

**ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ І ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ**

ЗАТВЕРДЖЕНО
Декан І фармацевтичного факультету
доцент Кремзер О.А.

25 листопада 2021 р.

СИЛАБУС НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Розробка лікарських засобів

Підготовки магістра фармації
галузь знань 22 «Охорона здоров'я»
спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація»
кваліфікації професійної «Фармацевт»

РОЗГЛЯНУТО

на засіданні Студентської ради
Протокол № 07/11
від 25 листопада 2021 р.

РОЗГЛЯНУТО

на засіданні спільної Вченої Ради
фармацевтичних факультетів
Протокол №4
від 23 листопада 2021 р.

1. Контактна інформація:

Викладач: проф. Кучеренко Людмила Іванівна

e-mail: farm_chem@bigmir.net

кафедра: фармацевтичної хімії

адреса: пр. Маяковського, 26, 69035, м. Запоріжжя, Україна

телефон кафедри: 224-69-25

2. РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ВК36): загальна кількість годин – 90 год., з них лекції – 4 год., практичні заняття – 10 год., самостійна робота – 76 год., кількість кредитів ЄКТС – 3,0.

3. Час і місце проведення навчальної дисципліни: Семестр(и): 5-9.

4. Пререквізити і постреквізити навчальної дисципліни

Пререквізити: Для вивчення курсу студенти потребують базових знань неорганічної хімії, аналітичної хімії, органічної хімії, фізичної та колоїдної хімії, токсикологічної хімії.

Кореквізити: фармакогнозія, фармакології, технології ліків, клінічної фармакології, математики, біологічної хімії.

Постреквізити: Опанування навчального матеріалу дисципліни «РОЗРОБКА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ» закладає основи вивчення студентами стандартизації лікарських засобів та спеціалізації «Контроль якості лікарських засобів, що передбачає інтеграцію викладання з цими дисциплінами.

4. Характеристика навчальної дисципліни

4.1 Призначення навчальної дисципліни: підготовка спеціалістів до вирішення важливих питань, щодо створення нових лікарських засобів, забезпечення контролю якості ліків та розробки стандартів якості лікарських засобів. Компетентності та результати навчання, формуванню яких сприяє дисципліна (взаємозв'язок з нормативним змістом підготовки здобувачів вищої освіти, сформульованим у термінах результатів навчання у Стандарті вищої освіти).

Згідно з вимогами Стандарту вищої освіти дисципліна забезпечує набуття студентами компетентностей:

- загальні: ЗК1; ЗК2; ЗК3; ЗК4; ЗК6; ЗК9; ЗК 11; ЗК12.

- фахові: ФК 14; ФК 15; ФК 16

4.2 Мета вивчення навчальної дисципліни: є надання системних знань з методології розробки лікарських засобів.

4.3 Завдання вивчення дисципліни Основними завданнями вивчення дисципліни «Розробка лікарських засобів» є:

– формування знань структури та основних принципів розробки та забезпечення якості у фармацевтичній галузі відповідно до вимог GMP, GLP, GCP та Національного Стандарту України «Лікарські засоби»;

– розуміння принципів створення та вимог до аналітичної нормативної документації на субстанцію, лікарські форми промислового виробництва та аптечного виготовлення з метою одержання конкурентоспроможних лікарських засобів;

– поглиблене вивчення сучасних фізичних та фізико-хімічних методів з метою їх обґрунтованого використання для ідентифікації, випробувань на чистоту та кількісного визначення в процесі розробки стандартів якості лікарських засобів;

– поглиблене вивчення процедури валідації аналітичних методик, як одного з елементів системи забезпечення якості.

4.4 Зміст навчальної дисципліни: **2 Розділи, 4 теми.**

4.5 План вивчення навчальної дисципліни

Розділ 1: Розробка лікарських засобів та методів контролю їх якості із застосуванням сучасних методів аналізу. Засвоїти систему стандартизації фармацевтичної продукції в Україні відповідно до вимог GMP, GLP, GCP та Національного Стандарту України «Лікарські засоби. Належна практика виробництва лікарських засобів для людини». Засвоїти методологію аналізу лікарських засобів сучасними фізико-хімічними методами. Трактувати загальні вимоги ДФУ до розробки аналітичного нормативного документу на лікарські засоби. Застосувати фізичні та фізико-хімічні методи аналізу, а саме: ІЧ-, УФ-спектроскопію, фотоколориметрію, флуориметрію, рефрактометрію, поляриметрію, хроматографію (тонкошарову та рідинну), потенціометрію при аналізі лікарських засобів. Здійснювати калібрування приладів згідно вимог ДФУ під час використання фізико-хімічних методів аналізу фармацевтичної продукції.

