

УДК 661.1:615.4+66.02+615.3

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.297>О. М. ТАРАСЕНКО^{1,2}, А. В. МИГАЛЬ¹, В. В. РУДЮК¹, О. С. КУХТЕНКО²¹ Акціонерне товариство «Фармак», м. Київ, Україна² Національний фармацевтичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

АКТУАЛЬНІСТЬ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ПІДХОДІВ ТА ФОРМУВАННЯ ЄДИНИХ ПРИНЦИПІВ ТРАНСФЕРУ ТЕХНОЛОГІЙ ОДЕРЖАННЯ СУБСТАНЦІЙ ВІД ЕТАПУ ЛАБОРАТОРНОЇ РОЗРОБКИ ДО ВПРОВАДЖЕННЯ НА ВИРОБНИЧУ ДІЛЬНИЦЮ

Мета – аналіз та систематизація підходів до масштабування та трансферу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з лабораторії у промислове виробництво відповідно до принципів Належної виробничої практики у фармацевтичній галузі України та світу, визначення актуальності розробки єдиного стандартизованого алгоритму дій щодо підходів до масштабування та трансферу субстанцій.

Матеріали та методи. Під час дослідження використали методи системного підходу, порівняння, аналогії та узагальнення відомостей про масштабування та трансфер АФІ. Для аналізу останніх публікацій у науково-практичних виданнях використали методи наукового аналізу. Також застосували табличні та схематичні засоби наочної презентації отриманих даних.

Результати дослідження. За результатами проведеного аналізу/дослідження визначено найбільших світових постачальників синтетичних АФІ, проаналізовано стан вітчизняного ринку синтетичних АФІ та визначено лідера виробництва субстанцій синтетичного походження в Україні. У результаті аналізу літературних, наукових даних та регуляторно-правових актів і рекомендацій щодо вимог до трансферу (впровадження) нових АФІ на виробництво визначено: групи субстанцій за походженням, вимоги GMP до виробництва АФІ відповідно до шляху їх отримання та етапу, основні етапи життєвого циклу АФІ та принципову схему трансферу технології від лабораторної розробки до впровадження у промислове виробництво. Проаналізовано та опрацьовано підходи до розроблення та впровадження нових продуктів у виробництво, висвітлені у затверджених міжнародних документах – Настанові щодо вимог до виробництва АФІ, WHO TRS Technical Report, додаток 7, ICH Q11. Визначено, що для успішного перенесення технологій між підрозділом, що передає технологію (sending unit, SU), і підрозділом, що приймає технологію (receiving unit, RU), необхідний фахівець із трансферу технологій (ФзТТ) – фахівець зі сторони SU, який здійснює організацію та координацію процесу перенесення технологій між підрозділом SU і підрозділом RU, визначено його роль та ключові зони відповідальності в процесі масштабування технології одержання АФІ з умов лабораторної розробки в промислові умови.

Висновки. Результати аналізу дозволяють констатувати відсутність чітко сформованого стандартизованого алгоритму дій щодо підходу до масштабування та трансферу технології одержання АФІ у фармацевтичній галузі України та світу. У процесі дослідження визначено актуальність формування єдиного стандартизованого алгоритму дій щодо підходів до масштабування та трансферу субстанцій з лабораторії у промислове виробництво відповідно до принципів Належної виробничої практики.

Ключові слова: АФІ; субстанція власного виробництва; АФІ синтетичного походження; промисловий випуск АФІ; масштабування; трансфер технологій.

О. М. ТАРАСЕНКО^{1,2}, А. В. МУНАЛ¹, В. В. РУДИУК¹, О. С. КУХТЕНКО²¹ *Farmak, JSC, Kyiv, Ukraine*² *National University of Pharmacy, Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv*

STANDARDIZATION RELEVANCE OF APPROACHES AND FORMATION OF UNIFIED TECHNOLOGY TRANSFER PRINCIPLES FOR OBTAINING SUBSTANCES FROM THE LABORATORY DEVELOPMENT STAGE TO IMPLEMENTATION IN THE PRODUCTION SITE

Aim. To analyze and systematize approaches to scaling and transferring active pharmaceutical ingredients (APIs) from the laboratory to industrial production in accordance with the principles of Good Manufacturing Practice (GMP) in the pharmaceutical industry in Ukraine and worldwide; to determine the relevance of developing a single standardized algorithm of actions for approaches to scaling and transferring substances.

