

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
(РОЗШИРЕНІ)**

до практичних занять

Академічна дисципліна

**«СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ БІОТЕХНОЛОГІЧНОГО
ПОХОДЖЕННЯ»**

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 «31» серпня 2026 р., протокол № 12

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

Ніженковська І.В.

Розглянуто та затверджено: ЦМК «Фармація та Біотехнологія» від «31» серпня 2026 р., протокол № 1

Тема №1. Міжнародні принципи стандартизації процедури розробки, синтезу та аналізу фармацевтичної продукції. Стратегія BOOЗ в системі забезпечення та гарантування якості лікарських засобів біотехнологічного походження. Міжнародна організація зі стандартизації ISO. Сучасна Концепція забезпечення якості продукції ISO 9001. Концепція міжнародних належних практик у фармації GXP (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL; принципи і правила GMP ЄС, GMP WHO, GMP PIC).

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):

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.

K18. Здатність організовувати виробництво і управляти біотехнологічними процесами в умовах промислового виробництва та науково-дослідних лабораторій.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо міжнародних принципів стандартизації процедури розробки, синтезу та аналізу фармацевтичної продукції, стратегії BOOЗ в системі забезпечення та гарантування якості лікарських засобів біотехнологічного походження, міжнародної організації зі стандартизації ISO, сучасних концепцій забезпечення якості продукції ISO 9001, концепцій міжнародних належних практик у фармації GXP (GLP, GCP, GMP, GSP, GDP, GPP, GPCL; принципів і правил GMP ЄС, GMP WHO, GMP PIC); 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 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. Ніженковська І.В., Вельчинська О.В., Манченко О.В. Стандартизація лікарських засобів. Частина 1. К.: ФОП Лопатіна О.О., 2026. – 192 с. ISBN 978-617-8247-71-3. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/19832>
3. 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>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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

12. 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>.
13. 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>.
14. 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.
15. 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>
16. 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.
17. EMEA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev.1, corr. 2020 «Guideline on quality, nonclinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells» («Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини», ред. 1, зміни 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf.

Додаткова

1. 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.
2. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume
3. 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.
4. 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.
5. 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>.
6. Буценко Л.М., Пенчук Ю.М., Пирог Т.П. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: Навч. посіб. — К.: НУХТ, 2010. — 323 с. <https://dspace.nuft.edu.ua/handle/123456789/790>.

7. Prospects of Obtaining Antitoxins and Immunoglobulin Preparations from Animal Blood, Their Purification and Application / Yu. Krasnopol'sky, D. Pylypenko // PHARMAKEFTIKI. – 2024. – V. 36(III). – P. 10-32. <https://doi.org/10.60988/p.v36i3.37>.
8. Analysis of the current status of probiotic drug development. / Bliznjuk, O., Ryshchenko, I., Masalitina, N., Pylypenko, D., Krasnopol'sky, Y. // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – №1(53). – P. 14–25. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322767>.

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

Міжнародні принципи стандартизації (ICH). Процедури розробки та аналізу регулюються серією настанов «Якість» (Quality), які впроваджують системний підхід:

- ICH Q8 «Фармацевтична розробка»: впроваджує концепцію Quality by Design (QbD) — якість, закладена проектуванням.

Основні елементи:

QTPP (цільовий профіль якості продукту): визначення характеристик, які гарантують безпеку та ефективність.

CQAs (Критичні показники якості): фізичні, хімічні або біологічні властивості, що мають бути в певних межах.

Design Space (Простір проектування): багатовимірна комбінація входних змінних (параметрів процесу), що забезпечує якість продукту.

- ICH Q11 «Розробка та виробництво субстанцій»: підходи до синтезу хімічних та біотехнологічних активних інгредієнтів (API), включаючи вибір вихідної сировини та стратегію контролю.
- ICH Q6A/Q6B «Специфікації»: єдині вимоги до критеріїв прийнятності та процедур випробувань для нових субстанцій і продуктів.

ВООЗ розглядає біотехнологічні продукти (вакцини, рекомбінантні білки) як об'єкти з високим ступенем складності, де «процес визначає продукт».

МОЗ

Нормативна база: Основна увага приділяється Належній виробничій практиці (GMP) з додатками для біологічних агентів. Понад 100 країн інтегрували ці вимоги у своє законодавство.

Гарантування якості:

- Контроль вихідних матеріалів: сувора перевірка клітинних ліній, середовищ та банків клітин.
- Управління ризиками: ВООЗ наголошує на імуногенності та стабільності як ключових факторах безпеки біотехнологічних ліків.
- Сертифікація та прекваліфікація: програма прекваліфікації ВООЗ гарантує, що біотехнологічні продукти (наприклад, вакцини) відповідають міжнародним стандартам для закупівлі агенціями ООН.
- Інституційна підтримка: стратегія передбачає створення національних регуляторних органів (NCA) та лабораторій контролю якості (NCL) для постійного нагляду за обігом біопрепаратів.

Настанова ІСН Q5С: випробування стабільності біопрепаратів.

Оскільки біотехнологічні продукти (білки, поліпептиди) надзвичайно чутливі до температури, світла та окислення, настанова ІСН Q5С встановлює специфічні вимоги, що відрізняються від тестів для звичайних «малих» молекул.

Об'єкт контролю: основна увага приділяється збереженню конформації молекул та біологічної активності.

Вибір серій: для реєстрації необхідно надати дані мінімум за 6 місяців для щонайменше 3 репрезентативних серій.

Умови зберігання: обов'язковим є проведення досліджень у реальному часі та при реальній температурі (real-time/real-temperature studies).

Показники якості:

- Біологічна активність (Potency): ключовий тест, що підтверджує здатність препарату викликати очікуваний ефект.
- Стерильність: має підтверджуватися протягом усього терміну придатності; на пізніх етапах допускається тестування цілісності контейнера.
- Чистота: контроль появи агрегатів білків або продуктів деградації.

Процедура прекваліфікації ВООЗ (WHO Prequalification) - стратегічна програма оцінки, яка дозволяє міжнародним організаціям (UNICEF, Глобальний фонд) закуповувати ліки для країн, що розвиваються, гарантуючи їх високу якість.

Етапи процедури:

- Висловлення зацікавленості (EOI): виробник подає заявку у відповідь на запит ВООЗ щодо пріоритетних категорій (наприклад, інсуліни, вакцини, моноклональні антитіла).
- Експертиза досьє (Desk Audit): детальна перевірка даних про розробку, виробництво, контроль якості та результати клінічних досліджень.
- Лабораторне тестування: перевірка зразків продукту в акредитованих ВООЗ лабораторіях на відповідність стандартам.
- Інспектування (Site Inspection): перевірка виробничих потужностей на відповідність нормам GMP (Належної виробничої практики).
- Включення до переліку: після успішного проходження продукція додається до публічного списку прекваліфікованих товарів.

Особливості для біотехнології:

ВООЗ впровадила пілотні проекти для біосимілярів (подібних біологічних продуктів), таких як ритуксимаб та трастузумаб, щоб зробити дороге лікування раку доступнішим.

ISO (Міжнародна організація зі стандартизації) відіграє роль універсального фундаменту, на якому будуються спеціалізовані фармацевтичні стандарти. Якщо ICH та ВООЗ фокусуються на специфіці ліків, то ISO 9001 — це «архітектура» управління будь-яким підприємством.

Сучасна концепція ISO 9001 (версія 2015 року).

Стандарт базується на трьох «китах», які зробили його сумісним із фармацевтичним GMP:

- Процесний підхід та цикл PDCA.

Будь-яка діяльність розглядається не як окрема функція, а як ланцюжок процесів. Для кожного процесу застосовується модель PDCA (*Plan-Do-Check-Act*):

Плануй: встановлення цілей та ресурсів.

Виконуй: реалізація запланованого.

Перевіряй: моніторинг та вимірювання результатів.

Дій: покращення процесу на основі аналізу.

- Ризик-орієнтоване мислення - головна зміна в останній версії. Організація повинна не просто виправляти помилки, а передбачати ризики та використовувати можливості ще на етапі планування. У

фармації це корелює з концепцією *ICH Q9 (Управління ризиками для якості)*.

- Сім принципів менеджменту якості (TQM):

Орієнтація на замовника: розуміння поточних та майбутніх потреб.

Лідерство: керівники створюють єдність мети.

Залучення персоналу: використання потенціалу кожного працівника.

Процесний підхід: керування діяльністю як взаємопов'язаними процесами.

Поліпшення: постійний розвиток як незмінна мета.

Прийняття рішень на основі фактів: аналіз даних та інформації.

Менеджмент взаємовідносин: робота з постачальниками та партнерами.

Взаємодія ISO 9001 та GMP у фармації

Для виробництва ліків обов'язковим є стандарт GMP, але ISO 9001 часто використовується як доповнення:

GMP фокусується на безпеці пацієнта та якості конкретної серії продукту.

ISO 9001 фокусується на ефективності бізнес-процесів, задоволеності клієнта та загальному управлінні компанією.

Для лабораторій, що проводять аналіз фармацевтичної продукції, ключовим є інший стандарт ISO — ISO/IEC 17025, який визначає вимоги до компетентності випробувальних лабораторій.

Концепція ICH Q10 «Фармацевтична система якості» — це «міст», який об'єднує менеджмент у стилі ISO 9001 із жорсткими вимогами GMP. Вона описує модель системи якості, яка супроводжує ліки на всіх етапах: від розробки в лабораторії до припинення випуску продукту.

4 основні елементи ICH Q10:

- Система моніторингу результативності процесів та якості продукту:

Підприємство повинно не просто випускати таблетки, а постійно збирати дані про стабільність процесів (на основі принципів ISO щодо аналізу фактів).

- Система коригувальних та запобіжних дій (CAPA):

Якщо сталася помилка (відхилення), система має знайти корінь проблеми (Root Cause) і зробити так, щоб вона ніколи не повторилася.

- Система управління змінами (Change Management):

Будь-яка зміна (нове обладнання, інша сировина) оцінюється на ризик для якості препарату перед її впровадженням.

- Аналіз системи якості з боку керівництва:

Це пряме запозичення з ISO 9001. Директори компанії несуть персональну відповідальність за те, щоб система якості працювала, і регулярно її перевіряють.

Завдання для аудиторної роботи

Блок: Фармацевтична розробка та ICH.

Дайте пояснення та наведіть приклади:

1. У чому полягає основна відмінність підходу Quality by Design (QbD) від традиційного контролю якості готової продукції? Яку роль відіграє Design Space (простір проектування) у забезпеченні стабільності технологічного процесу?
2. Чому для біотехнологічних продуктів згідно з ICH Q5C критично важливо проводити випробування саме в «реальному часі», а не лише прискорені випробування?

Блок: Стратегія BOOЗ та біотехнології

3. Чому в біотехнологічному виробництві діє принцип «процес визначає продукт»?
4. Яка головна мета програми прекваліфікації BOOЗ для вакцин та біосимілярів?
5. Які додаткові ризики, порівняно з хімічним синтезом, розглядає BOOЗ при контролі клітинних ліній для виробництва білків?

Завдання для позааудиторної роботи

Дайте пояснення та наведіть приклади:

Блок: Стандарти ISO

1. Як ризик-орієнтоване мислення в стандарті ISO 9001:2015 допомагає запобігти випуску неякісних ліків?
2. У чому полягає різниця в об'єктах контролю: на що спрямований стандарт ISO 9001, а на що — GMP?
3. Який цикл (модель) лежить в основі процесного підходу до постійного поліпшення якості?
4. У чому полягає роль вищого керівництва згідно з ICH Q10, і чим це відрізняється від традиційного підходу, де за якість відповідає лише відділ контролю якості (ВКЯ)?
5. Як фармацевтична система якості (PQS) допомагає керувати продуктом на етапі, коли він ще не виготовляється серійно (на етапі фармацевтичної розробки)?

