

О. М. Тарасенко<sup>1,2</sup>, А. В. Мигаль<sup>1</sup>, В. В. Рудюк<sup>1</sup>, О. С. Кухтенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Акціонерне товариство «Фармак», м. Київ, Україна

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Формулювання концепції внутрішнього трансферу як етапу оцінювання здатності процесу до масштабування на прикладі схеми отримання субстанції 6-метилурацил

**Мета роботи** – ввести поняття внутрішнього (лабораторного) трансферу, коли передавальною стороною постає фахівець з фармацевтичної розробки, а приймальною – фахівець з трансферу технологій. У роботі розглянуто механізм визначення основних напрямів лабораторного масштабування, пошуку наочних підходів до його реалізації, а також проведення розрахунків для збільшеного завантаження сировини з використанням коефіцієнтів перерахунку.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження для визначення алгоритму трансферу є субстанція 6-метилурацил, синтез якої було налагоджено в умовах фармацевтичного підприємства АТ «Фармак». У процесі внутрішнього трансферу АФІ проведено апробацію (масштабування) затвердженої лабораторної методики отримання АФІ 6-метилурацил. У роботі використано методологічний підхід, який дозволяє оцінити ефективність процесів трансферу технологій на різних етапах, зокрема розробки, передання та адаптації технологій до умов виробництва. Проаналізовано звітну документацію виробничих майданчиків.

**Результати та їх обговорення.** Для забезпечення коректного масштабування та апробації технології було визначено такі ключові напрями дослідження трансферу технологій: адаптація параметрів лабораторного процесу до умов масштабування, відтворення лабораторної методики отримання субстанції в умовах лабораторного масштабування та оцінювання ефективності процесу, зокрема собівартості. У результаті лабораторного масштабування за комплексного використання зазначених підходів було отримано готовий продукт, що за своїми якісними та кількісними характеристиками відповідає вимогам профілю якості, закладеному під час фармацевтичної розробки, та повторює якість лабораторного зразка готового продукту. На основі отриманих даних оцінено ефективність процесу масштабування шляхом порівняння (*було – стало*) з даними, наведеними в лабораторній методиці. Визначено, що за лабораторного масштабування витратні норми на 1 кг продукту нижчі проти даних лабораторної розробки, а це означає, що знизилась собівартість готового продукту.

**Висновки.** Технологічний процес отримання 6-метилурацилу придатний для масштабування в умовах лабораторного трансферу. Усі технологічні параметри, визначені на етапі фармацевтичної розробки та адаптовані для масштабованого процесу, було успішно підтверджено під час лабораторного трансферу. Для проведення трансферу технології було обрано лабораторне обладнання, яке максимально моделювало виробничі умови. Також підтверджено кількісний вихід продукту зі зменшенням витратних норм. У результаті отримано цільовий продукт, що повністю відповідає цільовому профілю якості, визначеному під час фармацевтичної розробки.

**Ключові слова:** трансфер технологій; метилурацил; масштабування процесу; синтез; субстанція

О. М. Tarasenko<sup>1,2</sup>, A. V. Myhal<sup>1</sup>, V. V. Rudiuk<sup>1</sup>, O. S. Kukhtenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Farmak, JSC, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The formulation of the concept of internal transfer as a stage for assessing the process scalability on the example of the scheme for obtaining substance 6-methyluracil

**Aim.** To introduce the concept of internal (laboratory) transfer, in which the transferring party is a pharmaceutical development specialist, and the receiving party is a technology transfer specialist. The study involved determining the main directions of laboratory scaling, searching for visual approaches to its implementation, as well as performing calculations for increased raw material loads using conversion factors.

**Materials and methods.** The study object when determining the transfer algorithm was substance 6-methyluracil, which synthesis was in the conditions of the pharmaceutical enterprise JSC "Farmak". During the internal transfer of the active pharmaceutical ingredient (API), the approved laboratory method for obtaining API 6-methyluracil was tested (scaled). The methodological approach was applied to evaluate the effectiveness of technology transfer processes at various stages, including development, transfer, and adaptation of technologies to production conditions. The reporting documentation of production sites was analyzed.

