

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по учебной работе
и образовательным инновациям

О. Г. Прохоренко

«22» декабря 2023 г.

Регистрационный № УД-12823 /уч.



ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Учебная программа учреждения высшего образования
по учебной дисциплине для специальности:**

1-31 05 02 Химия лекарственных соединений

2023 г.

Учебная программа составлена на основе образовательного стандарта высшего образования ОСВО 1-31 05 02-2013 и учебного плана УВО G31-145/уч. от 31.03.2013.

СОСТАВИТЕЛИ:

Лагутин Петр Юрьевич, начальник отдела контроля качества ИПУП «Мед-интерпласт», кандидат химических наук.

Гринюк Евгений Валерьевич, доцент кафедры радиационной химии и химико-фармацевтических технологий, кандидат химических наук, доцент;

РЕЦЕНЗЕНТ:

Покачайло Людмила Иосифовна, заместитель директора по науке и развитию ИПУП «Мед-интерпласт», кандидат фармацевтических наук.

РЕКОМЕНДОВАНА К УТВЕРЖДЕНИЮ:

Кафедрой радиационной химии и химико-фармацевтических технологий химического факультета Белорусского государственного университета (протокол № 6 от 18.12.2023)

Учебно-методической комиссией химического факультета Белорусского государственного университета (протокол № 4 от 21.12.2023)

Заведующий кафедрой



Р.Л. Свердлов

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Дисциплина «Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов» входит в цикл специальных дисциплин по специальности 1-31 05 02 Химия лекарственных соединений, дисциплин по выбору.

Цель специального курса – получение студентами знаний, формирование умений, навыков по общепринятой в мировой практике методологии разработки лекарственных препаратов (ЛП), их всесторонних испытаний и внедрению в производство.

Цель фармацевтической разработки – разработка эффективного, безопасного и качественного ЛП, технологии его производства и методов контроля качества, позволяющих постоянно выпускать продукцию с заданными функциональными характеристиками. Качество готового ЛП должно быть заложено на этапе разработки. Разнообразие лекарственных форм, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ требует использования при фармацевтической разработке результатов фундаментальных исследований в области фармацевтической химии, аналитической химии, фармакологии, биохимии, биофизики, физической и коллоидной химии и других наук.

В процессе изучения дисциплины будут рассмотрены вопросы методологического подхода к фармацевтической разработке.

Задачей дисциплины является приобретение студентами знаний и применение теоретических основ аспектов создания ЛП к фармацевтической разработке вида ЛП, его состава, технологии, методов контроля и постановке ЛП на производство, ознакомление с общими принципами регистрации и экспертизы ЛП.

Место специального курса в системе подготовки специалиста с высшим образованием.

Учебная дисциплина относится к дисциплинам специализации компонента учреждения высшего образования. Учебная программа специального курса составлена с учетом межпредметных связей с учебными дисциплинами «Фармацевтическая химия», «Технология лекарств».

Требования к компетенциям

Освоение учебной дисциплины должно обеспечить формирование следующих компетенций:

АК-1. Уметь применять базовые научно-теоретические знания для решения теоретических и практических задач.

АК-2. Владеть системным и сравнительным анализом.

АК-3. Владеть исследовательскими навыками.

СЛК-6. Уметь работать в команде.

Требования к освоению специального курса

В результате изучения дисциплины студент должен **знать:**

- принципы и правила обеспечения качества при разработке ЛП;
- классификацию и основные характеристики лекарственных форм;
- современные требования к проведению валидации методик контроля качества ЛП;
- современные требования к проведению валидации производственных процессов;
- требования к изучению стабильности ЛП,
- требования к оценке безопасности и эффективности оригинальных, гибридных и генерических ЛП;
- требования GMP к процессу производства ЛП
- общие принципы составления регистрационного досье.

уметь:

- планировать проведение разработки ЛП;
- разрабатывать технологические схемы получения лекарственных форм;
- определять показатели и параметры контроля качества для включения в нормативную документацию на готовый ЛП;
- проводить валидацию методик контроля качества ЛП;
- составлять программы изучения стабильности ЛП;
- руководствоваться требованиями GMP при организации производственных процессов.

владеть:

- методологией разработки ЛП;
- методами исследования эквивалентности ЛП;

Структура учебной дисциплины

Дисциплина преподается в восьмом семестре четвертого курса. Общее количество часов для изучения дисциплины – 72 (2 зачетные единицы), аудиторных - 36 (лекции – 24, семинарские занятия – 8, УСП – 4).

Форма получения высшего образования – очная.

Форма промежуточной аттестации по учебной дисциплине – зачет.