Тестові завдання

1. Концепція Quality by Design (ICH Q8). Що є головною метою концепції «Якість, закладена проектуванням» (QbD)?
 - а) Збільшення кількості аналізів готової продукції.
 - б) Розуміння того, як параметри процесу впливають на якість, для гарантування результату ще на етапі розробки.

- в) Зменшення витрат на сировину.
- г) Відмова від валідації обладнання.

2. Стабільність біопрепаратів (ICH Q5C). Який показник є критично важливим для підтвердження стабільності біотехнологічного продукту (наприклад, інсуліну) протягом терміну придатності?

- а) Колір упаковки.
- б) Біологічна активність (Potency) та збереження структури білка.
- в) Вартість виробництва серії.
- г) Тільки мікробіологічна чистота.

3. Порівняння ISO та GMP. Яка основна особливість стандарту ISO 9001 на відміну від GMP?

- а) Він є обов'язковим для отримання ліцензії на продаж ліків.
- б) Він фокусується виключно на стерильності виробництва.
- в) Він спрямований на загальне управління бізнес-процесами та задоволеність клієнта.
- г) Він забороняє використання аутсорсингу.

4. Фармацевтична система якості (ICH Q10). Який елемент ICH Q10 відповідає за виявлення причин відхилень та запобігання їх повторенню?

- а) Система CAPA (коригувальні та запобіжні дії).
- б) Маркетингова стратегія.
- в) Дизайн офісного приміщення.
- г) Процедура звільнення персоналу.

5. Стратегія ВООЗ. Для чого потрібна програма прекваліфікації ВООЗ?

- а) Для встановлення цін на ліки в приватних аптеках.
- б) Для підтвердження того, що препарат відповідає міжнародним стандартам якості для закупівель агенціями ООН.
- в) Для навчання лікарів новим методам терапії.
- г) Для реєстрації торгових марок.

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Основні вимоги GLP (Good Laboratory Practice). Що гарантує цей стандарт? Якими повинні бути результати всіх доклінічних досліджень (на безпеку та токсичність)?
2. Науковий підхід QbD (Quality by Design). Як визначають «критичні параметри процесу» і контролюють їх у реальному часі?

3. Міжнародна стандартизація фармацевтичної продукції. Концепція життєвого циклу (від розробки до утилізації).
4. Гармонізація норм ICH, WHO, PIC/S.
5. Основні принципи: впровадження належних практик (GMP, GLP, GCP, GDP).
6. Підхід «якість через розробку» (QbD).
7. Стратегія ВООЗ для біотехнологічних препаратів: суворий контроль стабільності, молекулярної структури та безпеки (настанови WHO TRS).
8. Параметр якості лікарського засобу біотехнологічного походження Справжність (Identity). Які методи використовують?
9. Параметр якості лікарського засобу біотехнологічного походження Чистота (Purity): *домішки, пов'язані з препаратом*: агрегати білка (димери, полімери) або продукти розпаду, *домішки, пов'язані з процесом*: залишки ДНК клітин-господарів, білки клітин-господарів (HSP), залишки поживних середовищ чи антибіотиків. Які методи використовують?
10. Параметр якості лікарського засобу біотехнологічного походження Біологічна активність (Potency): здатність препарату викликати потрібний терапевтичний ефект (тести *in vitro* на клітинних лініях або біологічні аналізи). Які методи використовують?
11. Параметр якості лікарського засобу біотехнологічного походження Фізико-хімічні властивості: молекулярна маса, амінокислотний склад, профіль глікозилювання (для біосимілярів) та вторинна структура. Які методи використовують?
12. Параметр якості лікарського засобу біотехнологічного походження Біологічна безпека: стерильність, відсутність пірогенів (ендотоксинів), відсутність вірусів та мікоплазм. Які методи використовують?
13. Валідація біологічної активності (Potency) — це критичний етап, оскільки для біотехнологічних ліків (як-от моноклональні антитіла, інсуліни чи інтерферони) простого хімічного складу недостатньо; потрібно довести, що молекула "працює" в живому середовищі. Які методи використовують?
14. Сучасна концепція ISO 9001 у фармацевтичній галузі. Специфічні галузеві стандарти (GMP, GLP, GDL).
15. Ключовий принцип ISO 9001:2015: ризик-орієнтоване мислення (Risk-based thinking). Ключовий принцип ISO 9001:2015: орієнтація на споживача (пацієнта).
16. Ключовий принцип ISO 9001:2015. Процесний підхід: розробка, синтез, аналіз та дистрибуція.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., ас., к.б.н. Мелешко Р.А.

Тема №2. Національні стандарти – державні стандарти України (ДСТУ). Стандарт Міністерства охорони здоров'я України СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення». Нормативно-технічна документація, яка регламентує вимоги до якості лікарських засобів біотехнологічного походження: СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013, СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013, СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013, СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013, СТ-Н МОЗУ 42-8.4:2013.

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):

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.

K18. Здатність організовувати виробництво і управляти біотехнологічними процесами в умовах промислового виробництва та науково-дослідних лабораторій.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо національних стандартів – державні стандарти України (ДСТУ), Стандарту Міністерства охорони здоров'я України СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Системи стандартизації. Основні положення», нормативно-технічної документації, яка регламентує вимоги до якості лікарських засобів біотехнологічного походження: СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013, СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013, СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013, СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013, СТ-Н МОЗУ 42-8.4:2013; 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 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. Ніженковська І.В., Вельчинська О.В., Манченко О.В. Стандартизація лікарських засобів. Частина 1. К.: ФОП Лопатіна О.О., 2026. – 192 с. ISBN 978-617-8247-71-3. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/19832>
3. 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>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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

12. 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>.
13. 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>.
14. 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.
15. 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>
16. 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.
17. EMEA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev.1, corr. 2020 «Guideline on quality, nonclinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells» («Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини», ред. 1, зміни 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf.

Додаткова

1. 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.
2. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume
3. 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.
4. 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.
5. 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>.
6. Буценко Л.М., Пенчук Ю.М., Пирог Т.П. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: Навч. посіб. — К.: НУХТ, 2010. — 323 с. <https://dspace.nuft.edu.ua/handle/123456789/790>.
7. Prospects of Obtaining Antitoxins and Immunoglobulin Preparations from Animal Blood, Their Purification and Application / Yu. Krasnopolsky, D. Pylypenko // PHARMAKEFTIKI. – 2024. – V. 36(III). – P. 10-32. <https://doi.org/10.60988/p.v36i3.37>.

8. Analysis of the current status of probiotic drug development. / Bliznjuk, O., Ryshchenko, I., Masalitina, N., Pylypenko, D., Krasnopol'sky, Y. // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – №1(53). – P. 14–25. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322767>.

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-toksikologicheskoy-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

Належна виробнича практика (GMP) в Україні.

Це частина системи забезпечення якості, яка гарантує, що продукція постійно виробляється і контролюється за стандартами якості, що відповідають її призначенню.

Ключові сфери контролю за GMP:

- Персонал:

Наявність достатньої кількості кваліфікованих працівників.

Чіткі посадові інструкції.

Регулярне навчання правилам гігієни та технології.

Уповноважена особа (Qualified Person) — ключова фігура, яка несе персональну відповідальність за випуск кожної серії ліків.

- Приміщення та обладнання:

Розташування та дизайн повинні мінімізувати ризик помилок та контамінації (забруднення).

Наявність «чистих зон» з контролем повітря (особливо для біотехнологічних ліків).

Обладнання має бути валідованим (доведено, що воно працює правильно).

- Документація (фундамент GMP):

Основні документи: Протокол серії (Batch Record), СОПи (Стандартні операційні процедури), Специфікації.

- Валідація та Кваліфікація:

Це документальне підтвердження того, що конкретний процес (наприклад, стерилізація) або обладнання стабільно дають потрібний результат.

- Самоінспекція (Внутрішній аудит):

Підприємство має самостійно перевіряти себе на відповідність правилам GMP, щоб вчасно виправляти недоліки.

Зв'язок із ДСТУ та ISO 9001. Хоча GMP — це суворі правила виробництва, вони ідеально лягають у структуру ISO 9001. Наприклад, ISO вимагає «управління ресурсами», а GMP деталізує, якими саме мають бути ці ресурси у фармацевтичному цеху.

Класифікація чистих зон (згідно з GMP)

У виробництві стерильних ліків та біопрепаратів приміщення діляться на 4 класи залежно від чистоти повітря (кількості часток і мікроорганізмів):

Клас А: Локальна зона для операцій з високим ризиком (наповнення ампул, асептичне з'єднання). Повітря подається ламінарним потоком.

Клас В: Оточення для зони класу А (для асептичного приготування та наповнення).

Клас С та D: Чисті зони для виконання менш критичних етапів виробництва (приготування розчинів, миття тари).

Уповноважена особа (Qualified Person — QP)

Це фахівець, без підпису якого жодна серія ліків не може вийти з заводу.

Функція: Підтверджує, що кожна серія була вироблена з дотриманням вимог GMP та реєстраційного досьє.

Відповідальність: Якщо препарат виявиться неякісним через порушення процесу, QP несе персональну (аж до кримінальної) відповідальність.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)» є ключовим документом, який визначає підходи до створення ліків, зокрема і біотехнологічних. Хоча вона базується на загальних принципах ICH Q8, її застосування для біопрепаратів має критичне значення через їхню складність.

Головні вимоги та концепції, що впливають із цього стандарту для біотехнологічної продукції:

1. Якість, закладена проектуванням (Quality by Design — QbD)

Згідно з настановою, якість біотехнологічного продукту не можна забезпечити лише тестуванням готових ампул. Вона повинна бути «вбудована» в продукт через розуміння:

- QTPP (Цільовий профіль якості продукту): Визначення того, яким має бути білок (його чистота, активність, глікозилювання), щоб він був безпечним.

- CQA (Критичні показники якості): Для біопрепаратів це найчастіше молекулярна структура, агрегація білків та імуногенність.

2. Простір проектування (Design Space)

Для біотехнології це найскладніший елемент. Настанова вимагає визначити, як зміни в параметрах культивування клітин (наприклад, температура в біореакторі, рН середовища, концентрація кисню) впливають на кінцевий білок. Якщо виробник довів, що працює в межах Design Space, це гарантує стабільність якості навіть при невеликих коливаннях процесу.

3. Стратегія контролю

Оскільки біотехнологічні продукти чутливі до найменших змін, СТ-Н МОЗУ 42-8.0 вимагає суворої стратегії контролю, яка включає:

Контроль вихідних матеріалів (генетична стабільність клітин-продуцентів).

Контроль процесу (In-process control) на кожному етапі очищення білка.

Використання PAT (Process Analytical Technology) — інструментів для аналізу процесу в реальному часі.

4. Управління життєвим циклом та безперервне вдосконалення

Настанова наголошує, що фармацевтична розробка не закінчується після реєстрації. Отримані дані під час промислового виробництва біосимілярів або інноваційних білків мають використовуватися для подальшої оптимізації процесу (зв'язок із ICH Q10).