**Results.** To ensure proper scaling and testing of the technology, key research areas for the technology transfer were identified, including the adaptation of laboratory process parameters to scaling conditions, reproduction of the laboratory methods for obtaining the substance under laboratory scaling conditions, and evaluation of the process efficiency, including cost-effectiveness. As a result of laboratory scaling with the integrated use of these approaches, the finished product was obtained. This product met the qualitative and quantitative requirements established during the pharmaceutical development and matched the quality of the laboratory sample of the finished product. Based on

the data obtained, the efficiency of the scaling process was assessed by comparing (before and after) with the data from the laboratory method. It was determined that during laboratory scaling, the consumption rates per kilogram of the product decreased compared to the laboratory development data, resulting in a reduced cost of the final product.

**Conclusions.** The technological process for obtaining 6-methyluracil is suitable for scaling under laboratory transfer conditions. All technological parameters identified at the pharmaceutical development stage and adapted for the scalable process were successfully confirmed during the laboratory transfer. The laboratory equipment that maximally simulated production conditions was selected for the transfer process. Additionally, the quantitative yield of the product with reduced consumption rates was confirmed. The target product obtained fully complies with the target quality profile defined during the pharmaceutical development.

**Keywords:** *technology transfer; methyluracil; process scaling; synthesis; substance*

**Вступ.** Однією із важливих ланок життєвого циклу фармацевтичного продукту за впровадження нових лікарських засобів (ЛЗ) або активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) з лабораторних умов у промислове виробництво є перенос технології. Перенос (трансфер) технології – це логічна процедура, яка забезпечує передання знань щодо продукції та процесу від розробки до виробництва і яку проводять усередині однієї виробничої дільниці або між різними дільницями для впровадження продукції у виробництво.

Механізм впровадження нових ЛЗ добре описано, вивчено та відпрацьовано на практиці із врахуванням вимог європейських регуляторів та ВООЗ [1-4], чого не можна сказати про механізм трансферу АФІ. Чинна на сьогодні Настанова ІСН [2] містить рекомендації та підходи, що стосуються розробки й виробництва АФІ. Водночас у додатку 7 технічного звіту ВООЗ № 961 [3] наведено загальні рекомендації щодо трансферу технологій, проте питання масштабування виробництва АФІ розглянуто лише поверхнево, без детального опису регуляторних вимог до цього процесу. Тому механізм трансферу (перенесення) схеми отримання субстанції від лабораторних умов у промислові масштаби є актуальним питанням.

Перенос технології від стадії фармацевтичної розробки до стадії впровадження у виробництво умовно можна поділити на декілька етапів.

Одним із перших етапів можна назвати внутрішній (лабораторний) трансфер – це передання знань про субстанцію та лабораторну технологію її виробництва від фахівця з фармацевтичної розробки (ФзФР) фахівцю з трансферу технологій (ФзТТ). ФзТТ оцінює достатність знань про АФІ та лабораторну технологію його отримання шляхом апробації цієї технології в умовах лабораторії, але зі збільшенням завантаженням сировини.

Масштабування лабораторної технології – складний процес, адже відбувається насамперед масштабування хімічного процесу, що може складатися з багатьох стадій перетворення сировини на напівпродукт, а напівпродукту (або напівпродуктів) на кінцевий продукт. У ході процесу масштабування визначальними, згідно з багаторічним практичним досвідом та загальною теоретичною підготовкою авторів дослідження, є такі елементи напрацьованого алгоритму:

- переконатись у здатності процесу до масштабування або визначення лінійності коефіцієнтів перерахунку для визначення об'ємів сировини для

завантаження під час масштабування процесу хімічного синтезу;

- підтвердити відтворення технологічних параметрів (температура, час, тривалість витримки, значення глибини вакууму тощо);
- скорегувати, уточнити дані хімічного процесу;
- дібрати обладнання, наближене до промислового, для максимально можливого відображення (моделювання) умов виробництва;
- визначити таймінг технологічного процесу, достатній для перебігу синтезу;
- підтвердити кількісний вихід продукту та числові значення витратних норм;
- визначити відповідність якості отриманого продукту тому профілю якості, який закладено в ході фармацевтичної розробки.

У хімічній технології, яка є невідривною складовою фармацевтичних субстанцій, прийнято не перевищувати коефіцієнт збільшення продуктивності (коефіцієнт масштабування) 1:1000, а краще 1:100. Тобто з об'єму колби на 100 мл процес з несуттєвими коректуваннями може бути змасштабовано на десятилітровий реактор, а потім і на 100-літровий. В іншому випадку, якщо буде вилучено із загальної схеми апробування лабораторного процесу масштабування, майже завжди буде гарантовано брак технологічного процесу за критичними технологічними параметрами [5-7].