Materials and methods. During the research, various methods, including a systemic approach, comparison, analogy and generalization of information about scaling and transferring APIs were used. Methods of scientific analysis were used to analyze recent publications in scientific and practical journals. Tabular and schematic tools for visual presentation of the data obtained were also applied.

Results. Based on the analysis and research results, the largest global suppliers of synthetic APIs were identified, and the state of the domestic market for synthetic APIs was analyzed. The leading producer of substances of synthetic origin in Ukraine was determined. The analysis of literature, scientific data, and regulatory acts and recommendations on the requirements for transferring (implementing) new APIs to production highlighted: groups of substances by origin; GMP requirements for API production, according to their method of obtaining and stage; the main stages of the API's life cycle, as well as the fundamental scheme of technology transfer from the laboratory development to industrial production. Approaches to the development and implementation of new products in production, as reflected in approved international documents, such as the Guideline on Good Manufacturing Practices for Active Pharmaceutical Ingredients, WHO TRS Technical Report, Annex 7, and ICH Q11, were analyzed and developed. It was determined that for the successful transfer of technologies between the sending unit (SU) and receiving unit (RU), it was necessary to have a Technology Transfer Specialist (TTS) – a SU expert responsible for organizing and coordinating the technology transfer process between SU and RU. The role and key areas of responsibility of this expert in the process of scaling up the technology for obtaining APIs from laboratory conditions to industrial production were identified.

Conclusions. According to the results of the analysis, there is a lack of a clearly defined standardized algorithm for approaches to scaling and transferring technology for obtaining APIs in the pharmaceutical industry in Ukraine and worldwide. In the course of the research, the relevance of forming a single standardized algorithm for approaches to scaling and transferring substances from the laboratory to industrial production in accordance with the principles of GMP has been determined.

Keywords: APIs; in-house substance; synthetic origin APIs; industrial production of APIs; scaling; technology transfer.

Постанова проблеми. Ключовими вимогами до готового лікарського засобу (ГЛЗ) та його компонентів відповідно до настанов Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для застосування людиною (ICH) є якість, безпека та ефективність, які залежать від комплексу факторів. Однак основним та визначальним з них є якість його компонентів і насамперед активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ). На відміну від виробництва ГЛЗ, виробництво АФІ основною мірою становить собою хімічне виробництво [1-3].

У зв'язку зі зміною світових тенденцій основне хімічне виробництво на початку ХХІ ст. масово було винесено на території країн, що розвиваються, зокрема країн південно-західного регіону Азії. Це призвело до часткового перерозподілу ринку виробництва АФІ. Наразі основними постачальниками АФІ, а подекуди і монополістами у випуску окремих субстанцій, є Індія та Китай.

Зазначені фактори обмежують виробників ГЛЗ у виборі надійного постачальника та можуть призводити до збільшення ризиків для якості, а отже, і для їхньої ефективності та безпечності [4]. Варто зазначити, що через воєнну ситуацію в нашій державі відбувається порушення логістичних ланцюгів забезпечення фармацевтичного виробництва субстанціями та допоміжними речовинами. Тому налагодження власного виробництва АФІ задля недопущення та компенсації можливого дефіциту критичних

діючих речовин на фармацевтичному ринку України є актуальним завданням сьогодні.

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

Останні дослідження засвідчили, що наразі в Україні промисловий випуск АФІ зберігся тільки на незначній кількості підприємств. До найбільших можна віднести АТ «Фармак», ТЗДВ «ІнтерХім», ТОВ «ФАРМХІМ» тощо. Ці виробничі дільниці спеціалізуються на синтезі субстанцій як оригінальних молекул, так і вже відомих молекул, патентний захист яких вже закінчився.

АТ «Фармак» реалізувало масштабний інвестиційний проєкт та ввело в дію виробничу дільницю європейського рівня з випуску АФІ у м. Шостці Сумської області, з потужністю до 100 тис. тонн субстанцій на рік. Номенклатура субстанцій, що входять до продуктового портфеля компанії, охоплює понад 20 АФІ власного виробництва [4]. Крім того, АТ «Фармак», як лідер фармацевтичного ринку, постійно розширює свій продуктивний портфель АФІ за рахунок динамічного розвитку та інвестицій у напрям досліджень та розробок.

