризується невизначеністю умов і вимог.

загальні компетентності (K):

K01. Здатність проведення досліджень на відповідному рівні.

K02. Здатність до пошуку, оброблення та аналізу інформації з різних джерел.

K04. Здатність працювати в міжнародному контексті.

спеціальні (фахові, предметні) компетентності (K):

K07. Здатність захищати інтелектуальну власність, зокрема патентувати винаходи і біотехнології.

K08. Здатність здійснювати пошук необхідної інформації в науковій і технічній літературі, базах даних та інших джерелах.

K09. Здатність відбирати та аналізувати релевантні дані, у тому числі за допомогою сучасних методів аналізу даних і спеціалізованого програмного забезпечення.

K12. Здатність планувати і виконувати експериментальні роботи в галузі біотехнології з використання сучасних обладнання та методів, інтерпретувати отримані дані на основі сукупності сучасних знань та уявлень про об'єкт і предмет дослідження, робити обґрунтовані висновки.

K15. Здатність застосовувати сучасні методи системного аналізу для дослідження та створення ефективних біотехнологічних процесів.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо валідації лікарських засобів біотехнологічного походження, вимог до процедури валідації: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.12:2024 «Лікарські засоби. Якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини», Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів»; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, ситуаційні задачі), робочий зошит, комп'ютерні програми.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація	Сприйняття	5 хв.

	пізнавальної діяльності		
	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи	Репродуктивний	10 хв.
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	5 хв.
	Розв'язування ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	10 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	5 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	5 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Вельчинська О.В., Ніженковська І.В. Стандартизація лікарських засобів: для студентів спеціальності І8 «Фармація». Навчально-методичний посібник для здобувачів магістерського рівня, які навчаються за спеціальністю І8 «Фармація», вищих освітніх закладів України. 2 Частина. – К.: Книга-плюс, 2025, 200 с. <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/18005>
2. Фармацевтична біотехнологія: Біотехнології виробництва готових лікарських форм : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : ТОВ «Друкарня мадрид», 2020. – 279 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/49632>.
3. Фармацевтична біотехнологія: сьогодення та майбутнє : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків: ТОВ «Друкарня Мадрид», 2022. – 151 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/59163>.
4. Jennifer E. Dally, Myrna A. Monck. Specification of Drug Substances and Products (Second Edition). Development and Validation of Analytical Methods. Ch. 22. Biotechnology products: validation of analytical methods. Elsevier. 2020, P. 587-603. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102824-7.00022-1>.

- 5.Державна Фармакопея України: у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».–2-ге вид. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. Т. 1. 1128 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
- 6.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-ге вид. Доповнення 1. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2016. 360 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
- 7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-ге вид. Доповнення 2. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2018. 336 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
- 8.Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-е вид. – Доповнення 3– Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 418 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
- 9.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-ге вид. Доповнення 4. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2020. 600 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
- 10.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-ге вид. Доповнення 5. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2021. 424 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
- 11.Закон України «Про стандартизацію» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2014, № 31, ст.1058) {Із змінами, внесеними згідно із Законом № 124-VIII від 15.01.2015, ВВР, 2015, № 14, ст.96} Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1315-18#Text>.
- 12.Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96ВР (із змінами) [Електронний ресурс] // Офіційний веб-портал Верховної Ради України. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>.
- 13.Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів». Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20160729_0802_dod.pdf.
- 14.Наказ МОЗ України від 07.05.2020 № 1077. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2003 року № 637. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1077282-20#Text>
- 15.Настанова СТ-Н МОЗУ 42–7.12:2024 «Лікарські засоби. Якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини». https://moz.gov.ua/uploads/10/53718-dn_264_16022024_dod.pdf.

Додаткова

- ЕС C(2019)7140 final «Guideline on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» – October 2019, (Керівництво з належної клінічної практики щодо лікарських засобів передової терапії – жовтень 2019). https://health.ec.europa.eu/document/download/2d8842cb-e785-488f-bfd0-bf8f2dab1efe_en.

- EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume
- EUROPEAN COMMISSION DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY. Brussels, 30 March 2015. https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d_en?filename=2015-10_annex15.pdf.
- Основні напрямки сучасних біотехнологій: посібник / А.С. Юет, Д.М. Гребіник, К.О. Дворщенко, О.М. Савчук, Л.І. Остапченко. – К.: Електронне видання, 2023. – 390 с. https://biomed.knu.ua/images/stories/Kafedry/Biochimiya/Biblioteka/Osnovny_napriamky_suchasnyh_biotehnologii_Posybnik_2023_compresse.pdf.
- Створення систем доставки антигенів та ліків на основі штучних і природних ліпідних наночастинок: ліпосоми та екзосоми : монографія / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : Друкарня Мадрид, 2023. – 179 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/67892>. <https://orcid.org/0000-0003-3469-5827>. <https://orcid.org/0000-0002-4727-0476>

Інформаційні ресурси

1. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoy-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyuy/>
2. Distance learning platform LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kyiv.ua/>
3. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
4. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» - sphu.org
5. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>
6. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». <http://sphu.org/>
7. Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu
8. The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com
9. The British Pharmacopoeia 2020. London. 2020: I-1298. www.webofpharma.com
10. Pharmacopoeia USP. www.usp.org.
11. Synthetic Communications. Great Britain. <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

Теоретичний матеріал теми

Принципи забезпечення якості, викладені в настанові 42–01–2001 (п. 5.1.), вимагають проведення заходів, які гарантують, що ЛЗ розроблені та досліджені з урахуванням вимог GMP. Настанова 42–01–2001 визначає також правила Валідації процесів (пп. 5.5.21–5.5.24, додаток «М») при виробництві ЛЗ.

Настанова з GMP не регламентує вимоги до розробки виробничого процесу та валідаційних досліджень у ході масштабування процесу, а також їх опису в реєстраційному досьє, що наведено в настанові 42–3.5:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів».

Настанова з Валідації виробничих процесів GMP BOOЗ виділяє два основні підходи до Валідації процесів: експериментальний та такий, що базується на аналізі одержаних раніше даних.

Експериментальний підхід використовують в процесі перспективної, супутньої Валідації та ревалідації: випробування продукції в більшому обсязі, ніж при звичайному контролі якості; випробування, що моделюють процес (Валідація фасування стерильних розчинів з використанням живильних середовищ); провокаційні випробування — «якнайгірший випадок» (проводять для з'ясування надійності процесу з параметрами на межі); контроль параметрів процесу (встановлення зондів в автоклав, датчиків у таблетпрес).

Аналіз одержаних раніше даних проводять у ході ретроспективної Валідації - збирають й аналізують усі одержані раніше дані за багатьма серіями препарату. Розглядають підсумки випробувань 10–25 або більше серій, проведених протягом 12 міс. Вибирають критичні параметри якості (кількісний вміст, однорідність та ін.).

Додаток «М» настанови 42–01–2001 містить принципи кваліфікації і Валідації, що застосовуються до виробництва. Згідно з вимогами GMP виробники повинні визначити, яка робота з Валідації необхідна для підтвердження контролю критичних аспектів конкретних операцій.

Критичний процес — це процес, який може викликати зміни якості фармацевтичного препарату.