Для запобігання та усунення небажаних ризиків адаптацію параметрів технологічного процесу оптимально проводити в декілька етапів, першим з яких, після завершення лабораторної розробки, ми визначаємо етап лабораторного масштабування.

Залежно від коефіцієнта масштабування (коефіцієнта збільшення продуктивності) можуть кардинально змінюватися якість продукту, відсоток виходу продукту та параметри процесу. Тому важливою умовою під час впровадження нової технології є проведення коректних розрахунків для масштабування.

#### **Метою роботи стало:**

- введення поняття внутрішнього (лабораторного) трансферу, де передавальною стороною постає фахівець з фармацевтичної розробки (ФзФР), а приймальною – фахівець з трансферу технологій (ФзТТ);
- визначення основних напрямів лабораторного масштабування;
- наочне висвітлення підходів до лабораторного масштабування;
- проведення розрахунків для збільшеного завантаження сировини із використанням коефіцієнтів перерахунку.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження для визначення алгоритму трансферу є субстанція 6-метилурацил, синтез якої було налагоджено в умовах фармацевтичного підприємства АТ «Фармак» [5, 8, 9]. У процесі внутрішнього трансферу АФІ проведено апробацію (масштабування) лабораторної методики отримання АФІ 6-метилурацил.

У роботі використано методологічний підхід, який дозволяє оцінити ефективність процесів трансферу технологій на різних етапах, зокрема розробки, передання та адаптації технологій до умов виробництва. Проаналізовано звітну документацію виробничих майданчиків.

Дослідження складалося з кількох елементів – оцінювання можливостей виробничих майданчиків, ідентифікація процесів під час передання технологій та визначення результатів адаптованих технологічних процесів. Такий підхід забезпечує достовірність результатів і сприяє формулюванню практичних рекомендацій для впровадження успішних моделей трансферу технологій.

**Результати та їх обговорення.** Для коректного масштабування/апробації було визначено основні/ключові етапи дослідження з трансферу технології (рис.).

**I етап** – *Адаптація параметрів лабораторного процесу до масштабування* – це теоретичне опрацювання підготовки процесу до масштабування.

На цьому етапі важливим питанням є використання сировини тієї ж якості, що і під час фармацевтичної розробки. Це дозволить знівелювати внесення додаткових факторів невизначеності до експерименту. Крім того, існує ризик отримати кінцевий продукт неналежної якості, не тієї кількості, що зарегламентовано в лабораторній методиці, або хімічне перетворення буде неможливим.

Наступний крок – це приведення кількісних значень сировини від лабораторного завантаження до розміру масштабування. Для цього було використано коефіцієнт перерахунку сировини, що враховував максимально можливий об'єм завантаження ємнісного лабораторного обладнання на кожній стадії процесу. Такий підхід зменшує, а в багатьох випадках знеможливає ризик перевантаження обладнання, тобто роботу обладнання на максимальному, гранично допускному завантаженні, що може призвести до переливу чи витоку реакційної маси в процесі перемішування або нагріву.

Отже, насамперед було обрано обладнання, яке повністю відповідає або максимально наближене за принципом роботи до виробничого, визначено його

«робочий» об'єм, далі перераховано кількість сировини для завантаження із використанням коефіцієнта перерахунку та показника «Кількісне визначення» для сировини, що вступає у реакцію, з метою зберегти всі еквімолярні співвідношення активних компонентів. Натомість, нехтування показником «Кількісне визначення» в перерахунках сировини може призвести до неповного протікання хімічної реакції, що своєю чергою спричинить утворення побічних продуктів реакції і, як наслідок, кінцевий продукт буде неналежної якості.

АФІ 6-метилурацил було напрацьовано в масштабі 1 : 10 (серія – 0,114 кг) з використанням обладнання, максимально наближеного до виробничого. Також було враховано всі робочі об'єми обраних лабораторних реакторів з метою грамотного та коректного використання ємнісного обладнання. На кожній операції процесу завантаження сировини та напівпродуктів було не менше 1/3 та не більше 1/2 від робочого об'єму ємнісного обладнання [10].