Завдання для аудиторної роботи

1. Як ви вважаєте, чому в системі GMP аналіз лише готової таблетки в лабораторії вважається недостатнім для гарантування якості?
2. Яким чином стандарт СТ МОЗУ 42-1.0 забезпечує визнання українських ліків на міжнародному ринку?
3. Хто в Україні несе відповідальність за розробку та оновлення настанов, гармонізованих з вимогами ЄС?
4. Чому Державна Фармакопея України вважається юридичним підґрунтям для контролю якості лікарських засобів?
5. Чому для біотехнологічних ліків (наприклад, моноклональних антитіл) етап Фармацевтичної розробки є значно тривалішим, ніж для звичайних таблеток?

Завдання для позааудиторної роботи

1. Як поняття Критичних показників якості (CQA) допомагає запобігти імуногенності (небажаний реакції імунної системи) біопрепарату?
2. У чому полягає роль PAT (Процесних аналітичних технологій) у виробництві біопрепаратів «у реальному часі»?
3. Який взаємозв'язок між СТ-Н МОЗУ 42-8.0 (як ми розробляємо) та GMP (як ми виробляємо)?

4. Чи можна вважати якісним біотехнологічний препарат, який пройшов фінальний контроль, але був вироблений з порушенням встановленого Design Space (простору проектування)?

5. Як система CAPA (коригувальні дії) використовує дані фармацевтичної розробки для виправлення помилок у виробництві?

6. Чому для біотехнологічних лікарських засобів (згідно з СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013) неможливо застосувати концепцію «генерика» (повністю ідентичної копії), а використовується термін «біосиміляр» (біоподібний засіб)?

КЕЙС:

Система CAPA (Corrective and Preventive Actions) використовує дані фармацевтичної розробки (ICH Q8 / СТ-Н МОЗУ 42-8.0) як науковий фундамент для прийняття рішень. Коли стається відхилення, розробка дає відповідь на питання: «Чому це сталося?» та «Чи безпечний цей продукт?».

Ось як це працює покроково:

1. Етап аналізу причин (Root Cause Analysis)

Без даних розробки бачимо лише наслідок (наприклад, білок у флаконі випав у осад).

Використання розробки: звертаємося до даних про стабільність та Design Space. Якщо ми знаємо, що осад утворюється при рН нижче 5.5, а в цеху стався збій датчика рН — причина знайдена миттєво. Дані розробки дозволяють не гадати, а точно вказати на критичний параметр.

2. Етап оцінки ризиків для продукту (Impact Assessment)

Коли помилка вже сталася, треба вирішити: утилізувати серію чи вона ще якісна?

Використання розробки: дивимося на CQA (Критичні показники якості). Якщо відхилення сталося в параметрі, який за даними розробки не впливає на імуногенність або активність білка, ми можемо науково обґрунтувати безпечність серії. Без цих даних (якщо ми не знаємо меж безпеки) серію довелося б автоматично знищити.

3. Етап розробки запобіжних дій (Preventive Actions)

Щоб помилка не повторилася, треба змінити процес.

Використання розробки: дані розробки підказують, куди саме встановити датчики PAT (Process Analytical Technology) або як змінити межі контролю, щоб система сама сигналізувала про наближення до критичної межі ще до того, як виникне брак.

Практичний приклад:

- Помилка: під час культивування клітин температура в біореакторі піднялася на 2 градуси вище норми на 1 годину.

- Дія САРА через дані розробки: відкриваємо звіт про фармацевтичну розробку, де вказано, що при підвищенні температури до +3 градусів протягом 4 годин структура білка залишається стабільною.
- Результат: серія визнається придатною (наукове обґрунтування), але впроваджується запобіжна дія — встановлення додаткового аварійного охолодження.
- Висновок: без даних розробки система САРА була б просто «гасінням пожеж» навіпамацки. Завдяки СТ-Н МОЗУ 42-8.0 вона стає точним інструментом управління якістю.

Тестові завдання

1: Призначення СТ МОЗУ 42-1.0:2005. Яка головна мета стандарту СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Основні положення»?

- а) Встановлення цін на лікарські засоби.
- б) Визначення структури та правил розробки нормативних документів у фармацевтичній галузі України.
- в) Реєстрація торгових назв аптек.
- г) Контроль за кількістю виписаних рецептів.

2: Гармонізація стандартів. Що означає термін «гармонізація» українських фармацевтичних стандартів (наприклад, ДСТУ чи СТ МОЗУ)?

- а) Повна відмова від власних ліків на користь імпортованих.
- б) Приведення національних вимог у відповідність до міжнародних стандартів (ЄС, ВООЗ, ІСН).
- в) Переклад стандартів на всі мови світу.
- г) Скасування будь-якого контролю якості.

3: Об'єкти стандартизації за СТ МОЗУ 42-1.0. Що з переліченого є об'єктом стандартизації згідно з основними положеннями системи?

- а) Тільки хімічний склад таблетки.
- б) Тільки дизайн упаковки.
- в) Весь життєвий цикл ліків: розробка, виробництво, методи аналізу, зберігання та реалізація.
- г) Лише зарплата фармацевтів.

4. Співвідношення ДСТУ та галузевих стандартів. Яка роль стандартів серії ДСТУ ISO 9000 у фармацевтичному секторі України?

- а) Вони повністю замінюють собою правила GMP.

- б) Вони використовуються як загальна модель управління якістю на підприємстві, доповнюючи специфічні вимоги галузі.
- в) Вони не мають жодного значення для фармації.
- г) Це стандарти, що регулюють лише вирощування лікарських рослин.

5: Державна Фармакопея України (ДФУ). Яке місце займає ДФУ в системі, визначеній СТ МОЗУ 42-1.0?

- а) Це необов'язковий довідник для студентів.
- б) Це головний нормативно-правовий акт, що містить загальні вимоги до якості та методів контролю ліків.
- в) Це газета з новинами фармації.
- г) Це каталог цін на субстанції.

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Національні стандарти – державні стандарти України (ДСТУ).
2. Стандарт Міністерства охорони здоров'я України СТ МОЗУ 42-1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні положення».
3. Нормативно-технічна документація, яка регламентує вимоги до якості лікарських засобів біотехнологічного походження: СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013.
4. Нормативно-технічна документація, яка регламентує вимоги до якості лікарських засобів біотехнологічного походження: СТ-Н МОЗУ 42-8.1:2013.
5. Нормативно-технічна документація, яка регламентує вимоги до якості лікарських засобів біотехнологічного походження: СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013.
6. Нормативно-технічна документація, яка регламентує вимоги до якості лікарських засобів біотехнологічного походження: СТ-Н МОЗУ 42-8.3:2013.
7. Нормативно-технічна документація, яка регламентує вимоги до якості лікарських засобів біотехнологічного походження: СТ-Н МОЗУ 42-8.4:2013.
8. Прогресивні методи управління біопроцесами: GMP.
9. Прогресивні методи управління біопроцесами: GLP.
10. 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».
11. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016 «Лікарські засоби. Валідація процесів».

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., ас., к.б.н. Мелешко Р.А.

Тема заняття № 3. Стандартизовані методи аналізу (хімічні, біологічні, інструментальні) лікарських засобів біологічного та біотехнологічного походження (ДФУ, Eur.Ph.).

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):

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.

K18. Здатність організовувати виробництво і управляти біотехнологічними процесами в умовах промислового виробництва та науково-дослідних лабораторій.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо стандартизованих методів аналізу (хімічні, біологічні, інструментальні) лікарських засобів біологічного та біотехнологічного походження (ДФУ, Eur.Ph.); 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 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. Ніженковська І.В., Вельчинська О.В., Манченко О.В. Стандартизація лікарських засобів. Частина 1. К.: ФОП Лопатіна О.О., 2026. – 192 с. ISBN 978-617-8247-71-3. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/19832>
3. Фармацевтична біотехнологія: Біотехнології виробництва готових лікарських форм : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : ТОВ «Друкарня мадрід», 2020. – 279 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/49632>.
4. 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>.

5. 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>.
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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>.
13. 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>.
14. 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.
15. 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>

16. 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.
17. EMEA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev.1, corr. 2020 «Guideline on quality, nonclinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells» («Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини», ред. 1, зміни 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf.

Додаткова

1. 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.
2. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume
3. 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.
4. 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.
5. 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>.
6. Буценко Л.М., Пенчук Ю.М., Пирог Т.П. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: Навч. посіб. — К.: НУХТ, 2010. — 323 с. <https://dspace.nuft.edu.ua/handle/123456789/790>.
7. Prospects of Obtaining Antitoxins and Immunoglobulin Preparations from Animal Blood, Their Purification and Application / Yu. Krasnopsky, D. Pylypenko // PHARMAKEFTIKI. – 2024. – V. 36(III). – P. 10-32. <https://doi.org/10.60988/p.v36i3.37>.
8. Analysis of the current status of probiotic drug development. / Bliznjuk, O., Ryshchenko, I., Masalitina, N., Pylypenko, D., Krasnopsky, Y. // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – №1(53). – P. 14–25. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322767>.

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-hymy/>
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.Pharmacopoea USP. www.usp.org.
- 11.Synthetic Communications. Great Britain. <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

Теоретичний матеріал теми

Стандартизовані методи аналізу лікарських засобів (ЛЗ) біологічного та біотехнологічного походження регламентуються Державною Фармакопеєю України (ДФУ) та Європейською Фармакопеєю (Ph. Eur.), які забезпечують єдині вимоги до якості, безпеки та ефективності біопрепаратів (вакцин, сироваток, моноклональних антитіл, рекомбінантних білків).

Аналіз цих препаратів ґрунтується на комплексному підході: фізико-хімічні методи для визначення ідентичності та чистоти, біологічні методи для визначення активності, та мікробіологічні — для безпеки.

1. Біологічні методи аналізу (Biological Assays)

Біологічні методи (in vivo та in vitro) є критичними для біопрепаратів, оскільки вони вимірюють біологічну активність, яку неможливо точно встановити хімічним шляхом.

- Визначення специфічної активності (Potency): порівняння біологічної дії досліджуваного зразка зі стандартом (одиницями дії — МО).
- Методи in vivo (на тваринах): Ph. Eur. поступово замінює їх, вони залишаються стандартом для деяких вакцин та токсинів (наприклад, визначення LD50 — летальної дози, ED50 — ефективної дози).
- Методи in vitro (альтернативні, 3Rs): Використання клітинних культур, імунохімічних методів (ELISA) для оцінки біоактивності, що є пріоритетом ДФУ (загальна стаття 5.2.14).
- Перевірка безпеки: визначення токсичності, пірогенності та специфічної безпеки.

2. Інструментальні (фізико-хімічні) методи аналізу

Методи (гармонізовані з Ph. Eur. у розділі 2.2 ДФУ) використовуються для характеристики білків, визначення чистоти та структури.

Хроматографічні методи (2.2.29-2.2.32):

- Рідинна хроматографія високого тиску (ВЕРХ/НPLC): Визначення чистоти, кількісний аналіз, аналіз пов'язаних домішок.

- Ексклюзійна хроматографія (SEC): Визначення молекулярної маси та агрегації білків.
- Іонообмінна хроматографія (IEX): Аналіз зарядових варіантів білка.
- Електрофоретичні методи:

SDS-PAGE (електрофорез у поліакриламідному гелі): визначення молекулярної маси та чистоти.

- Капілярний електрофорез (CE): високоточне визначення чистоти та ізоелектричного фокусування.

Спектроскопічні методи (2.2.24-2.2.25):

- УФ-спектрофотометрія: кількісне визначення білка (при 280 нм).
- ІЧ-спектроскопія (FTIR): ідентифікація структури.
- Мас-спектрометрія (MS): характеристика амінокислотної послідовності та посттрансляційних модифікацій.