Критична стадія — це стадія процесу, що впливає на якість, ефективність або стабільність продукту. Критичні стадії визначають на підставі ретельного вивчення процесів і операцій. Стадія процесу вважається критичною, якщо: це незворотний технологічний процес, у ході якого формуються параметри якості продукту, незмінні з часом; відбувається виділення забруднення продукту (контаміанти) з метою обов'язкового очищення або стерилізації; можлива контамінація продукту внаслідок дії навколишнього середовища або інших чинників.

Зміни, що вносяться в технічні засоби, устаткування і процеси, які можуть вплинути на якість продукції, повинні обов'язково пройти Валідацію.

Схема Валідації процесу в реєстраційному досьє має містити таку інформацію: короткий опис процесу із зазначенням критичних стадій або критичних параметрів, які необхідно контролювати в ході Валідації; специфікацію на готову продукцію; докладні відомості про аналітичні методи (посилання на відповідну частину реєстраційного досьє); контроль, що пропонується в процесі виробництва, та критерії прийнятності; додаткові випробування, які повинні бути проведені (із запропонованими критеріями

прийнятності та відомостями з Валідації аналітичних методик, за необхідності); план відбору проб: де, коли і як відбирати проби; докладні відомості про способи протоколювання й оцінки результатів; графік проведення.

Для перевірки контролюючим уповноваженим органом після завершення Валідації процесу за даною схемою повинен бути складений звіт. Якщо одержані результати свідчать про значні відхилення від тих, що очікувалися, слід негайно поінформувати регуляторний уповноважений орган. У таких випадках повинні бути запропоновані необхідні коригувальні дії, а будь-які запропоновані зміни виробничого процесу повинні одержати попереднє схвалення регуляторного органу шляхом внесення змін у реєстраційне досьє.

Документ Конвенції про взаємне визнання інспекцій відносно виробництва фармацевтичних препаратів (PIC) «Принципи кваліфікації та валідації у фармацевтичному виробництві (рекомендації)» РН 1/96 визначає, що будь-яке нове виробництво або суттєва модифікація виробничого процесу повинні пройти Валідацію.

Усі процеси та процедури (особливо критичні стадії) слід регулярно піддавати ревалідації. Валідація підтверджує, що розроблений, функціонуючий та контрольований процес приводить до очікуваних результатів.

Через складність ГМК (це живі клітини, що несуть чужорідний ген), контроль якості зосереджений на:

- Валідація вектора: Підтвердження чистоти та стабільності вірусного або невірусного вектора, що доставляє ген у клітину.
- Генетична стабільність: Перевірка, чи не відбулося небажаних мутацій або неконтрольованої вбудови гена в геном клітини-хазяїна (insertional mutagenesis).
- Трансдукція/Трансфекція: Валідація ефективності «завантаження» гена в клітину (який відсоток клітин став модифікованим).
- Чистота: Відсутність залишків допоміжних речовин (наприклад, сироватки плоду корови, ферментів) та відсутність реплікативно-компетентних вірусів (RCL).

Валідація і Верифікація.

Аналітичні методи:

Валідація методики: розробник методу (лабораторія R&D) проводить повний цикл випробувань (точність, лінійність, специфічність), щоб довести, що цей метод взагалі придатний для аналізу даного білка.

Верифікація методики: заводська лабораторія бере вже готову, описану у Фармакопеї методику, вона не валідує її заново, а робить верифікацію — підтверджує, що в їхніх конкретних умовах (на їхніх приладах, з їхніми реактивами) ця методика працює так, як описано.

Технологічний процес:

Валідація процесу: це три серії випуску продукту, які доводять, що технологія стабільна.

Верифікація (Continuous Process Verification): це постійний збір даних під час кожного наступного виробництва, щоб переконатися, що процес не "збився" з валідованого стану.

Завдання для аудиторної роботи

1. Компанія розробляє CAR-T терапію (власні Т-клітини пацієнта, модифіковані вірусним вектором для боротьби з раком). На етапі валідації виробництва виявлено, що ефективність трансдукції (відсоток клітин, що отримали новий ген) становить лише 15%, хоча в протоколі закладено мінімум 30%. Чи можна випускати таку серію для клінічного використання? Які ризики для пацієнта виникають при низькій ефективності модифікації клітин? Який етап валідації (IQ, OQ чи PQ) допомагає виявити таку нестабільність процесу?

2. Зіставте термін та його значення:

Трансдукція — А) Здатність препарату викликати імунну відповідь у пацієнта.

Імуногенність — Б) Процес перенесення генетичного матеріалу в клітину за допомогою вірусу.

Тропність — В) Здатність клітин спрямовано рухатися до певної тканини-мішені.

3. Що перевіряється на етапі PQ (Performance Qualification)?

4. Які методи використовують для визначення ефективності трансдукції (відсотка клітин, у які успішно вбудовано цільовий ген) у біотехнології?

5. Дайте характеристику методу селекції на антибіотиках.

Завдання для позааудиторної роботи

1. Валідація експресії гена

Ви створили ГМ-клітини, які мають виробляти специфічний рецептор на своїй поверхні. Після проведення ІЦХ ви бачите флуоресцентне забарвлення не лише на мембрані, а й усередині ядра всіх клітин (включаючи контрольну групу, яку не модифікували). Про що це свідчить? (Варіант відповіді: про

неспецифічне забарвлення або погане промивання препарату; результат не можна вважати валідаційним підтвердженням успішної модифікації).

2. Оцінка функціональності

Чому для валідації ГМ-клітин недостатньо лише методу ПЛР (який підтверджує наявність гена), а обов'язково потрібно проводити ІЦХ або ІФА?

ПЛР підтверджує лише наявність «інструкції» (ДНК), тоді як ІЦХ доводить, що клітина дійсно синтезує потрібний білок і він розташований у правильній частині клітини.

3. Розставте етапи імуноцитохімічного аналізу в правильному порядку:

1. Інкубація з первинними антитілами.
2. Фіксація клітин (наприклад, параформальдегідом).
3. Візуалізація під мікроскопом.
4. Пермеабілізація (створення пор у мембрані для доступу антитіл усередину).
5. Інкубація з вторинними антитілами, міченими флуорохромом.

4. Який метод краще обрати для валідації ГМ-клітин, якщо цільовий білок експресується в дуже низькій концентрації – прямий або непрямий метод імуноцитохімічного аналізу?

5. У чому полягає основна загроза для валідації при використанні вторинних антитіл (непрямий метод)?

Тестові завдання

1. Який параметр аналітичної методики доводить її здатність точно вимірювати цільовий білок у присутності домішок?

а) Лінійність

б) Специфічність (Specificity)

в) Стійкість (Robustness)

2. "Межа виявлення" (LOD) у валідації методів найбільш важлива для:

а) Основної діючої речовини

б) Мікрокількостей залишкової ДНК або ендотоксинів

в) Визначення кольору розчину

3. Коли проводиться ревалідація (повторна валідація) процесу?

а) Кожного разу перед початком зміни

б) При суттєвих змінах у критичних параметрах (CRR) або обладнанні

в) Тільки якщо продукт виявився бракованим

4. Яка система забезпечує «контрольний слід» дій оператора для цілісності даних (Data Integrity)?

а) SOP (СОП)

б) Audit Trail

в) Change Control

5. На якому етапі кваліфікації перевіряється робота обладнання з використанням реального продукту або плацебо?