**II етап** – *відтворення лабораторної методики отримання субстанції 6-метилурацил в умовах лабораторного масштабування* – це практичне підтвердження здатності лабораторної методики до масштабування. Варто зазначити, що саме за лабораторного масштабування може бути виявлено неочевидні фактори перебігу процесу хімічного перетворення. Саме точність теоретичних розрахунків (етап адаптації параметрів лабораторного процесу до масштабування) дозволяє виявити можливі відхилення процесу від описаного в лабораторній методиці і під час лабораторного масштабування скорегувати, уточнити параметри технологічного процесу, спрогнозувати та мінімізувати наявність критичних параметрів під час трансферу на виробничі потужності в майбутньому [11, 12].

На цьому етапі важливо підтвердити повноту відтворення лабораторної методики в умовах масштабування. Для цього на кожній операції процесу було проведено моніторинг коректності завантаження обладнання (з огляду на теоретичні розрахунки добору обладнання оптимального об'єму) та параметрів технологічного процесу: температури, часу, тривалості витримки, швидкості нагріву та охолодження реакційної маси, швидкості та умов додавання компонентів у процесі ведення органічного синтезу, зовнішнього вигляду реакційної маси (повноти розчинення, кольору, моментів та умов утворення осаду або його повного розчинення). Отримані результати наведено в табл. 1. Паралельно було визначено таймінг технологічного процесу, достатній для перебігу синтезу (табл. 2).

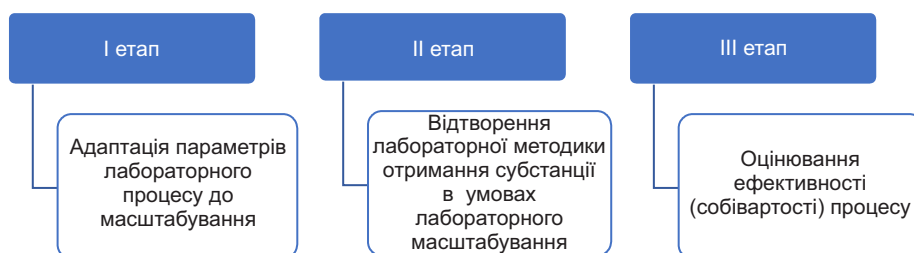


Рис. Основні етапи дослідження трансферу технологій

Таблиця 1

## Моніторинг параметрів технологічного процесу лабораторного масштабування

Стадія процесу	Контрольований показник	Лабораторна розробка	Лабораторне масштабування
Отримання метилуреїдо-кродонату	Температура нагріву	70 °C	70 °C
	Температура охолодження	Не вище 20 °C	20 °C
	Зовнішній вигляд напівпродукту	Білий або майже білий	Відповідає
Отримання 6-метилурацилу технічного	Температура нагріву	60-65 °C	60-65 °C
	Температура нагріву	95-100 °C	95-100 °C
	Час витримки	30 хвилин	30 хвилин
	Температура охолодження	Не вище 25 °C	25 °C
	pH реакційної маси	2-4	3,66
	Температура охолодження	Не вище 10 °C	8 °C
	Температура витримки	Не вище 10 °C	5 °C
	Час витримки	Не менше 120 хвилин	120 хвилин
Отримання 6-метилурацилу	Зовнішній вигляд напівпродукту	Білий або майже білий	Відповідає
	Температура нагріву	100 °C	100 °C
	Повнота розчинення компонентів	Розчинення повне	Відповідає
	Час витримки	30 хвилин	30 хвилин
	Температура самоохолодження	40 °C	40 °C
	Температура охолодження	Не вище 10 °C	5 °C
	Час витримки	Не менше 120 хвилин	120 хвилин
	Зовнішній вигляд напівпродукту	Білий або майже білий	Відповідає
	Температура сушіння	60 °C	60 °C