Тема 1. **Вимоги ДФУ до методик контролю якості лікарських засобів.**

Аналіз фармацевтичних субстанцій. Методологія аналізу. Особливості фізико-хімічних методів аналізу, що застосовуються для аналізу фармацевтичних субстанцій. Вимоги ДФУ до аналізу фармацевтичних субстанцій – активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Аналіз готових лікарських засобів (ГЛЗ). Методологія аналізу. Особливості фізико-хімічних методів аналізу, що застосовуються для аналізу ГЛЗ. Фармако-технологічні випробовування. Вимоги ДФУ до аналізу ГЛЗ. Фізико-хімічні методи, що використовуються для контролю якості фармацевтичних препаратів і субстанцій. Загальні вимоги ДФУ до фізико-хімічних методів аналізу. Метрологічне забезпечення методів аналізу.

Тема 2. **Фізичні та фізико-хімічні методи аналізу лікарських засобів.**

Способи визначення рН розчинів. Потенціометричне визначення рН; потенціометричне титрування. Рефрактометрія. Межі застосування. Використання для ідентифікації, підтвердження доброякісності та кількісного визначення лікарських засобів. Виконання вимірювань за допомогою рефрактометра. Калібрування приладу та інтерпретація отриманих результатів. Використання для аналізу одно- та багатокомпонентних лікарських форм.

Поляриметрія. Виконання вимірювань за допомогою поляриметра. Калібрування приладів та інтерпретація отриманих результатів. Використання поляриметрії для ідентифікації та кількісного аналізу оптично діяльних лікарських речовин.

Ідентифікація лікарських засобів методом адсорбційної спектрофотометрії. Питомий показник поглинання. Кількісне визначення лікарських засобів методом абсолютного калібрування із зовнішнім стандартом. Види тестів та способи розрахунку кількісного визначення. Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення лікарського засобу. Проведення однокомпонентного однохвильового аналізу за методами показника поглинання і методом стандарту. Проведення багатокомпонентного спектрофотометричного аналізу.

Хроматографічні методи аналізу: тонкошарова хроматографія, паперова хроматографія, іонообмінна хроматографія, колонкова хроматографія, рідинна хроматографія, газова хроматографія.

Параметри придатності хроматографічних систем та способи їх розрахунку. Вимоги ДФУ до параметрів придатності ХС.

Розділ 2: Валідація аналітичних методик.

Трактувати типи аналітичних методик відповідно до вимог ДФУ. Здійснювати вибір валідаційних параметрів та розраховувати їх критерії. Розраховувати величини невизначеності аналітичних методик ідентифікації, випробувань на чистоту та кількісного визначення. Здійснювати інтерпретацію впливу невизначеності аналітичної методики на результат визначення. Оцінювати придатність аналітичної методики для контролю якості лікарських засобів відповідно до вимог Належної виробничої практики..

Тема 1. Системи якості лікарських засобів; валідація аналітичних методик.

Системи якості та їх роль у процесі виробництва лікарських засобів. Вимоги систем ISO та НВП до контролю якості лікарських засобів. Джерело виникнення невизначеності при кількісному аналізі лікарських засобів. Статистична обробка результатів кількісного визначення.

Валідація аналітичних методів контролю якості лікарських засобів. Критеріальний підхід до валідації аналітичних методик. Визначення валідаційних критеріїв методів кількісного аналізу.

Методи розрахунку невизначеності методик кількісного визначення. Залежність невизначеності методів кількісного визначення від допуску вмісту діючої речовини у лікарському засобі.

Валідація аналітичних методик кількісного визначення (ВЕРХ, СФ). Розрахунок невизначеності методики кількісного визначення та його порівняння з валідаційними критеріями.