а) OQ (Кваліфікація функціонування)

б) PQ (Performance Qualification)

в) IQ (Кваліфікація монтажу)

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Прогресивні методи управління біопроцесами: GMP.
2. Прогресивні методи управління біопроцесами: GLP.
3. Прогресивні методи управління біопроцесами: GCP.
4. Вимоги до процедури валідації: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.12:2024 «Лікарські засоби. Якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини».
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів».
6. Управління ризиками на фармацевтичному виробництві. Навести приклади.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

Тема заняття № 3. Валідаційні характеристики методик: точність, збіжність, специфічність, межа виявлення, робастність, лінійність, діапазон застосування.

Компетентності:

інтегральні компетентності: здатність розв'язувати складні задачі і проблеми біотехнологій та біоінженерії, що передбачає проведення досліджень та/або здійснення інновацій та характеризується невизначеністю умов і вимог.

загальні компетентності (К):

K01. Здатність проведення досліджень на відповідному рівні.

K02. Здатність до пошуку, оброблення та аналізу інформації з різних джерел.

K04. Здатність працювати в міжнародному контексті.

спеціальні (фахові, предметні) компетентності (К):

K07. Здатність захищати інтелектуальну власність, зокрема патентувати винаходи і біотехнології.

K08. Здатність здійснювати пошук необхідної інформації в науковій і технічній літературі, базах даних та інших джерелах.

K09. Здатність відбирати та аналізувати релевантні дані, у тому числі за допомогою сучасних методів аналізу даних і спеціалізованого програмного забезпечення.

K12. Здатність планувати і виконувати експериментальні роботи в галузі біотехнології з використання сучасних обладнання та методів, інтерпретувати отримані дані на основі сукупності сучасних знань та уявлень про об'єкт і предмет дослідження, робити обґрунтовані висновки.

K15. Здатність застосовувати сучасні методи системного аналізу для дослідження та створення ефективних біотехнологічних процесів.

Мета: сформулювати систематизовані засади наукових знань щодо валідації лікарських засобів біотехнологічного походження: валідаційні характеристики методик: точність, збіжність, специфічність, межа виявлення, робастність, лінійність, діапазон застосування; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, ситуаційні задачі), робочий зошит, комп'ютерні програми.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.
	Контроль початкового рівня	Репродуктивний	10 хв.

	підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи		
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	5 хв.
	Розв'язування ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	10 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	5 хв.
Заключний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	5 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Вельчинська О.В., Ніженковська І.В. Стандартизація лікарських засобів: для студентів спеціальності І8 «Фармація». Навчально-методичний посібник для здобувачів магістерського рівня, які навчаються за спеціальністю І8 «Фармація», вищих освітніх закладів України. 2 Частина. – К.: Книга-плюс, 2025, 200 с. <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/18005>
2. Фармацевтична біотехнологія: Біотехнології виробництва готових лікарських форм : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : ТОВ «Друкарня мадрид», 2020. – 279 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/49632>.
3. Фармацевтична біотехнологія: сьогодення та майбутнє : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків: ТОВ «Друкарня Мадрид», 2022. – 151 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/59163>.
4. Jennifer E. Dally, Myrna A. Monck. Specification of Drug Substances and Products (Second Edition). Development and Validation of Analytical Methods. Ch. 22. Biotechnology products: validation of analytical methods. Elsevier. 2020, P. 587-603. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102824-7.00022-1>.
5. Державна Фармакопея України: у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр

якості лік. засобів, 2015. Т. 1. 1128 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

6.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-ге вид. Доповнення 1. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2016. 360 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-ге вид. Доповнення 2. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2018. 336 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

8.Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-е вид. – Доповнення 3– Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 418 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

9.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-ге вид. Доповнення 4. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2020. 600 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

10.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-ге вид. Доповнення 5. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2021. 424 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

11.Закон України «Про стандартизацію» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2014, № 31, ст.1058) {Із змінами, внесеними згідно із Законом № 124-VIII від 15.01.2015, ВВР, 2015, № 14, ст.96} Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1315-18#Text>.

12.Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96ВР (із змінами) [Електронний ресурс] // Офіційний веб-портал Верховної Ради України. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>.

13.Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів». Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20160729_0802_dod.pdf.

14.Наказ МОЗ України від 07.05.2020 № 1077. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2003 року № 637. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1077282-20#Text>

15.Настанова СТ-Н МОЗУ 42–7.12:2024 «Лікарські засоби. Якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини». https://moz.gov.ua/uploads/10/53718-dn_264_16022024_dod.pdf.

Додаткова

- ЕС C(2019)7140 final «Guideline on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» – October 2019, (Керівництво з належної клінічної практики щодо лікарських засобів передової терапії – жовтень 2019). https://health.ec.europa.eu/document/download/2d8842cb-e785-488f-bfd0-bf8f2dab1efe_en.
- EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume

- EUROPEAN COMMISSION DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY. Brussels, 30 March 2015. https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d_en?filename=2015-10_annex15.pdf.
- Основні напрямки сучасних біотехнологій: посібник / А.С. Юет, Д.М. Гребіник, К.О. Дворщенко, О.М. Савчук, Л.І. Остапченко. – К.: Електронне видання, 2023. – 390 с. https://biomed.knu.ua/images/stories/Kafedry/Biochimiya/Biblioteka/Osnovny_napriamky_suchasnyh_biotehnologii_Posybynyk_2023_compresse.pdf.
- Створення систем доставки антигенів та ліків на основі штучних і природних ліпідних наночастинок: ліпосоми та екзосоми : монографія / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : Друкарня Мадрид, 2023. – 179 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/67892>. <https://orcid.org/0000-0003-3469-5827>. <https://orcid.org/0000-0002-4727-0476>

Інформаційні ресурси

1. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoy-biologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
2. Distance learning platform LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kyiv.ua/>
3. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
4. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» - sphu.org
5. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>
6. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». <http://sphu.org/>
7. Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu
8. The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com
9. The British Pharmacopoeia 2020. London. 2020: I-1298. www.webofpharma.com
10. Pharmacopoeia USP. www.usp.org.
11. Synthetic Communications. Great Britain. <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

Теоретичний матеріал теми

Валідація аналітичних методик і випробувань — це експериментальний доказ того, що методика придатна для вирішення передбачуваних завдань. Випробування — це аналітична методика, описана в окремій статті, в сукупності з вимогами до одержуваних за нею результатів.

Результатом проведення випробувань є відповідь на питання, чи відповідає цей ЛЗ вимогам окремої статті. При контролі якості ЛЗ або контролі їх виробництва зазвичай мають справу з аналітичними випробуваннями, вимоги до результатів яких визначають критерії Валідації. У разі, якщо цих вимог недостатньо, необхідна відповідна кваліфікація обладнання з уведенням додаткових вимог до АНД. Валідацію проводять лише на атестованому та перевіреному обладнанні.

Усі аналітичні методики і випробування, які входять до монографії чи АНД, мають бути валідовані.

Валідації аналітичних методик підлягають: випробування на ідентифікацію; кількісні випробування для визначення домішок; випробування на граничний вміст домішок; кількісні випробування для визначення діючої речовини та інших компонентів (консервантів) у лікарських субстанціях і готових ЛЗ. Сюди входять «Кількісне визначення», «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ» і «Розчинення». Методики аналізу і випробування, які вже включені в окремі статті ДФУ, вважаються валідованими. У разі, якщо до АНД включається методика, яка не описана у ДФУ, необхідне проведення валідації у повному обсязі. Якщо методика описана у ДФУ, то вимоги до її валідації при включенні до АНД визначають по-різному.