3. Хімічні методи аналізу

Використовуються для визначення вмісту допоміжних речовин, консервантів, вологи та чистоти.

Титриметричні методи: визначення вмісту води мікрометодом (метод Карла Фішера, 2.5.32).

Методи визначення важких металів та зольності.

4. Мікробіологічні методи безпеки

Стерильність (2.6.1): випробування на відсутність життєздатних мікроорганізмів.

Бактеріальні ендотоксини (LAL-тест, 2.6.14): Визначення пірогенності.

Визначення кількості життєздатних аеробних мікроорганізмів (ТАМС/ТУМС).

У біотехнології хроматографія — це «золотий стандарт» аналізу. Вона дозволяє розділити складну суміш білка та його домішок. Згідно з ДФУ 2.2.29, для біопрепаратів використовують три основні види:

Ексклюзійна хроматографія (SEC — Size Exclusion Chromatography). Розділення за розміром (масою) молекул. Великі молекули вимиваються першими, дрібні — застрягають у порах сорбенту і виходять останніми. Це головний метод для виявлення агрегатів (димерів, тримерів). Агрегати небезпечні, бо можуть викликати імунну відповідь у пацієнта.

Обернено-фазова ВЕРХ (RP-HPLC) - Розділення за гідрофобністю. Найчастіше використовується для кількісного визначення вмісту білка та виявлення споріднених домішок (наприклад, окислених форм білка), які за масою такі самі, як основний білок, але мають іншу хімічну природу.

Іонообмінна хроматографія (IEX) - Розділення за сумарним зарядом молекули. Для аналізу зарядових варіантів (ізоформ). Наприклад,

якщо білок втратив амідну групу (деамідування), його заряд зміниться, і цей метод це зафіксує.

Завдання для аудиторної роботи

1. Вибір методу для агрегатів. Чому для визначення агрегатів (димерів, тримерів) білка частіше використовують ексклюзійну хроматографію (SEC), а не обернено-фазову ВЕРХ (RP-HPLC)?
2. Принцип ІЕФ. При аналізі інсуліну методом ізоелектричного фокусування було виявлено додаткову смугу. Про що це може свідчити з точки зору хімічної стабільності білка?
3. Мас-спектрометрія. У загальних статтях ДФУ для біотехнологічних продуктів згадується «пептидне картування» (peptide mapping). Яку саме характеристику лікарського засобу цей метод підтверджує на 100%?
4. У методі SEC через колонку з пористим сорбентом проходять дві молекули: Альбумін (маса 66 кДа) та Димер альбуміну (маса 132 кДа). Яка з цих молекул вийде з колонки першою і чому?
5. Під час аналізу білка методом SEC лаборант помітив, що пік цільового білка вийшов пізніше, ніж очікувалося, і він дуже «розмитий». Чому це могло статися?

Завдання для позааудиторної роботи

1. Для вирішення яких завдань використовується Іонообмінна хроматографія (ІЕХ) у аналізі біопрепаратів (згідно з ДФУ 2.2.29)?
2. Щоб «зняти» (елюювати) білок, який міцно зв'язався з іонообмінником, у рухому фазу зазвичай додають хлорид натрію (NaCl), поступово збільшуючи його концентрацію. Чому білок виходить з колонки при додаванні солі?
3. Який метод використовують для визначення вмісту води (2.5.12) в біопрепаратах?
4. Які методи використовують для визначення залишків ДНК та білків клітини-господаря?
5. Чому метод К'ельдаля (визначення азоту) вважається менш специфічним для біотехнологічних ліків, ніж метод ВЕРХ?

Тестові завдання

1. Який метод є основним для підтвердження первинної структури (амінокислотної послідовності) рекомбінантного білка?
 - а) LAL-тест
 - б) Пептидне картування (з використанням ВЕРХ-МС)
 - в) Тест на аномальну токсичність
 - г) Поляриметрія

2. Для чого в аналізі біопрепаратів використовується ізоелектричне фокусування (ІЕФ)?
- а) Для визначення стерильності
 - б) Для визначення зарядової гетерогенності та ізоформ білка
 - в) Для кількісного визначення бактеріальних ендотоксинів
 - г) Для оцінки в'язкості розчину
3. Згідно з розділом 2.6.14 ДФУ, LAL-тест використовується для контролю:
- а) Вірусної чистоти
 - б) Залишків ДНК клітин-господарів
 - в) Бактеріальних ендотоксинів (пірогенності)
 - г) Стабільності генетичної конструкції
4. Біологічна активність (potency) біотехнологічного продукту — це:
- а) Концентрація білка в мг/мл
 - б) Здатність препарату викликати специфічний ефект (in vitro або in vivo) порівняно зі стандартом
 - в) Відсоток чистоти основної речовини на хроматограмі
 - г) Час напіввиведення препарату з організму
5. Який показник обов'язково розраховується для характеристики ефективності очищення білка від домішок?
- а) Специфічна активність (МО/мг)
 - б) Оптична густина
 - в) Показник заломлення
 - г) Сульфатна зола

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Фізико-хімічні методи аналізу лікарських засобів біотехнологічного походження.
2. Хроматографічні методи: високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) для визначення чистоти та кількісного вмісту.
3. Типи ВЕРХ: обернено-фазова (RP-HPLC), іонообмінна (ІЕХ), ексклюзійна (SEC) — для визначення агрегатів, гідрофобна (НІС).
4. Газова хроматографія (GC) для аналізу залишкових розчинників.
5. Електрофоретичні методи: електрофорез у поліакриламідному гелі (SDS-PAGE), капілярний електрофорез (CE/CGE/CIEF) для визначення ізоелектричних точок та гетерогенності.
6. Спектроскопічні методи.

7. Мас-спектрометрія (MS/LC-MS) для характеристики первинної структури білків, амінокислотного складу, посттрансляційних модифікацій (глікозилювання).
8. УФ-спектрофотометрія для кількісного визначення білків.
9. Інфрачервона спектроскопія (FTIR) та круговий дихроїзм (CD) для дослідження вторинної та третинної структури (конформації) білків.
10. Біологічні (біоаналітичні) методи для підтвердження біологічної активності (потенції) препарату.
11. In vivo методи: дослідження на тваринах (визначення активності вакцин, токсичності).
12. In vitro методи: клітинні тести (Cell-based assays) (проліферація, апоптоз).
13. Імунохімічні методи (ELISA/ІФА) для кількісного визначення специфічних білків або антитіл.
14. Методи зв'язування: Визначення спорідненості антитіл до антигену
15. Імунохімічні методи: Вестерн-блоттинг (Western blot) для ідентифікації специфічних білків, радіоімунні методи.
16. Молекулярно-генетичні методи. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР/PCR) для контролю чистоти продукту, для виявлення залишків ДНК клітини-господаря (host cell DNA).
17. Методи контролю безпеки та домішок: аналіз на стерильність та мікробіологічну чистоту, тест на ендотоксини (LAL-тест) для виявлення пірогенних домішок, аналіз залишкових білків клітини-господаря (HCP) методом ELISA.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., ас., к.б.н. Мелешко Р.А.

Тема заняття № 4. Імунобіологічні лікарські засоби. Вакцини. Вакцини нового покоління: мРНК і векторні платформи.

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):

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.

K18. Здатність організовувати виробництво і управляти біотехнологічними процесами в умовах промислового виробництва та науково-дослідних лабораторій.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо імунобіологічних лікарських засобів, вакцин, вакцин нового покоління: мРНК і векторні платформи; 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.
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. Ніженковська І.В., Вельчинська О.В., Манченко О.В. Стандартизація лікарських засобів. Частина 1. К.: ФОП Лопатіна О.О., 2026. – 192 с. ISBN 978-617-8247-71-3. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/19832>
3. Фармацевтична біотехнологія: Біотехнології виробництва готових лікарських форм : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : ТОВ «Друкарня мадрід», 2020. – 279 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/49632>.
4. 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>.
5. 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>.

6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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>.
13. 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>.
14. 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.
15. 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>
16. 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.

17. EMEA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev.1, corr. 2020 «Guideline on quality, nonclinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells» («Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини», ред. 1, зміни 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf.

Додаткова

1. 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.
2. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume
3. 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.
4. 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.
5. 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>.
6. Буценко Л.М., Пенчук Ю.М., Пирог Т.П. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: Навч. посіб. — К.: НУХТ, 2010. — 323 с. <https://dspace.nuft.edu.ua/handle/123456789/790>.
7. Prospects of Obtaining Antitoxins and Immunoglobulin Preparations from Animal Blood, Their Purification and Application / Yu. Krasnopolsky, D. Pylypenko // PHARMAKEFTIKI. – 2024. – V. 36(III). – P. 10-32. <https://doi.org/10.60988/p.v36i3.37>.
8. Analysis of the current status of probiotic drug development. / Bliznjuk, O., Ryshchenko, I., Masalitina, N., Pylypenko, D., Krasnopolsky, Y. // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – №1(53). – P. 14–25. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322767>.

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

Імунобіологічні лікарські засоби (ІЛЗ) — це група препаратів, призначених для специфічної профілактики (вакцини), діагностики та терапії (сироватки, імуноглобуліни) хвороб шляхом впливу на імунну систему.

Вакцини нового покоління, до яких належать мРНК та векторні платформи, докорінно змінили підхід до імунізації: замість введення готового антигену (ослабленого вірусу чи білка), вони надають організму «генетичну інструкцію» для його самостійного синтезу.

мРНК-вакцини (матрична РНК)

Це технологія, де діючою речовиною є молекула мРНК, упакована в ліпідну оболонку для захисту та проникнення в клітину.

Механізм дії: Після введення мРНК потрапляє в клітини людини (зазвичай м'язові), які за цією інструкцією синтезують специфічний білок патогена (наприклад, S-білок коронавірусу). Імунна система розпізнає цей білок як чужорідний і виробляє антитіла та Т-лімфоцити.

Особливості:

- Безпека: Не містять живого вірусу, тому ризик зараження нульовий.
- Генетична стабільність: мРНК не проникає в ядро клітини і не взаємодіє з ДНК людини. Після виконання «інструкції» клітина швидко руйнує молекулу мРНК.
- Швидкість: Виробляються шляхом хімічного синтезу, що дозволяє оперативно масштабувати виробництво під час пандемій.

Приклади: Comirnaty (Pfizer-BioNTech), Spikevax (Moderna).

Векторні платформи

У векторних вакцинах для доставки генетичного матеріалу використовується інший, безпечний і модифікований вірус (вектор), який не може розмножуватися в організмі людини.

Механізм дії: Вектор (найчастіше аденовірус) переносить у клітину генний код потрібного антигену у формі ДНК. У ядрі клітини ця ДНК зчитується і перетворюється на мРНК, після чого клітина починає виробляти білок-антиген для запуску імунної відповіді.

Особливості:

- Висока імуногенність: Імітують природне зараження, викликаючи потужну Т-клітинну відповідь та вироблення антитіл.
- Зручність зберігання: Зазвичай стійкіші за мРНК-вакцини і можуть зберігатися у звичайних холодильниках протягом кількох місяців.

Приклади: Vaxzevria (AstraZeneca), Janssen (Johnson & Johnson).

Стандартизовані методи аналізу імунобіологічних лікарських засобів (ІЛЗ), таких як мРНК та векторні вакцини, регулюються провідними фармакопеями світу (USP, Ph. Eur.) та Державною Фармакопеєю України (ДФУ).

