

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
факультет фармацевтичних технологій та менеджменту
кафедра технологій фармацевтичних препаратів**

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «РОЗРОБКА ТАБЛЕТОК ІЗ ВМІСТОМ ХЛОРТАЛІДОНУ НА ТОВ
"АСІНО УКРАЇНА", М. КИЇВ»**

Виконала: здобувачка вищої освіти групи ТФПм19(4,6з)дв
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація
освітньої програми Технології фармацевтичних препаратів
Алла СОРОКОЛЄТОВА

Керівник: завідувач кафедри технологій фармацевтичних
препаратів, д.фарм.н., проф. Олександр КУХТЕНКО

Рецензент: завідувачка кафедри біотехнології,
д.фарм.н., проф. Наталя ХОХЛЕНКОВА

Харків – 2024 рік

АНОТАЦІЯ

У роботі наведено огляд досліджень препаратів, що містять хлорталідон як діючу речовину у формі таблеток. Проведено аналіз ризиків впливу показників якості діючої речовини на показники якості готового продукту; впливу етапів технології на показники якості проміжних продуктів, таблеток нерозфасованих та готового лікарського засобу; вибір критичних та некритичних показників якості препарату; розглянуто фізико-хімічні та біологічні властивості діючої речовини хлорталідону; обґрунтовано вибір технології псевдозрідженого шару. Наведено обґрунтування застосування надлишку АФІ при виробництві препарату. Визначено цільовий профіль якості та Критичні та некритичні показники якості препарату Таліпрес Асіно, таблетки 25 мг та 50 мг. Загальний обсяг роботи 51 сторінка, містить 18 таблиць, 10 рисунків, 25 джерел літератури.

Ключові слова: Хлорталідон, допоміжні речовини, цільовий профіль якості, стратегія контролю.

ANNOTATION

The thesis provides an overview of studies of drugs containing chlorthalidone as an active substance in the form of tablets. An analysis of the risks of the influence of the quality indicators of the active substance on the quality indicators of the finished product was carried out; the influence of the stages of technology on the quality indicators of intermediate products, unpackaged tablets and the finished medicinal product; selection of critical and non-critical indicators of drug quality; physico-chemical and biological properties of the active ingredient chlorthalidone are considered; the choice of fluidized bed technology is justified. The rationale for the use of an excess of API in the production of the drug is given. The target quality profile and critical and non-critical quality indicators of the drug Talipres Asino, tablets 25 mg and 50 mg have been determined. The total volume of work is 51 pages, contains 18 tables, 10 figures, 25 literature sources.

Key words: Chlorthalidone, excipients, target quality profile, control strategy.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
РОЗДІЛ I АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД	9
1.1 Огляд клінічних досліджень лікарських засобів, що містять хлорталідон	9
1.2 Фармакотерапевтична дія хлорталідону	11
1.3 Порівняння якості референтного та генеричного препарату Гігротон®, таблетки, та Таліпрес® Асіно, таблетки	13
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	14
РОЗДІЛ II ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	15
2.1 Вибір загальної методології досліджень	15
2.2 Фізико-хімічні та біологічні властивості хлорталідону	16
2.3 Цільовий профіль якості (ЦПЯ) препарату ТАЛІПРЕС® Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг	17
2.4 Оцінка ризиків під час розробки	20
2.5 Критичні та некритичні показники якості (Critical Quality Attributes (CQA)s)	23
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	26
РОЗДІЛ III ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	27
3.1 Обґрунтування вибору технології виробництва	27
3.2 Виробництво промислових серій з використання технології псевдорозрідженого шару	31
3.3 Порівняння якості референтного та генеричного препарату Гігротон®, таблетки, та Таліпрес® Асіно, таблетки	43
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	47
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	48
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	49
ДОДАТКИ	52

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

БАР – біологічно активні речовини

БСК – біофармацевтична система класифікації

ДФУ – Державна Фармакопея України

ЄФ – європейська фармакопея

КПЯ – критичні показники якості

КУО – колонієутворюючі одиниці

ЛЗ – лікарський засіб

ПВХ – полівінілхлорид

ТОВ – товариство з обмеженою відповідальністю

ЦПЯ – цільовий профіль якості

GMP – Good Manufacturing Practice (Належна виробнича практика)

ВСТУП

Актуальність. Хлорталідон (оксодолін, гігротон) — діуретичний тiazидоподібний лікарський засіб (ЛЗ), що використовується як окрема діюча речовина, так і в складі комбінованих препаратів з метою досягнення цільового рівня артеріального тиску, що є актуальною проблемою для всіх країн, у тому числі і в Україні.

Хлорталідон — тiazидоподібний діуретик, який забезпечує активну реабсорбцію іонів натрію в початковій частині початкових каналців, посилюючи виведення іонів натрію і хлору і стимулюючи діурез. Це добре відомий препарат з тривалою історією застосування в області лікування артеріальної гіпертензії.

Слід зазначити, що серед лікарів існують вимоги щодо застосування діуретиків при лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ), і вони багато в чому зумовлені дозозалежними побічними ефектами, такими як порушення електролітного балансу та зниження показників вуглеводного та ліпідного обміну. Однак ці ефекти більш характерні саме для гідрохлортiazиду. Встановлено, що ризик розвитку гіпонатріємії на фоні застосування хлорталідону достовірно нижче, ніж при використанні гідрохлортiazиду. У дослідженні Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) при використанні хлорталідону спостерігалось менш виражений негативний вплив терапії на метаболічні параметри (рівень глюкози, сечової кислоти, холестерину) за порівнянням з гідрохлортiazидом.

Хлорталідон ефективніше знижує артеріальний тиск і більш безпечний у відношенні впливу на метаболічні показники та електролітний баланс у порівнянні з гідрохлортiazидом. І нарешті, хлорталідон є достатньо переконливою доказовою базою в області впливу на клінічні результати АГ. У великих дослідженнях HDFP, SHEP і ALLHAT хлорталідон забезпечував зниження смертності і частоти серцево-судинних подій у пацієнтів з АГ, а в дослідженні MRFIT перевищив гідрохлортiazид за впливом на ці важливі кінцеві точки.

Враховуючи вище викладене, більш широке застосування хлорталідону в

клінічну практику можна розглядати як один із важливих кроків у напрямку оптимізації терапії артеріального тиску.

У зв'язку з актуальністю використання хлорталідону розробка генеричного лікарського засобу у формі таблеток, що містить 25 мг та 50 мг хлорталідону є важливою задачею для можливості виведення на ринок якісного ефективного, безпечного ЛЗ, який був би доступним препаратом на ринку України, а також з можливістю виробництва препарату на інші ринки, що є важливим для розвитку фармацевтичної компанії.

Діюча речовина Хлорталідон використовується в медичній та кардіологічній практиці європейських країн більше 10 років. Оригінальний лікарський засіб Гігротон, таблетки 25 мг та 50 мг виробництва фірми «mibe GmbH Arzneimittel», Німеччина (власник ліцензії Alliance Pharmaceuticals Limited, Великобританія) є таблетками негайного вивільнення. Таблетку слід ковтати «як є» без розжовування. Таким чином, препарат, що розробляється, також має бути таблеткою негайного вивільнення.

Склад та технологію виробництва досліджуваного препарату Таліпрес® Асіно, таблетки, 25 мг та 50 мг обрано відповідно до обладнання, наявного у ТОВ «Фарма Старт». Допоміжні речовини, що використовуються для розробки складу препарату, добре відомі, дозволені до застосування, загальноприйняті при виготовленні лікарської форми у формі таблеток. Вибір також ґрунтується на основі літературних даних про властивості та функціональне призначення допоміжних речовин та наявної інформації про склад референтного препарату.

Мета дослідження. Метою роботи є фармацевтична розробка складу та технології генеричного лікарського засобу - таблеток із вмістом хлорталідону для лікування артеріальної гіпертензії.

Завдання дослідження. Для реалізації мети кваліфікаційної роботи необхідно було вирішити ряд завдань:

- ✓ Провести літературний огляд клінічних досліджень лікарських засобів, що

містять хлорталідон та проаналізувати референтний лікарський засіб із вмістом хлорталідону;

- ✓ Теоретично та експериментально обґрунтувати підхід до складу та технології генеричного лікарського засобу із вмістом хлорталідону;
- ✓ Проаналізувати цільовий профіль якості генеричного препарату ТАЛІПРЕС®Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг;
- ✓ Провести аналіз ризиків впливу виробничого процесу на критичні показники якості таблеток ТАЛІПРЕС®Асіно;
- ✓ Оцінити ризики під час фармацевтичної розробки генеричного лікарського засобу;
- ✓ Обґрунтувати технологію отримання ТАЛІПРЕС®Асіно, таблеток по 25 мг та 50 мг;
- ✓ Виробити промислову серію генеричного лікарського засобу та дослідити її якість;
- ✓ Порівняння якості референтного та генеричного препарату

Практичне значення отриманих результатів. Під час експериментальних досліджень було встановлено, як склад та технологія впливає на фармакотехнологічні та біофармацевтичні властивості лікарського засобу, який був розроблений. Проведений комплекс досліджень впроваджено в технологічний процес компанії Асіно Україна.

Апробація результатів дослідження і публікації. За темою кваліфікаційної роботи опубліковані тези доповіді:

Заїка Є.Е., Сороколєтова А.Б., Кухтенко О.С. Аналіз ризиків при розробці складу та технології генеричних лікарських засобів. *Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я: матер. II міжнарод. наук.-практ. internet-конференції з міжнар. участю*, Харків, 19 січня 2024 / ред. кол.: Т.В. Крутських, О.В. Посилкіна, О.В. Літвінова, Харків : НФаУ, 2024. – С. 191-193.

Об'єкт дослідження. Субстанція хлорталідону; допоміжні речовини;

оригінальний лікарський засіб Гігротон, таблетки 25 мг та 50 мг виробництва фірми «mibe GmbH Arzneimittel», Німеччина (власник ліцензії Alliance Pharmaceuticals Limited, Великобританія), Бельгія»; таблетки ТАЛПРЕС® Асіно, компанії Асіно Україна.

Предмет дослідження. Розробка науково обґрунтованого складу та технології генеричного ЛЗ із урахуванням ризиків впливу етапів технології на показники якості проміжних продуктів, таблеток нерозфасованих та готових лікарських засобів.

Методи дослідження. У роботі були використані різноманітні методи досліджень, включаючи загальноприйняті органолептичні, технологічні, фізико-хімічні, математичні (статистична обробка результатів) та біофармацевтичні методи. Ці методи дозволяють отримати об'єктивну та повну оцінку якісних та кількісних показників розробленого лікарського засобу на основі результатів експериментальних досліджень.

Структура та обсяг кваліфікаційної роботи. Кваліфікаційна робота викладена на 51 сторінці машинописного тексту, складається із вступу, трьох розділів, висновків за розділами, загальних висновків, списку використаних джерел, переліку умовних скорочень і додатків. Список використаної літератури містить 25 джерел, у тому числі 20 латиницею. Робота містить 18 таблиці, 10 рисунків.

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД

1.1 Огляд клінічних досліджень лікарських засобів, що містять хлорталідон

Діуретики почали використовувати для лікування артеріальної гіпертензії наприкінці 1950-х років. У подальшому діуретики, зокрема тіазидної та тіазидоподібної груп, використовували як у комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами, так і для монотерапії. Безпека та ефективність представлених на фармацевтичному ринку лікарських засобів, що містять хлорталідон як діючу речовину, добре вивчена в медичній практиці та представлена в детальних наукових бібліографічних даних.

Хлоротіазид – перший тіазидний діуретик, ефективний при прийомі всередину, був створений у 1956 році. У 1957 році був синтезований гідрохлоротіазид, який витіснив хлоротіазид з клінічної практики завдяки своїй більш високій ефективності. У 1959 р. з'явився тіазидоподібний діуретик хлорталідон [1].

Хлорталідон є тіазидним діуретиком, який пригнічує активну реабсорбцію натрію головним чином у дистальних ниркових каналцях, таким чином збільшуючи вивільнення іонів натрію, хлору та води. Близько 75,5 % препарату знаходиться в плазмі крові у зв'язаному з білками стані. Біодоступність становить 64 %. Період напіввиведення в середньому становить 50 годин. Препарат призначають при артеріальній гіпертензії (АГ), хронічній серцевій недостатності та затримці рідини іншого генезу. Хлорталідон був схвалений FDA в 1960 році.

Спочатку продукт продавався під назвою Hygroton в США. Його описують як тіазидний діуретик, оскільки він діє так само, як тіазиди, але не містить бензотіадіазину в молекулярній структурі. Порівняно з іншими препаратами класу тіазидів хлорталідон має найтривалішу дію, але подібний діуретичний ефект у максимальних терапевтичних дозах. Його часто використовують для лікування гіпотонії та набряків.

Ефективність хлорталідону вивчалася в численних багатоцентрових дослідженнях з початку 1980-х років XX ст. Хлорталідон разом з гідрохлоротіазидом став першим препаратом, який довів здатність діуретиків знижувати ризик інфаркту міокарда та інсульту при тривалому застосуванні. Подібні дані були отримані в 1960-1970 роках радянськими дослідниками. Хлорталідон широко використовується в лікуванні гіпертонічної хвороби в США та країнах Європи.

Найбільш відомі багатоцентрові дослідження хлорталідону: TIME [2] визначили високу ефективність діуретиків при артеріальній гіпертензії, порівняно з дієтичними заходами; SHEP [3], CASTEL [4], ALLHAT [5, 6], що присвячені вивченню артеріальної гіпертензії у людей похилого віку, довели доцільність антигіпертензивної терапії, у тому числі із застосуванням діуретиків.

ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial) – це масштабне рандомізоване дослідження під егідою Міністерства охорони здоров'я США, присвячене лікуванню пацієнтів з есенціальною гіпертензією та тестуванню нових антигіпертензивних препаратів. У дослідженні були використані плацебо і 4 препарати різних класів – амлодипін, лізіноприл, хлорталідон і доксазозин. Загальна кількість пацієнтів 42 418 була включена в дослідження в період з 23 лютого 1994 року по 31 січня 1998 року.

Наприкінці 2002 р. представлені результати дослідження ALLHAT визначали частоту розвитку фатальних ішемічних хвороб серця та нефатального інфаркту міокарда у пацієнтів з АГ, рандомізованих на 1 із 4 антигіпертензивних препаратів; іншою метою дослідження був порівняльний аналіз дії $\alpha 1$ -адреноблокатора доксазозину та діуретика хлорталідону. Результати ALLHAT показали відсутність істотних відмінностей між діуретиком хлорталідоном та АПФ з лізіноприлом і антагоністом кальцію амлодипіном за кількістю коронарних смертей і нефатальних інфарктів міокарда. Це основний результат. Інші переваги: захворюваності на інсульт, госпіталізації з приводу хронічної серцевої недостатності, частоти досягнення зниження артеріального тиску тощо була набагато нижче у групи хлорталідону. Це дало підстави організаторам дослідження рекомендувати хлорталідон як препарат номер один для лікування

гіпертонічної хвороби [5, 6].

1.2 Фармакотерапевтична дія хлорталідону

Тіазидоподібний діуретик має пролонговану дію. Він порушує реабсорбцію натрію, хлору та еквівалентної кількості води в дистальних канальцях нирок. Крім того, посилює виведення іонів калію, магнію, бікарбонату, затримує виведення сечової кислоти, іонів кальцію. Відноситься до діуретиків середньої ефективності. Діуретичний ефект починається через 2 години, досягає максимуму через 12 годин і триває до 72 годин. Це викликає зниження підвищеного артеріального тиску. Гіпотензивний ефект розвивається поступово, досягаючи максимуму через 2-4 тижні після початку лікування. Крім того, хлорталідон викликає зменшення поліурії у хворих на нецукровий діабет, хоча механізм його дії не ясний.