Для субстанцій: за наявності у виробника субстанції сертифіката відповідності монографії Європейської фармакопеї (ЄФ) валідація не потрібна. Якщо такий сертифікат відсутній, необхідно продемонструвати, що всі домішки (супутні домішки і залишкові кількості органічних розчинників) контролюються монографією ЄФ. Якщо це не так, то слід ввести додаткові випробування з відповідною Валідацією.

Для готових ЛЗ Валідацію аналітичних методик проводять в обмеженому обсязі, в її результаті необхідно продемонструвати, що для даного складу препарату і упаковки методики АНД дають коректні результати. Замість фармакопейних методик можуть використовувати альтернативні методики за умови, що вони дають еквівалентні результати.

Обсяг валідаційних досліджень залежить від специфіки методу аналізу і конкретної методики - методика визначення сульфатної золи Валідація аналітичних методик зазвичай не потребує. Хроматографічні інструментальні методики потребують досить великого обсягу валідаційних досліджень. Якщо для фармакопейної методики немає необхідності у Валідації аналітичних методик, потрібно провести лише верифікацію методики, тобто експериментальне підтвердження.

Ключові валідаційні параметри

- Специфічність (Specificity): Здатність однозначно оцінювати аналіт у присутності інших компонентів (домішок, матриці, допоміжних речовин).
- Точність (Accuracy/Correctness): Близькість отриманих результатів до істинного значення. Характеризує систематичну похибку.
- Прецизійність (Precision): Ступінь наближення результатів у серії вимірювань.

- Збіжність (Repeatability): Вимірювання в одній лабораторії одним оператором за короткий час.
- Внутрішньолабораторна точність: Вимірювання в різні дні або різними операторами.
- Лінійність (Linearity): Здатність методики давати результати, прямо пропорційні концентрації аналіту в зразку.
- Діапазон застосування (Range): Інтервал між найвищою та найнижчою концентраціями, для якого доведено придатність за точністю та лінійністю.
- Межа виявлення (LOD): Найменша кількість аналіту в зразку, яку можна виявити, але не обов'язково точно виміряти.
- Межа кількісного визначення (LOQ): Найменша кількість аналіту, яку можна визначити з прийнятною точністю.
- Робастність (Robustness/Стійкість): Здатність методики залишатися незмінною при невеликих навмисних змінах параметрів (наприклад, рН, температура, склад рухомої фази).

ЗВІТ ПРО ВЕРИФІКАЦІЮ МЕТОДИКИ № _____

(Назва методики, наприклад: «Визначення чистоти білка методом ВЕРХ»)

1. Мета звіту

Підтвердити здатність лабораторії відтворювати методику, описану в [ДФУ / Ph. Eur. / USP], на власному обладнанні з дотриманням установлених критеріїв прийнятності.

2. Об'єкти та матеріали

Об'єкт аналізу: (Назва біопрепарату, серія).

Стандартний зразок: (Назва, номер серії, термін придатності).

Обладнання: (Назва системи, наприклад, *Agilent 1260*, інвентарний номер).

Колонка: (Тип, серійний номер, розміри).

Реактиви: (Перелік використаних розчинників, їх чистота та терміни придатності).

3. Результати випробувань (основна частина) – складення порівняльних таблиць.

4. Відхилення та зауваження

(Якщо під час верифікації виникали проблеми, наприклад, несправність насоса, тут вказується номер протоколу відхилення та опис вжитих заходів. Якщо все пройшло штатно — пишемо: «Відхилень не виявлено»).

5. Список додатків

До звіту обов'язково додаються оригінали:

Роздруковані хроматограми (стандартів, проб, буфера).

Журнал приготування розчинів.

Звіти про калібрування ваг та дозаторів.

6. Висновок

Методика [назва] верифікована для використання в лабораторії [назва відділу]. Отримані результати підтверджують, що метод є точним, відтворюваним та придатним для рутинного контролю якості препарату.

Підписи сторін:

Виконавець (Хімік): _____ (Дата)

Перевірів (Зав. лабораторії): _____ (Дата)

Затвердив (Уповноважена особа / QA): _____ (Дата)

Завдання для аудиторної роботи

1. Аналітик проводить валідацію методики кількісного визначення діючої речовини. Він підготував 5 розчинів із концентраціями 80%, 90%, 100%, 110% та 120% від номінальної. Отримані дані відгуку приладу (площа піку) демонструють чітку пропорційність. Яку валідаційну характеристику досліджує аналітик?
2. Якщо аналітик повторить вимірювання розчину 100% шість разів поспіль і розрахує відносне стандартне відхилення (RSD), яку характеристику він визначить?
3. Ви валідуєте метод кількісного визначення рекомбінантного білка. На хроматограмі ви бачите основний пік на 10-й хвилині. Однак при аналізі зразка, який піддали «стресовому старінню» (висока температура), поруч із основним піком на 10.5 хвилині з'явився додатковий пік «плече». Чи вважається методика специфічною в такому разі? Який термін описує здатність методики розділяти цільову речовину та продукти її розпаду?
4. Для визначення специфічності ІФА (ELISA) тесту на інсулін аналітик використав:

1. Зразок інсуліну людини.
2. Зразок інсуліну свині (схожа структура).
3. Зразок чистого буферного розчину.

Чому важливо використовувати саме зразок інсуліну свині? Який результат очікується від специфічного методу?

5. Лаборант валідує метод визначення концентрації білка. Він провів 6 паралельних вимірювань одного і того ж зразка з істинною концентрацією 10.0 мг/мл.

Отримані результати: 9.2, 9.1, 9.3, 9.2, 9.2, 9.2.

Оцініть візуально: чи є метод збіжним? Оцініть візуально: чи є метод точним? Що потрібно зробити, щоб виправити ситуацію?

Завдання для позааудиторної роботи

1. При валідації методики визначення залишків ДНК методом ПЛР було встановлено, що рівень «шуму» (сигнал від порожнього зразка) становить 0.1 одиниці. Якою буде межа виявлення (LOD) для цієї методики? LOD розраховують як 3 x рівень шуму.

2. Виберіть із переліку 3 параметри, які доцільно змінювати для перевірки робастності методу рідинної хроматографії:

1. Температура колонки (на $\pm 2^{\circ}\text{C}$).
2. Прізвище лаборанта.
3. рН рухомої фази (на ± 0.2 одиниці).
4. Колір стін у лабораторії.
5. Швидкість потоку (на ± 0.1 мл/хв).

3. Ви валідуєте метод титрування для визначення кількісного вмісту речовини. Виберіть із списку параметри, які ви зміните для перевірки робастності:

1. Температура в приміщенні (на $\pm 5^{\circ}\text{C}$).
2. Час перемішування розчину перед титруванням.
3. Колір халата лаборанта.
4. Концентрація титранту (в межах допустимої похибки приготування).
5. Марка паперу, на якому роздруковано протокол.

4. У протоколі валідації робастності методу ВЕРХ вказано навмисну зміну швидкості потоку рухомої фази з 1.0 мл/хв на 0.9 мл/хв та 1.1 мл/хв. При швидкості 1.1 мл/хв пік цільового білка почав перекриватися з піком домішки (розділення знизилося з 2.0 до 1.2). Чи є методика робастною відносно швидкості потоку? Яку вказівку ви запишете в аналітичній методиці (SOP) для рутинного аналітика?