Основними групами методів є фізико-хімічні, молекулярно-біологічні та біологічні тести, що забезпечують контроль критичних показників якості (CQA).

мРНК-платформи: Методи аналізу.

Для мРНК-вакцин (наприклад, Pfizer/BioNTech, Moderna) стандартизовані процедури фокусуються на цілісності молекули та її упаковці в ліпідні наночастинки (LNP).

Ідентичність та послідовність:

NGS (Next Generation Sequencing) — найбільш специфічний метод для підтвердження повної нуклеотидної послідовності.

RT-PCR (Зворотна транскрипція-ПЛР) — для швидкого підтвердження наявності специфічного гена.

Цілісність та чистота мРНК:

Капілярний гель-електрофорез (CGE) — стандарт для визначення відсотка інтактної (цілої) мРНК та виявлення фрагментації.

HPLC (ВЕРХ) — використовується для аналізу 5'-кепування та довжини Poly(A)-хвоста (критично для стабільності).

Імуноблотинг (ELISA) — для виявлення залишків дволанцюгової РНК (dsRNA), що є побічним продуктом і може викликати запалення.

Характеристики наночастинок:

Динамічне розсіювання світла (DLS) — вимірювання розміру часток та індексу полідисперсності.

Флуорометричний аналіз — визначення ефективності інкапсуляції мРНК.

Векторні платформи: Методи аналізу.

Для векторних вакцин (наприклад, AstraZeneca, Janssen) ключовим є контроль самого вірусного вектора та його здатності до експресії антигену.

Кількісний аналіз:

qPCR (кПЛР) — визначення концентрації вірусних часток (титру геному).

HPLC з УФ-детекцією — аналіз білків капсиду вірусу.

Функціональна активність:

Експресія трансгена (ELISA/Імунофарбування) — підтвердження того, що клітини дійсно виробляють потрібний антиген після контакту з вектором. Тест на реплікаційну компетентність — перевірка відсутності вірусів, що здатні розмножуватися (безпека вектора).

Загальні фармакопейні методи (Safety).

Ці методи є обов'язковими для обох типів вакцин згідно зі стандартами ДФУ та USP:

- Стерильність: прямий посів або мембранна фільтрація (USP <71>).
- Бактеріальні ендотоксини: LAL-тест (USP <85>).
- Чистота: qPCR для виявлення залишків ДНК-матриці

Завдання для аудиторної роботи

1. У чому полягає принципова різниця в доставці генетичного матеріалу між мРНК-вакцинами та векторними платформами?
2. Яка роль ліпідних наночастинок (LNP) у складі мРНК-препаратів і чому вони критично важливі для ефективності?
3. Чому векторні вакцини зазвичай базуються на аденовірусах, і що означає термін «реплікаційно-дефіцитний вектор»?
4. Опишіть шлях мРНК від моменту введення в м'яз до появи специфічних антитіл. Чи взаємодіє вона з ядром клітини?
5. Що таке «антивекторний імунітет» і як він може вплинути на ефективність повторної вакцинації векторними препаратами (наприклад, AstraZeneca)?

Завдання для позааудиторної роботи

1. Чому мРНК-вакцини вважаються безпечнішими з точки зору відсутності ризику інтеграції в геном людини?
2. Який метод аналізу є «золотим стандартом» для підтвердження нуклеотидної послідовності (ідентичності) мРНК у препараті?
3. Чому для векторних вакцин обов'язковим є тест на реплікаційну компетентність?
4. Які фізико-хімічні методи використовуються для визначення розміру та гомогенності ліпідних часток у мРНК-вакцинах?
5. Поясніть зв'язок між молекулярною структурою мРНК та жорсткими вимогами до холодового ланцюга (ультранизькі температури).
6. Які переваги дає технологія платформ (мРНК/вектор) у випадку виникнення нових штамів вірусу порівняно з класичними інактивованими вакцинами?

Тестові завдання

1. Який основний компонент забезпечує доставку мРНК всередину клітини людини?

- а) Аденовірусний вектор
- б) Ліпідні наночастинки (LNP)
- в) Алюмінієві ад'юванти
- г) Білок-шип (S-protein)

2. Де саме в клітині відбувається процес синтезу антигену (трансляція) після введення мРНК-вакцини?

- а) В ядрі клітини
- б) У мітохондріях
- в) У цитоплазмі (на рибосомах)
- г) На клітинній мембрані

3. Яка головна особливість векторних вакцин (наприклад, AstraZeneca)?

- а) Вони містять «живий» коронавірус
- б) Використовують інший безпечний вірус для доставки генетичного коду
- в) Потребують зберігання при -80°C
- г) Не викликають Т-клітинної імунної відповіді

4. Який метод аналізу є стандартним для перевірки цілісності (інтактності) молекули мРНК?

- а) LAL-тест
- б) Капілярний електрофорез
- в) Спектрофотометрія
- г) Визначення рН

5. Що таке «антивекторний імунітет»?

- а) Імунітет проти ліпідної оболонки
- б) Реакція організму на сам вірус-носій, що може знизити ефективність повторної дози
- в) Захист організму від усіх типів вірусів одночасно
- г) Алергічна реакція на компоненти вакцини

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Наведіть приклади вакцин. З якою метою їх використовують?
2. Вакцини нового покоління - мРНК (матрична РНК) та векторні. Принцип дії.
3. мРНК-вакцини (mRNA vaccines) з синтетичною матричною РНК
4. Кодування специфічного антигену патогена (спайк-білок вірусу SARS-CoV-2).

5. Принцип дії мРНК-вакцин.
6. Вакцини проти COVID-19 від Pfizer/BioNTech (Comirnaty) та Moderna (Spikevax).
7. Переваги мРНК-вакцин.
8. Стандартизовані методи аналізу мРНК-вакцин.
9. Векторні платформи (Viral vector vaccines) з безпечним вірусом (вектор), що доставляє генетичний матеріал цільового патогена в клітини людини.
10. Принцип дії Векторних платформ.
11. AstraZeneca (Vaxzevria, Covishield), Janssen (Johnson & Johnson), вакцини проти Еболи.
12. Переваги Векторних платформ.
13. Стандартизовані методи аналізу Векторних платформ.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., ас., к.б.н. Мелешко Р.А.

Тема заняття № 5. Моноклональні антитіла: розробка та застосування у фармацевтичній та медичній практиках.

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):

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.

K18. Здатність організовувати виробництво і управляти біотехнологічними процесами в умовах промислового виробництва та науково-дослідних лабораторій.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо моноклональних антитіл: розробка та застосування у фармацевтичній та медичній практиках; 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. Ніженковська І.В., Вельчинська О.В., Манченко О.В. Стандартизація лікарських засобів. Частина 1. К.: ФОП Лопатіна О.О., 2026. – 192 с. ISBN 978-617-8247-71-3. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/19832>
3. Фармацевтична біотехнологія: Біотехнології виробництва готових лікарських форм : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : ТОВ «Друкарня мадрід», 2020. – 279 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/49632>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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>.
13. 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>.
14. 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.
15. 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>

16. 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.
17. EMEA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev.1, corr. 2020 «Guideline on quality, nonclinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells» («Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини», ред. 1, зміни 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf.

Додаткова

1. 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.
2. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume
3. 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.
4. 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.
5. 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>.
6. Буценко Л.М., Пенчук Ю.М., Пирог Т.П. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: Навч. посіб. — К.: НУХТ, 2010. — 323 с. <https://dspace.nuft.edu.ua/handle/123456789/790>.
7. Prospects of Obtaining Antitoxins and Immunoglobulin Preparations from Animal Blood, Their Purification and Application / Yu. Krasnopol'sky, D. Pylypenko // PHARMAKEFTIKI. – 2024. – V. 36(III). – P. 10-32. <https://doi.org/10.60988/p.v36i3.37>.
8. Analysis of the current status of probiotic drug development. / Bliznjuk, O., Ryshchenko, I., Masalitina, N., Pylypenko, D., Krasnopol'sky, Y. // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – №1(53). – P. 14–25. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322767>.

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

Моноклональні антитіла (мкАТ) — це специфічні білки, що виробляються імунними клітинами, які походять від однієї клітини-клона. Вони здатні розпізнавати та зв'язуватися з конкретною мішенню (антигеном) на поверхні клітин або патогенів із надзвичайно високою точністю, що робить їх ключовим інструментом сучасної таргетної терапії.

Розробка та типи моноклональних антитіл.

Технологія створення антитіл пройшла шлях від суто тваринних до повністю людських білків, що дозволило мінімізувати побічні ефекти та імунні реакції пацієнтів.

Класифікація:

- Мишачі (-омаб): Створені на основі білків мишей; часто викликають алергічні реакції та швидко виводяться з організму людини.
- Химерні (-ксимаб): Містять близько 65% людського білка; поєднують мишачі варіабельні ділянки з людськими константними.
- Гуманізовані (-зумаб): Містять понад 90% людського білка; лише ділянки, що безпосередньо зв'язуються з мішенню, є мишачими.
- Людські (-умаб): Повністю складаються з людських амінокислотних послідовностей, що забезпечує найвищу безпеку та тривалість дії.

Чим більше в структурі людського білка, тим менша ймовірність, що імунна система розпізнає ліки як «чужака» і почне з ними боротися.

-омаб (0% людини): зараз використовуються рідко через високу імуногенність.

-ксимаб (~65%): Наприклад, *Ритуксимаб*. Гарний баланс, але алергії ще можливі.

-зумаб (>90%): Популярний клас, як-от *Трастузумаб*. Дуже низька побічна дія.

-умаб (100%): Найсучасніші препарати (наприклад, *Адалімумаб*), які організм сприймає як власні антитіла.

Мишачі антитіла (-омаб / -отаб)

Склад: 100% мишачі білки.

Характеристика: Вперше застосовані, але через високу чужорідність для людського організму часто викликають імунну відповідь — НАМА (Human Anti-Mouse Antibody), що призводить до алергічних реакцій, швидкого виведення з організму та зниження ефективності при повторному введенні.

Химерні антитіла (-ксимаб / -ximab)

Склад: Приблизно 65–70% людського білка. Поєднують мишачі варіабельні ділянки (що відповідають за зв'язування з ціллю) з людськими константними ділянками. Характеристика: Значно менш імуногенні, ніж мишачі, мають довший час напівжиття в організмі людини. Однак, мишача варіабельна ділянка все ще може викликати імунну відповідь (НАСА — Human Anti-Chimeric Antibody).

Гуманізовані антитіла (-зумаб / -zumab)

Склад: Понад 90–95% людського білка. Лише невеликі ділянки, що безпосередньо зв'язуються з мішенню (комплементарні ділянки, CDR), залишаються мишачими, а решта молекули — людська. Характеристика: Мають низьку імуногенність, краще переносяться пацієнтами та ефективніші при тривалій терапії (наприклад, *трасутумаб*).

Людські антитіла (-умаб / -umab)

Склад: Повністю (100%) складаються з людських амінокислотних послідовностей. Характеристика: Забезпечують найвищу безпеку, найнижчий ризик імунних реакцій та найдовшу тривалість дії, оскільки організм не розпізнає їх як чужорідні.

Основні методи аналізу.

Імуноферментний аналіз (ІФА/ELISA): найпоширеніший метод для визначення специфічного зв'язування антитіл з антигеном, їх концентрації та афінності. Вестерн-блот (Western Blot): використовується для ідентифікації специфічних білків (антигенів), з якими взаємодіють mAb, та підтвердження їх молекулярної маси.

Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ/HPLC): застосовується для аналізу чистоти, визначення наявності агрегатів або фрагментів антитіл.

Мас-спектрометрія (MS): дозволяє проводити детальний аналіз амінокислотної послідовності та посттрансляційних модифікацій (наприклад, глікозилування).

Поверхневий плазмонний резонанс (SPR): дозволяє в режимі реального часу вимірювати кінетику зв'язування антитіл з антигеном (швидкість асоціації та дисоціації). Проточна цитофлуориметрія: використовується для оцінки зв'язування антитіл з антигенами на поверхні живих клітин.

Завдання для аудиторної роботи

1. За допомогою якого методу проводять визначення бактерій, вірусів та токсинів у зразках?
2. Ідентифікація клітин крові. Дайте характеристику процесу.
- 3.3 якою метою використовують імунохімічні методи у аналізі моноклональних антитіл?
4. Яким методом виконують вимірювання здатності mAb блокувати дію вірусів, токсинів або білків? Дайте характеристику методу.
5. Якими методами проводять вивчення взаємодії mAb з живими клітинами? Дайте характеристику методам.

Завдання для позааудиторної роботи

1. Назвіть метод, який застосовується для точного картування пептидів та аналізу модифікацій. Дайте характеристику методу.
2. Гібридомна технологія створення mAb.
3. Роль рекомбінантної ДНК у розробці і створенні mAb.
4. Класифікація mAb за походженням.
5. Наведіть приклади mAb (-ксімаб) та (-зумаб).

Тестові завдання

1. Моноклональні антитіла (МАТ) — це:
 - а) Високоспецифічні білкові молекули
 - б) Катіони
 - в) Вуглеводи
 - г) Ліпіди
2. Імуноферментний аналіз (ІФА/ELISA) – це найпоширеніший метод для визначення:
 - а) Специфічного зв'язування антитіл з антигеном, їх концентрації та афінності
 - б) Специфічних білків (антигенів)
 - в) Амінокислотної послідовності
 - г) Імуногенності
3. *Химерні антитіла (-ксімаб / -хітаб)* містять людського білка:
 - а) 100%
 - б) 0%
 - в) 90%
 - г) 65–70%
4. *Людські антитіла (-умаб / -итаб)* містять людського білка:
 - а) 100%

- б) 0%
- в) 90%
- г) 65–70%

5. Вестерн-блот (Western Blot) використовується для:

- а) Ідентифікації специфічних білків (антигенів), з якими взаємодіють mAb
- б) Аналізу чистоти, визначення наявності агрегатів або фрагментів антитіл
- в) Детального аналізу амінокислотної послідовності та посттрансляційних модифікацій
- г) Оцінки зв'язування антитіл з антигенами на поверхні живих клітин

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Моноклональні антитіла (мАТ) — це високоспецифічні білкові молекули (імуноглобуліни). Дайте характеристику. Наведіть приклади.
2. Розробка та застосування мАТ.
3. Методи виробництва мАТ. Сучасні технології.
4. Гібридомна технологія.
5. Еволюція типів антитіл.
6. Мишачі (*muo*-) препарати.
7. Химерні (*-xi*-) препарати.
8. Гуманізовані (*-zu*-) препарати.
9. Повністю людські (*-u*-) препарати.
10. Новітні технології: виробництво в трансгенних рослинах (кукурудза, соя), використання Штучного Інтелекту (ШІ) для прискорення розробки, біспецифічні антитіла (здатні зв'язувати два різні антигени одночасно).
11. Застосування у медичній та фармацевтичній практиці моноклональних антитіл ("*-маби*") : онкологія (таргетна терапія):
12. Чек-поінт інгібітори.
13. Антитіло-лікарські кон'югати (ADC).
14. Аутоімунні захворювання (*адалімумаб* / Humira).
15. Біспецифічні антитіла (bsAbs) та ADC.
16. Стандартизовані методи аналізу. Моноклональні антитіла (мАТ).

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., ас., к.б.н. Мелешко Р.А.

Тема заняття № 6. Рекомбінантні білки та ДНК для створення лікарських засобів. Генна терапія та редагування геному.

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):

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.

K18. Здатність організовувати виробництво і управляти біотехнологічними процесами в умовах промислового виробництва та науково-дослідних лабораторій.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо рекомбінантних білків та ДНК для створення лікарських засобів, генної терапії та редагування геному; 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. Ніженковська І.В., Вельчинська О.В., Манченко О.В. Стандартизація лікарських засобів. Частина 1. К.: ФОП Лопатіна О.О., 2026. – 192 с. ISBN 978-617-8247-71-3. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/19832>
3. Фармацевтична біотехнологія: Біотехнології виробництва готових лікарських форм : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : ТОВ «Друкарня мадрід», 2020. – 279 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/49632>.
4. 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>.
5. 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>.

6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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>.
13. 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>.
14. 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.
15. 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>
16. 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.

17. EMEA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev.1, corr. 2020 «Guideline on quality, nonclinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells» («Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини», ред. 1, зміни 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf.

Додаткова

1. 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.
2. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume
3. 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.
4. 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.
5. 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>.
6. Буценко Л.М., Пенчук Ю.М., Пирог Т.П. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: Навч. посіб. — К.: НУХТ, 2010. — 323 с. <https://dspace.nuft.edu.ua/handle/123456789/790>.
7. Prospects of Obtaining Antitoxins and Immunoglobulin Preparations from Animal Blood, Their Purification and Application / Yu. Krasnopolsky, D. Pylypenko // PHARMAKEFTIKI. – 2024. – V. 36(III). – P. 10-32. <https://doi.org/10.60988/p.v36i3.37>.
8. Analysis of the current status of probiotic drug development. / Bliznjuk, O., Ryshchenko, I., Masalitina, N., Pylypenko, D., Krasnopolsky, Y. // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – №1(53). – P. 14–25. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322767>.

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

Рекомбінантні білки та ДНК як основа ліків.

Технологія рекомбінантних ДНК дозволяє поєднувати генетичний матеріал з різних джерел для отримання молекул із заданими властивостями.

Рекомбінантні білки – це білки, отримані шляхом введення людських генів у клітини бактерій (наприклад, *E. coli*), дріжджів або ссавців. Першим таким препаратом став людський інсулін. Сьогодні виробляють гормони росту (соматотропін), інтерферони, фактори зсідання крові та моноклональні антитіла для лікування раку та імунних розладів.

Лікарські засоби на основі ДНК містять рекомбінантну нуклеїнову кислоту, яка при введенні в організм людини допомагає відновити, замінити або видалити певну генетичну послідовність.

Генна терапія. Це метод лікування, що базується на введенні генетичного матеріалу в клітини пацієнта для заміни дефектних генів або надання клітинам нових функцій.

Основні підходи:

- Заміна пошкодженого гена на його нормальну копію.
- Інактивація: «Вимкнення» гена, який функціонує неправильно і викликає хворобу.
- Додавання: Введення нового гена, який допомагає організму боротися із захворюванням.

Методи доставки: для перенесення генів у клітини найчастіше використовують вірусні вектори (наприклад, аденоасоційовані віруси AAV9), які є безпечними для людини.

Редагування геному (CRISPR/Cas9) – це технологія точного «розрізання» та модифікації ДНК безпосередньо в живому організмі.

Механізм CRISPR/Cas9: система працює як «молекулярні ножиці». Білок Cas9 за допомогою гід-РНК знаходить потрібну ділянку ДНК, робить розріз, після чого клітина сама відновлює ДНК, що дозволяє видалити мутацію або вставити правильний фрагмент.

Застосування:

- Лікування рідкісних хвороб: Наприклад, терапія бета-таласемії (препарат Casgevy).

- Боротьба з ВІЛ: Досліджуються методи «вирізання» вірусної ДНК, що вбудувалася в геном клітин людини.
- Рак: Модифікація імунних клітин для ефективнішого розпізнавання та знищення пухлин.

Методи та напрямки аналізу:

1. Підтвердження автентичності (Identity)

Потрібно довести, що отримана молекула — це саме той білок, який планувався.

- Секвенування амінокислот - перевірка послідовності «цеглинок» білка.
- Мас-спектрометрія - визначення точної маси молекули. Навіть одна зайва група атомів може змінити дію ліків.
- Пептидна карта - білок «розрізають» спеціальними ферментами на шматочки та порівнюють отриманий «відбиток пальця» зі стандартом.

2. Аналіз чистоти та домішок (Purity)

Оскільки білки виробляють бактерії або клітини тварин, у ліках можуть залишитися «непрохані гості» - домішки:

- Білки клітини-господаря (HCP) - залишки білків бактерії *E. coli*. Вони можуть викликати сильну алергію.
- Залишкова ДНК: перевірка, щоб у ліки не потрапили фрагменти генетичного матеріалу бактерій.
- Ендотоксини: отруйні речовини оболонки бактерій. Їх перевіряють за допомогою спеціального LAL-тесту.

3. Аналіз стабільності та структури

Білок працює лише тоді, коли він правильно «згорнутий» у 3D-структуру.

- Агрегація: білки мають властивість злипатися у грудочки. Якщо це станеться, ліки не подіють або стануть токсичними.
- Глікозилювання: перевірка залишків цукрів, приєднаних до білка. Вони визначають, як довго ліки будуть циркулювати в крові.

4. Біологічна активність (Potency)

На відміну від хімії, тут недостатньо знати склад. Потрібно перевірити, чи «працює» препарат.

- In vitro тести: препарат додають до культури клітин у пробірці й дивляться, чи викликає він потрібну реакцію (наприклад, чи зупиняє поділ ракових клітин).

5. Специфіка для генної терапії (Векторів)

Якщо аналізують вірусний вектор, то перевіряють:

- Титр вірусу: Скільки вірусних частинок у мл розчину.

- Повнота часток: Чи всі віруси містять лікувальний ген всередині (бувають «порожні» оболонки, які не лікують, але навантажують імунітет).

Інструментальні методи та вимоги Державної Фармакопеї України (ДФУ) або Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.), які є золотим стандартом для контролю якості біотехнологічних продуктів.

1. Основні методи аналізу.

- Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ / HPLC) - це головний метод оцінки чистоти. Він дозволяє відокремити основний білок від продуктів його розпаду або окиснення. Використовують ексклюзійну хроматографію (SEC) для виявлення агрегатів (злипаних білків), які є дуже небезпечними, бо можуть викликати імунний шок.
- Капілярний електрофорез (CE) - визначення чистоти та гетерогенності білка. Він замінює старий метод електрофорезу в гелі, оскільки дає точні цифрові результати та вищу роздільну здатність.
- Мас-спектрометрія (MS) – це «ваги» для молекул. Дозволяє підтвердити, що кожна амінокислота стоїть на своєму місці, та перевірити глікозилювання (приєднання цукрів), що критично для біосимілярів.

2. Вимоги Фармакопеї до рекомбінантних препаратів

Фармакопея вимагає проведення специфічних тестів для кожної серії ліків:

- Стерильність та апірогенність - препарати вводяться парентерально (ін'єкції), тому вони мають бути абсолютно стерильними.
- LAL-тест: Використання лізату клітин краба мечохвоста для виявлення найменших слідів бактеріальних ендотоксинів.
- Визначення вмісту білка:

Метод Бредфорда або спектрофотометрія при 280 нм. Концентрація має суворо відповідати заявленій (наприклад, 100 МО інсуліну).

- Специфічна активність (Bioassay). Фармакопея наполягає на порівнянні дії препарату зі Стандартним зразком. Якщо це інсулін, він має знижувати рівень глюкози в піддослідних клітинах так само ефективно, як еталон.