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. В Україні основний напрям діяльності фармацевтичних підприємств – це виробництво генеричних ЛЗ. Вітчизняні виробники з погляду практичного досвіду вже сформували єдині принципи та підходи до розроблення нових продуктів. Механізм впровадження нових

ЛЗ відпрацьовано з урахуванням вимог європейських регуляторів та ВООЗ [2, 5-7].

Проте процес розроблення та впровадження нових продуктів АФІ, з огляду на можливі відмінності у природі вихідних речовин, процесах, поводженні з відходами тощо, є більш складним, якщо порівнювати з ЛЗ. На сьогодні ІСН введено в дію настанову [3], що надає рекомендації та підходи до розроблення та виробництва АФІ. ВООЗ у додатку 7 технічного звіту 961 [2] надає рекомендації з трансферу технологій, однак про впровадження технологій АФІ у промислове виробництво там зазначено лише поверхнево, без чітких вимог до регламентації процесу. Тому формування єдиних підходів до перенесення схеми отримання субстанції з лабораторних умов синтезу в промислові масштаби є актуальним питанням української фармацевтичної науки та вітчизняної фармацевтичної галузі загалом.

Формування цілей статті. Метою нашої роботи було проаналізувати й систематизувати підходи до масштабування та трансферу АФІ відповідно до принципів Належної виробничої практики та інших регуляторних актів і рекомендацій України та світу. Оцінити актуальність розробки єдиного стандартизованого алгоритму дій щодо підходів до масштабування та трансферу субстанцій. Для досягнення визначеної мети треба розв'язати такі завдання:

- проаналізувати ринок українських виробників, що займаються промисловим виробництвом АФІ, та визначити лідера вітчизняного виробництва АФІ;
- провести пошук та аналіз літературних, наукових даних та нормативно-правових актів щодо вимог до розроблення і впровадження нових АФІ на виробництво;

- визначити можливість формування єдиних підходів до масштабування та трансферу технологій АФІ на виробництво;
- визначити роль фахівця з трансферу технологій (ФЗТТ) та ключові зони його відповідальності в процесі масштабування та трансферу технології отримання АФІ з лабораторних умов на промислову дільницю.

Викладення основного матеріалу дослідження. Відповідно до Закону України «Про лікарські засоби» активним фармацевтичним інгредієнтом (лікарська речовина, діюча речовина, активна субстанція) (далі – діюча речовина або АФІ) є будь-яка речовина чи суміш речовин, призначена для використання у виробництві лікарського засобу, яка із цим стає його активним інгредієнтом. Діюча речовина призначена для здійснення фармакологічних, імунологічних або метаболічних дій з метою відновлення, корекції або зміни фізіологічних функцій організму або для визначення медичного діагнозу [8, 9].

На законодавчому рівні виокремлено групи субстанцій за походженням [1, 8] (рис. 1).

На сьогодні існує єдина настанова щодо вимог до виробництва АФІ [1]. Як і інші, цей документ є дуже загальний і не містить конкретних заходів із забезпечення якості субстанцій з огляду на спосіб їх синтезу, безпечне виробництво та можливий вплив на працівників, екологію тощо. Для підприємств, що планують розвивати виробництво АФІ, мають бути проведені наукові дослідження, що дозволять оптимізувати процес виробництва з метою забезпечення якості субстанцій, а отже, і готових лікарських форм. Важливість таких досліджень є вельми актуальна, бо саме якість АФІ є ключовим

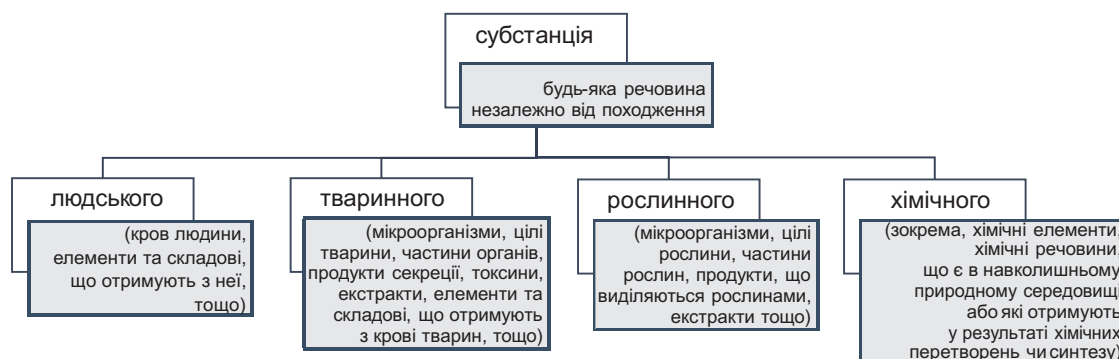


Рис. 1. Групи субстанцій за походженням

фактором ризику якості у подальшому виробництві лікарських засобів.