5. При перевірці робастності результати аналізу після зміни параметрів порівнюють із результатами в нормальних умовах. Яке відхилення результату (Recovery) зазвичай вважається прийнятним для підтвердження робастності в кількісному аналізі?

Тестові завдання

1. Що є основним об'єктом дослідження в методі імуноцитохімії?

- а) Фрагменти вірусної ДНК у розчині.
- б) Локалізація та експресія білків безпосередньо в цілій клітині.
- в) Хімічний склад поживного середовища.

2. Який реагент забезпечує високу специфічність імуноцитохімічного аналізу?

- а) Флуоресцентний барвник без білкової частини.
- б) Моноклональні антитіла, комплементарні до цільового антигену.
- в) Фермент рестрикції ДНК.

3. Для чого у протоколі ІЦХ використовується етап «блокування» (blocking)?

- а) Щоб зупинити поділ клітин.
- б) Щоб запобігти неспецифічному зв'язуванню антитіл з іншими структурами клітини.
- в) Щоб зафіксувати клітини на склі.

4. Який параметр характеризує здатність методики зберігати точність при невеликих навмисних змінах (наприклад, зміна рН або температури)?

- а) Специфічність
- б) Робастність (Robustness)
- в) Лінійність
- г) Межа виявлення

5. Найменша концентрація аналіту, яку можна виявити, але не обов'язково точно кількісно виміряти, — це:

а) LOQ (Межа кількісного визначення)

б) LOD (Межа виявлення)

в) Діапазон застосування

г) Збіжність

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Валідаційні характеристики методик: точність. Навести приклади.
2. Валідаційні характеристики методик: збіжність. Навести приклади.
3. Валідаційні характеристики методик: специфічність. Навести приклади.
4. Валідаційні характеристики методик: межа виявлення. Навести приклади.
5. Валідаційні характеристики методик: робастність. Навести приклади.
6. Валідаційні характеристики методик: лінійність. Навести приклади.
7. Валідаційні характеристики методик: діапазон застосування. Навести приклади.
8. Валідація аналітичних методик. Навести приклади.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

Тема заняття № 4. Валідація аналітичних методик.

Компетентності:

інтегральні компетентності: здатність розв'язувати складні задачі і проблеми біотехнологій та біоінженерії, що передбачає проведення досліджень та/або здійснення інновацій та характеризується невизначеністю умов і вимог.

загальні компетентності (К):

K01. Здатність проведення досліджень на відповідному рівні.

K02. Здатність до пошуку, оброблення та аналізу інформації з різних джерел.

K04. Здатність працювати в міжнародному контексті.

спеціальні (фахові, предметні) компетентності (К):

K07. Здатність захищати інтелектуальну власність, зокрема патентувати винаходи і біотехнології.

K08. Здатність здійснювати пошук необхідної інформації в науковій і технічній літературі, базах даних та інших джерелах.

K09. Здатність відбирати та аналізувати релевантні дані, у тому числі за допомогою сучасних методів аналізу даних і спеціалізованого програмного забезпечення.

K12. Здатність планувати і виконувати експериментальні роботи в галузі біотехнології з використання сучасних обладнання та методів, інтерпретувати отримані дані на основі сукупності сучасних знань та уявлень про об'єкт і предмет дослідження, робити обґрунтовані висновки.

K15. Здатність застосовувати сучасні методи системного аналізу для дослідження та створення ефективних біотехнологічних процесів.

Мета: сформулювати систематизовані засади наукових знань щодо валідації лікарських засобів біотехнологічного походження: валідація аналітичних методик; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, ситуаційні задачі), робочий зошит, комп'ютерні програми.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.
	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування, перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи	Репродуктивний	10 хв.
Основний	Диспут та обговорення теоретичних	Осмислення	5 хв.

	питань відповідно до теми заняття	Розуміння	
	Розв'язування ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	10 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	5 хв.
Заклучний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	5 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Вельчинська О.В., Ніженковська І.В. Стандартизація лікарських засобів: для студентів спеціальності І8 «Фармація». Навчально-методичний посібник для здобувачів магістерського рівня, які навчаються за спеціальністю І8 «Фармація», вищих освітніх закладів України. 2 Частина. – К.: Книга-плюс, 2025, 200 с. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/18005>
2. Фармацевтична біотехнологія: Біотехнології виробництва готових лікарських форм : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : ТОВ «Друкарня мадрид», 2020. – 279 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/49632>.
3. Фармацевтична біотехнологія: сьогодення та майбутнє : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків: ТОВ «Друкарня Мадрид», 2022. – 151 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/59163>.
4. Jennifer E. Dally, Myrna A. Monck. Specification of Drug Substances and Products (Second Edition). Development and Validation of Analytical Methods. Ch. 22. Biotechnology products: validation of analytical methods. Elsevier. 2020, P. 587-603. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102824-7.00022-1>.
5. Державна Фармакопея України: у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. Т. 1. 1128 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Доповнення 1. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2016. 360 с. <http://ek.librarynmu.com/cgi->

bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

7.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-ге вид. Доповнення 2. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2018. 336 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

8.Державна Фармакопея України /Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-е вид. – Доповнення 3– Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 418 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

9.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-ге вид. Доповнення 4. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2020. 600 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

10.Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».– 2-ге вид. Доповнення 5. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2021. 424 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

11.Закон України «Про стандартизацію» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2014, № 31, ст.1058) {Із змінами, внесеними згідно із Законом № 124-VIII від 15.01.2015, ВВР, 2015, № 14, ст.96} Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1315-18#Text>.

12.Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96ВР (із змінами) [Електронний ресурс] // Офіційний веб-портал Верховної Ради України. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>.

13.Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів». Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20160729_0802_dod.pdf.

14.Наказ МОЗ України від 07.05.2020 № 1077. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2003 року № 637. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1077282-20#Text>

15.Настанова СТ-Н МОЗУ 42–7.12:2024 «Лікарські засоби. Якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини». https://moz.gov.ua/uploads/10/53718-dn_264_16022024_dod.pdf.

Додаткова

- ЕС C(2019)7140 final «Guideline on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» – October 2019, (Керівництво з належної клінічної практики щодо лікарських засобів передової терапії – жовтень 2019). https://health.ec.europa.eu/document/download/2d8842cb-e785-488f-bfd0-bf8f2dab1efe_en.
- EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume
- EUROPEAN COMMISSION DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY. Brussels, 30 March 2015. https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d_en?filename=2015-10_annex15.pdf.
- Основні напрямки сучасних біотехнологій: посібник / А.С. Юет, Д.М. Гребіник, К.О. Дворщенко, О.М. Савчук, Л.І. Остапченко. – К.: Електронне видання, 2023. – 390 с.

https://biomed.knu.ua/images/stories/Kafedry/Biochimiya/Biblioteka/Osnovny_napriamky_suchasnyh_biotehnologii_Posybnik_2023_compresse.pdf.

- Створення систем доставки антигенів та ліків на основі штучних і природних ліпідних наночастинок: ліпосоми та екзосоми : монографія / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : Друкарня Мадрид, 2023. – 179 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/67892>. <https://orcid.org/0000-0003-3469-5827>. <https://orcid.org/0000-0002-4727-0476>

Інформаційні ресурси

1. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoy-byologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
2. Distance learning platform LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kyiv.ua/>
3. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
4. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» - sphu.org
5. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>
6. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». <http://sphu.org/>
7. Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu
8. The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com
9. The British Pharmacopoeia 2020. London.2020: I-1298. www.webofpharma.com
10. Pharmacopoeia USP. www.usp.org.
11. Synthetic Communications. Great Britain. <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

Теоретичний матеріал теми

Валідація аналітичних методик — це процес експериментального підтвердження того, що конкретна методика (наприклад, ВЕРХ, ПЛР, ІФА) придатна для свого призначення.