Хлорталідон має багато переваг перед гідрохлортіазидом: у нього значно більше період напіввиведення (45-60 год) у порівнянні з гідрохлортіазидом (8-15 год), та як наслідок, тривалість антигіпертензивної дії. Фармакокінетика хлорталідона дозволяє при однократному прийомі підтримувати артеріальний тиск протягом доби, у тому числі в найбільш небезпечні ранні ранкові години. Антигіпертензивний ефект хлорталідону при ранньому такому прийомі краще гідрохлортіазиду в 1,5-2 рази при застосуванні препаратів в рівних дозах. Імовірно, це обумовлено не тільки виведенням рідини і натрію з організму, але і судинними ефектами хлорталідону, які ще недостатньо вивчені.

Після прийому всередину хлорталідон всмоктується з травного тракту. Всмоктування нестійке. Він значною мірою зв'язується з еритроцитами, з білками плазми. $T_{1/2}$ тривалий, становить 40-60 годин. Виводиться в основному в незмінену вигляді з сечею. У пацієнтів літнього віку виведення сповільнюється, порівняно з пацієнтами молодого та середнього віку, всмоктування не змінюється [7].

Речовина хлорталідон вперше описана в пат. № US3055904, виданому 25 вересня 1962 року компанією «Geigy Chem CORP»..

1.3 Гігротон - референтний лікарський засіб

Розроблений препарат Таліпрес® Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг – препарат-генерик, який містить добре відому діючу речовину – хлорталідон.

Гігротон®, таблетки 25 мг та 50 мг виробництва фірми «Mibe GmbH Arzneimittel», Німеччина, є оригінальний (референтним) препаратом.

Продажі та виробництво в Німеччині оригінального препарату Гігротон® спочатку здійснювалося фірмою «Mibe GmbH Arzneimittel» (<https://www.products.com/international/chlortalidone.html>), Zulassungs-/Reg-Nr. (AMG76) реєстраційне посвідчення № 7703.01.00.

Склад препарату Гігротон®, таблетки наведено в таблиці 1.1. [8, 9]

Таблиця 1.1 - Склад препарату Гігротон®, таблетки

Компоненти		Функціональне призначення
Дозування 25 мг	Дозування 50 мг	
Хлорталідон	Хлорталідон	Діюча речовина
Лактоза моногідрат	Лактоза моногідрат	Наповнювач
Целюлоза мікрокристалічна	Целюлоза мікрокристалічна	Наповнювач
Натрію крохмальгліколят (тип А)	Натрію крохмальгліколят (тип А)	Дезінтегрант
Повідон	Повідон	Зв'язуюча речовина
Кремнію діоксид колоїдний безводний	Кремнію діоксид колоїдний безводний	Ковзна речовина
Магнію стеарат	Магнію стеарат	Змашувальна речовина
Оксид заліза жовтий та оксид заліза червоний (Е 172)	Оксид заліза жовтий (Е 172)	Барвник

Гігротон®, таблетки 25 мг та 50 мг містять хлорталідон як діючу речовину. Референтний продукт – це таблетки з негайним вивільненням. Гігротон®, таблетки 25 мг та 50 мг упаковані в блістери: ПВХ плівка з одного боку, фольга алюмінієва з іншого. Блістери вкладаються у картонні коробки.

У ході фармацевтичної розробки всі серії для обох дозувань препарату Гігротон® були вироблені в Німеччині та закуплені на німецькому ринку.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. Проведено літературний огляд клінічних досліджень лікарських засобів, що містять хлорталідон та проаналізовано референтний лікарський засіб із вмістом хлорталідону.
2. Визначена фармакотерапевтична дія хлорталідону.

РОЗДІЛ II

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Вибір загальної методології досліджень

2.1.1 Вибір складу та технології генеричного лікарського засобу

Препарат ТАЛІПРЕС, таблетки по 25 мг та 50 мг є препаратом-генериком, для якого референтним препаратом є Гігротон, таблетки по 25 мг та 50 мг. Одним із етапів роботи було отримати препарат-генерик, який був би фармацевтично-еквівалентний та біоеквівалентний референтному препарату і містив 25 мг і 50 мг хлорталідону. Якість досліджуваного препарату має відповідати вимогам специфікацій, він має бути таким же стабільним, як референтний препарат протягом терміну зберігання та мати однакові фармакокінетичні характеристики, які будуть доведені з застосуванням золотого стандарту доказової медицини – досліджуванням з біоеквівалентності.

Досліджувані та референтні препарати мають подібний склад. Порівняння складів (якісний склад діючих та допоміжних речовин) наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 - Порівняння якісного складу референтного препарату Гігротон та досліджуваного препарату ТАЛІПРЕС Асіно

Гігротон, таблетки по 25 мг	Гігротон, таблетки по 50 мг	ТАЛІПРЕС, таблетки по 25 мг та 50 мг	Функціональне призначення
Хлорталідон		Хлорталідон	Діюча речовина
Лактоза моногідрат		Лактоза моногідрат	Наповнювач
Целюлоза мікрокристалічна		Целюлоза мікрокристалічна	Наповнювач
Натрію крохмальгліколят (тип А)		Натрію крохмальгліколят (тип А)	Дезінтегрант
Полівінілпіролідон (повідон)		Гіпромелоза	Зв'язуюче
Кремнію діоксид колоїдний безводний		Кремнію діоксид колоїдний безводний	Ковзаюче
Магнію стеарат		Магнію стеарат	Змашувальне
Оксид заліза жовтий та оксид заліза червоний (Е 172)	Оксид заліза жовтий (Е 172)	н/з	Плівкоутворювач

В якості допоміжних речовин для препарату ТАЛІПРЕС, таблетки по 25 мг та 50 мг були обрані лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію

крохмальгліколят (тип А), полівінілпіролідон (повідон), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат (табл. 2.1). Якість діючої та допоміжних речовин відповідають вимогам діючих монографій ЄФ [10].

Усі допоміжні речовини підібрано експериментальним шляхом у таких співвідношеннях, щоб при використанні обраної технології отримувати оптимальні властивості грануляту та маси для таблетування (розмір частинок, текучість, здатність до пресування маси, однорідність вмісту при таблетуванні) і отримати готовий продукт, що відповідає вимогам специфікації. Функціональні призначення допоміжних речовин описані у таблиці 2.1.

Целюлоза мікрокристалічна та лактоза моногідрат [11] використовуються як наповнювачі в складі препарату. Зв'язуюча речовина гіпромелоза використовується для приготування розчину зволожувача, який використовується для проведення процесу вологої грануляції [11]. Натрію крохмальгліколят (тип А) забезпечує повне розпадання твердої лікарської форми [11]. Для забезпечення повного розпадання та ковзних властивостей маси до складу введено кремнію діоксид колоїдний безводний. Змащувальні властивості масі надає магнію стеарат. Opadry II є плівкоутворювачем [11]. Діючою речовиною є субстанція Хлорталідон.

Для підтвердження відсутності взаємодії між діючою речовиною та плацебо були проведені стрес-дослідження [12] з розрахунком балансу маси.

Для виробництва препарату було обрано метод вологої грануляції в псевдозрідженному шарі. Технологія виробництва препарату обрана на підставі інформації про хімічні і технологічні властивості діючої речовини хлорталідону та виробничого обладнання. Результати напрацювань дослідно-промислових серій показали необхідність використання 3 % надбавки діючої речовини хлорталідону під час виробництва препарату.

Для розробки препарату та технологічного процесу слід керуватися потенційними критичними показниками якості (КПЯ) продукту. Перелік потенційних критичних показників якості дещо змінювався в процесі вибору складу та процесу виробництва, а також у міру накопичення знань щодо продукту та поглиблення розуміння процесу. Для вибору пріоритетів серед

переліку КПЯ з метою їх подальшої оцінки застосовано управління ризиками для якості. Відповідні КПЯ були визначені за допомогою повторюваного процесу управління ризиками для якості та експериментів, що дає можливість оцінити ступінь впливу варіабельності показників на якість лікарського засобу.

У таблиці 2.2 наведено оцінку ризиків потенційного впливу характеристик АФІ на критичні характеристики якості (КПЯ) продукту.

Таблиця 2.2 - Потенційний вплив властивостей АФІ на характеристики готового продукту

Характеристики АФІ				
КПЯ готового продукту	Розмір часток	Стабільність	Домішки	Розчинність
Кількісне визначення	Низький	Низький	Низький	Низький
Супровідні домішки	Низький	Високий	Високий	Низький
Однорідність дозованих одиниць	Високий	Низький	Низький	Низький
Розчинення	Високий	Низький	Низький	Високий

Позначення відносного ризику:

Низький: додаткове дослідження не потрібне

Високий: потрібне додаткове дослідження

Згідно вимог [13] показники якості діючої речовини, які мають високий вплив на якість ГЛЗ, підлягають обов'язковому вхідному контролю.

2.2 Фізико-хімічні та біологічні властивості хлорталідону

Хлорталідон відноситься до класу сульфоамінобензамідів. Оскільки в ньому відсутня бензотіадіазинова структура діуретиків тіазидного типу, його називають тіазидоподібним діуретиком [18]. Хлорталідон повільно всмоктується зі шлунково-кишкового тракту після перорального прийому. Він має тривалий біологічний період напіввиведення (близько 40 год) [19].

Хлорталідон вільно розчиняється в диметилацетаміді (DMA), диметилформаміді (DMF), диметилсульфоксиді (DMSO) і метанолі; він також розчинний у теплому етанолі [20].

Відповідно до монографії ЄФ хлорталідон дуже слабо розчинний у воді, розчинний в ацетоні та метанолі, практично нерозчинний у метиленхлориді. Розчиняється в розбавлених розчинах гідроксидів лужних металів.

Хлорталідон – препарат IV класу БСК, який демонструє низьку

проникність і низьку розчинність.

Експериментально було підтверджено низьку розчинність хлорталідону в середовищах розчинення рН 1,2; 4,5 та 6,8 та належність до IV класу БСК [21].

Результати досліджень представлені нижче на рисунку 2.1.

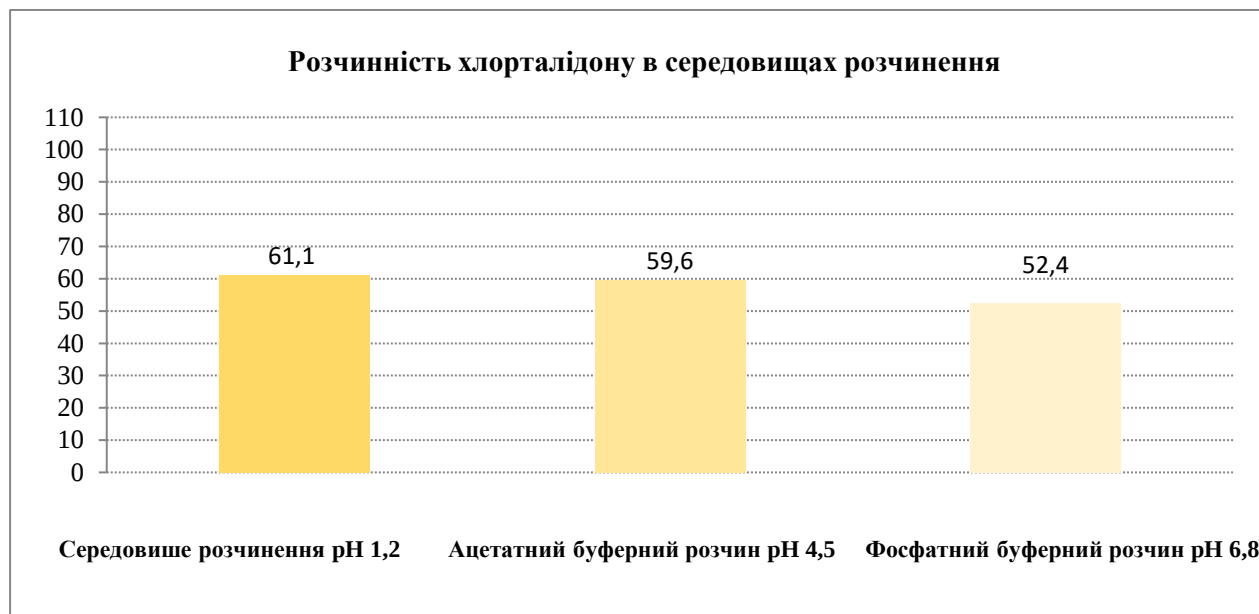


Рисунок 2.1 - Розчинність хлорталідону в середовищах розчинення рН 1,2; 4,5 та 6,8

Згідно з інструкцією для медичного застосування препарату Таліпрес, хлорталідон всмоктується зі шлунково-кишкового тракту відносно повільно (t_{50} абсорбції становить приблизно 2,5 години). Біодоступність пероральної дози 50 мг хлорталідону становить 64 %, максимальна концентрація у крові досягається через 8-12 годин після прийому [22].

Експериментально визначена біофармацевтична розчинність субстанції та інформація про ступінь вивільнення дозволяють віднести хлорталідон до IV класу біофармацевтичної системи класифікації.

2.3. Цільовий профіль якості (ЦПЯ) препарату ТАЛІПРЕС® Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг

Згідно керівництва ICH Q8 Фармацевтична розробка [14] цільовий профіль якості (Quality Target Product Profile, QTPP) був визначений на ранній стадії розробки, ґрунтуючись на властивостях субстанції, характеристиках

референтного препарату (reference listed product/originator product, RLD) і на підставі інструкції з медичного застосування референтного препарату.

У Таблицях 2.3-2.4 наведено цільовий профіль якості продукту ТАЛПРЕС, таблетки по 25 мг та 50 мг, де узагальнено показники якості та визначено, які з них були класифіковані як критичні показники якості лікарського засобу.

ЦПЯ включає всі показники якості продукту, які необхідні для встановлення фармацевтичної еквівалентності з референтним препаратом і представлені в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3 - Цільовий профіль якості ТАЛПРЕС® Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг

Елемент ЦПЯ	Мета	Обґрунтування
Лікарська форма	Таблетки	Вимоги до фармацевтичної еквівалентності: та сама лікарська форма, що і у референтного препарату
Вид вивільнення діючої речовини	Таблетки з негайним вивільнення	Препарат з негайним вивільненням повинен відповідати тому, що зазначено на етикетці референтного препарату
Спосіб застосування	Перорально	Вимоги до фармацевтичної еквівалентності: однаковий спосіб застосування
Дозування	50 мг 25 мг	Вимоги до фармацевтичної еквівалентності: однакове дозування
Система контейнер/закупорювальний засіб	Таблетки упаковані в блістер (з плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої друкованої лакованої). По одному або по три блістери разом з інструкцією для медичного застосування вкладають у пачку з картону для споживчої тари.	Необхідна для належного зберігання та комерційних вимог
Потенційні критичні показники якості	Опис	Вимоги до фармацевтичної еквівалентності: відповідність фармакопейним стандартам якості (зокрема, за показниками Ідентифікація, Кількісне визначення, Супровідні домішки)
	Ідентифікація	
	Середня маса	
	Розчинення	
	Супровідні домішки	
	Однорідність дозованих одиниць	
	Мікробіологічна чистота	
Стабільність	Кількісне визначення	Комерційні вимоги
	Мінімум 24 місяців зберігання при кімнатній температурі	

Для визначення впливу стадій виробничого процесу на якість продукту було використано аналіз ризиків згідно ICH Q9 [13]. Вплив виробничого процесу на критичні показники якості продукту наведено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4 - Аналіз ризиків впливу виробничого процесу на критичні показники якості ТАЛПРЕС® Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг

Стадії виробничого процесу								
КПЯ ЛЗ	Зважування вихідної сировини	Приготування зволожувача	Попереднє перемішування та калібрування	Грануляція	Сушка гранул	Калібрування	Опудрювання	Таблетування
Фізичні характеристики*	Низький	Високий	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Високий
Кількісне визначення	Високий	Низький	Низький	Високий	Високий	Низький	Низький	Високий
Супровідні домішки	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Високий
Однорідність дозованих одиниць	Низький	Низький	Низький	Високий	Високий	Високий	Низький	Високий
Розчинення	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Низький	Високий

* До фізичних характеристик якості ЛЗ можна віднести концентрацію зволожувача, показники «Втрата в масі при висушуванні», «Гранулометричний склад» (для грануляту), «Стійкість до роздавлювання», «Стиранність», «Розпадання», «Однорідність маси» (для таблеток).