Розрахунки кількісного визначення при проведенні фармако-технологічних випробувань тестів “розчинення” для твердих дозованих форм та “однорідність дозованих одиниць”.

Вимоги ДФУ до стандартних зразків, що використовуються під час кількісного визначення лікарських засобів. Способи визначення невизначеності стандартних зразків які застосовуються для кількісних вимірювань у фарманалізі. Система стандартних зразків (СЗ) як обов’язковий елемент системи контролю якості. Методи аналізу лікарських засобів, для яких необхідно використання СЗ. Види стандартних зразків, що використовуються в аналізі згідно вимог ДФУ. Атестація вторинних СЗ і створення банку СЗ.

Допуски, що гарантують якість лікарських засобів. Визначення необхідного числа паралельних випробувань.

Тема 2. Вимоги належної виробничої практики до контролю якості лікарських засобів.

Кваліфікація процесу встановлення та роботи лабораторного обладнання, що використовується в процесі виробництва лікарських засобів. Кваліфікація встановлення обладнання, що використовується в процесі виробництва лікарських засобів: загальні положення, обов’язкові елементи. Вимоги до калібрування засобів вимірювання. Кваліфікація роботи: загальні положення, обов’язкові елементи. Рекваліфікація лабораторного обладнання, що використовується в процесі виробництва лікарських засобів.

Лабораторні інформаційні мережі, як засіб підвищення надійності та швидкості проведення випробувань. Вимоги до документування та умов зберігання результатів випробувань. Використання баз даних для формування банку результатів випробувань.

5. Самостійна робота студента

План самостійної роботи студентів (СРС)

№ п/п	Тема. Перелік питань, що вивчаються самостійно	Кількість годин
1	Вимоги ДФУ до методик контролю якості лікарських засобів. Загальні вимоги ДФУ до фізико-хімічних методів аналізу. Метрологічне забезпечення методів аналізу. Аналіз фармацевтичних субстанцій. Методологія аналізу. Особливості фізико-хімічних методів аналізу, що застосовуються для аналізу фармацевтичних субстанцій. Вимоги ДФУ до аналізу фармацевтичних субстанцій – активних	15

	фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). Аналіз готових лікарських засобів (ГЛЗ). Методологія аналізу. Особливості фізико-хімічних методів аналізу, що застосовуються для аналізу ГЛЗ. Фармако-технологічні випробовування. Вимоги ДФУ до аналізу ГЛЗ.	
2	Фізичні методи прямого визначення. Потенціометричне визначення рН; потенціометричне титрування. Рефрактометрія. Використання для аналізу одно- та багатокомпонентних лікарських форм. Поляриметрія. Використання поляриметрії для ідентифікації та кількісного аналізу оптично діяльних лікарських речовин.	10
3	Фізико-хімічні методи аналізу лікарських засобів. Електромагнітний спектр. Основний закон світлопоглинання. Адсорбційна спектрофотометрія на УФ і видимій ділянках спектру. Хроматографічні методи аналізу: тонкошарова хроматографія, паперова хроматографія, іонообмінна хроматографія, колонкова хроматографія, рідинна хроматографія, газова хроматографія.	10
4	Системи якості лікарських засобів; валідація аналітичних методик. Статистична обробка результатів кількісного визначення. Система стандартних зразків (СЗ) як обов'язковий елемент системи контролю якості. Методи аналізу лікарських засобів, для яких необхідно використання СЗ. Види стандартних зразків, що використовуються в аналізі згідно вимог ДФУ. Атестація вторинних СЗ і створення банку СЗ. Допуски, що гарантують якість лікарських засобів. Визначення необхідного числа паралельних випробувань.	16
5	Вимоги належної виробничої практики до контролю якості лікарських засобів. Кваліфікація процесу встановлення та роботи лабораторного обладнання, що використовується в процесі виробництва лікарських засобів. Кваліфікація встановлення обладнання, що використовується в процесі виробництва лікарських засобів: загальні положення, обов'язкові елементи. Вимоги до калібрування засобів вимірювання. Кваліфікація роботи: загальні положення, обов'язкові елементи.	10
6	Вимоги належної виробничої практики до контролю якості лікарських засобів. Рекваліфікація лабораторного обладнання, що використовується в процесі виробництва лікарських засобів. Лабораторні інформаційні мережі, як засіб підвищення надійності та швидкості проведення випробувань. Вимоги до документування та умов зберігання результатів випробувань. Використання баз даних для формування банку результатів випробувань.	15
	Разом	76