Загальна характеристика валідації аналітичних методик — це системний процес, який доводить, що аналітична процедура дає достовірні, точні та відтворювані результати для конкретного об'єкта дослідження (лікарського засобу). Головна мета — мінімізувати аналітичні ризики. Ми повинні бути впевнені, що якщо прилад показує певну цифру, вона відповідає дійсності, а не є результатом помилки методу або впливу сторонніх домішок.

Валідації підлягають чотири основні типи методик:

- Ідентифікація: підтвердження того, що це саме та речовина.
- Визначення домішок: кількісне вимірювання або перевірка граничного вмісту.
- Кількісне визначення: точне вимірювання активної речовини або її компонентів.

- Тести на розчинення (Dissolution): оцінка вивільнення речовини з лікарської форми.

Валідація не є одноразовою дією, це цикл:

- Розробка (Development): створення методу та попередня перевірка його можливостей.
- Протоколювання: складання плану валідації з чіткими критеріями прийнятності.
- Експериментальна частина: проведення тестів (точність, збіжність тощо).
- Звітність: оформлення результатів у Валідаційний звіт.
- Ревалідація: повторна перевірка у разі змін (інша сировина, нове обладнання).

Регуляторна база

Валідація проводиться суворо відповідно до:

ICH Q2 (R1/R2): міжнародний стандарт.

ДФУ (Державна Фармакопея України): стаття 2.2.46 та розділ 5.3.

GMP: Належна виробнича практика.

Головний принцип: "Доцільність"

Для ідентифікації головне — Специфічність.

Для кількісного вмісту — Точність, Прецизійність та Лінійність.

Для мікродомішок — обов'язково Межа виявлення (LOD).

Завдання для аудиторної роботи

1. Зміна обладнання

Лабораторія замінила старий хроматограф на модель нового покоління іншого виробника. Програмне забезпечення також змінилося. Який обсяг ревалідації ви б рекомендували? Чи достатньо перевірити лише збіжність (precision)?

2. Зміна концентрації

Виробник вирішив випускати препарат у новому дозуванні — 500 мг замість 100 мг. Аналітична методика залишається тією ж, але наважка для аналізу тепер інша. Який параметр валідації стає критичним для перевірки?

3. У деяких нормативних документах згадується термін "періодичний перегляд" (Periodic Review). Чим він відрізняється від ревалідації?

4. Різниця між Валідацією та Верифікацією є фундаментальною для фармацевтичної галузі. Головна відмінність — у походженні методики. Наведіть приклади.

5. Впроваджують метод визначення рН згідно зі статтею ДФУ. Чи потрібно проводити лінійність та точність?

Завдання для позааудиторної роботи

1. Лабораторія вирішила змінити склад рухомої фази у фармакопейному методі ВЕРХ, оскільки пік погано розділяється. Як тепер називатиметься перевірка методу?

2. Який документ є «індульгенцією» (дозволом) проводити лише верифікацію замість повної валідації?

3. Використовують метод визначення супутніх домішок за статтею ДФУ, але не провели жодного експерименту, вважаючи, що «в Фармакопеї все вже написано». Чи є це порушенням GMP?

4. Ви верифікуєте метод ідентифікації за допомогою ІЧ-спектроскопії. У вас є зразок сировини, але немає офіційного Державного стандартного зразка (ДСЗ) для порівняння спектрів. Чи можете ви вважати верифікацію завершеною, порівнявши спектр із малюнком у підручнику?

5. Валідація ідентифікації

Розробляється методика ідентифікації для моноклонального антитіла. УФ-детектор показує наявність білка, але не може підтвердити його унікальну структуру (амінокислотну послідовність). Який метод детекції слід додати до валідаційного плану, щоб однозначно підтвердити структуру («відбитки пальців») молекули?

Тестові завдання

1. Збіжність (Repeatability) методики оцінюється шляхом:

а) Аналізу зразків у різних лабораторіях.

б) Проведення серії вимірювань одним аналітиком на одному обладнанні за короткий час.

в) Порівняння результату з еталонним значенням.

г) Зміни складу рухомої фази в хроматографії.

2. Лінійність методики вважається підтвердженою, якщо:

а) Результат завжди дорівнює 100%.

б) Коефіцієнт кореляції, максимально наближений до 1,0.

в) Отримано лише один результат вимірювання.

г) Методика реагує на всі компоненти матриці.

3. Який із підходів найкраще доводить специфічність методу ідентифікації білка?

а) Вимірювання площі піку при різних концентраціях.

б) Аналіз зразка, що містить лише плацебо (допоміжні речовини), та зразка з домішками.

в) Визначення межі виявлення (LOD).

4. При валідації специфічності методу ВЕРХ (HPLC) для біопрепарату критично важливо довести:

а) Відсутність перекривання (піків) цільової речовини з піками домішок або продуктів деградації.

б) Що прилад включений у заземлену розетку.

в) Що колонка має синій колір.

5. Який статистичний показник зазвичай використовується для вираження збіжності (Precision)?

а) Середнє арифметичне.

б) Відносне стандартне відхилення (RSD або коефіцієнт варіації).

в) Коефіцієнт кореляції.

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Валідація аналітичних методик. Навести приклади.
2. Валідовані методики дослідження гепаринів. Написати реакції. Навести приклади.
3. Валідовані методики дослідження інсулінів. Написати реакції. Навести приклади.
4. Валідовані методики дослідження біосимілярів. Написати реакції. Навести приклади.
5. Валідовані методики дослідження імуноглобулінів. Написати реакції. Навести приклади.
6. Валідовані методики дослідження гемопоетину. Написати реакції. Навести приклади.
7. Валідовані методики дослідження антибіотиків. Написати реакції. Навести приклади.

8. Валідовані методики дослідження рекомбінантних ДНК. Написати реакції. Навести приклади.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.

Тема заняття № 5. Валідація технологічних процесів рідких, м'яких форм лікарських засобів біотехнологічного походження. *Диференційований залік.*

Компетентності:

інтегральні компетентності: здатність розв'язувати складні задачі і проблеми біотехнологій та біоінженерії, що передбачає проведення досліджень та/або здійснення інновацій та характеризується невизначеністю умов і вимог.

загальні компетентності (К):

K01. Здатність проведення досліджень на відповідному рівні.

K02. Здатність до пошуку, оброблення та аналізу інформації з різних джерел.

K04. Здатність працювати в міжнародному контексті.

спеціальні (фахові, предметні) компетентності (К):

K07. Здатність захищати інтелектуальну власність, зокрема патентувати винаходи і біотехнології.

K08. Здатність здійснювати пошук необхідної інформації в науковій і технічній літературі, базах даних та інших джерелах.

K09. Здатність відбирати та аналізувати релевантні дані, у тому числі за допомогою сучасних методів аналізу даних і спеціалізованого програмного забезпечення.

K12. Здатність планувати і виконувати експериментальні роботи в галузі біотехнології з використання сучасних обладнання та методів, інтерпретувати отримані дані на основі сукупності сучасних знань та уявлень про об'єкт і предмет дослідження, робити обґрунтовані висновки.