2.4 Оцінка ризиків під час розробки

1.1 Оцінка ризику для стадії Зважування вихідної сировини

При здійсненні зважування вихідної сировини для напрацювання серії малого розміру важливо максимально точно відповідати номінальному значенню ваги, встановленому у рецептурі. Похибка при зважуванні може вплинути на вміст діючих та допоміжних речовин у проміжних продуктах та кінцевому продукті.

1.2 Оцінка ризику для стадії Приготування зволожувача

Вміст твердих речовин і концентрація зволожувача можуть мати «високий» вплив на фізичні властивості грануляту (зв'язування, швидкість формування та розмір гранул).

1.3 Оцінка ризику для стадії Сушка гранул

У період розробки препарату є необхідність вирішення актуальних завдань, таких як, оцінка кінцевої точки сушки в процесі «Отримання та сушка гранул», та пошук найбільш оптимального діапазону значень вмісту вологи в грануляті, контрольованого за показником «Втрата в масі при висушуванні». Невідповідність оптимальному діапазону значень матиме вплив на якість проміжних продуктів на стадіях, а також на якість кінцевого продукту. Основною стадією, на яку впливає цей показник, є автоматичний процес роботи таблеткового преса, а саме якість його роботи.

1.4 Оцінка ризику для стадії Калібрування

Вибір відповідного розміру частинок гранул є важливим завданням, яке необхідно виконати при розробці продукту. Неправильно вибраний діапазон для контролю розміру гранул може мати «високий» ризик для дозування таблеткової маси в процесі таблетування. У свою чергу, погано контрольований процес таблетування призводить до «високого» ризику для відповідності продукту фізичним показникам якості, зокрема, «Однорідність дозованих одиниць».

1.5 Оцінка ризику для стадії Таблетування під час розробки

Для встановлення змінних процесу, які можуть бути найбільш значущими для критичних характеристик якості лікарського препарату, виконувалася оцінка ризиків, використовуючи "Аналіз характеру наслідків відмов" (FMEA).

Параметри, що включають процес роботи таблеткового пресу в цілому, які рутинно визначаються і контролюються, при докладному аналізі показали результат незначущих факторів ризику. Результати FMEA передбачуваних ризиків та шляхів їх мінімізації та/або скасування представлені нижче у вигляді зведеної таблиці (Таблиця 2.5).

Таблиця 2.5 - Аналіз процесу таблетування

Фактор ризику	Ефекти	Рекомендації
Зусилля попереднього пресування/ основного пресування занадто висока	Таблетки занадто тверді, що спричинює занадто низьку швидкість розчинення. Також спостерігається перевищення сили виштовхування таблетпреса, незадовільний зовнішній вигляд.	Оптимізувати зусилля попереднього та основного пресування.
Зусилля попереднього пресування/ основного пресування занадто низька	Таблетки надто м'які, мають велике значення показника «Стираність», незадовільний зовнішній вигляд.	Оптимізувати зусилля попереднього та основного пресування.
Занадто висока швидкість дозатора	Маса таблеток надто варіює.	Оптимізувати швидкість дозатора для рівномірного наповнення матриць.
Швидкість пресу занадто висока	Маса таблеток може змінюватися; незадовільний зовнішній вигляд.	Оптимізувати швидкість пресу.

Грунтуючись на розумінні процесу та оцінці ризиків (FMEA), було прогнозовано, що процес таблетування є критичною стадією при виробництві препарату ТАЛІПРЕС® Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг. Роботу таблеткового пресу було визначено як критичний параметр процесу через його значний вплив на критичні показники якості продукту, якщо його не контролювати належним чином.

Зусилля основного/ попереднього пресування та швидкість таблетування включені до деяких моделей для отримання кращої статистичної відповідності, проте їхній внесок на момент розробки не є значним у досліджуваних діапазонах (6,0-10,0 кН, 25-150 тис. табл./год для дозування 50 мг).

Відпрацьовано параметри зусилля попереднього/ основного пресування та швидкості роботи таблеткового преса, за яких показники якості препарату відповідають вимогам специфікації.

На зусилля пресування, необхідного для отримання необхідної стійкості до роздавлювання таблеток, може впливати ряд факторів, включаючи властивості маси та параметри обладнання, отже, зусилля пресування, необхідне для виробництва таблеток з певною стійкістю, може варіювати від однієї серії до іншої та від одного обладнання до іншого. Параметри обладнання встановлюють шляхом контролю цільових вихідних характеристик для пресування, а вихідні характеристики піддаються моніторингу та контролю шляхом проведення вимірювань протягом процесу.

Результати планування експерименту з пресування використовувалися для визначення вихідних характеристик процесу таблетування. Нижня межа стійкості до роздавлювання ґрунтується на результатах допустимого рівня стираності. Верхня межа стійкості до роздавлювання ґрунтується на досягненні прийняттого ступеню розчинення таблеток (не менш 80 % за 60 хв).

Під час налаштування виробництва серії препарату роботу преса встановлено на такі значення параметрів, які сприяють отриманню таблеток, що мають цільові характеристики.

Як тільки відповідне зусилля пресування буде встановлене, воно контролюється в точно визначених межах за допомогою системи управління преса зі зворотним зв'язком.

Відпрацьовано параметри прикладеного зусилля та швидкості пресування таблеткового пресу, при яких фізичні характеристики препарату знаходяться в рамках специфікації.

Для серій, вказаних у таблиці 2.6, проводили контроль також за показниками «Розділення таблеток», «Однорідність дозованих одиниць $\frac{1}{2}$ таблетки», порівняння профілів розчинення половинок таблеток з цілими таблетками. Усі серії відповідають вимогам специфікації, а профілі розчинення подібні. Це підтверджує прийнятність обраного діапазону зусилля пресування ($5 - 10) \pm 1$ кН.

Таблиця 2.6 – Контроль фармакотехнологічних показників таблеток

Номер серії	Зусилля пресування, кН	Швидкість таблетування, тис. табл./год	Стійкість до роздавлювання, Н	Розпадання, хв
9110418	10,0	100	89-132 (107)	1
1052018	10,0	75	107-148 (127)	2
	6,0	75	62-81 (70)	1
	7,0	100	76-108 (92)	1
1082018	7,0	100	76-110 (91)	1

В результаті проведеної роботи розроблено склад та технологію виробництва препарату, які дозволяють в умовах GMP виробляти фармацевтично еквівалентний препарат препарату Гігротон, виробництва «Mibe GmbH Arzneimittel», Німеччина.

Критичні елементи, отримані при оцінці ЦПЯ, які ретельно контролювалися під час розробки, були визначені як критичні показники якості продукту. Відповідно до рекомендацій [13] характеристики препарату, які впливають на якість продукції, повинні бути об'єктом вивчення та контролю.

2.5 Критичні та некритичні показники якості (Critical Quality Attributes (CQA)s)

У результаті розробки проведено визначення Критичних та некритичних показників якості (Critical Quality Attributes (CQA)s) (табл. 2.7).

Таблиця 2.7 – Критичні та некритичні показники якості (Critical Quality Attributes (CQA)s) ТАЛІПРЕС® Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг

Показники якості продукту		Мета	Чи є критичними?	Обґрунтування критичності
1		2	3	4
Фізичні характеристики	Опис (колір і форма)	Колір та форма визначені групою маркетингу	Так	На колір впливає склад. Пресування впливає на форму.
	Розмір	Виходячи із значення маси таблетки	Так	Кількісний склад допоміжних речовин впливає на розмір.
	Стираність	Не більше 1 % (відповідно до ЄФ)	Ні	Склад та процес впливають на стираність.
	Розпадання	Не більше 15 хв (відповідно до ЄФ)	Так	Показник опосередковано може дати можливість оцінити ступінь розчинення продукту.
	Стійкість до	Рекомендований	Ні	Параметр «Стійкість до

	роздавлювання	фармако-технологічний параметр		роздавлювання» є рекомендованим фармако-технологічним параметром, тому він не має прямого впливу на якість продукту.
	Однорідність маси (50 мг)	Не більше, ніж дві індивідуальні маси таблеток можуть відхилятися від середньої маси більше, ніж на $\pm 7,5$ %. При цьому жодна індивідуальна маса не повинна відхилятися від середньої маси більше, ніж на ± 15 %.	Так	Дотримання встановленого значення дає можливість отримати продукт в межах специфікації
	Однорідність маси (25 мг)	Не більше, ніж дві індивідуальні маси таблеток можуть відхилятися від середньої маси більше, ніж на ± 10 %. При цьому жодна індивідуальна маса не повинна відхилятися від середньої маси більше, ніж на ± 20 %.		
	Середня маса (50 мг)	152 мг – 168 мг (160 мг ± 5 %)	Так	Дотримання встановленого значення дає можливість отримати продукт в межах специфікації
	Середня маса (25 мг)	76 мг – 84 мг (80 мг ± 5 %)		
Ідентифікація		Позитивна на хлорталідон	Так	Випробування Ідентифікація має встановити ідентичність лікарської субстанції в лікарському засобі
Кількісне визначення		+/- 5% від значення, зазначеного на етикетці на випуск	Так	Процес може впливати на результат кількісного визначення продукту
Однорідність дозованих одиниць		Відповідає гармонізованим вимогам для однорідності дозованих одиниць	Так	Склад та процес впливають на ОДО
Супровідні домішки		Домішки В – не більше 1,0 % Будь-якої іншої домішки – не більше 0,2 %	Так	Дотримання встановленого значення дає можливість отримати продукт в межах специфікації

	Сума домішок – не більше 2,0 %		
Розчинення	Не менше 65% (Q) хлорталідону за 60 хв	Так	Склад та процес впливають на розчинення.
Мікробіологічна чистота	Відповідає релевантним фармакопейним критеріям	Так	Дотримання вимог за цим показником залежить від дотримання вимог GMP на виробництві.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2

1. Теоретично обґрунтовано підхід до складу та технології генеричного лікарського засобу із вмістом хлорталідону;
2. Проаналізовано цільовий профіль якості генеричного препарату ТАЛПРЕС®Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг;
3. Проведено аналіз ризиків впливу виробничого процесу на критичні показники якості таблеток ТАЛПРЕС®Асіно;
4. Оцінено ризики під час фармацевтичної розробки генеричного лікарського засобу;

РОЗДІЛ III

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Обґрунтування вибору технології виробництва

Завданням фармацевтичної розробки є вибір оптимальної технології виробництва та складу препарату, які дозволять виготовляти ЛЗ, біоеквівалентний оригінальному ЛЗ.

Для цього необхідно визначитися з технологією – метод прямого змішування чи метод вологої грануляція у псевдорозрідженому шарі, а також з вибором грейду АФІ та складом препарату.

3.1.1 Технологія прямого змішування

Спочатку була апробована технологія прямого змішування. Щоб забезпечити належну текучість та дозування кінцевої суміші і зменшити вивільнення діючої речовини у профілі розчинення АФІ був використаний хлорталідон з більшим розміром частинок (грейд - «дрібний»).

В таблиці 3.1 наведено інформацію щодо якісного складу таблеток.

Таблиця 3.1 – Склад компонентів на дослідні серії

№	Компоненти/ Стандарти якості	Склад на одну таблетку, мг	Теоретична кількість діючої та допоміжних речовин на серію, г			
			с. 9120819 1000 табл.	с.9051019 15 000 табл.	с.9011119 35 000 табл.	с.9021119 35 000 табл.
1	Хлорталідон, у перерахунку на 100 % суху речовину (ЄФ)	50,0	50,0	750,00	1750,00	1750,00
2	Манітол (ЄФ)					
3	Натрію кроскармелоза (ЄФ)					
4	Кремнію діоксид колоїдний безводний (ЄФ)					
5	Тальк (ЄФ)					
6	Магнію стеарат (ЄФ)					

-	Загальна маса	260,00	260,0	3900,0	9100,0	9100,0
Характеристики		с.9120819 1000 табл.	с.9051019 15000 табл.	с.9011119 35000 табл.	с.9021119 35000 табл.	
Розмір частинок хлорталідону		D (90) 41,9 мкм Грейд - «дрібний»			D (90) 49,6 мкм Грейд - «дрібний»	

Оскільки для лабораторних серій (сс. 9120819 і 9051019) отримали позитивні профілі розчинення, було вирішено напрацювати серії зі збільшеним розміром серії. Для серій було заплановано використати ще одну серію хлорталідону (грейду «дрібний»), з розміром частинок, який значно відрізнявся від розміру попередньої серії, але відповідав вимогам специфікації.

При збільшенні розміру серії ГЛЗ в 2,3 рази, варіації значень параметрів якості АФІ (але в межах специфікацій), параметрів змішування та однаковій швидкості таблетування спостерігається суттєва розбіжність в профілях розчинення сс. 9011119 та 9021119 порівняно з с. 9051019. Крім того, у цих серіях було відмічено більш високе вивільнення АФІ, порівняно з референтним препаратом, що, в свою чергу, матиме негативний вплив на результати *in vivo*.

Профілі розчинення напрацьованих серій наведені на рисунках 3.1 -3.3.