Таблиця 2

## Визначення таймінгу технологічного процесу, достатнього для перебігу синтезу

Стадія процесу	Контрольований показник	Лабораторне масштабування
Отримання метилуреїдо-кродонату	Час завантаження сировини	30 хвилин
	Час нагріву до 70 °C	35 хвилин
	Час витримки	33 години
	Час охолодження до 20 °C	50 хвилин
	Час промивання та фільтрації	40 хвилин
	Загальний час проведення процесу	34 години 35 хвилин
Отримання 6-метилурацилу технічного	Час нагріву до 60-65 °C	30 хвилин
	Час нагріву до 95-100 °C	20 хвилин
	Час витримки	30 хвилин
	Час охолодження до 25 °C	60 хвилин
	Час корекції pH	15 хвилин
	Час охолодження до 10 °C	30 хвилин
	Час витримки за 10 °C	120 хвилин
	Час промивання та фільтрації	50 хвилин
Загальний час проведення процесу	5 годин 25 хвилин	
Отримання 6-метилурацилу	Час нагріву до 100 °C	1 година 5 хвилин
	Час витримки	30 хвилин
	Час самоохолодження до 40 °C	30 хвилин
	Час охолодження до 10 °C	45 хвилин
	Час витримки	2 години
	Час промивання та фільтрації	50 хвилин
	Час нагріву до 60 °C (сушіння)	20 хвилин
	Час сушіння за 60 °C	18 годин
Загальний час проведення процесу	23 години	
Загальний час проведення процесу	63 години	

Не менш важливо й прорахувати отримані відходи після виробництва (маточні розчини, вугільний шлам тощо), а також поводження з ними (утилізацію).

Було застосовано підходи ощадливого та безвідходного виробництва – використання в синтезі регенерату гексану та нейтралізація водних маточних розчинів. Особливості поводження з відходами виробництва за лабораторного масштабування наведено в табл. 3.

У результаті лабораторного масштабування за комплексного використання зазначених підходів було отримано готовий продукт, що за своїми якісними та

кількісними характеристиками відповідає вимогам профілю якості, закладеному в ході фармацевтичної розробки.

Дані порівняння профілів якості лабораторного зразка та зразка, одержаного в ході лабораторного масштабування, наведено в табл. 4.

**III етап – оцінювання ефективності (собівартості) процесу** – це підтвердження економічної доцільності проведення лабораторного масштабування та подальшого планування процесу трансферу на виробництво. Цей етап є завершальним етапом лабораторного масштабування, під час якого зазначають

Таблиця 3

Моніторинг відходів виробництва за лабораторного масштабування

Стадія процесу	Контрольований показник	Лабораторна розробка	Лабораторне масштабування	Примітки
Отримання метилуреїдо-кродонату	Маточний розчин гексану	Регенерація	Регенерація	Гексан регенований передбачено використовувати в наступному синтезі
Отримання 6-метилурацилу технічного	Вугільний шлам	Утилізація	Утилізація	Передано на знищення
	Відпрацьовані фільтрувальні матеріали	Утилізація	Утилізація	
	Маточний водний розчин	Утилізація	Об'єднати з маточним розчином з наступної стадії та довести значення рН до нейтрального	Нейтралізований розчин злити в каналізацію хімічних відходів
Отримання 6-метилурацилу	Маточний водний розчин	Утилізація	Об'єднати з маточним розчином з попередньої стадії та довести значення рН до нейтрального	Нейтралізований розчин злити в каналізацію хімічних відходів
	Відпрацьовані фільтрувальні матеріали	Утилізація	Утилізація	Передано на знищення

Таблиця 4

Порівняння профілів якості за критичними показниками продуктів, отриманих за результатами лабораторної розробки та в ході лабораторного масштабування

Критичні показники якості	Межі	Результати визначення	
		Лабораторна розробка	Лабораторне масштабування
Опис	Кристалічний порошок білого або майже білого кольору	Білий кристалічний порошок	Білий кристалічний порошок
Ідентифікація	ІЧ-спектроскопія	Відповідає	Відповідає
Втрата в масі під час висушування	Не більше 0,5 %	0,10 %	0,02 %
рН	Від 6,0 до 7,0.	6,3	6,3
Залишкові кількості органічних розчинників (гексан)	Не більше 290 ppm	н.м.в.*	н.м.в.
Супровідні домішки	Не більше 0,5 %	н.м.в.	н.м.в.
Кількісний вміст	Від 98,0 % до 102,0 % в перерахунку на суху речовину	99,6 %	100,3 %