3. Аналіз безпеки генно-терапевтичних векторів

Для ДНК-ліків і вірусних векторів існують додаткові жорсткі вимоги:

- Відсутність реплікативно-компетентних вірусів (RCL): тест на те, чи не здатний модифікований вірус випадково «полагодити» себе і почати розмножуватися в організмі як звичайна інфекція.

- Визначення залишків ДНК клітини-господаря: методом ПЛР у реальному часі (qPCR) перевіряють, щоб концентрація сторонньої ДНК не перевищувала встановлені норми (зазвичай не більше 10 нг на дозу).

4. Виклик: Стабільність («Холодовий ланцюг»)

Фармацевтичний аналіз також включає стрес-тестування. Рекombінантні білки дуже чутливі до температури. Аналітики перевіряють, як змінюється структура ліків при випадковому заморожуванні або нагріванні, щоб встановити терміни придатності.

Завдання для аудиторної роботи

1. Чому для виробництва рекombінантного інсуліну людини часто використовують бактерії *E. coli*, хоча вони є прокаріотами?
2. Які існують ризики при використанні вірусних векторів у генній терапії і як вчені намагаються їх мінімізувати?
3. У чому полягає основна відмінність між класичною генною терапією (додаванням гена) та редагуванням геному за допомогою «молекулярних ножиць»?
4. Чи етично редагувати геном ембріона, якщо це дозволить уникнути спадкової хвороби, але вплине на всі наступні покоління цієї родини?
5. Чому препарати генної терапії (наприклад, *Zolgensma*) коштують мільйони доларів за один укол?

Завдання для позааудиторної роботи

1. Чому рекombінантні білки не можна струшувати при транспортуванні та як це перевіряють під час фармацевтичного аналізу?
2. Чому неможливо створити 100% точну копію біологічного препарату (на відміну від звичайного аспірину), і які додаткові аналізи вимагає Фармакопея для підтвердження їхньої схожості?
3. Які переваги та ризики використання ліпідних наночастинок (LNP) порівняно з вірусними векторами для доставки інструментів редагування геному?
4. Як аналітики прогнозують, чи не почне імунна система пацієнта виробляти антитіла проти рекombінантного білка, що може зробити лікування неефективним?
5. Який етап хроматографії є найбільш критичним для видалення вірусів-забруднювачів, якщо білок синтезується в клітинах ссавців (наприклад, клітинах CHO)?

Тестові завдання

1. Який білок став першим у світі рекombінантним препаратом, отриманим за допомогою генної інженерії?
А) Гемоглобін

Б) Інсулін

В) Інтерферон

2. Як називають систему, що виконує роль «молекулярних ножиць» для точного розрізання ДНК?

А) ПЛР-тест

Б) CRISPR/Cas9

В) Рибосома

3. Що найчастіше використовують як «транспорт» (вектор) для доставки генів у клітини пацієнта?

А) Мікроскопічні голки

Б) Модифіковані віруси

В) Краплі води

4. Для чого в біотехнології використовують бактерії (наприклад, кишкову паличку)?

А) Як «біофабрики» для синтезу людських білків.

Б) Для знищення вірусів у крові.

В) Як джерело енергії для лабораторій.

5. Який метод є «золотим стандартом» для виявлення агрегатів білка (злипаних молекул), що можуть спричинити імунну відповідь?

А) Спектрофотометрія

Б) Ексклюзійна високоефективна рідинна хроматографія (SEC-HPLC)

В) Мікроскопія

6. Для чого в аналізі рекомбінантних білків використовують LAL-тест?

А) Для визначення концентрації білка

Б) Для перевірки наявності бактеріальних ендотоксинів (пірогенів)

В) Для секвенування ДНК

7. Чому при аналізі генно-терапевтичних векторів (вірусів) перевіряють показник RCL (Replication Competent Lentivirus)?

А) Щоб переконатися, що вірус не зможе самостійно розмножуватися в організмі пацієнта

Б) Щоб дізнатися колір вірусної оболонки

В) Щоб виміряти швидкість доставки гена в ядро

КЕЙС:

Як вірус стає «кур'єром» та чому генетичні ножиці іноді дають збій. Побудування схеми процесу.

1. Вірусні вектори (Вірус-кур'єр).

Вірус як флешка, на якій замість вірусної «програми-виможника» записали «корисне оновлення» для організму.

Очищення: з вірусу (найчастіше використовують *аденоасоційовані віруси* або *лентівіруси*) видаляють гени, що відповідають за його розмноження та хвороботворність. Він стає «порожньою оболонкою».

Завантаження: всередину вставляють здоровий людський ген.

Доставка: вірус знаходить потрібну клітину, прикріплюється до неї та впорскує «лікувальну» ДНК.

Результат: клітина починає зчитувати цей ген і виробляти білок, якого пацієнту не вистачало (наприклад, білок для зору при спадковій сліпоті).

2. Чому CRISPR/Cas9 іноді помиляється (Ефект «Off-target»)

Головний ризик редагування геному — це нецільові мутації (off-target effects).

Проблема: Навігатор системи (гід-РНК) шукає в геномі послідовність, наприклад, з 20 «літер». Але в нашому величезному геномі (3 млрд літер) може знайтися інша ділянка, яка дуже схожа на цільову, відрізняючись лише на 1-2 літери.

Наслідок: «Молекулярні ножиці» можуть випадково розрізати ДНК у важливому місці (наприклад, у гені, що стримує розвиток раку).

Вирішення проблеми: створюють «високоточні» версії Cas9, які не зроблять розріз, доки не будуть на 100% впевнені у відповідності коду.

3. Кошторис створення препарату.

Zolgensma коштує понад \$2 млн.

Причини:

- Складність виробництва: виростити трильйони модифікованих вірусів у стерильних умовах надзвичайно важко й дорого.
- Одноразовість: ліки вводяться один раз на все життя, замінюючи щоденну підтримуючу терапію.
- Вузька аудиторія: хвороби рідкісні, тому компанії закладають витрати на розробку (мільярди доларів) у ціну небагатьох доз.

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1.Рекомбінантні білки та ДНК для лікарських засобів.

2.Рекомбінантна технологія (pДНК).

3. Створення генетично модифікованих організмів, які виробляють необхідні білки.
4. Інсулін, гормон росту, інтерферони, фактори згортання крові (для гемофілії), моноклональні антитіла, вакцини (наприклад, проти гепатиту В та HPV).
5. Продуценти: Бактерії (*E. coli*), дріжджі, клітини ссавців (наприклад, клітини яєчника китайського хом'ячка — СНО).
6. Переваги рекомбінантних білків та ДНК для лікарських засобів.
7. Використання фагового дисплея для створення нових терапевтичних антитіл.
8. Генна терапія.
9. Соматична терапія: введення генів у соматичні (нестатеві) клітини.
10. Використання вірусних векторів (аденоасоційовані віруси) для транспортування здорового гена в клітину (спінальна м'язова атрофія (СМА)).
11. In vivo терапія: введення інструментів редагування безпосередньо в кровотік для «ремонт» ДНК безпосередньо в тілі пацієнта.
12. Редагування геному (CRISPR та інші).
13. CRISPR-Cas9: «Молекулярні ножиці», що використовують РНК-гіда для пошуку та розрізання специфічної ділянки ДНК.
14. Prime Editing: новітня методика («молекулярне перо»).
15. Стандартизовані методи аналізу. Рекомбінантні білки та ДНК для лікарських засобів.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., ас., к.б.н. Мелешко Р.А.

Тема заняття № 7. Біотехнологічні підходи до розробки протимікробних препаратів. Антибіотики.

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):

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.

K18. Здатність організовувати виробництво і управляти біотехнологічними процесами в умовах промислового виробництва та науково-дослідних лабораторій.

Мета: сформувати систематизовані засади наукових знань щодо біотехнологічних підходів до розробки протимікробних препаратів, антибіотиків; 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. Ніженковська І.В., Вельчинська О.В., Манченко О.В. Стандартизація лікарських засобів. Частина 1. К.: ФОП Лопатіна О.О., 2026. – 192 с. ISBN 978-617-8247-71-3. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/19832>
3. Фармацевтична біотехнологія: Біотехнології виробництва готових лікарських форм : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : ТОВ «Друкарня мадрід», 2020. – 279 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/49632>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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>.
13. 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>.
14. 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.
15. 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>

16. 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.
17. EMEA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev.1, corr. 2020 «Guideline on quality, nonclinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells» («Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини», ред. 1, зміни 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf.

Додаткова

1. 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.
2. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume
3. 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.
4. 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.
5. 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>.
6. Буценко Л.М., Пенчук Ю.М., Пирог Т.П. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: Навч. посіб. — К.: НУХТ, 2010. — 323 с. <https://dspace.nuft.edu.ua/handle/123456789/790>.
7. Prospects of Obtaining Antitoxins and Immunoglobulin Preparations from Animal Blood, Their Purification and Application / Yu. Krasnopol'sky, D. Pylypenko // PHARMAKEFTIKI. – 2024. – V. 36(III). – P. 10-32. <https://doi.org/10.60988/p.v36i3.37>.
8. Analysis of the current status of probiotic drug development. / Bliznjuk, O., Ryshchenko, I., Masalitina, N., Pylypenko, D., Krasnopol'sky, Y. // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – №1(53). – P. 14–25. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322767>.

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-hymy/>
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.Pharmacopoea USP. www.usp.org.
- 11.Synthetic Communications. Great Britain. <http://www.tandfonline.com/page/terms-and-conditions>

Теоретичний матеріал теми

Основні біотехнологічні стратегії.

- Генетична та метаболічна інженерія: конструювання штамів-продуцентів із підвищеною вихідною активністю або здатністю синтезувати модифіковані сполуки.
- Комбінаторний біосинтез: створення «гібридних» антибіотиків шляхом комбінування генів різних шляхів біосинтезу, що дозволяє отримувати нові хімічні структури, не існуючі в природі.
- Мікробний синтез: організація промислового виробництва препаратів (наприклад, граміцидину С) у автоматизованих ферментерах із використанням оптимізованих штамів, таких як *Bacillus brevis*.
- Пошук у екстремальних середовищах: вивчення мікроорганізмів із раніше недосліджених екосистем (глибоководні зони, гарячі джерела) для знаходження принципово нових антибактеріальних речовин.
- Створення препаратів на основі модифікованих сполук: розробка бактерицидних засобів шляхом хімічної або біологічної модифікації поліакцепторних та гетероциклічних сполук.

Антибіотики.

Антибіотики — це продукти життєдіяльності мікроорганізмів (їхні напівсинтетичні аналоги), що здатні в низьких концентраціях вибірково пригнічувати ріст або спричиняти загибель певних патогенів.

Класифікація за спектром дії:

- Вузького спектра: активні проти певних груп бактерій (наприклад, переважно грампозитивних, як *пеніцилін* чи *цефазолін*).
- Широкого спектра: ефективні проти багатьох видів мікробів (наприклад, *азитроміцин*, *амоксицилін*, *доксидиклін*).

За призначенням:

- Антибактеріальні: *амоксиклав*, *цефтриаксон*.

- Протимікозні (протигрибкові): належать такі антибіотики як *ністатин, леворин, амфотерицин В*.

Головним викликом є резистентність — здатність мікробів виживати під дією препаратів через безконтрольне вживання ліків. Через це біотехнологія фокусується не лише на створенні нових молекул, а й на розробці засобів зі специфічною доставкою (таргетна терапія) та підвищеною стабільністю в організмі.