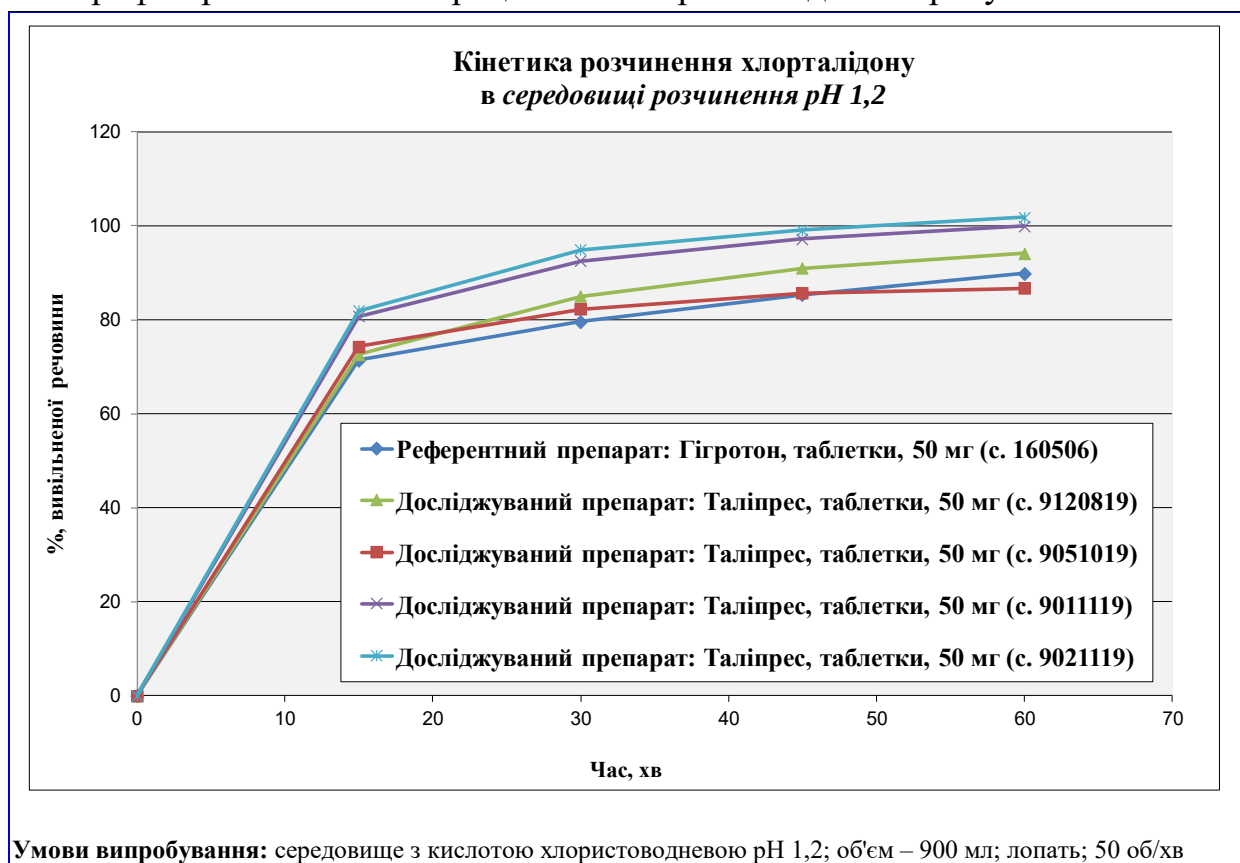
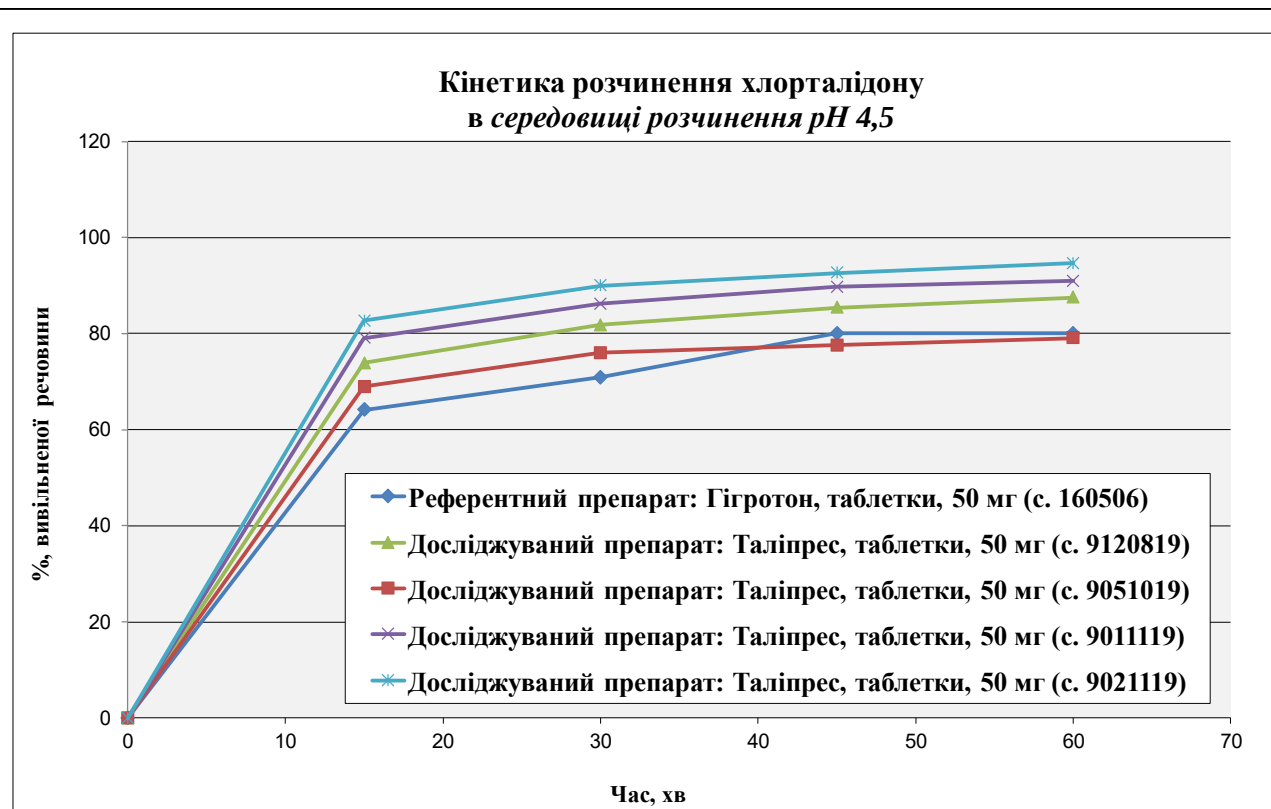
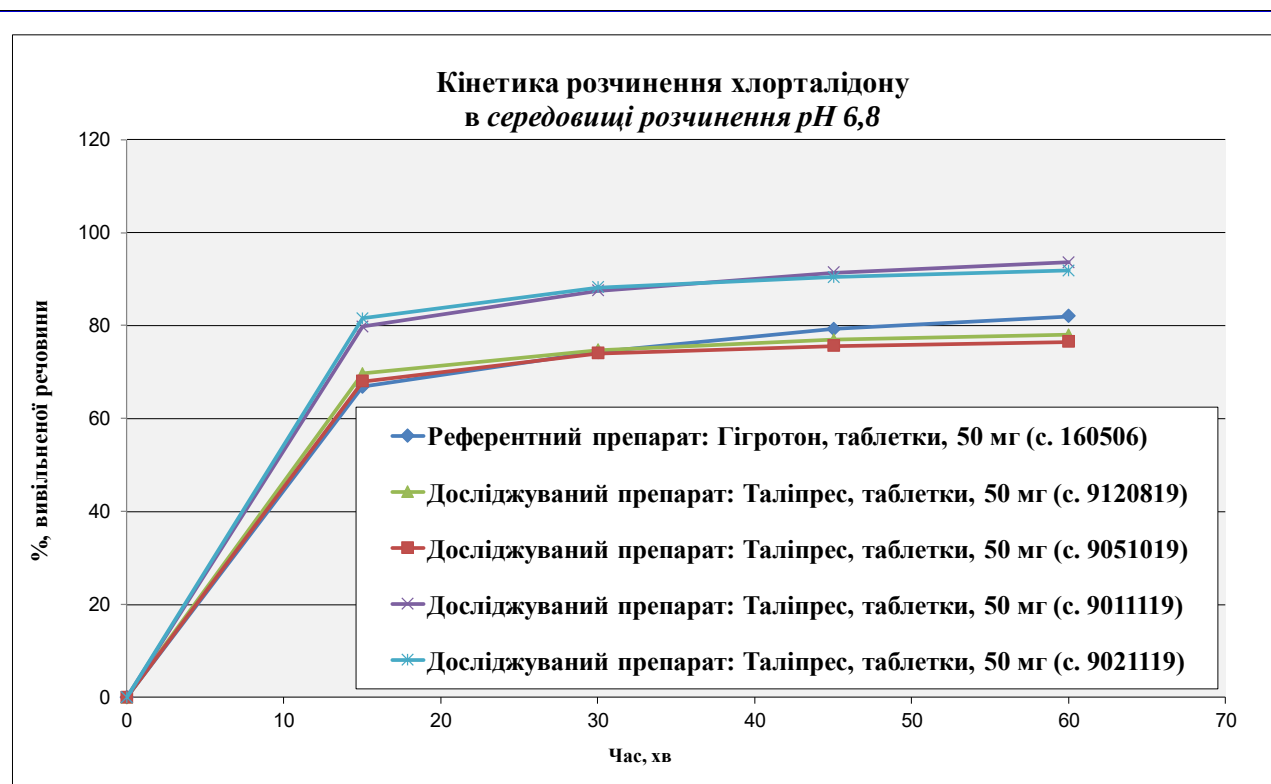


Рис. 3.1 – Профілі розчинення препаратів Таліпрес та Гігротон при pH 1,2



Умови випробування: середовище з ацетатним буферним розчином pH 4,5; об'єм – 900 мл; лопать; 50 об/хв

Рис. 3.2 – Профіль розчинення препаратів Таліпрес та Гігротон при pH 4,5



Умови випробування: середовище з фосфатним буферним розчином pH 6,8; об'єм – 900 мл; лопать; 50 об/хв

Рис. 3.3 – Профіль розчинення препаратів Таліпрес та Гігротон при pH 6,8

Згідно проведеним дослідженням було розраховано фактори подібності (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 - Розраховані фактори подібності f_2 відносно Гігротон, таблетки, 50 mg (с. 160506)

pH	Таліпрес Асіно, таблетки, 50 мг			
	С. 9120819	С. 9051019	С. 9011119	С. 9021119
1,2	67	78	48	53
4,5	53	70	44	50
6,8	77	73	45	54

Проведені дослідження показали, що технологія прямого змішування може використовуватися лише для хлорталідону з дрібним розміром частинок і не прийнятна для хлорталідону «мікронізованого», оскільки таблеткова маса не матиме відповідної текучості та дозування під час таблетування. Проте при використанні хлорталідону з дрібним розміром частинок спостерігається істотна різниця в профілях розчинення зразків, напрацьованих з субстанції різних партій, розмір частинок яких незначно відрізнявся, але знаходився в межах специфікації (D (90): від 41,9 мкм до 49,6 мкм). Крім того, було зазначено, що процес таблетування мав низьку продуктивність через погану текучість маси та схильність до залипання. Ймовірно, це пов'язано з невеликим відхиленням параметрів якості сировини в межах специфікації.

Таким чином, такий склад і технологія є дуже нестабільними і не дозволяють виготовляти готовий продукт постійної якості при наявності незначних відхилень показників якості сировини та зміни технологічних параметрів.

Змінити цей факт можна лише застосовуючи технологію компактування. Через відсутність обладнання та наявність інших недоліків, перерахованих вище, було вирішено не використовувати технологію прямого змішування та хлорталідон грейду «дрібний».

Наступним етапом розробки була апробація технології вологої грануляції у псевдорозрідженому шарі з використанням хлорталідону «мікронізованого».

Ця технологія була перевірена в лабораторних умовах, в умовах дослідно-

промислового виробництва та при виробництві таблеток в кількості, що дорівнює розміру промислової серії. Технологія показала можливість отримання продукту відтворюваної якості відповідно до затвердженої специфікації та біоеквівалентного референтному продукту.

3.2 Виробництво промислових серій з використання технології псевдорозрідженого шару

Дозування 50 мг таблеток Таліпрес® Асіно було обрано для дослідження біоеквівалентності, оскільки це найвища доза продукту.

3.2.1 Виробництво промислової серії без надлишку АФІ

Для напрацювання біосерії необхідно було провести напрацювання серії у промисловому масштабі. З урахуванням застосування мікронізованої субстанції для отримання необхідного вивільнення діючої речовини та застосування технології псевдорозрідженого шару, на підставі досвіду напрацювання препаратів з такими характеристиками АФІ з технологією такої грануляції, було прийняте рішення про напрацювання серії у промисловому масштабі з подальшою оцінкою та визначення необхідності введення надлишку діючої речовини.

Серія 1052018 - 680 000 таблеток

Мета: напрацювання промислової серії, для якої якісний та кількісний склад відповідає дослідно-промисловим серіям з використанням технології грануляції у псевдорозрідженому шарі. Якісний склад таблеток наведено в таблиці 3.3

Таблиця 3.3 – Якісний склад таблеток при використанні технології грануляції у псевдорозрідженому шарі.

№	Компоненти/стандарти якості	Склад на одну таблетку, мг	Теоретична кількість діючої та допоміжних речовин на серію, кг
1	Хлорталідон ¹ у перерахунку на 100 % суху речовину (СПЦ)	50,0	34,00
2	Лактози моногідрат ¹ (ЄФ)		
3	Целюлоза мікрокристалічна (ЄФ)		

4	Натрію крохмальгліколят (ЄФ)		
5	Гіпромелоза (ЄФ)		
6	Кремнію діоксид колоїдний безводний (ЄФ)		
7	Магнію стеарат (ЄФ)		
8	Вода очищена ²		
-	Загальна маса	160,0	108,80

¹ - лактоза моногідрат використовується для компенсації зміни маси теоретичної кількості діючої речовини.

² - вода очищена під час технологічного процесу випаровується, тому в загальну масу таблетки не враховується.

Отримані таблетки підлягали контролю на основних етапах технологічного процесу (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 - Результати контролю проміжних продуктів Таліпрес® Асіно, таблетки, 50 мг (с. 1052018)

Показник	Вимоги	Результат
Гранулят		
Втрата в масі при висушуванні	Не менше 5,0 %	Відповідає
Однорідність вмісту	90,0 – 110,0% RSD ≤ 4%	93,9-104,2 % (100,1 %) RSD=3,3 %
Кількісне визначення	47,5 – 52,5 мг	47,5 мг
Маса для таблетування		
Текучість	Не більше 15 сек/100 г	Відповідає
Насипна густина	Не менше 0,40 г/мл	Відповідає
Здатність до усадки	Не менше 10 мл	Відповідає
Густина після усадки	Не менше 0,5 г/мл	Відповідає
Однорідність вмісту	90,0 – 110,0 % RSD ≤ 4%	94,6-96,7 % (95,5%) RSD=0,7 %
Кількісне визначення	47,5 – 52,5 мг	48,0 мг

При контролі грануляту та маси для таблетування за показником «Кількісне визначення» вміст хлорталідону визначено на нижній межі. Переконтроль підтвердив попередні дані. Можливою причиною цього можуть бути технологічні втрати діючої речовини (мікронізований хлорталідон) при гранулюванні та сушінні гранул.

Перевірка виробничих протоколів стадій не виявила помилок у розрахунках та зважуванні вихідних компонентів. З отриманої маси були напрацьовані таблетки з різною номінальною масою ($\pm 3 \%$), яка знаходиться в

межах специфікації.

Вид проби	Середня маса, мг	Кількісне визначення
Проба 1	159	48,2 мг (96,4 %)
Проба 2	163	50,16 мг (100,3 %)

Представлені результати демонструють пряму залежність між вмістом хлорталідону в таблетці та середньою масою таблеток, яка враховується при розрахунках.

Перед проведенням стадії фасування готового ЛЗ було проаналізовано якість таблеток (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 - Результати контролю таблеток нерозфасованих Таліпрес® Асіно, таблетки по 50 мг (с. 1052018)

Показник	Вимоги специфікації	Результат
Опис	Таблетки, білого або майже білого кольору, плоскі, круглої форми з фаскою, з рискою з одного боку.	Відповідає
Середня маса	152 мг – 168 мг (160 мг $\pm$ 5 %)	163 мг
Однорідність маси	Не більше двох індивідуальних мас таблеток можуть відхилятися від середньої маси більше, ніж на $\pm$ 7,5 %. При цьому жодна індивідуальна маса не має відхилятися від середньої маси більше, ніж на $\pm$ 15 %.	Відповідає
Розділення таблеток	Не більше однієї індивідуальної маси може виходити за межі 85 % до 115 % та жодна маса не повинна виходити за межі від 75 % до 125 %, від середньої маси половинок таблеток.	90,6 % - 112,2 %
Висота	2,5 – 3,1 мм	2,7 мм
Діаметр	7,8 – 8,2 мм	7,9 мм
Стиранність	Не більше 1,0 %	0,03 %
Стійкість до роздавлювання	50 – 110 Н	Відповідає
Розпадання	Не більше 15 хв	1 хв
Розчинення	Не менше 65 % (Q) хлорталідону за 60 хв.	96 – 100 % (98 %)
Супровідні домішки	Домішки В – не більше 1,0 %; Будь-якої іншої домішки – не більше 0,2 %; Сума домішок – не більше 2,0 %.	< 0,05 % < 0,05 % < 0,05 %
Однорідність дозованих одиниць	Має відповідати вимозі: $AV \leq 15,0$	98,7-99,5 % (99,1 %) RSD = 0,3 % AV = 0,6
Кількісне визначення	47,5 мг/табл. – 52,5 мг/табл.	49,3 мг/табл.

Результати напрацювання серії 1052018 підтвердили технологічність, доцільність процесу та валідність розроблених аналітичних методик. Отримані дані за показниками «Однорідності вмісту» та «Кількісне визначення» після стадії грануляції вказують на приблизно 4 % втрату кількості діючої речовини.

Після аналізу результатів можна припустити, що активна речовина хлорталідон втрачається під час процесу гранулювання у псевдозрідженому шарі.

Щоб визначити причину втрати активної речовини, були проведені стресові випробування між активною речовиною та компонентами плацебо з розрахунком балансу маси. Показана відсутність взаємодії діючої речовини і плацебо. Незважаючи на занижений вміст хлорталідону в напрацьованій серії, таблетки нерозфасовані були передані на стадію фасування та закладені для дослідження стабільності. Отримані дані можуть бути корисними для попереднього вивчення тенденції в стабільності продукту, напрацьованого методом грануляції у псевдорозрідженому шарі.