Виробництво АФІ, зокрема й призначеного для експорту, треба здійснювати відповідно до вимог Належної виробничої практики (GMP) для суб'єкта господарювання, що виробляє експортовані діючі речовини, або щонайменше до норм, еквівалентних стандартам Європейського Союзу [1, 8]. Однак залежно від походження субстанції типи виробництва відрізняються певними вимогами до шляху їх отримання та етапу, з якого відбувається посилення вимог GMP (рис. 2). Підвищення вимог GMP під час виробництва АФІ зростає відповідно до просування процесу від початкових стадій виробництва до завершальних – очищення та пакування [1]. На виробництво вихідної сировини для АФІ правила GMP не поширюються.

Відповідно до загальнорегуляторних вимог [6, 7] для АФІ, як і для ГЛЗ, виокремлюють такі основні етапи життєвого циклу:

1. Фармацевтична розробка:

- теоретичний етап (спрямований на збір доступної наукової інформації, наявність/відсутність патентного захисту схем синтезу тощо);
- лабораторний етап (апробація та відпрацювання технології виробництва, дослідження простору проектних рішень технології, визначення стабільності продукту та можливих продуктів деградації).

2. Масштабування процесу та перенесення (трансфер) технології (накладання лабораторної методики одержання продукту на промислове обладнання із врахуванням його параметрів та особливостей використання; трансфер технологій у промислове виробництво в рамках напрацювання

Тип виробництва			Застосування частини 2 цієї настанови на стадіях виробництва певного типу (позначено сірим кольором)		
Хімічне виробництво	Виробництво вихідної сировини для АФІ	Введення в процес вихідної сировини для виробництва АФІ	Виробництво проміжної продукції	Виділення та очищення	Оброблення фізичними методами та пакування
АФІ, що одержують із сировини тваринного походження	Збирання органів, біологічної рідини або тканини	Різання, перемішування і/або первинне оброблення	Введення в процес вихідної сировини для виробництва АФІ	Виділення та очищення	Оброблення фізичними методами та пакування
АФІ, екстраговані з рослинної сировини	Збирання рослин	Різання та первинна екстракція (екстракції)	Введення в процес вихідної сировини для виробництва АФІ	Виділення та очищення	Оброблення фізичними методами та пакування
Рослинні екстракти, що використовують як АФІ	Збирання рослин	Різання та первинна екстракція		Подальша екстракція	Оброблення фізичними методами та пакування
АФІ, що складаються з потовчених або здрібнених у порошок рослин	Збирання рослин і/або їх вирощування та збирання врожаю	Різання або здрібнення			Оброблення фізичними методами та пакування
Біотехнологія: ферментація/культивування клітин	Створення головного та робочого банку клітин	Утримання робочого банку клітин	Культивування клітин і/або ферментація	Виділення та очищення	Оброблення фізичними методами та пакування
«Класична» ферментація для виготовлення АФІ	Створення банку клітин	Утримання банку клітин	Введення клітин у ферментацію	Виділення та очищення	Оброблення фізичними методами та пакування



Рис. 2. Застосування вимог GMP до виробництва АФІ [1]

дослідно-промислових серій зі збільшеними об'ємами завантаження вихідних компонентів та виходу продукту, документальний супровід процесу відповідно до вимог GMP).

3. Промислове виробництво:

- впровадження в активне виробництво (напрацювання комерційних промислових серій після реєстрації продукту);
- комерційний випуск.

4. Припинення виробництва (у випадку виведення продукту з ринку).