6. Список основної та додаткової літератури

6.1 Основна література

- 1 Державна Фармакопея України. Перше видання. – Харків: Рірег, 2001. – 531 с.
- 2 Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. Доповнення 1. – Харків: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
- 3 Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
- 4 Державна Фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. Доповнення 3. – Харків: Державне підприємство “Український науковий фармакопейний центр контролю якості лікарських засобів”, 2009. – 280 с.
- 5 Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.

- 6 Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 723 с.
- 7 Державна Фармакопея України : в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 1. – 1126 с.
- 8 Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. 2 допов. Харків : Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. С. 85-100.
- 9 Ветютнева Н. О., Буднікова Т. М., Пилипчук Л. Б. Методи управління якістю у фармацевтичному секторі. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2011. Вип. 20. С. 708-716.
- 10 *British Pharmacopoeia*, (2001), Vol. II, Appendix III, A141-A144.
- 11 *European Pharmacopoeia*. 8th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2015. 6111 p.
- 12 *Japanese Pharmacopoeia*. 16th ed. Tokyo, 2011. 2326 p.
- 13 *The United States Pharmacopoeia 37: The National Formulary 32*. New York, 2014. 2569 p.
- 14 *British Pharmacopoeia*. URL : <https://www.pharmacopoeia.com/how-to-use-the-bp>

6.2 Додаткова література

1. Туркевич М., Владзімірська О., Лесик Р. Фармацевтична хімія (стероїдні гормони, їх синтетичні замінники і гетероциклічні сполуки як лікарські засоби). Підручник. – Вінниця: Нова Книга, 2003. – 464 с.
2. Скакун М.П., Посохова К.А. Фармакологія. Підручник. – Укрмедкнига, 2003. - 740 с.
3. *Pharmaceutical Chemistry. Analysis of the Medicinal Substances according to Functional Groups: study guide* | О.О.Туркан, І.В.Нізhenkovska, О.О. Нлushachenko. _ Kyiv: AUS Medicine Publishing, 2018/ - 152 p.
4. Валідація аналітичних методик і випробувань. Державна фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. 2 допов. Харків : Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. С. 85-100.
5. Ветютнева Н. О., Буднікова Т. М., Пилипчук Л. Б. Методи управління якістю у фармацевтичному секторі. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2011. Вип. 20. С. 708-716.
6. Використання фармацевтичних стандартних зразків відповідно до вимог GMP / Д. А. Леонт'єв, О. І. Гризодуб, С. О. Чікалова, Ю. В. Підпрудников. *Ліки та життя* : II Міжнар. мед.-фармац. конгрес : тези доп. (15-18 лютого 2005 р., м. Київ). Київ, 2005. С. 140.
7. Лікарські засоби. Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів (ICH Q5C) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013. Київ : МОЗ України, 2013. 22 с. (Стандарт МОЗ України).
8. Лікарські засоби. Доклінічні дослідження безпеки як підґрунтя клінічних випробувань за участю людини та реєстрації лікарських засобів (ICH M3(R2)): Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014. Київ : МОЗ України, 2014. 45 с. (Стандарт МОЗ України).
9. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014. Київ : МОЗ України, 2014. 62 с. (Стандарт МОЗ України).
10. Лікарські засоби. Досьє виробничої дільниці : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.1:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 8 с. (Стандарт МОЗ України).
11. Лікарські засоби. Міжнародні гармонізовані вимоги щодо сертифікації серії : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.4:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 10 с. (Стандарт МОЗ України).

12. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Київ : МОЗ України, 2016. 335 с. (Стандарт МОЗ України).
13. Лікарські засоби. Належна клінічна практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. Київ : МОЗ України, 2009. 67 с. (Стандарт МОЗ України).
14. Лікарські засоби. Належна лабораторна практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2008. К.. Р. МОЗ України, 2009. 27 с. (Стандарт МОЗ України).
15. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 26 с. (Стандарт МОЗ України).
16. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 13 с. (Стандарт МОЗ України).
17. Луцкевич Д. Д., Мороз А. С., Рибальська О. В. Хроматографія. *Аналітична хімія*. Київ : Здоров'я, 2003. С. 278-285.
18. Малахова І. І., Красіков В. Д. Сучасна високоефективна тонкошарова хроматографія. *Лабораторний журнал*. 2002. № 1. С. 15-19.
19. Пахомов В. П. Хроматографія у хіміко-фармацевтичних дослідженнях. *Хіміко-фармацевтичний журнал*. 2003. Т. 37. № 8. С. 55-56.
20. Системи управління якістю. Вимоги: ДСТУ ISO 9001:2015. Київ : ДП «УкрНДНЦ», 2016. 22 с. (Національний стандарт України).
21. Фармацевтичне законодавство / Т. А. Грошовий, К. Л. Косяченко, Т. І. Калинюк та ін. ; під ред. Т. А. Грошового. Тернопіль : Вид-во ТДМУ, 2008. 468 с.

7. Контроль і оцінка результатів навчання

7.1. Види контролю: вхідний, поточний, підсумковий контроль.

7.2. Форми контролю:

Вхідний контроль – комп'ютерне тестування.

Поточний контроль оцінюванні теоретичних знань та практичних навичок відповідно до переліків, визначених програмою дисципліни.

Самостійна робота студентів оцінюється під час поточного контролю теми на відповідному занятті.

Підсумковий контроль здійснюється по завершенню вивчення дисципліни у формі заліку . комп'ютерне тестування.

8. Політика навчальної дисципліни:

- обов'язкове дотримання академічної доброчесності студентами, а саме:

- самостійне виконання всіх видів робіт, завдань, форм контролю, передбачених робочою програмою даної навчальної дисципліни;

- посилання на джерела інформації у разі використання ідей, розробок, тверджень, відомостей;

- дотримання норм законодавства про авторське право і суміжні права;

- надання достовірної інформації про результати власної навчальної (наукової, творчої) діяльності, використані методики досліджень і джерела інформації.

При організації навчального процесу обов'язково враховується присутність студента на заняттях та його активність під час практичних робіт. Допускається запізнення на заняття не більше ніж 10 хвилин.

Під час практичних занять активна участь під час обговорення в аудиторії, студенти/-ки мають бути готовими детально розбиратися в матеріалі, ставити запитання, висловлювати свою точку зору, дискутувати. Під час дискусії важливі: повага до колег; толерантність до інших та їхнього

досвіду; сприйнятливість та неупередженість; здатність не погоджуватися з думкою, але шанувати особистість опонента/-ки; ретельна аргументація своєї думки та сміливість змінювати свою позицію під впливом доказів; я-висловлювання, коли людина уникає непотрібних узагальнювань, описує свої почуття і формулює свої побажання з опорою на власні думки і емоції; обов'язкове знайомство з першоджерелами. Вітається творчий підхід у різних його проявах.

Під час занять дозволяється:

- за потреби залишати аудиторію на короткий час тільки з дозволу викладача;
- фотографувати слайди презентацій;

не дозволяється:

- користування мобільним телефоном, планшетом чи іншими мобільними пристроями (крім випадків, передбачених навчальним планом та методичними рекомендаціями викладача);
- нецензурно висловлюватися або вживати слова, які ображають честь і гідність колег та професорсько-викладацького складу;
- наносити шкоду матеріально-технічній базі університету (псувати інвентар, обладнання; меблі, стіни, підлоги, засмічувати приміщення і території).

Обговорено та рекомендовано на засіданні кафедри фармацевтичної хімії
Протокол № 1 від «25» серпня 2021

Завідувач кафедри фармацевтичної хімії

професор Кучеренко Л.І.

Викладачі

**доцент Портна О.О.
доцент Черковська Л.Г.
доцент Хромільова О.В.
доцент Моряк З.Б.
доцент Шабельник К.П.
доцент Кривошей О.В.
ст. викл. Ткаченко Г.І.
ст. викл. Скорина Д.Ю.
ст. викл. Німенко Г.Р.
ст викл. Дерев'янка Н.В.
ст. викл. Борсук С.О.**