У зв'язку з підтвердженням отримання номінального вмісту хлорталідону після збільшення середньої маси таблеток, було прийнято рішення про надлишок хлорталідону в кількості 3 % для виробництва наступної серії.

3.2.2 Виробництво біосерії та результати її контролю

Напрацювання серії 1082018 - 680 000 таблеток (біосерія)

Мета: виготовлення серії досліджуваного лікарського засобу (ДЛЗ) з якісно-кількісним складом серії 1052018, але з 3 % надлишком хлорталідону.

Напрацювання продукту відбувалося відповідно до вимог GMP.

Перед початком виробничого процесу обладнання та виробничі приміщення перевіряли на чистоту та правильність маркування, а також перевіряли правильність маркування сировини, її аналізу та випуску.

Усі матеріали зберігалися при температурі навколишнього середовища, всі операції виконувались при контрольованій температурі. Якісний склад таблеток наведено в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6 – Якісний склад таблеток при виготовленні біосерії

№	Компоненти/стандарти якості	Склад на 1 таблетку, мг	Теоретична кількість діючої та допоміжних речовин на серію, кг
1	Хлорталідон ¹ у перерахунку на 100 % суху речовину (СПЦ)	50,0	34,00 ³
2	Лактози моногідрат ¹ (ЄФ)		
3	Целюлоза мікрокристалічна (ЄФ)		
4	Натрію крохмальгліколят (ЄФ)		
5	Гіпромелоза (ЄФ)		
6	Кремнію діоксид колоїдний безводний (ЄФ)		
7	Магнію стеарат (ЄФ)		
8	Вода очищена ²		
-	Загальна маса	160,0	108,80

¹ - лактоза моногідрат використовується для компенсації зміни маси теоретичної кількості діючої речовини.

² - вода очищена під час технологічного процесу випаровується, тому в загальну масу таблетки не враховується.

³ - надлишок хлорталідону становить 3 %.

Результати контролю біосерії наведені в таблиці 3.7

Таблиця 3.7 – Результати контролю Таліпрес® Асіно, таблетки по 50 мг біосерія 1082018

№	Показник	Вимоги	Результат
1.	Опис	Таблетки, білого або майже білого кольору, плоскі, круглої форми, з фаскою, з рискою з одного боку.	Відповідає
2.	Ідентифікація	2.1. На хроматограмі <i>випробовуваного розчину</i> , одержаного при проведенні випробування «Кількісне визначення», час утримування основного піку хлорталідону має збігатися з часом утримування основного піку хлорталідону на хроматограмі <i>розчину порівняння</i> з точністю ± 2 %.	Відповідає
		2.2. Інфрачервоний спектр <i>випробовуваного зразку</i> в області від 4000 см^{-1} до 650 см^{-1} має співпадати зі спектром стандартного зразку хлорталідону.	Відповідає
3.	Середня маса	Від 152 мг до 168 мг (160 мг ± 5 %)	160 мг
4.	Однорідність дозованих одиниць	Має відповідати вимозі: $AV \leq 15,0$	98,2 % - 100,9 % (99,4 %) RSD = 0,8 % AV = 2,0

5.	Супровідні домішки	Домішки В – не більше 1,0 %; Будь-якої іншої домішки – не більше 0,2 %; Сума домішок – не більше 2,0 %.	< 0,05 % 0,06 % 0,06 %
6.	Розчинення	Не менше 65 % (Q) хлорталідону за 60 хв.	77 % - 89 % (81 %)
7.	Мікробіологічна чистота	Критерії прийнятності: Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10^3 КУО/г. Загальне число дріжджових і плісневих грибів (ТУМС) – 10^2 КУО/г. Наявність <i>Escherichia coli</i> в 1 г – не допускається.	<100 <50 Відсутні
8.	Кількісне визначення	47,5 мг/табл. – 52,5 мг/табл.	49,9 мг/табл.

Різниця в кількісному вмісті хлорталідону в референтному препараті (Гігротон[®], таблетки, 50 мг, с. 160506 (49,89 мг)) і досліджуваному (Таліпрес[®] Асіно, таблетки, по 50 мг, с. 1082018 (49,9 мг)) становить 0,0 %.

Виробництво біосерії довело технологічність, працездатність складу, надлишок діючої речовини та валідність розробленого аналітичного методу. Результати напівпродуктів та нерозфасованої продукції повністю відповідають вимогам СПЦ. Вміст хлорталідону в масі для таблетування (49,3 мг (98,6%)) та таблетках (49,8 мг (99,6%)) близький до номінального (середнього) значення без збільшення середньої маси таблеток.

3.2.3 Профілі розчинення біосерії

Для остаточного рішення щодо вибору біосерії оцінювали дані профілів розчинення (рис. 3.4 -3.6).

Профілі розчинення досліджуваного продукту Таліпрес[®] Асіно, таблетки, 50 мг, і препарату порівняння Гігротон[®], таблетки, 50 мг наведені нижче.

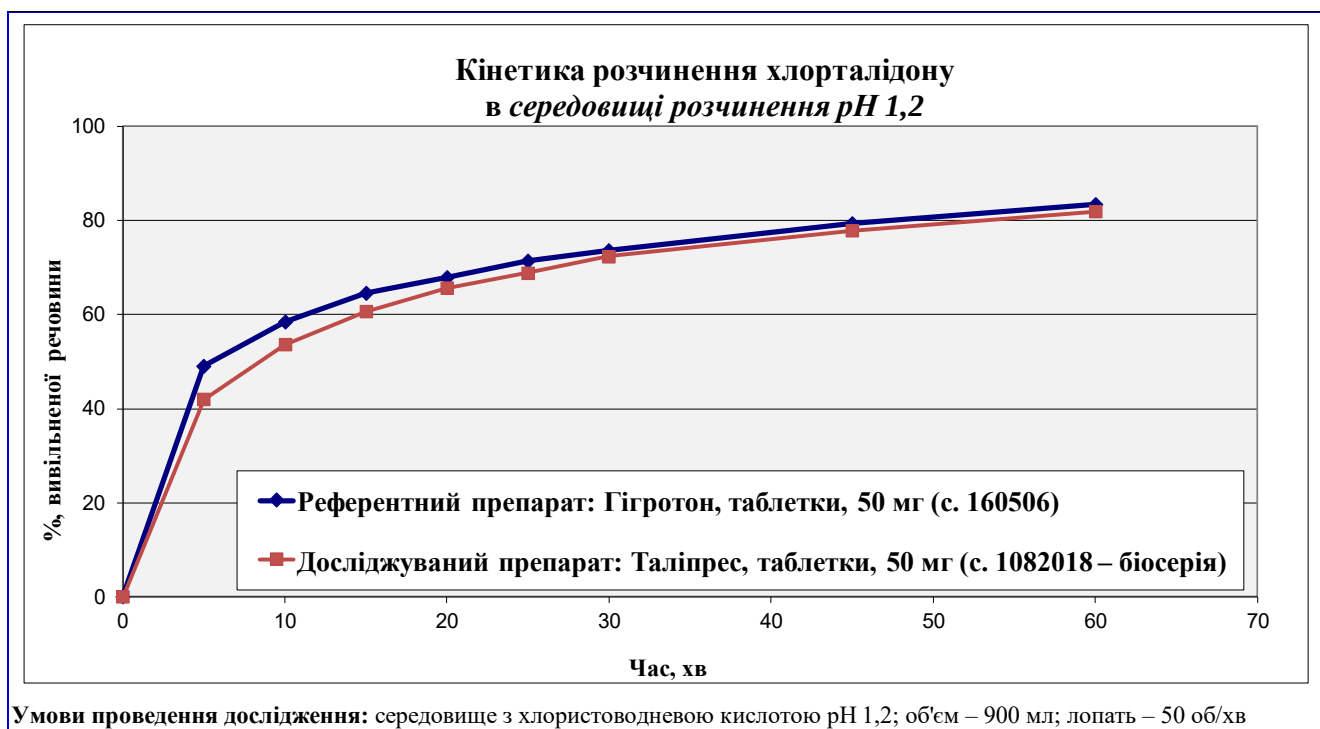


Рис. 3.4 – Профіль розчинення препаратів Таліпрес та Гігротон при рН 1,2 (біосерія). Фактор подібності $f_2=71$ відносно Гігротон, таблетки, 50 мг (с. 160506)

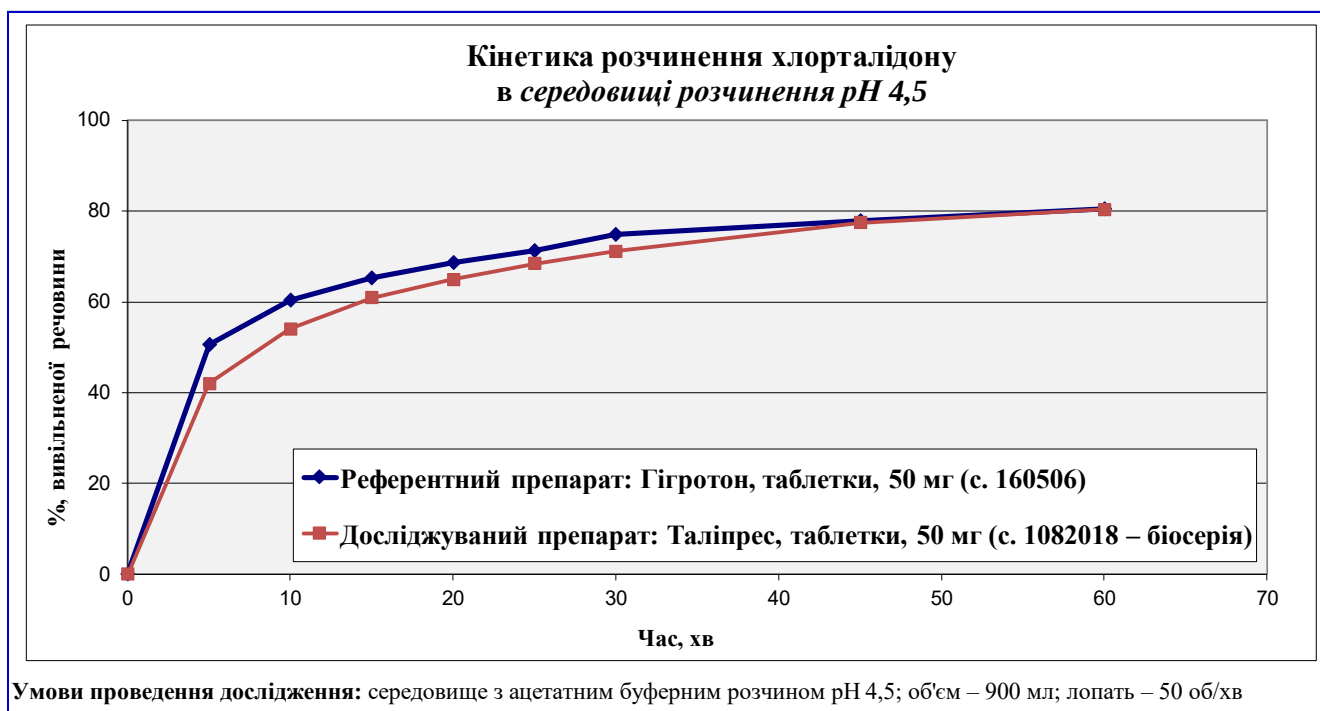


Рис. 3.5 – Профіль розчинення препаратів Таліпрес та Гігротон при рН 4,5 (біосерія). Фактор подібності $f_2=66$ відносно Гігротон, таблетки, 50 мг (с. 160506)

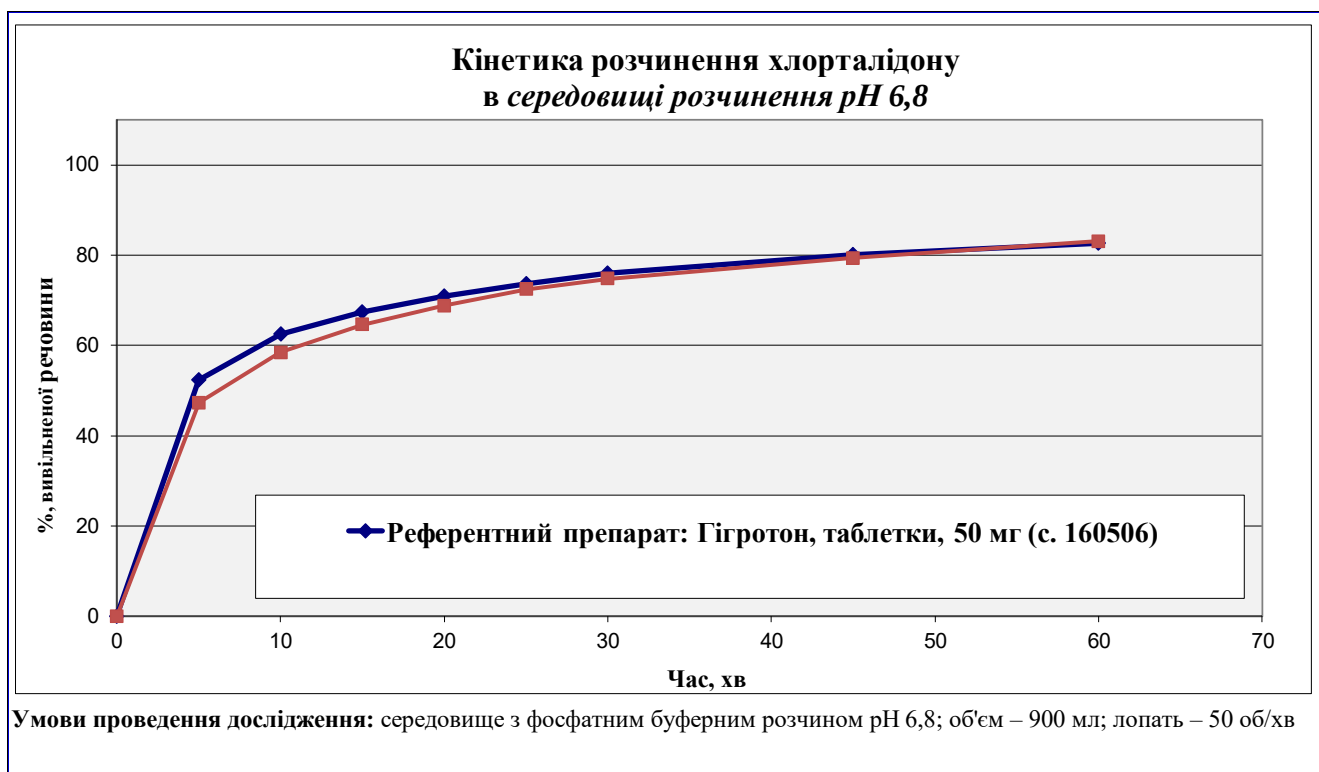


Рис. 3.6 – Профіль розчинення препаратів Таліпрес та Гігротон при рН 1,2 (біосерія). Фактор подібності $f_2=77$ відносно Гігротон, таблетки, 50 mg (с. 160506)

Профілі розчинення досліджуваного препарату Таліпрес® Асіно, таблетки по 50 мг виробництва ТОВ «Фарма Старт», Україна та референтного препарату Гігротон®, таблетки, 50 мг виробництва «Mibe GmbH Arzneimittel», Німеччина подібні, оскільки розраховані фактори подібності f_2 знаходяться в межах 50-100 для всіх середовищ розчинення.

Препарат порівняння	Досліджуваний препарат	Фактор подібності (f_2)		
		Середовище розчинення рН 1,2	рН 4,5	рН 6,8
Гігротон, таблетки по 50 мг с. 160506	Таліпрес® Асіно, таблетки по 50 мг с. 1082018	71	66	77

Відносне стандартне відхилення не перевищує 20 % у перших часових точках і 10 % в інших часових точках.

Подібність профілів розчинення препарату порівняння Гігротон, таблетки по 50 мг і досліджуваного препарату Таліпрес® Асіно, таблетки по 50 мг виробництва ТОВ «Фарма Старт» підтверджує фармацевтичну еквівалентність препаратів. Таким чином, серія 1082018 препарату Таліпрес® Асіно, таблетки по

50 мг може бути використана в дослідженнях біоеквівалентності.