Примітка: \* – нижче від межі виявлення

Таблиця 5

## Оцінювання ефективності процесу за лабораторного масштабування

Назва сировини / матеріалів	Витратна норма на 1 кг продукту, лабораторна розробка	Витратна норма на 1 кг продукту, лабораторне масштабування	Ефективність зменшення витратних норм
Сечовина	1,11 кг	1,05 кг	5,40 %
Етилацетоацетат	1,99 кг	1,88 кг	5,53 %
п-Толуенсульфонова кислота гідрат (ТСК)	0,18 кг	0,18 кг	Без змін
Натрію гідроксид	1,19 кг	1,13 кг	5,04 %
Концентрована соляна кислота	3,65 кг	3,16 кг	13,42 %
Гексан	16,7 кг	2,44 кг	85,39 %
Вугілля активоване	0,04 кг	0,04 кг	Без змін

витратні норми використаних сировини та матеріалів, підраховують загальний час проведення технологічного процесу та визначають загальну кількість відходів синтезу, що їх неможливо регенерувати чи нейтралізувати. На основі отриманих даних було оцінено ефективність проведеного процесу масштабування шляхом порівняння (було – стало) з даними, наведеними в лабораторній методиці (табл. 5).

Згідно з результатами, наведеними в таблиці 5, за лабораторного масштабування витратні норми на 1 кг продукту нижчі проти даних лабораторної розробки, а це означає, що зменшилась собівартість готового продукту. Цей ефект було досягнуто завдяки використанню коефіцієнта перерахунку сировини, врахуванню робочих об'ємів обладнання та застосуванню підходів ощадливого й безвідходного виробництва.

**Висновки та перспективи подальших досліджень**

1. Технологічний процес отримання 6-метилурацилу придатний до масштабування в умовах лабораторного трансферу.

2. Всі технологічні параметри, закладені під час фармацевтичної розробки та теоретичної адаптації для масштабованого процесу, було успішно підтверджено в ході лабораторного трансферу.

3. Під час проведення трансферу технології обрано лабораторне обладнання, що максимально змодельовало виробничі умови.

4. Підтверджено кількісний вихід продукту та зменшено числові значення витратних норм.

5. У результаті отримано цільовий продукт, що відповідає цільовому профілю якості, закладеному під час фармацевтичної розробки.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. Київ : МОЗ України, 2012. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-3-2011>.
2. ICH Q11. Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) – Scientific guideline. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnological-biological/>.
3. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. *Technical Report Series*. 2011. № 961. URL: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs961-annex7-transfer-technology-pharmaceutical-manufacturing.pdf?sfvrsn=2e302838>.
4. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product: quality part. Annex 6. *WHO Technical Report Series*. 2014. № 986. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-6-trs-986>.
5. Кушнірук В. М., Георгіянц В. А., Гарна Н. В. Масштабування технології одержання субстанції N,N-добензиламіду маленової кислоти – потенційного антиконвульсанта – у промислових умовах. *ScienceRise. Pharmaceutical science*. 2016. № 4(3). С. 30-35.
6. Промислова технологія лікарських засобів : базовий підруч. для студентів вищ. навч. фармацевт. закл. (фармацевт. ф-тів) / Є. В. Гладох та ін. 2-ге вид., випр. та допов. Харків : НФаУ : Новий світ 2000, 2018. 486 с.
7. Актуальність стандартизації підходів та формування єдиних принципів трансферу технології отримання субстанцій від етапу лабораторної розробки до впровадження на виробничу дільницю / О. М. Тарасенко та ін. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т. 9, № 3. С. 17-24. DOI: 10.24959/sphhcj.23.297.
8. Державна фармакопея України. Доповнення 3 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
9. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist>.
10. Етапи впровадження альтернативної виробничої дільниці отримання субстанції валідолу / О. М. Тарасенко та ін. *Актуальні питання створення нових лікарських засобів* : матеріали XXX Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Харків, 17-19 квіт. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 139-140.
11. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>.

12. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-3/st-n-mozu-42-3-4-2020/>.