Однією з важливих ланок життєвого циклу фармацевтичного продукту є впровадження технології з лабораторних умов в промислове виробництво [10-13]. Цей процес у регуляторних нормах зазначено як трансфер технології. Метою діяльності з перенесення (трансферу) технології є передання знань про продукцію та процес від розроблення до виробництва, а також всередині однієї виробничої дільниці або між різними дільницями для впровадження продукції у виробництво. Такі знання формують основу для виробничого процесу, стратегії контролю, підходу до валідації процесу, а також поточного постійного поліпшення [6, 7]. Принципову схему трансферу технології наведено на рис. 3.

Загальногалузеві регуляторні [3] настанови регламентують, що для успішного передання треба дотримуватися таких загальних принципів і вимог:

- план проєкту повинен охоплювати аспекти якості проєкту та ґрунтуватися на принципах управління ризиками якості;

- можливості підрозділу, що передає (sending unit, SU), і підрозділу, що приймає технологію (receiving unit, RU), повинні бути схожі, але необов'язково ідентичні, а засоби та обладнання повинні працювати за однаковими принципами роботи;
- за потреби варто провести всебічний аналіз технічних розбіжностей між SU та RU, зокрема оцінити технічний ризик та потенційні нормативні прогалини;
- належним чином навчений персонал повинен бути компетентний або повинен пройти навчання в RU:
 - нормативні вимоги в країнах SU та RU, а також у будь-яких країнах, куди передбачають постачати продукт, треба враховувати та тлумачити послідовно протягом будь-якого проєкту передавання;
 - повинне бути ефективне передання знань про процес і продукт.

Передання технології можна вважати успішним, якщо є задокументовані докази того, що RU може регулярно відтворювати переданий продукт, процес або метод відповідно до попередньо визначеного набору специфікацій, узгодженого з SU.

У випадку, якщо RU виявляє певні проблеми з процесом під час передання, RU має повідомити про них SU, щоб забезпечити постійне управління знаннями [3].

Фахівець із трансферу технологій або інша особа з працівників SU, відповідальна за трансфер технологій, повинна мати відповідну кваліфікацію та досвід відповідно

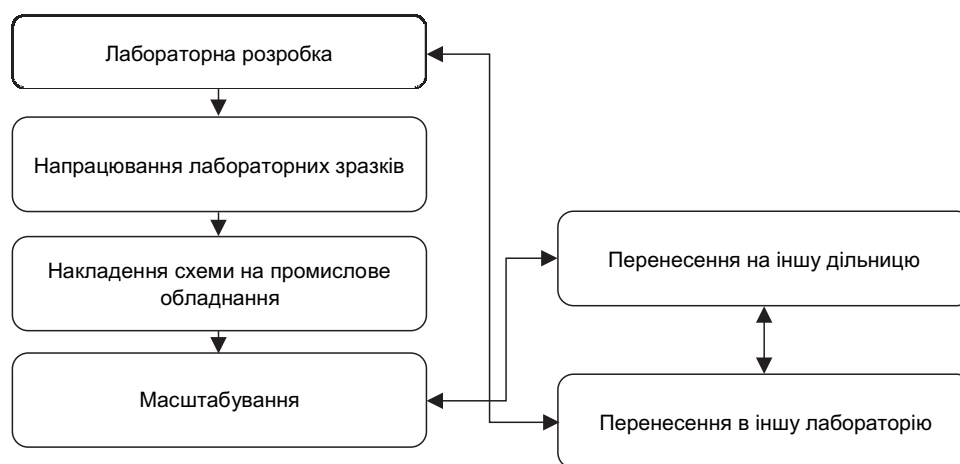


Рис. 3. Принципова схема перенесення (трансферу) технології



Рис. 4. Схема участі фахівця з трансферу технологій у життєвому циклі виробництва АФІ

до посадової інструкції, володіти переданою технологією та, бажано, мати практичний досвід роботи на промисловому обладнанні (ФзТТ). ФзТТ супроводжує процес життєвого циклу АФІ, закінчуючи супроводом перших трьох комерційних серій SU. Коротку схему участі фахівця з трансферу технологій у життєвому циклі виробництва АФІ наведено на рис. 4.

Висновки

1. У результаті дослідження визначено, що найбільшими постачальниками АФІ, а в деяких випадках і монополістами у випуску субстанцій, є Індія та Китай. Однак через порушення логістичних ланцюгів у зв'язку із воєнними діями в Україні існує критичний ризик зменшення кількості випуску життєво необхідних ГЛЗ або навіть і припинення виробництва деяких препаратів.