Раздел 1. Введение. Общая стратегия фармацевтической разработки.

1.1 Методология фармацевтической разработки.

Цель фармацевтической разработки. Основные стадии фармацевтической разработки. Факторы, влияющие на разработку ЛП. Пути разработки новых ЛП. Международные требования к фармацевтической разработке. Система документов ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use). Компоненты ЛП. Лекарственный препарат. Разработка технологического процесса. Система контейнер/укупорочное средство. Микробиологические свойства. Совместимость. Планируемый профиль продукта. Критические параметры качества. Оценка рисков. Пространство разработки. Стратегия контроля. Управление жизненным циклом продукта и непрерывное совершенствование.

1.2 Опыт и перспективы разработки ЛП в Республике Беларусь.

Концепция надлежащих практик в фармации (GXP). Алгоритм перехода на стандарты GXP. Гармонизация требований и стандартов в фармацевтической сфере. Регуляторные механизмы в глобальной системе обеспечения качества ЛП. Основные элементы Надлежащей регуляторной практики в РБ и ЕАЭС. Основные регуляторные процедуры в сфере обращения ЛП в РБ и ЕАЭС.

Раздел 2. Биофармацевтические основы разработки технологии производства ЛП.

2.1 Введение в биофармацию. Влияние биофармацевтических факторов на технологию производства ЛП. Изучение стабильности.

Влияние лекарственной формы, пути введения, вспомогательных веществ, технологии производства, физических и химических свойств АФС на терапевтическую эффективность ЛП. Выбор системы контейнер/укупорочное средство. Изучение стабильности готовых ЛП.

2.2 Валидация технологических процессов производства ЛП. Масштабирование технологии.

Основные подходы к валидации технологических процессов производства. Организация проведения валидации. Виды валидации технологических процессов. Масштабирование в фармацевтической разработке.

Раздел 3. Стратегия контроля в процессе фармацевтической разработки.

3.1 Обоснование выбора методов контроля качества.

Изучение совместимости действующих и вспомогательных веществ между собой. Разработка спецификаций исходных и упаковочных материалов, промежуточной и готовой продукции.

3.2 Разработка и валидация методов контроля качества ЛП.

Сущность и необходимость валидации методов контроля качества. Валидационные характеристики аналитических методик. Этапы валидации и документирование процесса. Перенос аналитических методов в фармацевтической разработке.

Раздел 4. Биофармацевтические и медицинские аспекты фармацевтической разработки.

4.1 Доклинические и клинические исследования ЛП.

Концепция и принципы Надлежащей лабораторной практики (GLP). Доклинические исследования безопасности ЛП. Концепция и принципы Надлежащей клинической практики (GCP). Клинические испытания оригинальных, гибридных и генерических ЛП. Фазы, виды и дизайны клинических исследований. Планирование клинических исследований. Правовые и этические аспекты клинических исследований.

4.2 Исследование биодоступности и биоэквивалентности ЛП.

Фармакокинетические исследования *in vivo* – регламент и проведение исследований биодоступности и биоэквивалентности. Фармакокинетические исследования *in vitro* – тест сравнительной кинетики растворения и биофармацевтическая система классификации, процедура «биовейвера». Фармакодинамические исследования.

Раздел 5. Современные требования к регистрации и экспертизе ЛП.

5.1 Основные положения системы государственной и межгосударственной (ЕАЭС) регистрации ЛП.

Общие принципы регистрации ЛП. Общие принципы экспертизы ЛП. Требования к документам регистрационного досье в формате общего технического документа.

УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКАЯ КАРТА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

Дневная форма получения образования

Номер раздела, темы	Название раздела, темы	Количество аудиторных часов					Количество часов УСР	Форма контроля знаний
		Лекции	Практические занятия	Семинарские занятия	Лабораторные занятия	Иное		
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Введение. Общая стратегия фармацевтической разработки.	4						
1.1	Методология фармацевтической разработки.	2						Устный опрос
1.2	Опыт и перспективы разработки лекарственных препаратов в Республике Беларусь.	2					2	Устный опрос, доклад
2	Разработка технологии производства лекарственных препаратов.	6						
2.1	Разработка состава и выбор лекарственной формы. Изучение стабильности.	4		2				Тестирование
2.2	Валидация технологических процессов производства лекарственных препаратов. Масштабирование технологии.	2		2				Устный опрос
3	Стратегия контроля в процессе фармацевтической разработки.	6						
3.1	Обоснование выбора методов контроля качества.	3						Тестирование
3.2	Разработка и валидация методов контроля качества лекарственных препаратов.	3		2				Устный опрос