## REFERENCES

1. Nastanova ST-N MOZU 42-4.3:2011 «Likarski zasoby. Farmatsevychna systema yakosti (ICH Q10)» (2012). MOZ Ukrainy. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-3-2011>
2. ICH Q11. *Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) – Scientific guideline.* <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q11-development-manufacture-drug-substances-chemical-entities-biotechnological-biological/>
3. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. (2011). *Technical Report Series*, (961). [https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs961-annex7-transfer-technology-pharmaceutical-manufacturing.pdf?sfvrsn=2e302838\\_](https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/production/trs961-annex7-transfer-technology-pharmaceutical-manufacturing.pdf?sfvrsn=2e302838_)
4. Guidelines on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product: quality part. Annex 6. (2014). *WHO Technical Report Series*, (986). URL: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-6-trs-986>
5. Kushniruk, V. M., Heorhiants, V. A., & Harna, N. V. (2016). Masshtabuvannya tekhnologii oderzhannia substansii N,N-dybenzylamidu malonovoi kysloty – potentsiinoho antykonvulsanta – u promyslovykh umovakh. *ScienceRise. Pharmaceutical science*, 4(3), 30-35.
6. Hladukh, Ye. V., Ruban, O. A., Saiko, I. V., Chuieshov, V. I., & Liapunova, O. O. (2018). *Promyslova tekhnolohiia likarskykh zasobiv*: bazovyi pidruch. dlia studentiv vyshch. navch. farmatsevt. zakl. (farmatsevt. f-tiv) (2-he vyd., vypr. ta dopov.). Natsionalnyi farmatsevychnyi universytet: Novyi svit 2000.
7. Tarasenko, O. M., Myhal, A. V., Rudiuk, V. V., & Kukhtenko, O. S. (2023). Aktualnist standartyzatsii pidkhodiv ta formuvannia yedynykh pryntsyypiv transferu tekhnologii otrymannia substansii vid etapu laboratornoi rozrobky do vprovadzhennia na vyrobnychu dilnytsiu. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 9(3), 17-24. <http://doi.org/10.24959/sphhcj.23.297>
8. Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2018). *Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 3* (2-he vyd.). Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv.
9. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy.* <http://www.drll.com.ua/ibp/dds.site.nsf/all/shlist>.
10. Tarasenko, O. M., Myhal, A. V., Rudiuk, V. V., & Kukhtenko, O. S. (2024). Etapy vprovadzhennia alternatyvnoi vyrobnychoi dilnytsi otrymannia substansii validolu. V *Aktualni pytannia stvorennia novykh likarskykh zasobiv* (s. 139-140). Natsionalnyi farmatsevychnyi universytet.
11. Nastanova ST-N MOZU 42-3.0:2011 «Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8)» (2011). MOZ Ukrainy. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>.
12. Nastanova ST-N MOZU 42-3.4:2020 «Likarski zasoby. Nastanova z vyrobnytstva hotovykh likarskykh zasobiv» (2020). MOZ Ukrainy. <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-3/st-n-mozu-42-3-4-2020/>.

### Відомості про авторів:

Тарасенко О. М., інженерка з трансферу лабораторії синтезу АФІ департаменту досліджень та розробки, АТ «Фармак»; аспірантка кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [otarasenko222@gmail.com](mailto:otarasenko222@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9234-6378>

Мигаль А. В., кандидат фармацевтичних наук, старший інженер лабораторії синтезу АФІ департаменту досліджень та розробки, АТ «Фармак». E-mail: [artem.migal@gmail.com](mailto:artem.migal@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5935-3802>

Рудюк В. В., доктор філософії (PhD), начальник лабораторії синтезу АФІ департаменту досліджень та розробки, АТ «Фармак». E-mail: [v.rudiuk@farmak.ua](mailto:v.rudiuk@farmak.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3440-1139>

Кухтенко О. С., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри промислової технології ліків та косметичних засобів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [kukhtenk@gmail.com](mailto:kukhtenk@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4908-6717>

### Information about authors:

Tarasenko O. M., transfer engineer of the API Laboratory Synthesis, Research and Development Department, Farmak, JSC; postgraduate student of the Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetic, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [otarasenko222@gmail.com](mailto:otarasenko222@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-9234-6378>.

Myhal A. V., Candidate (PhD) of Pharmacy, senior engineer of the API Laboratory Synthesis, Research and Development Department, Farmak, JSC. E-mail: [artem.migal@gmail.com](mailto:artem.migal@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5935-3802>

Rudiuk V. V., PhD, head of the API Laboratory Synthesis, Research and Development Department, Farmak, JSC. E-mail: [v.rudiuk@farmak.ua](mailto:v.rudiuk@farmak.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3440-1139>

Kukhtenko O. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetic, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [kukhtenk@gmail.com](mailto:kukhtenk@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4908-6717>

Надійшла до редакції 28.01.2025 р.