2. На фармацевтичному ринку України серед вітчизняних виробників можна зазначити декількох беззаперечних лідерів, що займаються промисловим виробництвом субстанцій. Виявлено тенденцію до збільшення залучення інвестицій, спрямованих на збільшення автономності процесу виробництва повного циклу від моменту синтезу АФІ до випуску готової продукції у вигляді ГЛЗ в межах одного виробництва, а отже, зменшення залежності від іноземних постачальників сировини та матеріалів.

3. Аналіз життєвого циклу АФІ від розроблення лабораторного зразка до етапу

припинення виробництва свідчить про актуальність розробки єдиного стандартизованого алгоритму дій щодо підходів до масштабування та трансферу субстанцій з лабораторії у промислове виробництво відповідно до принципів Належної виробничої практики, детального визначення ролей та відповідальності представників і передавальної, і приймальної сторін. Доведено необхідність визначення ключової особи – фахівця з трансферу технологій, який має відповідні знання та практичні вміння як із розробки, так і з промислового виробництва, що потрібно для коректного масштабування процесу та документального супроводу відповідно до регуляторних вимог.

Перспективи подальших досліджень.

Заплановані майбутні дослідження направлені на те, щоб сформувані стандартизовані підходи масштабування та трансферу технологій з лабораторії у промислове виробництво відповідно до принципів Належної виробничої практики [1] та інших регуляторних вимог. На прикладі двох АФІ, різних за своєю хімічною структурою та підходами до шляху їх отримання, провести апробацію та відпрацювати запропонований алгоритм дій із впровадження технологій. Визначити та науково обґрунтувати єдиний алгоритм дій щодо добору обладнання, приміщень, поводження з відходами виробництва тощо.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, MOD). Київ, 2020. 356 с.
2. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. *Technical Report Series*. 2011. No. 961. 25. URL: https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs961-annex7-transfer-technology-pharmaceutical-manufacturing.pdf?sfvrsn=2e302838_0.
3. ICH Q11. Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) – Scientific guideline. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnological-biological/>.
4. Кушнірук В. М. Стандартизація промислового синтезу активних фармацевтичних інгредієнтів на прикладі амізону та дибамку : дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.03 / НФаУ. Харків, 2017. 179 с.
5. WHO. TRS 986 - Annex 6: Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product: quality part Annex 6. *Technical Report Series*. 2014. No. 986. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-6-trs-986>.
6. СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10). URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-3-2011>.
7. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011>.
8. Про лікарські засоби : закон України № 2469-IX від 28.07.22 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20/ed20220728#Text>.
9. Про лікарські засоби : закон України № 124/96-ВР від 04.04.96 р. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/171533__594004.
10. Кушнірук В. М., Георгіянц В. А., Гарна Н. В. Опрацювання лабораторної технології одержання субстанції амізону для її використання у промислових умовах. *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4. С. 12-15.
11. Георгіянц В. А., Кушнірук В. Н., Бевз Н. Ю., Безуглий П. А. Концепція Quality by design в виробництві активних фармацевтичних інгредієнтів. 1. Аналіз факторів, впливаючих на якість при плануванні виробництва (синтеза) субстанції амізона. *Вестник Таджикского национального университета. Сер. Естественных наук*. 2013. № 1/3 (110). С. 81-84.
12. Масштабування технології одержання п,п-добензиламиду малонової кислоти – потенційного антиконвульсанта – у промислових умовах / В. М. Кушнірук та ін. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016. № 4 (4). С. 30-35.
13. Тарасенко О. М., Кухтенко О. С. Підходи до трансферу технологій синтезу АФІ в умови промислового виробництва. *Youth Pharmacy Science* : матеріали III Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 7-8 груд. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 142.

References

1. ST-N MOZU 42-4.0:2020. (2020). Likarski zasoby. Nalezna vyrobnycha praktyka. (The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, MOD). Kyiv.
2. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing (2011). *Technical Report Serie, 961*, 25. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs961-annex7-transfer-technology-pharmaceutical-manufacturing.pdf?sfvrsn=2e302838_0.
3. ICH Q11. Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) – Scientific guideline. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnological-biological/>.
4. Kushniruk, V. M. (2017). Standartyzatsiia promyslovoho syntezy aktyvnykh farmatsevtichnykh inhridiientiv na prykladi amizonu ta dybamku : dys. ... kand. farmats. nauk : 15.00.03. Kharkiv.
5. WHO. TRS 986 - Annex 6: Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product: quality part Annex 6. (2014). *Technical Report Series, 986*. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-6-trs-986>.
6. ST-N MOZU 42-4.3:2011. Likarski zasoby. Farmatsevtichna systema yakosti (ICH Q10). Available at: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-3-2011>.