Фармакопейні методи — це стандартизовані процедури, закріплені в Державній фармакопеї України (ДФУ), Європейській фармакопеї або USP, які гарантують якість, автентичність та безпеку антибіотиків.

Антибіотики мають складну структуру та біологічне походження, їх аналіз поєднує фізико-хімічні та мікробіологічні підходи.

1. Ідентифікація.

- ІЧ-спектроскопія: Порівняння спектра поглинання зразка зі спектром стандартного зразка (еталона). Це «золотий стандарт» ідентифікації.
- Тонкошарова хроматографія (ТШХ): Порівняння швидкості руху плями (Rf) речовини та стандарту на пластинці.
- Кольорові реакції: Наприклад, для пеніцилінів використовують реакцію з гідроксиламіном і солями заліза (утворення кольорових гідроксаматів).

2. Кількісне визначення.

Хімічні та фізико-хімічні методи:

- ВЕРХ (Високоєфективна рідинна хроматографія): основний метод сучасної фармакопеї. Дозволяє одночасно визначити кількість основної речовини та виявити сторонні домішки.
- Спектрофотометрія: вимірювання оптичної густини розчину при певній довжині хвилі.
- Йодометрія використовується для пеніцилінів (після гідролізу лугом).

Мікробіологічне визначення (Метод дифузії в агар).

У чашки Петрі з поживним середовищем засівають тест-мікроорганізм. У лунки вносять розчин антибіотика. За діаметром зони затримки росту бактерій визначають біологічну активність (в Одиницях Дії — ОД). Це важливо, бо хімічно чиста речовина іноді може втратити біологічну активність.

3. Випробування на чистоту та безпеку.

- Споріднені домішки: перевірка на наявність продуктів розпаду або побічних сполук синтезу (за допомогою ВЕРХ).
- Бактеріальні ендотоксини (LAL-тест): перевірка на відсутність продуктів життєдіяльності бактерій, які можуть викликати лихоманку.
- Стерильність: обов'язкова вимога для всіх ін'єкційних форм.

- Залишкові кількості розчинників: перевірка на відсутність токсичних речовин, що використовувалися при виробництві.

4. Специфічні тести.

Додаткові перевірки:

- Визначення рН розчину.
- Прозорість та кольоровість.
- Втрата в масі при висушуванні (визначення вологості).

Завдання для аудиторної роботи

1. Яка роль генетичної інженерії у створенні сучасних антибіотиків і чим цей підхід відрізняється від традиційної селекції штамів-продуцентів?
2. У чому полягає суть методу комбінаторного біосинтезу і як він допомагає боротися з проблемою стійкості (резистентності) бактерій?
3. Чому розробка антибіотиків вузького спектра дії сьогодні вважається більш перспективною стратегією в біотехнології, ніж створення препаратів широкого спектра?
4. Які існують механізми резистентності мікроорганізмів і як біотехнологи намагаються їх «обійти» (наприклад, шляхом додавання інгібіторів ферментів)?
5. Які біотехнологічні переваги мають антибіотики грибкового походження порівняно з тими, що синтезуються актиноміцетами чи бактеріями?

Завдання для позааудиторної роботи

1. Чому мікробіологічний метод визначення активності вважається «біологічним стандартом», навіть якщо результати ВЕРХ є більш точними та швидкими?
2. Яка мета використання стандартних зразків (еталонів) при проведенні ідентифікації антибіотика методом ІЧ-спектроскопії?
3. У чому полягає суть LAL-тесту і чому він є критично важливим для ін'єкційних форм антибіотиків (наприклад, цефтриаксону)?
4. Як саме за допомогою методу ВЕРХ (високоєфективної рідинної хроматографії) можна відрізнити основну діючу речовину від «споріднених домішок»?
5. Які фактори впливають на точність результату при використанні методу дифузії в агар (наприклад, товщина шару середовища чи температура)?
6. Який показник у фармакопейній статті вказує на відсутність продуктів життєдіяльності бактерій, що викликають підвищення температури у пацієнта?

Тестові завдання

1. Який метод дозволяє отримувати «гібридні» антибіотики, поєднуючи гени різних шляхів біосинтезу?

- а) Традиційна селекція
- б) Комбінаторний біосинтез
- в) Метод «дифузії в агар»
- г) Пастеризація

2. Навіщо у склад сучасних препаратів додають клавуланову кислоту (наприклад, в Амоксиклав)?

- а) Для покращення смаку ліків
- б) Як додатковий вітамін для пацієнта
- в) Для інгібування ферментів бактерій (бета-лактамаз), що руйнують антибіотик
- г) Щоб прискорити виведення антибіотика з організму

3. Який організм найчастіше використовується в біотехнології як промисловий продуцент стрептоміцину?

- а) Кишкова паличка (*E. coli*)
- б) Пліснявий гриб *Penicillium*
- в) Актиноміцети (рід *Streptomyces*)
- г) Дріжджі *Saccharomyces*

4. Що таке «резистентність» мікроорганізмів у контексті біотехнології?

- а) Здатність мікробів швидко розмножуватися
- б) Стійкість бактерій до дії антибіотика
- в) Процес синтезу білків у клітині
- г) Взаємодія антибіотика з вірусами

5. Яка головна перевага використання генетично модифікованих штамів-продуцентів у виробництві?

- а) Можливість замінити антибіотики на трави
- б) Значне підвищення виходу (концентрації) антибіотика та здешевлення виробництва
- в) Збільшення терміну придатності препарату до 50 років
- г) Зміна кольору таблеток

КЕЙС:

Алгоритм мікробіологічного методу (згідно з ДФУ).

Метод базується на здатності антибіотика дифундувати (проникати) у щільне поживне середовище та пригнічувати ріст певного «контрольного» мікроба.

1. Підготовка тест-штамів: використовують стандартизовані культури мікроорганізмів, чутливі до даного антибіотика.

Наприклад:

Для пеніцилінів — *Staphylococcus aureus*.

Для стрептоміцину — *Bacillus subtilis*.

2. Підготовка «чашок»: На застигле агарове середовище, вже засіяне тест-штамом, ставлять стерильні сталеві циліндри або роблять лунки.

- Внесення розчинів: в одну частину лунок заливають розчин вашого зразка, в іншу — еталон (стандарт з відомою активністю).

- Інкубація: чашки ставлять у термостат на 16–18 годин при температурі 30–37°C.

- Вимірювання зон: навколо лунок утворюються прозорі зони, де бактерії не вирости. Діаметр цих зон прямо пропорційний концентрації антибіотика.

3. Розрахунок: Порівнюючи діаметри зон зразка і еталона, обчислюють активність у ОД/мг (одиницях дії) або мкг/мг.

Чому цей метод досі використовують разом із методом ВЕРХ)?

- Реальна активність: показує не просто наявність молекул, а їхню здатність реально вбивати бактерії.
- Чутливість: дозволяє виявити мізерні концентрації антибіотика, що важливо для контролю стерильності або залишків речовини.

Резюме:

ВЕРХ — швидше, точніше визначає хімічну чистоту.

Мікробіологічний метод — надійніше підтверджує біологічну силу препарату.

Питання для самопідготовки студента до практичного заняття:

1. Пошук та скринінг нових продуцентів: дослідження мікроорганізмів з екстремальних середовищ (морські глибини, гарячі джерела, ґрунти).
2. Виявлення нових видів бактерій (актиноміцетів) та грибів, що виробляють унікальні антибактеріальні речовини.
3. Використання метагеномного аналізу для вивчення геномів мікроорганізмів.
4. Генетична та метаболічна інженерія продуцентів.
5. Оптимізація умов біосинтезу: маніпуляція генами, що регулюють метаболізм продуцента, для збільшення кількості цільового антибіотика.

6. Створення гібридних генних кластерів: комбінаторний біосинтез.
7. Використання методів молекулярної біології для перенесення генів біосинтезу антибіотиків у більш продуктивні або зручні для промислового культивування штами-продуценти.
8. Напівсинтетичні підходи: модифікація природних молекул антибіотиків (пеніцилінів, цефалоспоринів) за допомогою ферментативних або хімічних методів.
9. Культивування та ферментація.
10. Сучасні підходи оптимізації складів поживних середовищ та параметрів ферментації (рН, температура, аерація) для максимального біосинтезу.
11. Антибіотики: Виробництво. Сучасна проблема резистентності: розвиток нових антибіотиків.
12. Класифікація антибіотиків: натуральні (пеніцилін, стрептоміцин), напівсинтетичні (амоксацилін), синтетичні (сульфаніламід, фторхінолон). Стандартизовані методи аналізу антибіотиків.
13. Пробіотики та фаготерапія.
14. Діагностичні біотехнології: розробка швидких молекулярно-генетичних тестів (ПЛР) для точного визначення збудника.

Методична розробка складена: професором кафедри, д.фарм.н. Вельчинською О.В., ас., к.б.н. Мелешко Р.А.

Тема заняття № 8. Підсумковий контроль (ПК).

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):

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.

K18. Здатність організовувати виробництво і управляти біотехнологічними процесами в умовах промислового виробництва та науково-дослідних лабораторій.

Мета: підсумковий контроль за матеріалом дисципліни.

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	35 хв.
Основний	Самостійна робота студента під курацією викладача (аудиторна робота студента) – написання письмової роботи по білету	Застосування на практиці Пошукова творча	45 хв.

		діяльність	
--	--	------------	--

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. Ніженковська І.В., Вельчинська О.В., Манченко О.В. Стандартизація лікарських засобів. Частина 1. К.: ФОП Лопатіна О.О., 2026. – 192 с. ISBN 978-617-8247-71-3. <http://ir.librarynmu.com/handle/123456789/19832>
3. Фармацевтична біотехнологія: Біотехнології виробництва готових лікарських форм : навчальний посібник для студентів біотехнологічних спеціальностей / Ю. М. Краснопольський, Д. М. Пилипенко. – Харків : ТОВ «Друкарня мадрід», 2020. – 279 с. <https://repository.kpi.kharkov.ua/handle/KhPI-Press/49632>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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

11. 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
12. 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>.
13. 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>.
14. 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.
15. 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>
16. 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.
17. EMEA/CAT/GTWP/671639/2008 Rev.1, corr. 2020 «Guideline on quality, nonclinical and clinical aspects of medicinal products containing genetically modified cells» («Керівництво щодо якості, доклінічних та клінічних аспектів лікарських засобів, які містять генетично модифіковані клітини», ред. 1, зміни 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-and-clinical-aspects-medicinal-products-containing-genetically-modified-cells-revision-1_en.pdf.

Додаткова

1. 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.
2. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15: Qualification and Validation. Volume
3. 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.
4. 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.
5. 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>.

6.Буценко Л.М., Пенчук Ю.М., Пирог Т.П. Технології мікробного синтезу лікарських засобів: Навч. посіб. — К.: НУХТ, 2010. — 323 с. <https://dspace.nuft.edu.ua/handle/123456789/790>.

7.Prospects of Obtaining Antitoxins and Immunoglobulin Preparations from Animal Blood, Their Purification and Application / Yu. Krasnopolsky, D. Pylypenko // PHARMAKEFTIKI. – 2024. – V. 36(III). – P. 10-32. <https://doi.org/10.60988/p.v36i3.37>.

8.Analysis of the current status of probiotic drug development. / Bliznjuk, O., Ryshchenko, I., Masalitina, N., Pylypenko, D., Krasnopolsky, Y. // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2025. – №1(53). – P. 14–25. <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.322767>.

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>

Підсумковий контроль проводиться відповідно затвердженому Регламенту

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