Перед проведенням клінічних випробувань для серії 1082018 всі випробування були повторно проконтрольовані відповідно до специфікації готового продукту.

3.2.4 Результати дослідження біоеквівалентності

Дослідження біоеквівалентності пройшло успішно в 2021 році.

Основні результати узагальнено в таблиці 3.8. Фармакокінетичний профіль, досліджений на 32 добровольцях представлено в Додатку Б.

Таблиця 3.8 – Дані щодо біоеквівалентності

Параметри	ЗНАЧЕННЯ, ОТРИМАНІ МНК				Співвідн ошення Д/Р (%)	90 % ДОВІРЧИЙ ІНТЕРВАЛ (%)		БЕ	CV _{intra} (%)
	N	Дослід. (Д)	N	Реф. (Р)		Нижній	Верхній		
AUC _(0-t) (мкг·год/мл)	32	6038,2	32	6058,4	99,67	95,39	104,14	ТАК	10,37
C _{max} (мкг/мл)	32	341,6	32	355,6	96,07	87,98	104,90	ТАК	20,95

Для оцінки біоеквівалентності досліджуваного та референтного препаратів використовували фармакокінетичні параметри AUC_(0-72 h) та C_{max} хлорталідону.

Результати підтвердили, що 90 % довірчі інтервали для співвідношення досліджуваного та референтного препаратів за методом найменших квадратів для AUC_(0-t) та C_{max} хлорталідону знаходяться в межах прийнятного діапазону біоеквівалентності – від 80,00 % до 125,00 %.

У цьому дослідженні була продемонстрована біоеквівалентність між досліджуваним препаратом Таліпрес® Асіно, таблетки, по 50 мг і референтним препаратом Гігротон®, таблетки, 50 мг.

3.2.5 Доведення біоеквівалентності препарату Таліпрес® Асіно, таблетки, по 25 мг

Для дозування 25 мг препарату Таліпрес® Асіно дослідження біоеквівалентності не вимагаються, оскільки виконуються наступні вимоги згідно [15]:

- а) технологічний процес для різних дозувань препарату є однаковим;
- б) якісний склад різних дозувань препарату є однаковим;

в) склад різних дозувань препарату кількісно пропорційний, тобто співвідношення між кількістю кожної допоміжної речовини та кількості діючої речовини однакове для всіх дозувань (для препаратів негайного вивільнення ця вимога не стосується компонентів покриття, оболонки капсул, барвників та ароматизаторів); Кількісний склад Таліпрес® Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг є абсолютно пропорційним.

г) відповідні дані розчинення *in vitro* мають підтверджувати відсутність необхідності проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo* для додаткового дозування.

Для Таліпрес® Асіно, таблетки по 25 мг були вивчені профілі розчинення в середовищах розчинення при рН 1,2; 4,5; рН 6,8 і порівняні з профілями розчинення (рис. 3.7 – 3.9):

- біосерії 1082018 препарату Таліпрес® Асіно, таблетки, по 50 мг;
- Гігротон®, таблетки по 25 мг, с.200602.

Розраховані фактори подібності f_2 (таблиця 11) відповідно до настанови [15] для всіх зразків в трьох середовищах розчинення демонструють подібність профілів розчинення досліджуваних препаратів.

Таким чином, профілі розчинення досліджуваного препарату Таліпрес® Асіно, таблетки по 25 мг та референтного препарату Гігротон®, таблетки по 25 мг подібні.

Профілі розчинення Таліпрес® Асіно, таблетки по 25 мг та Таліпрес® Асіно, таблетки по 50 мг (біосерія) теж подібні.

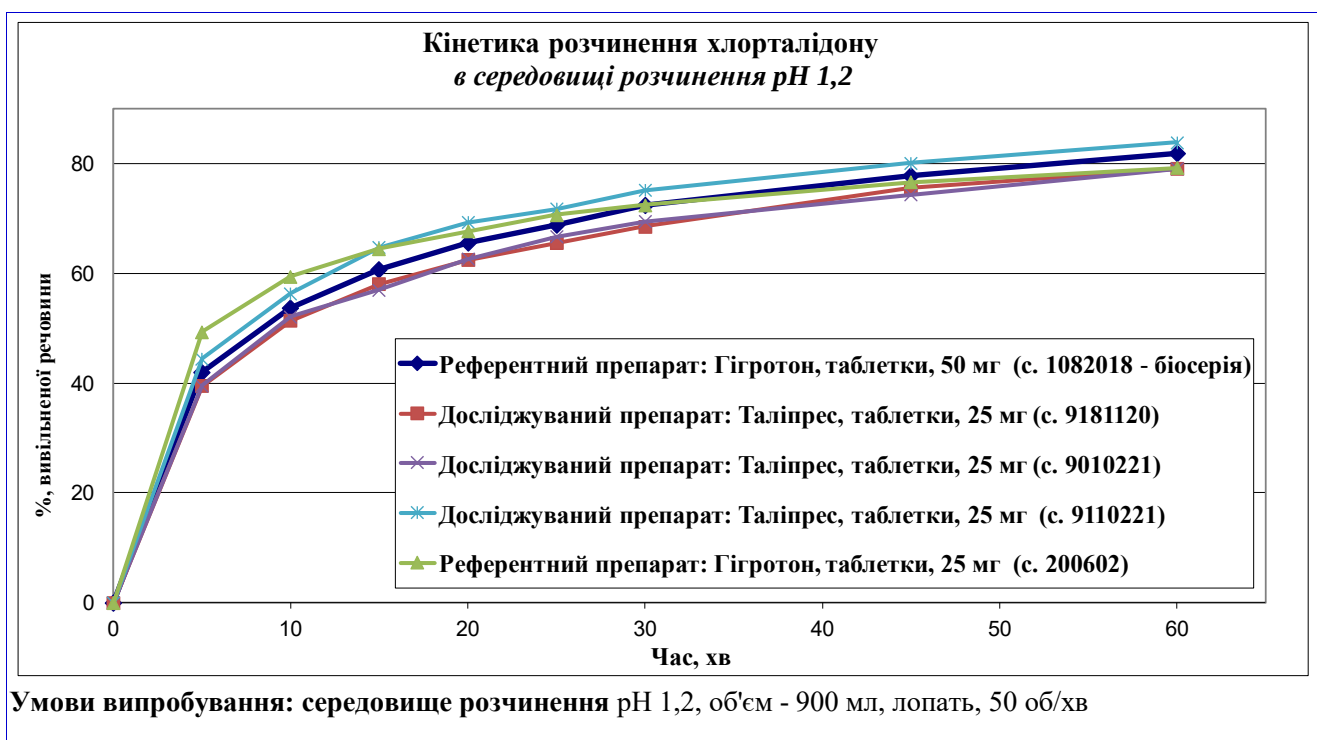


Рис. 3.7 – Профіль розчинення препаратів Таліпрес 25 мг та Гігротон при pH 1,2 (біосерія).

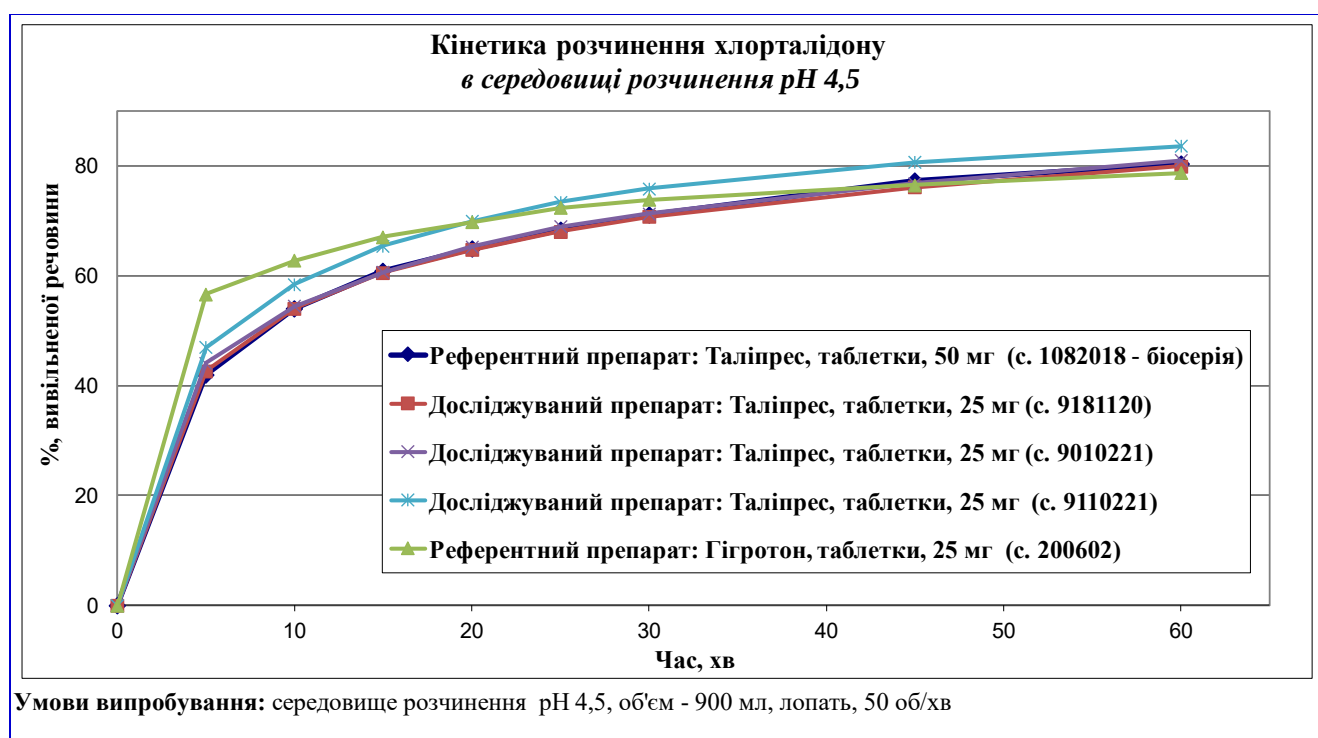


Рис. 3.8 – Профіль розчинення препаратів Таліпрес 25 мг та Гігротон при pH 4,5 (біосерія).

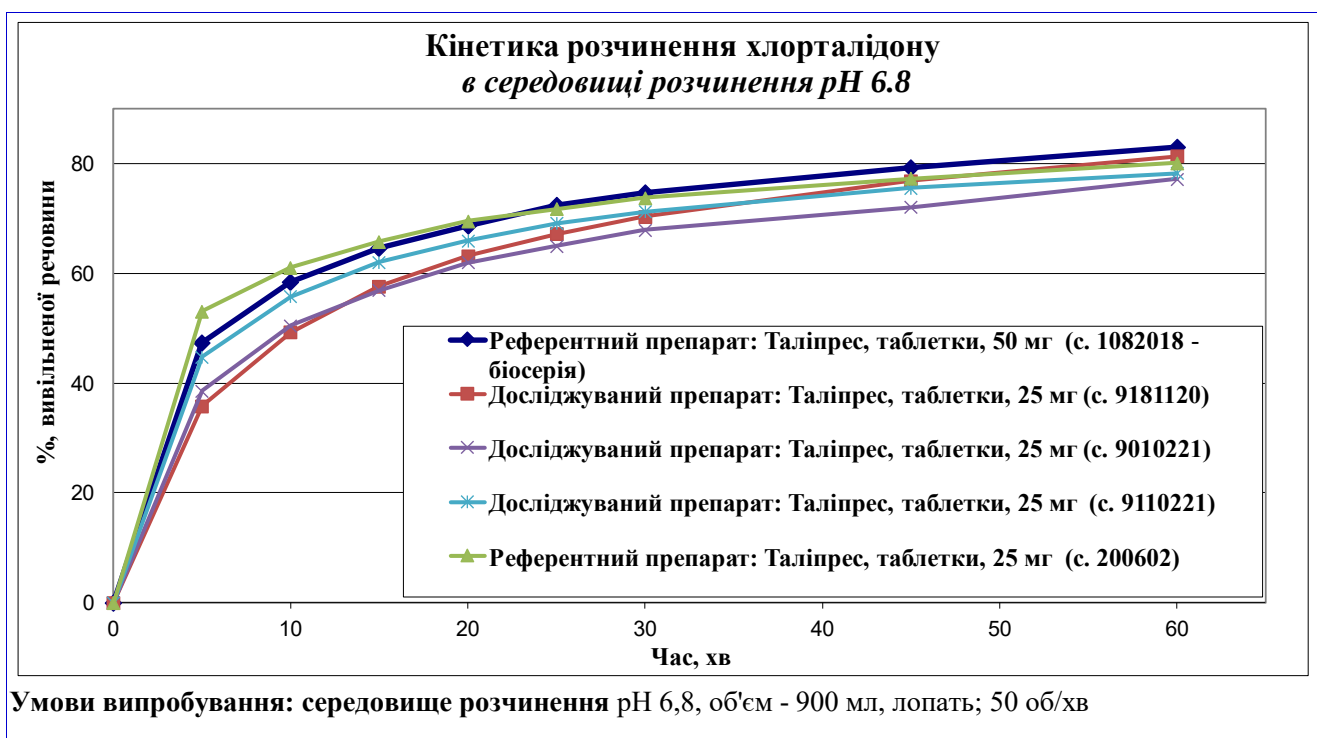


Рис. 3.9 – Профіль розчинення препаратів Таліпрес 25 мг та Гігротон при рН 6,8 (біосерія).

Фактори подібності (f_2)

Референтний препарат	Досліджуваний препарат		Середовище розчинення		
			рН 1,2	рН 4,5	рН 6,8
Гігротон, таблетки по 50 мг с. 160506	Таліпрес®	с.9181120	61	58	53
	Асіно, таблетки по 25 мг	с.9010221	62	60	53
		с.9110221	74	67	68
Таліпрес® Асіно, таблетки по 50 мг с. 1082018 (біосерія)	Таліпрес®	с.9181120	76	97	59
	Асіно, таблетки по 25 мг	с.9010221	76	94	56
		с.9110221	75	67	73

Профілі розчинення досліджуваного препарату Таліпрес® Асіно, таблетки по 25 мг виробництва ТОВ «Фарма Старт», Україна та референтного препарату Гігротон®, таблетки, 25 мг виробництва «Mibe GmbH Arzneimittel», Німеччина подібні, оскільки розраховані фактори подібності f_2 знаходяться в межах 50-100 для всіх середовищ розчинення.

Відносне стандартне відхилення не перевищує 20 % у перших часових точках і 10 % в інших часових точках.

Згідно вимог [15] для доказу подібності профілей було виконані усі вимоги,

тому можна вважати профілі розчинення препарату Таліпрес® Асіно, таблетки по 25 мг виробництва ТОВ «Фарма Старт» подібними препаратами порівняння Гігротон, таблетки по 50 мг та Таліпрес® Асіно, таблетки по 50 мг, серія 1082018 виробництва ТОВ «Фарма Старт» та застосовувати результати біоеквівалентності для досліджуваних препаратів дозуванням 50 мг на препарат Таліпрес® Асіно, таблетки по 25 мг.

3.3 Порівняння якості референтного та генеричного препарату Гігротон®, таблетки, та Таліпрес® Асіно, таблетки

Після отримання готових генеричних лікарських засобів була проведена оцінка якості отриманих препаратів та порівняння показників із оригінальним ЛЗ (табл. 3.9 – 3.10).