K15. Здатність застосовувати сучасні методи системного аналізу для дослідження та створення ефективних біотехнологічних процесів.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо валідації лікарських засобів біотехнологічного походження: валідація технологічних процесів рідких, м'яких форм лікарських засобів; забезпечити орієнтовну основу для подальшого засвоєння навчального матеріалу на практичних заняттях.

Обладнання: практичні завдання (тести, ситуаційні задачі), робочий зошит, комп'ютерні програми.

План та організаційна структура заняття:

Назва етапу	Опис етапу	Рівні засвоєння	Час
Підготовчий	Організаційні питання (перевірка присутності студентів)	Ознайомлення	5 хв.
	Формування мотивації, активація пізнавальної діяльності	Сприйняття	5 хв.
	Контроль початкового рівня підготовки: тестовий контроль та/або індивідуальне опитування,	Репродуктивний	10 хв.

	перевірка виконання завдань позааудиторної самостійної роботи		
Основний	Диспут та обговорення теоретичних питань відповідно до теми заняття	Осмислення Розуміння	5 хв.
	Розв'язування ситуаційних задач	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	20 хв.
	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента)	Застосування на практиці Пошукова творча діяльність	10 хв.
	Узагальнення знань	Закріплення	5 хв.
Заклучний	Контроль кінцевого рівня підготовки (розв'язування ситуаційних задач)	Відтворювання	20 хв.
	Загальна оцінка навчальної діяльності студента	Ознайомлення	5 хв.
	Інформування студентів про тему наступного заняття та завдання до самостійної роботи	Ознайомлення	5 хв.

Рекомендована література:

Базова

1. Вельчинська О.В., Ніженковська І.В. Стандартизація лікарських засобів: для студентів спеціальності І8 «Фармація». Навчально-методичний посібник для здобувачів магістерського рівня, які навчаються за спеціальністю І8 «Фармація», вищих освітніх закладів України. 2 Частина. – К.: Книга-плюс, 2025, 200 с. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/18005>
2. Фармацевтична біотехнологія: Біотехнології виробництва готових лікарських форм : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : ТОВ «Друкарня мадрид», 2020. – 279 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/49632>.
3. Фармацевтична біотехнологія: сьогодення та майбутнє : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків: ТОВ «Друкарня Мадрид», 2022. – 151 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/59163>.
4. Jennifer E. Dally, Myrna A. Monck. Specification of Drug Substances and Products (Second Edition). Development and Validation of Analytical Methods. Ch. 22. Biotechnology products: validation of analytical methods. Elsevier. 2020, P. 587-603. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102824-7.00022-1>.
5. Державна Фармакопея України: у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2015. Т. 1. 1128 с. <http://ek.librarynmu.com/cgi->

bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Доповнення 1. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2016. 360 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Доповнення 2. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2018. 336 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

8. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Доповнення 3. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. – 418 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

9. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Доповнення 4. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2020. 600 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

10. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-ге вид. Доповнення 5. Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів, 2021. 424 с. http://ek.librarynmu.com/cgi-bin/irbis64r_plus/cgiirbis_64_ft.exe?C21COM=F&LNG=uk&I21DBN=NMU_FULLTEXT&P21DBN=NMU&Z21ID=&S21CNR=5

11. Закон України «Про стандартизацію» (Відомості Верховної Ради (ВВР), 2014, № 31, ст.1058) {Із змінами, внесеними згідно із Законом № 124-VIII від 15.01.2015, ВВР, 2015, № 14, ст.96} Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1315-18#Text>.

12. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96ВР (із змінами) [Електронний ресурс] // Офіційний веб-портал Верховної Ради України. – Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80>.

13. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів». Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20160729_0802_dod.pdf.

14. Наказ МОЗ України від 07.05.2020 № 1077. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 31 грудня 2003 року № 637. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1077282-20#Text>

15. Настанова СТ-Н МОЗУ 42–7.12:2024 «Лікарські засоби. Якість, доклінічні та клінічні аспекти лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини». https://moz.gov.ua/uploads/10/53718-dn_264_16022024_dod.pdf.

Додаткова

- EC C(2019)7140 final «Guideline on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» – October 2019, (Керівництво з належної клінічної практики щодо лікарських засобів передової терапії – жовтень 2019). https://health.ec.europa.eu/document/download/2d8842cb-e785-488f-bfd0-bf8f2dab1efe_en.
- EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume

- EUROPEAN COMMISSION DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY. Brussels, 30 March 2015. https://health.ec.europa.eu/document/download/7c6c5b3c-4902-46ea-b7ab-7608682fb68d_en?filename=2015-10_annex15.pdf.
- Основні напрямки сучасних біотехнологій: посібник / А.С. Юет, Д.М. Гребіник, К.О. Дворщенко, О.М. Савчук, Л.І. Остапченко. – К.: Електронне видання, 2023. – 390 с. https://biomed.knu.ua/images/stories/Kafedry/Biochimiya/Biblioteka/Osnovny_napriamky_suchasnyh_biotehnologii_Posybynyk_2023_compresse.pdf.
- Створення систем доставки антигенів та ліків на основі штучних і природних ліпідних наночастинок: ліпосоми та екзосоми : монографія / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : Друкарня Мадрид, 2023. – 179 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/67892>. <https://orcid.org/0000-0003-3469-5827>. <https://orcid.org/0000-0002-4727-0476>

Інформаційні ресурси

1. Сайт кафедри хімії ліків та лікарської токсикології НМУ імені О.О. Богомольця. <http://nmu.ua/zagalni-vidomosti/kafedri/kafedra-farmatsevticheskoy-biologicheskoy-y-toksykologicheskoy-hymyy/>
2. Distance learning platform LIKAR_NMU <https://likar.nmu.kyiv.ua/>
3. Офіційний сайт Міністерства охорони здоров'я України <https://moz.gov.ua/>
4. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» - sphu.org
5. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/index?opendocument>
6. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». <http://sphu.org/>
7. Європейська фармакопея онлайн- pheur.edqm.eu
8. The British Pharmacopoeia 2021 - www.pharmacopoeia.com
9. The British Pharmacopoeia 2020. London. 2020: I-1298. www.webofpharma.com
10. Pharmacopoeia USP. www.usp.org.
11. Synthetic Communications. Great Britain. <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

Теоретичний матеріал теми

Валідація технологічного процесу для рідких (розчини для ін'єкцій, суспензії) та м'яких (гелі, мазі) форм біопрепаратів має критичне значення, оскільки білкові молекули в таких середовищах є вкрай нестабільними.

Ключові об'єкти валідації

- Гомогенність (Однорідність): для біопрепаратів важливо, щоб активна речовина розподілялася рівномірно без утворення агрегатів (згустків білка).
- Стабільність при перемішуванні: валідація швидкості роботи мішалок, щоб уникнути денатурації білка через механічний стрес (shear stress).
- Стерильність та асептичне наповнення: оскільки більшість біопрепаратів не можна стерилізувати термічно (в автоклаві), валідується

процес стерильної фільтрації та тест наповнення поживним середовищем (Media Fill Test).

- Адсорбція: перевірка того, що білок не «осідає» на стінках реакторів, труб та фільтрів.