4	Биофармацевтические и медицинские аспекты фармацевтической разработки	6						
4.1	Доклинические и клинические исследования ЛП	2						Устный опрос
4.2	Исследование биодоступности и биоэквивалентности ЛП	4		2				Устный опрос
5	Современные требования к регистрации и экспертизе ЛП	2						
5.1	Основные положения системы государственной и межгосударственной (ЕАЭС) регистрации ЛП	2					2	Тестирование, сообщение
	Итого	24		8			4	

ИНФОРМАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Перечень основной литературы

1. Биофармация, или основы фармацевтической разработки, производства и обоснования дизайна лекарственных форм / Краснюк И.И., Демина Н.Б., Анурова М.Н., Соловьева Н.Л. – М.: Изд-во ГЭОТАР-Медиа, 2024 – 192 с.
2. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: учеб.-метод. пособие / [авт. кол.: С. А. Антонов и др.] ; под ред. Г. В. Раменской, С. К. Ордабаевой. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 347 с.

Нормативные документы

3. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development. [Электронный ресурс]: current Step 4 version dated August 2009 // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Режим доступа: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>.
4. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 1. Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 2. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – Молодечно: Тип. «Победа», 2016. – 1368 с.
6. О Руководстве по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения [Электронный ресурс]: рекомендация коллегии евразийской экономической комиссии, 26 сентября 2017 г., № 19 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F01700254>.
7. Об утверждении Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций [Электронный ресурс]: решение коллегии евразийской экономической комиссии, 10 мая 2018 г., № 69 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91800137>.
8. Технический кодекс установившейся практики ТКП 428-2017 (33050). Контроль качества. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Минск.
9. Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств [Электронный ресурс]: решение коллегии евразийской экономической комиссии, 17 июля 2018 г., № 113 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. –

- Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91800209>.
10. Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств [Электронный ресурс]: решение совета евразийской экономической комиссии, 03 ноября 2016 г., № 81 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600336>.
 11. Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]: решение совета евразийской экономической комиссии, 3 ноября 2016 г. № 79 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600334>.
 12. Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]: решение совета евразийской экономической комиссии, 03 ноября 2016 г., № 85 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600340>.
 13. Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза [Электронный ресурс]: решение совета евразийской экономической комиссии, 3 ноября 2016 г., № 77 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600332>.
 14. О государственной регистрации (перерегистрации) изделий медицинского назначения и медицинской техники [Электронный ресурс]: постановление Совета Министров Республики Беларусь от 2 сентября 2008 г. № 1269 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=C20801269>.
 15. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения [Электронный ресурс]: решение совета евразийской экономической комиссии, 3 ноября 2016 г., № 78 // Национальный правовой Интернет-портал Республики Беларусь. – Режим доступа: <https://pravo.by/document/?guid=3871&p0=F91600333>.

Перечень дополнительной литературы

16. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., Василенко И.А., Деминой Н.Б и др. – М.: Изд-во «Перо», 2015 – 472 с.
17. Тест «Растворение» в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Шохина И.Е. – М. Изд-во Перо, 2015. – 320 с.

Перечень рекомендуемых средств диагностики и методика формирования итоговой отметки

Текущий контроль уровня знаний обучающихся по данному специальному курсу может осуществляться с использованием следующих средств диагностики:

1. Тестирование по отдельным темам;
2. Проведение устных опросов;
3. Написание рефератов по предложенным темам.

При оценке устного опроса учитывается вовлеченность студента в опрос, наличие грамотной аргументации, привлечение знаний, полученных в ходе предыдущих лекционных занятий.

При оценивании реферата обращается внимание на содержание и полноту раскрытия темы, структурированность и последовательность изложения, источники информации и их интерпретацию.

Форма промежуточной аттестации – зачет.

Формирование отметки за текущую успеваемость:

- ответы на семинарских занятиях – 40 %;
- выполнение заданий (тестирование, реферат) – 50 %;
- участие в устных опросах – 10 %.

Итоговая отметка по дисциплине рассчитывается на основе отметки текущей успеваемости (рейтинговой системы оценки знаний) и зачетной отметки с учетом их весовых коэффициентов. Вес отметки по текущей успеваемости составляет 50 %, зачетной отметки – 50 %.

Примеры тестовых заданий

1. *Какая величина коэффициента подобия (f_2) свидетельствует о эквивалентности двух кривых, а следовательно о равнозначности характеристик in vitro обоих ЛП?*

- а) от 85 до 100;
- б) от 45 до 100;
- в) от 50 до 100;
- г) от 50 до 95.