Таблиця 3.9 - Порівняння результатів контролю досліджуваного лікарського засобу Таліпрес® Асіно, таблетки по 50 мг та референтного препарату Гігротон®, таблетки, 50 мг

Назва			Таліпрес® Асіно, таблетки по 50 мг	Гігротон®, таблетки 50 мг
Серія			с. 1082018	с. 160506
Термін придатності			02/2021	05/2021
№	Показник	Вимоги специфікації	Результати контролю	
1.	Опис	Таліпрес® Асіно, таблетки по 50 мг Таблетки, білого або майже білого кольору, плоскі, круглої форми з фаскою, з рискою з одного боку.	Відповідає	н/з
		Гігротон®, таблетки 50 мг Таблетки, блідо-жовтого кольору, з вкрапленнями, плоскі, круглої форми, з фаскою, з рискою з одного боку.	н/з	Відповідає
2.	Ідентифікація	2.1 На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піку хлорталідону має збігатися з часом утримування основного піку хлорталідону на хроматограмі розчину порівняння	Відповідає	Відповідає

		2.2 Інфрачервоний спектр випробовуваного зразку має співпадати зі спектром стандартного зразку хлорталідону.	Відповідає	Відповідає
3.	Розчинення	Не менше 65 % (Q) хлорталідону за 60 хв.	77 % - 89 % (81 %)	79 % - 88 % (83 %)
4.	Супровідні домішки	Домішки В – не більше 1,0 %; Будь-якої іншої домішки – не більше 0,2 %; Сума домішок – не більше 2,0 %.	< 0,05 % < 0,05 % < 0,05 %	< 0,05 % 0,09 % 0,21%
5.	Кількісне визначення	Від 47,5 мг/табл. до 52,5 мг/табл.	49,9 мг/табл.	49,9 мг/табл.

Примітка.

Наведені в таблиці 2 серії препаратів були використані в клінічних дослідженнях у січні 2021р.

Таблиця 3.9 - Порівняння результатів контролю препаратів Гігротон[®], таблетки, 25 мг та Таліпрес[®] Асіно, таблетки, 25 мг

Назва			Гігротон [®] , таблетки 25 мг		Таліпрес [®] Асіно, таблетки по 25 мг	
Серія			с. 200602	с. 200807	с. 9181120	с. 9110221
Термін придатності			06/2025	08/2025	11/2021	02/2022
№	Показник	Вимоги специфікації	Результати контролю			
1.	Опис	Гігротон [®] , таблетки 25 мг Таблетки, біло-помаранчевого кольору, 3 вкрапленнями, плоскі, круглої форми 3 фаскою, 3 рисою 3 одного боку.	Відповідає	Відповідає	н/з	н/з
		Таліпрес [®] Асіно, таблетки по 25 мг Таблетки, білого або майже білого кольору, двоопуклі, круглої форми.	н/з	н/з	Відповідає	Відповідає
2.	Ідентифікація	2.1 На хроматограмі випробовуваного розчину час утримування основного піку хлорталідону має збігатися з часом утримування основного піку хлорталідону на хроматограмі розчину порівняння	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає
		2.2 Інфрачервоний спектр випробовуваного зразку має співпадати зі спектром	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає

Назва			Гігротон [®] , таблетки 25 мг		Таліпрес [®] Асіно, таблетки по 25 мг	
Серія			с. 200602	с. 200807	с. 9181120	с. 9110221
Термін придатності			06/2025	08/2025	11/2021	02/2022
№	Показник	Вимоги специфікації	Результати контролю			
		стандартного зразку хлорталідону.				
3.	Розчинення	Не менше 65 % (Q) хлорталідону за 60 хв.	77 % (73 % - 82 %)	77 % (74 % - 81 %)	79 % (76% - 82%)	90% (87 % - 92 %)
4.	Супровідні домішки	Домішки В – не більше 1,0 %; Будь-якої іншої домішки – не більше 0,2 %; Сума домішок – не більше 2,0 %.	< 0,05 % 0,05 % 0,05%	< 0,05 % 0,05 % 0,05%	< 0,05 % 0,07 % 0,07%	< 0,05 % 0,05 % 0,05%
5.	Кількісне визначення	Від 23,75 мг/табл. до 26,25 мг/табл.	25,11 мг/табл. .	24,64 мг/табл.	24,99 мг/табл.	24,97 мг/табл.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Обґрунтовано технологію отримання ТАЛІПРЕС®Асіно, таблеток по 25 мг та 50 мг.
2. Розроблена промислова серія генеричного лікарського засобу та досліджено її якість.
3. Порівняно якості референтного та генеричного препарату.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

У результаті проведеної роботи було розроблено генеричний препарат Таліпрес® Асіно, таблетки, 25 мг та Таліпрес® Асіно, таблетки, 50 мг та доказана біоеквівалентність препарату Гігротон®, таблетки 50 мг з урахуванням сучасних вимог та стандартів доказової медицини. Як результат, зареєстровано препарат, який дозволяє виготовляти препарат постійної якості на підставі вимог, викладених у реєстраційному досьє.

1. Проведено огляд клінічних досліджень лікарських засобів, що містять хлорталідон та проаналізовано референтний лікарський засіб із вмістом хлорталідону - Гігротон®;
2. Теоретично та експериментально обґрунтовано підхід до складу та технології генеричного лікарського засобу із вмістом хлорталідону ТАЛІПРЕС®Асіно 25 мг та 50 мг;
3. Проаналізовано цільовий профіль якості генеричного препарату ТАЛІПРЕС®Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг;
4. Проведено аналіз ризиків впливу виробничого процесу на критичні показники якості таблеток ТАЛІПРЕС®Асіно;
5. Оцінено ризики під час фармацевтичної розробки генеричного лікарського засобу;
6. Обґрунтовано технологію отримання ТАЛІПРЕС®Асіно, таблеток по 25 мг та 50 мг;
7. Розроблено промислову серію генеричного лікарського засобу та досліджено її якість;
8. Порівняно якість референтного Гігротон® та генеричного препарату ТАЛІПРЕС®Асіно.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Messerli FH et al. Hydrochlorothiazide is inappropriate for first-line antihypertensive therapy. ESH Meeting; June 12–16, 2009; Milan, Italy. Abstract LB1.3.).
2. TIME Wassertheil-Smoller S., Blaufox M.D., Oberman A.S., Langford H.G., Davis B.R., Wylie-Rosett J. The trial of antihypertensive interventions and management (TAIM) study. Adequate weight loss, alone and combined with drug therapy in the treatment of mild hypertension // Arch Intern Med 1992; 152: 131-6.;
3. SHEP Cooperative Research Group Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA 1991; 265: 3255-64
4. Casiglia E., Spolaore P., Mazza A., Ginocchio G., Colangeli G., Onesto C., Di Menza G., Pegoraro L., Ambrosio G.B. Effect of 2 different approaches on total and cardiovascular mortality in a cardiovascular study in the elderly (CASTEL) // Jpn Heart J 1994; 35: 589-600.
5. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in High-Risk Hypertensive Patients Randomized to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker vs Diuretic The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA 2002; 288: 2981-2997.
6. Appel L.G. The Verdict from ALLHAT – thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension // JAMA 2002; 288: 339-342.
7. Сайт <http://cardiopracic.com.ua/drugs/2012/06/xlortalidon.html>
8. <https://www.apotheken-umschau.de/medikamente/beipackzettel/hygroton-50-mg-tabletten-16820567.html>
9. <https://www.myvmc.com/drugs/hygroton/>
10. European Pharmacopoeia, the current edition.
11. Handbook of Pharmaceutical Excipients / Ed. by R.C. Rowe, P.J. Shesky, S.C. M.E. Quinn. — London–Chicago, Sixth edition published 2009.

12. Blessy M, Ruchi D. Patel, Prajesh N. Prajapati, Y.K. Agrawal, Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs-A review, *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2014; 4(3), pp.159-165.
13. СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Видання офіційне. Київ. Міністерство охорони здоров'я України, 2012 Настанова Посилання: (<https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-2-2011/>)
14. EMA/CHMP/167068/2004 Note for guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q8(R2) Pharmaceutical Development).
15. Guideline on the Investigation of Bioequivalence EMA London, 20 January 2010 Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr.
16. Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Based on a Biopharmaceutics Classification System// U.S. Department of Health and Human Services Food and Drugs Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 2000.
17. Prediction of Biopharmaceutical Drug Disposition Classification System (BDDCS) by Structural Parameters. Yeganeh Golfar^{1,2}, Ali Shayanfar³ 1. Biotechnology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. 2. Student Research Committee and Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. 3. Pharmaceutical Analysis Research Center and Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran Received, November 16, 2018; Revised, January 24, 2019; Accepted, June 8, 2019; Published, June 21, 2019.
18. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2732, "*Chlorthalidone*". *PubChem. U.S. National Library of Medicine*.
19. Chlortalidone URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Chlortalidone#cite_note-49
20. Singer JM, O'Hare MJ, Rehm CR, Zarembo JE (January 1985). "*Chlorthalidone*". *Analytical Profiles of Drug Substances*. 14. Academic Press. pp. 1–

36. [doi:10.1016/S0099-5428\(08\)60575-4](https://doi.org/10.1016/S0099-5428(08)60575-4). ISBN 9780122608148.

21. ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers, 10 February 2020 EMA/CHMP/ICH/493213/2018.

22. Інструкція для медичного застосування препарату Таліпрес, таблетки, 25 мг та 50 мг.

23. Промислова технологія лікарських засобів : базов. підруч. для студ. вищ. навч. фармац. закл. (фармац. ф-ів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко та ін.; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. – вид. 2ге, випр. та допов. – Х. : НФаУ : Новий Світ-2000, 2018. – 486 с. :іл. – (Серія «Національний підручник»).

24. Державний реєстр лікарських засобів України: Інформаційний фон. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>. (дата звернення: 22.11.2023).

25. Фармацевтична енциклопедія / гол. ред. ради В.П. Черних. 2-ге вид. Київ : МОРІОН, 2010. С. 415, 416.

ДОДАТКИ



*Міністерство охорони здоров'я України
Міністерство освіти і науки України
Національний фармацевтичний університет
Кафедра управління та забезпечення якості у
фармації*



МАТЕРІАЛИ

**II науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю
«АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ЯКОСТІ, МЕНЕДЖМЕНТУ І
ЕКОНОМІКИ У ФАРМАЦІЇ І ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я»
(19 січня 2024 р.)**



MATERIALS

**of II scientific and practical internet-conference
with international participation**

**«ACTUAL PROBLEMS OF QUALITY, MANAGEMENT,
AND ECONOMY IN PHARMACY AND HEALTH CARE»
(19 January 2024)**

Харків

2024

Зайка Є.Є.¹, Сороколстова А.Б.¹, Кухтенко О.С.² ¹ ТОВ "АСІНО УКРАЇНА", м. Київ ² Національний фармацевтичний університет, м. Харків Аналіз ризиків при розробці складу та технології генеричних лікарських засобів	191
Карпушина С. А.¹, Баюрка С. В.² ¹ Уманський національний університет садівництва, м. Умань ² Національний фармацевтичний університет, м. Харків Розробка методики визначення антидепресанту пароксетину УФ-спектрофотометричним методом	194
Мигаль А.В.¹, Тарасенко О.М.¹, Рудюк В.В.¹, Кухтенко О.С.², Зборовська Т.В.² ¹ АТ «Фармак», м. Київ ² Національний фармацевтичний університет МОЗ України, м. Харків Переваги застосування PDCA-підходу при масштабуванні технології одержання субстанцій на прикладі 6-метилурацилу	196
Рибак О.В. Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького Розробка складу і параметрів стандартизації лікарського збору з вітамінною дією	200
Секція 3 Впровадження й розвиток систем управління якістю (QMS) та інтегрованих систем управління (IMS) на хіміко-фармацевтичних і біотехнологічних підприємствах	203
Виноградський В.В., Коваленко С.М. Національний фармацевтичний університет, м. Харків Актуальність питання утилізації фармацевтичних відходів у закладах охорони здоров'я	203
Коваленко С.М. Національний фармацевтичний університет, м. Харків Сучасні тенденції менеджменту в охороні праці	205
Макарян В.В. Національний фармацевтичний університет, м. Харків Загальні аспекти системи метрологічного забезпечення підприємства	208
Недбайло Ю.В.¹, Літвінова О.В.² ¹ АТ «Лубнифарм» ² Національний фармацевтичний університет, м. Харків Розробка пропозицій щодо удосконалення системи управління якістю фармацевтичного підприємства АТ «Лубнифарм»	210
Постой В.В., Ткаченко О.В. Національний фармацевтичний університет, м. Харків Автоматизація процесу управління якістю на підприємствах з оптової та роздрібною торгівлі медичними виробами	212

Зайка Є.Е.¹, Сороколетова А.Б.¹, Кухтенко О.С.²

¹ТОВ "АСІНО УКРАЇНА", м. Київ

²Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Аналіз ризиків при розробці складу та технології генеричних лікарських засобів

tfp@nuph.edu.ua

Вступ. Застосування генеричних лікарських засобів (ЛЗ) важливо для забезпечення всебічної медичної допомоги та попередження захворювань. Можливість реалізації «генериків» за більш доступною ціною зменшує фінансові бар'єри для пацієнтів. Їх доступність робить лікування більш досяжним для різних верств населення, дозволяє зменшити витрати на охорону здоров'я як на рівні держави, так і на рівні окремих пацієнтів, що сприяє фінансовому захисту населення. Отже, вони відіграють ключову роль у забезпеченні економічної та фізичної доступності до лікарських засобів, що має велике значення для здоров'я населення.

В той же час необхідно, щоб генеричні препарати були еквівалентними оригінальним препаратам у всіх аспектах їх використання. Для доказу біоеквівалентності генеричного і референтного лікарських засобів застосовують порівняльні фармакокінетичні дослідження або процедуру біоєквівалентності на підставі біофармацевтичної системи класифікації (БСК). Високі стандарти та система контролю повинні забезпечити умови, при яких пацієнти отримують безпечні та ефективні ліки.

Перевірці біоеквівалентності лікарських засобів передують значна робота із розробки складу та технології генеричного лікарського засобу. Закладання якості у ЛЗ при його розробці вимагає проведення значного комплексу досліджень. «Якість шляхом розробки» (Quality by design – QbD) – системний підхід, який на основі наукових даних та управління ризиками для якості, вдосконалює розуміння процесу та його контроль за рахунок зменшення

можливих його варіацій та надає можливість управління технологічним процесом виробництва конкретної лікарської форми.

При даному підході розробки значний об'єм практичної та наукової роботи відводиться саме на аналіз ризиків при виробництві препарату.

При проведенні розробки складу та технології сучасних генеричних лікарських засобів протиепілептичної дії (Левіцитам 500, Левіцитам 250, таблетки, вкриті плівкою оболонкою із вмістом діючої речовини леветирацетам 500 мг та 250 мг відповідно) та діуретичного засобу (Таліпрес® Асіно 25 мг, Таліпрес® Асіно 50 мг із вмістом діючої речовини хлорталідону 25 та 50 мг) **метою дослідження** стало визначити аналіз ризиків впливу етапів технології на показники якості проміжних продуктів, таблеток нерозфасованих та готових лікарських засобів та застосування на підставі аналізу ризиків стратегії контролю при виробництві лікарських засобів.

Матеріали та методи. Для лікарських засобів із вмістом леветирацетаму (Левіцитам 500, Левіцитам 250) референтним препаратом, рекомендованим FDA є лікарський засіб КЕППРА®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, виробництва UCB Pharma S.A., Бельгія. є Препарат ТАЛІПРЕС® Асіно, таблетки по 25 мг та 50 мг є препаратом-генериком, для якого референтним препаратом є Гігротон (Hygroton®), таблетки по 25 мг та 50 мг. Аналізуючи аспекти розробки складу та технології використовувалися загальнонаукові методи: системний підхід, аналіз, синтез, узагальнення.