У контексті валідації рідких та м'яких біотехнологічних форм, гомогенність — це підтвердження того, що діюча речовина (білок, клітини) розподілена рівномірно по всьому об'єму серії та у кожній одиниці упаковки. Стабільність при перемішуванні — це критична характеристика валідації процесу для біопрепаратів, яка підтверджує, що фізико-хімічні властивості та біологічна активність продукту залишаються незмінними під впливом механічних зусиль.

На відміну від звичайних ліків, білки (антитіла, ферменти) мають складну третинну структуру.

Надмірне перемішування може призвести до:

- Денатурації: розгортання молекули білка через розрив слабких зв'язків.
- Агрегації: злипання пошкоджених молекул у нерозчинні пластівці (що підвищує імуногенність — ризик алергії у пацієнта).
- Піноутворення: на межі розділу «повітря-рідина» білки часто втрачають стабільність.

Media Fill Test (MFT) — це критичний етап валідації асептичного виробництва. Оскільки біопрепарати (білки, клітини) не можна стерилізувати в автоклаві, єдиний спосіб гарантувати їхню безпеку — довести, що весь процес розливу є повністю стерильним.

Media Fill

Замість реального препарату в систему подається стерильне поживне середовище (найчастіше — соєво-казеїновий бульйон), яке ідеально підходить для росту бактерій та грибів. Потім флакони інкубують і перевіряють, чи нічого там не виросло.

Завдання для аудиторної роботи

1. Виконують валідацію процесу стерильної фільтрації рідкого інсуліну. Після фільтрації великої партії було виявлено, що концентрація інсуліну в розчині знизилася на 15%. Назвіть ймовірну причину втрати діючої речовини. Який тест на цілісність фільтра (Integrity Test) потрібно провести після завершення фільтрації?
2. При виготовленні мазі з рекомбінантним білком використовується стадія нагрівання жирової основи до 70°C. На якому етапі слід додавати

біотехнологічну активну речовину, щоб процес був валідованим за показником «Активність білка»?

3. Виконують валідацію процесу стабільності при перемішуванні. Візуально розчин прозорий (пройшов тест на видимі частки), але при перевірці методом SEC-HPLC (ексклюзивна хроматографія) виявлено пік з меншим часом утримування, що відповідає димерам та тримерам білка. Чи вважається цей процес валідованим? Який метод «детекції невидимого» ви додасте до звіту валідації?

4. Під час розробки рецептури гелю було помічено, що білок агрегує при рН 5.0, що близько до його ізоелектричної точки. Як зміна рН при валідації процесу приготування може допомогти уникнути агрегації?

5. При валідації стабільності біопрепарату часто проводять Shake Test (тест на струшування). Яку характеристику процесу транспортування ми імітуємо цим тестом у межах валідації "ланцюга постачання"?

Завдання для позааудиторної роботи

1. Виконуть валідацію процесу приготування великої серії розчину білка. Ви додали сурфактант, але при інтенсивному перемішуванні утворилося багато піни, яка не зникає. Чи є це критичним для валідації? Як це вплине на точність наповнення (filling accuracy) флаконів?

2. Під час валідації стерильної фільтрації без ПАР втрати білка становили 20%. Після додавання 0.01% Полісорбату втрати знизилися до 2%. Який висновок слід записати у Валідаційний звіт щодо ролі ПАР у цьому процесі?

3. При валідації стабільності було виявлено, що занадто висока концентрація ПАР прискорює окислення білка (через наявність пероксидів у самому полісорбаті). Яку характеристику методики приготування розчину ПАР ми маємо валідувати, щоб уникнути цього?

4. Ви плануєте валідацію Media Fill. У вас є флакони об'ємом 2 мл, 10 мл та 50 мл. Флакони якого об'єму ви оберете для «найгіршого випадку»? Чи потрібно використовувати найбільшу або найменшу швидкість розливу?

5. Під час проведення Media Fill оператор повинен імітувати реальні проблеми (наприклад, застрягання пробки, заміна голки, відкриття дверцят зони А). Для чого навмисно «псувати» процес під час валідації?

Тестові завдання

1. Як розраховується Точність (Accuracy) методу кількісного визначення?

а) Як відсоток відновлення (Recovery) доданої відомої кількості аналіту.

б) Як різниця між максимальним і мінімальним значенням.

в) Як час виходу піку на хроматограмі.

2. Яку характеристику методики вивчають шляхом аналізу зразків з концентраціями 80%, 100% та 120% від номінальної з розрахунком відсотка відновлення (Recovery)?

а) Специфічність

б) Точність (Assurasy)

в) Робастність

г) Межа виявлення

3. Якщо ви проводите аналіз одного зразка 6 разів в один день, одним оператором, на одному приладі, ви оцінюєте:

а) Внутрішньолабораторну прецизійність

б) Збіжність (Repeatability)

в) Відтворюваність (Reproducibility)

г) Лінійність

4. Параметр «Межа кількісного визначення» (LOQ) є обов'язковим для валідації:

а) Тестів на ідентифікацію (що це за речовина)

б) Тестів на розчинення таблеток

в) Кількісного визначення вмісту домішок

г) Тесту на рН

5. Що є основною причиною для проведення ревалідації аналітичної методики?

а) Зміна настрою начальника лабораторії.

б) Будь-які суттєві зміни в складі препарату, процесі виробництва або самій методиці.

в) Планова перевірка приладу (калібрування).

6. Якщо компанія змінила постачальника активної субстанції (API), і нова сировина має інший профіль домішок, який параметр методики треба ревалідувати в першу чергу?

а) Лінійність.

б) Специфічність.

в) Робастність.

7. Чи потрібно проводити повну ревалідацію, якщо лаборант змінив стару колонку ВЕРХ на абсолютно нову таку саму (тієї ж марки та серії)?

а) Так, повну валідацію.

б) Ні, достатньо перевірки придатності системи (System Suitability Test).

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Валідація аналітичних методик. Навести приклади.
2. Валідація технологічних процесів твердих форм (таблетки) лікарських засобів біотехнологічного походження. Навести приклади.
3. Валідація технологічних процесів твердих форм (капсули) лікарських засобів біотехнологічного походження. Навести приклади.
4. Основні розділи специфікації для біотехнологічних РЛЗ. Ідентифікація. Навести приклади.
5. Методи підтвердження структури АФІ. Навести приклади.
6. Основні розділи специфікації для біотехнологічних РЛЗ. Біологічна активність. Навести приклади.
7. Методи *in vitro* (на культурах клітин), ферментативні тести. Навести приклади.
8. Основні розділи специфікації для біотехнологічних РЛЗ. Чистота та домішки. Навести приклади.
9. Продукт-залежні домішки: агрегати, фрагменти білка, дезамідовані форми. Навести приклади.
10. Процес-залежні домішки: залишки білків клітин-господарів (НСР), ДНК клітин-господарів, антибіотики, залишки поживних середовищ. Навести приклади.
11. Основні розділи специфікації для біотехнологічних РЛЗ. Фізико-хімічні характеристики. Навести приклади.
12. Концентрація діючої речовини (Assay) та допоміжних речовин (наприклад, консервантів). Навести приклади.
13. Основні розділи специфікації для біотехнологічних РЛЗ. Стерильність та безпека. Навести приклади.
14. Стерильність, бактеріальні ендотоксини, відсутність сторонніх мікроорганізмів. Навести приклади.
15. Механічні включення (видимі та невидимі частки). Навести приклади.

Диференційований залік – за результатами отриманих оцінок (балів) на заняттях.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В.