2. *По каким характеристикам проводится валидация аналитических методик на испытания по предельному содержанию примесей?*

- а) специфичность;
- б) правильность, точность, специфичность, предел количественного определения, линейность, диапазон применения;
- в) специфичность, предел обнаружения;
- г) правильность, точность, специфичность, линейность, диапазон применения;

Примерный перечень заданий для управляемой самостоятельной работы студентов

Тема 1.2: Опыт и перспективы разработки лекарственных препаратов в Республике Беларусь

Задание. Подготовить доклад о фармацевтической разработке в Беларуси одного из предложенных преподавателем лекарственных препаратов.

(Форма контроля – представление доклада преподавателю в распечатанном виде)

Тема 5.1: Основные положения системы государственной и межгосударственной (ЕАЭС) регистрации ЛП

Задание. Подготовить письменное сообщение о структуре регистрационного досье в формате общего технического документа.

(Форма контроля – представление сообщения преподавателю в распечатанном виде)

Примерная тематика семинарских занятий

1. Технологические подходы к изучению совместимости действующих и вспомогательных веществ между собой.
2. Виды валидации технологических процессов.
3. Выбор специфицируемых показателей в зависимости от лекарственной формы.
4. Фармакокинетические исследования *in vitro* – тест сравнительной кинетики растворения и биофармацевтическая система классификации, процедура «биовейвера».

Описание инновационных подходов и методов к преподаванию учебной дисциплины (эвристический, проективный, практико-ориентированный)

При организации образовательного процесса используется **практико-ориентированный подход**, который предполагает:

- освоение содержание образования через решение практических задач;
- приобретение навыков эффективного выполнения разных видов профессиональной деятельности;
- ориентацию на генерирование идей;
- использование процедур, способов оценивания, фиксирующих сформированность профессиональных компетенций.

Методические рекомендации по организации самостоятельной работы обучающихся

При изучении учебной дисциплины обучающимся рекомендуется использовать следующие формы самостоятельной работы: изучение учебно-методической литературы, выполнение домашнего задания; подготовка к семинарским занятиям, выполнению УСР.

Примерный перечень вопросов к зачету

1. Основные положения документа ICH Q8, принцип QbD, критические параметры качества, пространство разработки.
2. Концепция надлежащих практик в фармации (GXP).
3. Основы биофармации. Основные биофармацевтические факторы.
4. Изучение стабильности готовых ЛП.
5. Основные подходы к валидации технологических процессов производства. Виды валидации технологических процессов.
6. Перенос технологии в фармацевтической разработке. Масштабирование процесса при переносе технологии.
7. Основные элементы стратегии контроля качества ЛП.
8. Изучение совместимости действующих и вспомогательных веществ между собой.
9. Валидация аналитических методик. Валидационные характеристики и требования
10. Концепция и принципы Надлежащей лабораторной практики (GLP).
11. Концепция и принципы Надлежащей клинической практики (GCP).
12. Фармакокинетические исследования *in vivo* – регламент и проведение исследований биоэквивалентности и сравнительной биодоступности.
13. Сравнительные фармакодинамические исследования *in vivo*.
14. Фармакокинетические исследования *in vitro* – тест «растворение» для твердых дозированных форм, тест сравнительной кинетики растворения и биофармацевтическая система классификации, процедура «биовейвер».
15. Основные положения системы государственной и межгосударственной (ЕАЭС) регистрации ЛП.
16. Структура регистрационного досье в формате общего технического документа.

ПРОТОКОЛ СОГЛАСОВАНИЯ УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЫ УВО

Название учебной дисциплины, с которой требуется согласование	Название кафедры	Предложения об изменениях в содержании учебной программы по изучаемой дисциплине	Решение, принятое кафедрой, разработавшей учебную программу (с указанием даты и номера протокола)
Фармацевтическая химия	Кафедра радиационной химии и химико-фармацевтических технологий	нет	протокол № 6 от 18.12.2023
Технология лекарств	Кафедра радиационной химии и химико-фармацевтических технологий	нет	протокол № 6 от 18.12.2023

ДОПОЛНЕНИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К УЧЕБНОЙ ПРОГРАММЕ УВО

«Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов»

на ____ / ____ учебный год

№ п/п	Дополнения и изменения	Основание

Учебная программа пересмотрена и одобрена на заседании кафедры радиационной химии и химико-фармацевтических технологий химического факультета Белорусского государственного университета (протокол № ____ от _____ г.)

Заведующий кафедрой

(ученая степень, ученое звание)

(подпись)

(И.О.Фамилия)

УТВЕРЖДАЮ

Декан факультета

(ученая степень, ученое звание)

(подпись)

(И.О.Фамилия)