Отримані результати. Під час роботи із розробки технології отримання генеричних лікарських засобів було проаналізовано оцінку ризиків та зниження ризиків:

- у відповідність до вимог ICH Q8 «Фармацевтична розробка» визначено оцінку потенційного впливу характеристик АФІ на критичні показники якості (КПЯ) продуктів (кількісне визначення, супровідні домішки, однорідність дозованих одиниць, розчинення);
- сформована ідентифікація та пріоритетність потенційних ризиків (оцінка ризиків). Для вибору пріоритетів серед переліку КПЯ з метою їх

подальшої оцінки застосовано управління ризиками якості. Відповідні критичні показники якості були визначені через повторюваний процес управління ризиками для якості та експерименту, що дає можливість оцінити ступінь впливу варіабельності показників на якість лікарського засобу;

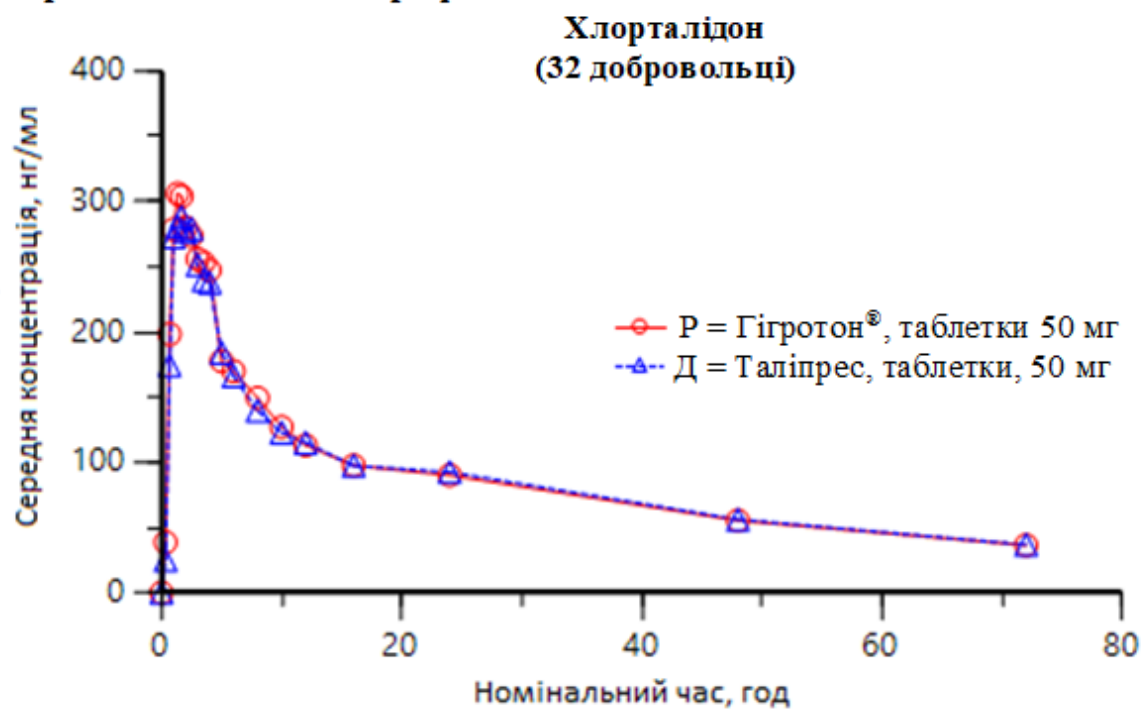
- проведена початкова оцінка ризику для розробленого процесу. Було визначено вплив критичних показників якості на певні стадії виробничого процесу згідно вимог керівництва ІСН Q8 «Фармацевтична розробка». Було обґрунтовано встановлених робочих параметрів, з метою чого проведено оцінку критичності параметрів та масштабування процесу при переході до виробництва промислової серії;

- застосовано стратегію контролю для зниження ідентифікованих ризиків у параметрах технологічного процесу. Як критичні характеристики якості лікарських засобів було визначено фармако-технологічні і фізико-хімічні показники напівпродукту та готової лікарської форми, кількісне визначення, супровідні домішки, однорідність дозованих одиниць та розчинення.

Висновки. На підставі проведеної оцінки ризиків впливу показників якості на стадіях виробничого процесу була розроблена базова валідаційна та рутинна стратегія контролю для проміжних продуктів та готової продукції. Згідно рекомендації настанови щодо фармацевтичної розробки було визначено цільовий профіль якості продукту (QTPP) на ранніх стадіях розробки на основі властивостей субстанції, характеристик референтного лікарського засобу (референтний препарат/ оригінальний препарат) та на основі інструкції з медичного застосування референтного препарату.

Критичні елементи, отримані при оцінці цільового профілю якості продукту, які ретельно відстежувалися під час розробки, були визначені як критичні показники якості продукту.

Фармакокінетичний профіль:



Національний фармацевтичний університет

Факультет фармацевтичних технологій та менеджменту

Кафедра Технологій фармацевтичних препаратів

Ступінь вищої освіти магістр

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Технології фармацевтичних препаратів

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри технологій
фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО
«22» вересня 2023 року

ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ ЗДОБУВАЧКИ ВИЩОЇ ОСВІТИ

АЛЛИ СОРОКОЛЄТОВОЇ

1. Тема кваліфікаційної роботи: «Розробка таблеток із вмістом хлорталідону на ТОВ "Асіно Україна", м. Київ», керівник кваліфікаційної роботи: Олександр КУХТЕНКО, д. фарм. н., професор, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів затверджений наказом НФаУ від «16» жовтня 2023 року №229
2. Строк подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи: січень 2024 р.
3. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи: Провести фармацевтичну розробку генеричного лікарського засобу у вигляді таблеток із вмістом Хлорталідону, 25 мг та 50 мг. Провести біофармацевтичні та фармакотехнологічні дослідження розробленого лікарського засобу.
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): вступ, огляд літератури, об'єкти та методи дослідження, експериментальна частина.
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): таблиць - 18, рисунків - 10

6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, ПРІЗВИЩЕ, посада консультанта	Підпис, дата	
		Завдання видав	Завдання прийняв
1	Олександр КУХТЕНКО, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів	23.09.2023	23.09.2023
2	Олександр КУХТЕНКО, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів	06.10.2023	06.10.2023
3	Олександр КУХТЕНКО, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів	11.10.2023	11.10.2023

7. Дата видачі завдання 23 вересня 2022

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Термін виконання етапів кваліфікаційної роботи	Примітка
1	Огляд літератури	Вересень 2023	виконано
2	Планування експерименту	Жовтень 2023	виконано
3	Проведення експерименту	Жовтень-грудень 2023	виконано
4	Оформлення результатів та подання роботи до ЕК	грудень 2023	виконано

Здобувач вищої освіти _____

Алла СОРОКОЛЄТОВА

Керівник кваліфікаційної роботи _____

Олександр КУХТЕНКО

ВИТЯГ З НАКАЗУ № 229
по Національному фармацевтичному університету
від 16 жовтня 2023 року

Про затвердження тем кваліфікаційних робіт

Затвердити теми кваліфікаційних робіт, керівників-консультантів та рецензентів здобувачам вищої освіти 5 курсу, спеціальність – 226 Фармація, промислова фармація, освітня програма – Технології фармацевтичних препаратів, ступінь вищої освіти – магістр, термін навчання – 4 р. 6 міс., заочна форма здобуття освіти.

Прізвище, ім'я по батькові здобувача вищої освіти	Тема кваліфікаційної роботи (українською мовою)	Тема кваліфікаційної роботи (англійською мовою)	Керівник кваліфікаційної роботи	Рецензент кваліфікаційної роботи
Сороколетова Алла Борисівна	Розробка таблеток із вмістом хлорталідону на ТОВ "АСІНО Україна", м. Київ	Development of tablets containing chlortalidone at "ACINO Ukraine" LLC, Kyiv	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів Кухтенко О.С.	д.фарм.н., професор закладу вищої освіти, завідувачка кафедри біотехнології Хохленкова Н.В.

Ректор

Алла КОТВИЦЬКА

Вірно:

Декан факультету фармацевтичних технологій та менеджменту



Наталія ЖИВОРА

ВИСНОВОК

**Комісії з академічної доброчесності про проведену експертизу
щодо академічного плагіату у кваліфікаційній роботі
здобувача вищої освіти**

№ 125337 від « 8 » січня 2024 р.

Проаналізувавши випускну кваліфікаційну роботу за магістерським рівнем здобувача вищої освіти заочної форми навчання Сороколетової Алли Борисівни, 5 курсу, _____ групи, спеціальності 226 Фармація, промислова фармація, на тему: «Розробка таблеток із вмістом хлорталідону на ТОВ "АСІНО УКРАЇНА", м. Київ / Development of tablets containing chlorthalidone at ASINO UKRAINE LLC, Kyiv», Комісія з академічної доброчесності дійшла висновку, що робота, представлена до Екзаменаційної комісії для захисту, виконана самостійно і не містить елементів академічного плагіату (копіляції).

**Голова комісії,
професор**



Інна ВЛАДИМИРОВА

6%

8%

ВІДГУК
наукового керівника на кваліфікаційну роботу ступеня вищої освіти
магістр спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Алли СОРОКОЛЕТОВОЇ
на тему: «Розробка таблеток із вмістом хлорталідону на ТОВ "Асіно
Україна", м. Київ»

Актуальність теми. Насьогодні в усьому світі спостерігається тенденція до широкого використання генериків більшості оригінальних лікарських препаратів. Застосування якісних і при цьому дешевших за оригінальні бренди препаратів-генериків істотно скорочує витрати на охорону здоров'я й водночас сприяє більш широкому впровадженню сучасних міжнародних рекомендацій із використання медикаментозної терапії.

При даному підході розробки значний об'єм практичної та наукової роботи відводиться саме на аналіз біоеквівалентності та тотожності терапевтичному ефекту при виробництві препарату. Тому проведена робота із розробки генеричного лікарського засобу із вмістом в якості діючої речовини хлорталідону є актуальною та своєчасною для фармацевтичного ринку України.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. Під час виконання експериментальних досліджень було визначено проаналізовано ряд фармацевтичних факторів, що впливають на якість готового продукту, досліджено біоеквівалентність лікарських засобів на підставі технологічного процесу отримання ЛЗ.

Оцінка роботи. Робота виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні із використанням сучасним методів досліджень. Кваліфікаційна робота оформлена з дотриманням норм та правил встановлених у НФаУ.

Загальний висновок та рекомендації про допуск до захисту. Кваліфікаційна робота рекомендована до захисту в Екзаменаційній комісії НФаУ, а її виконавець заслуговує високої позитивної оцінки.

Науковий керівник

Олександр КУХТЕНКО

«11» грудня 2023 р.

РЕЦЕНЗІЯ
на кваліфікаційну роботу рівня вищої освіти магістр
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
Алли СОРОКОЛЕТОВОЇ
на тему: «Розробка таблеток із вмістом хлорталідону на ТОВ "Асіно
Україна", м. Київ»

Актуальність теми. В Україні кожний зареєстрований генеричний засіб має відповідати оригінальному за такими показниками, як фармацевтична еквівалентність і фармакокінетична еквівалентність (біоеквівалентність). За визначенням FDA, лікарські препарати вважають фармацевтичними еквівалентами, якщо вони не відрізняються за складом активних інгредієнтів, мають однакову лікарську форму і спосіб введення. Однак фармацевтичний еквівалент може відрізнитися від оригіналу за такими характеристиками, як просторова конфігурація, механізм виведення, за складом допоміжних речовин, терміном зберігання тощо. Тому ретельна робота по аналізу біоеквівалентності та профілю розчинності нового генеричного лікарського засобу із вмістом хлорталідону є актуальною темою для фармації.

Теоретичний рівень роботи. Кваліфікаційна робота виконана на високому теоретичному та практичному рівні із застосуванням сучасних методів дослідження при підборі складу та технології таблеток із хлорталідоном.

Пропозиції автора по темі дослідження. Здобувачем вищої освіти проаналізовано методики отримання (пряме пресування та попередня грануляція) таблеток із вмістом хлорталідону. Запропонована технологія отримання таблеток, яка дозволяє отримати ЛЗ відповідної якості.

Практична цінність висновків, рекомендацій та їх обґрунтованість. У роботі наведено детальні експериментальні дослідження із визначення фармакотехнологічних та біофармацевтичних показників таблеток. Результати експериментальних робіт можуть бути впроваджені у серійне промислове виробництво.

Недоліки роботи. У роботі зустрічаються поодинокі невдалі вислови, русизми, незначні зауваження по оформленню. Ряд наведених досліджень в 2 розділі більш доцільно перенести до 3 розділу.

Загальний висновок і оцінка роботи. У цілому робота виконана на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням. Оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Роботу рекомендовано до захисту в ЕК НФаУ.

Рецензент

проф. Наталя ХОХЛЕНКОВА

«15» грудня 2023 р.

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Витяг з протоколу

**засідання кафедри технологій фармацевтичних препаратів НФаУ
№ 5 від 20 грудня 2023 року**

Голова: завідувач кафедри, доктор фарм. наук, проф. Кухтенко О. С.

Секретар: к. фарм. н., доц. Січкарь А. А.

ПРИСУТНІ: зав. каф., проф. Кухтенко О. С., доц. Безрукавий Є. А., доц. Кутова О. В., доц. Ляпунова О. О., доц. Манський О. А., доц. Ніколайчук Н. О., доц. Сайко І. В., доц. Січкарь А. А., доц. Солдатов Д. П., доц. Трутаєв С. І., ас. Сердюк Є.В.

ПОРЯДОК ДЕННИЙ:

1. Про представлення до захисту в Екзаменаційну комісію кваліфікаційних робіт здобувачів вищої освіти випускного курсу НФаУ 2024 року випуску

СЛУХАЛИ: Про представлення до захисту в Екзаменаційній комісії кваліфікаційної роботи на тему: Розробка таблеток із вмістом хлорталідону на ТОВ "Асіно Україна", м. Київ

здобувачки вищої освіти випускного курсу ТФПм19(4,6з)дв групи НФаУ 2024 року випуску

Алли СОРОКОЛЄТОВОЇ

_____(прізвище, ім'я та по батькові)

Науковий (-ві) керівник (-ки) д.фарм.н., проф. КУХТЕНКО Олександр

Рецензент д.фарм.н., проф. ХОХЛЕНКОВА Наталя

УХВАЛИЛИ: Рекомендувати до захисту кваліфікаційну роботу здобувачку вищої освіти 5 курсу ТФПм19(4,6з)дв групи АЛЛУ СОРОКОЛЄТОВУ

_____(прізвище, ім'я та по батькові)

на тему Розробка таблеток із вмістом хлорталідону на ТОВ "Асіно Україна", м. Київ

Голова

завідувач кафедри,
д. фарм. н., проф.

(підпис)

Олександр КУХТЕНКО

Секретар

к. фарм. н., доц.

(підпис)

Антоніна СІЧКАР

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ПОДАННЯ
ГОЛОВІ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОЇ КОМІСІЇ
ЩОДО ЗАХИСТУ КВАЛІФІКАЦІЙНОЇ РОБОТИ**

Направляється здобувачка вищої освіти Алла СОРОКОЛЄТОВА до захисту кваліфікаційної роботи за галуззю знань 22 Охорона здоров'я спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація освітньою програмою Технології фармацевтичних препаратів на тему: «Розробка таблеток із вмістом хлорталідону на ТОВ "Асіно Україна", м. Київ»

Кваліфікаційна робота і рецензія додаються.

Декан факультету _____ / Наталія ЖИВОРА

Висновок керівника кваліфікаційної роботи

Здобувачка вищої освіти АЛЛА СОРОКОЛЄТОВА виконала кваліфікаційну роботу на високому рівні, з логічним викладенням матеріалу та обговоренням, оформлення роботи відповідає вимогам НФаУ до випускних кваліфікаційних робіт. Дана кваліфікаційна робота може бути рекомендована до захисту у ЕК НФаУ.

Керівник кваліфікаційної роботи

Олександр КУХТЕНКО

«11» грудня 2023 року

Висновок кафедри про кваліфікаційну роботу

Кваліфікаційну роботу розглянуто. Здобувачка вищої освіти АЛЛА СОРОКОЛЄТОВА допускається до захисту даної кваліфікаційної роботи в Екзаменаційній комісії.

Завідувач кафедри
Технологій фармацевтичних препаратів

Олександр КУХТЕНКО

«20» грудня 2023 року

Кваліфікаційну роботу захищено
у Екзаменаційній комісії

« 8 » лютого 2024 р.

З оцінкою _____

Голова Екзаменаційної комісії,
доктор фармацевтичних наук, проф.

_____ /Анна ДРОЗДОВА/