7. ST-N MOZU 42-3.0:2011. Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8). Available at: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011>.
8. Pro likarski zasoby : zakon Ukrainy No. 2469-IX vid 28.07.22 r. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20/ed20220728#Text>.
9. Pro likarski zasoby : zakon Ukrainy No. 124/96-VR vid 04.04.96 r. Available at: https://zakononline.com.ua/documents/show/171533__594004.
10. Kushniruk, V. M., Heorhiants, V. A., Harna, N. V. (2013). Opratsiuvannia laboratornoi tekhnologii oderzhannia substantsii amizonu dlia yii vykorystannia u promyslovykh umovakh. *Farmatsevychnyi chasopys*, 4, 12-15.
11. Heorhiants, V. A., Kushniruk, V. N., Bevz, N. Yu., Bezuhlyi, P. A. (2013). Kontseptsyia Quality by design v proyzvodstve aktyvnykh farmatsevticheskikh ynhredyentov. 1. Analiz faktorov, vlyaiushchykh na kachestvo pry planirovanny proyzvodstva (synteza) substantsyy amyzona. *Vestnyk Tadzhykского natsyonalnoho unyversyteta. Ser. Estestvennykh nauk*, 1/3 (110), 81-84.
12. Kushniruk, V. M., Kovalevska, I. V., Ruban, O. A., Harna, N. V. Heorhiants, V. A. (2016). Masshtabuvannia tekhnologii oderzhannia n,n-dybenzylamidu malonovoi kysloty – potentsiinoho antykonvulsanta – u promyslovykh umovakh. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (4), 30-35.
13. Tarasenko, O. M., Kukhtenko, O. S. (2022). Pidkhody do transferu tekhnologii syntezu AFI v umovy promysloвого vyrobnytstva. *Youth Pharmacy Science : materialy III Vseukr. nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu*, m. Kharkiv, 7-8 hrud. 2022 r. Kharkiv : NFaU.

Відомості про авторів:

Тарасенко О. М., аспірантка кафедри технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, інженерка з трансферу лабораторії синтезу АФІ, департамент досліджень та розробки, АТ «Фармак» (<https://orcid.org/0009-0009-9234-6378>). E-mail: otarasenko222@gmail.com
Мигаль А. В., кандидат фармацевтичних наук, інженер лабораторії синтезу АФІ, департамент досліджень та розробки, АТ «Фармак» (<https://orcid.org/0000-0001-5935-3802>). E-mail: artem.migal@gmail.com
Рудиук В. В., начальник лабораторії синтезу АФІ, департамент досліджень та розробки, АТ «Фармак» (<https://orcid.org/0000-0003-3440-1139>). E-mail: v.rudiuk@farmak.ua
Кухтенко О. С., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<https://orcid.org/0000-0003-4908-6717>). E-mail: kukhtenk@gmail.com

Information about authors:

Tarasenko O. M., PhD student of the Department of Technologies of Pharmaceutical Preparations, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, transfer engineer of API Laboratory synthesis, Research & development Department, Farmak, JSC (<https://orcid.org/0000-0001-5935-3802>). E-mail: otarasenko222@gmail.com
Myhal A. V., Candidate (PhD) of Pharmacy, engineer of API Laboratory synthesis, Research & development Department, Farmak, JSC (<https://orcid.org/0000-0001-5935-3802>). E-mail: artem.migal@gmail.com
Rudiuk V. V., head of API Laboratory synthesis, Research & development Department, Farmak, JSC (<https://orcid.org/0000-0003-3440-1139>). E-mail: v.rudiuk@farmak.ua
Kukhtenko O. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Technologies of Pharmaceutical Preparations, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<https://orcid.org/0000-0003-4908-6717>). E-mail: kukhtenk@gmail.com

Надійшла до редакції 25.07.2023 р.