

10. Mohn, E. S. Interactions of Cytochrome c with N-Acylated Phosphatidylethanolamine Lipids [Text] / E. S. Mohn, J.-M. Lee, C. Beaver, G. Tobbe, S. M. McCarthy, E. O'Neil et. al. // The Journal of Physical Chemistry A. – 2014. – Vol. 118, Issue 37. – P. 8287–8292. doi: 10.1021/jp502063e

11. Пат. № 022183 Евразийское патентное ведомство. Способ получения липосомальной формы цитохрома С [Текст] / Шоболов Д. Л., Краснопольский Ю. М., Ульянов А. М. и др.; патентовладелец ООО «ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ». – № 201201592; заявл. 30.11.2012; опублик. 24.12.2015. – 9 с.

12. Кацай, О. Г. Розроблення та валідація методики визначення ступеня інкапсуляції цитохрому С у ліпосомах [Текст] / О. Г. Кацай, В. В. Прохоров, Г. С. Григор'єва, Ю. М. Краснопольський // Фармацевтичний журнал. – 2016. – № 5. – С. 69–75.

Дата надходження рукопису 10.05.2017

Кацай Алексей Григорьевич, аспирант, кафедра заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002
E-mail: alexkat-1@yandex.ru

Рубан Елена Анатольевна, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет, ул. Пушкинская, 53, г. Харьков, Украина, 61002
E-mail: ruban_elen@ukr.net

Краснопольский Юрий Михайлович, доктор фармацевтических наук, профессор, кафедра биотехнологии, биофизики и аналитической химии, Национальный технический университет «Харьковский политехнический институт», ул. Кирпичёва, 2, г. Харьков, Украина, 61002
E-mail: biotech_ntu_khpi@ukr.net

УДК 615.1:615.011:615.46:621.7/.9(083.75)

DOI: 10.15587/2519-4852.2017.109071

НОРМАТИВНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИРОБНИЦТВА, КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ НАНОМАТЕРІАЛІВ

© С. Б. Білоус, Т. Г. Калинюк

Мета. Аналіз українських нормативних документів щодо лікарських засобів на основі наноматеріалів та вивчення міжнародного досвіду з питань їх розробки, контролю якості та безпечності.

Методи. Використано методи інформаційного пошуку та аналізу даних літератури.

Результати. Проведено аналіз Державної фармакопеї України, наказів МОЗ України та інших українських нормативних документів щодо лікарських засобів на основі наноматеріалів, а також нормативно-правової бази ЄС щодо нанотехнологій та наноматеріалів. Обґрунтовано необхідність розробки та затвердження в Україні нормативно-правової бази з щодо лікарських засобів на основі наноматеріалів.

Висновки. Питання доцільності опрацювання нормативно-правової бази створення лікарських засобів на основі наноматеріалів в Україні є беззаперечним. У цьому напрямку вже зроблені перші кроки, однак питання ще далеко від вирішення. Відсутність нормативних вимог до виробництва та контролю якості і безпечності лікарських засобів з наноматеріалами ускладнює їх розробку та унеможливує впровадження у виробництво

Ключові слова: наноматеріали, нанотехнології, лікарські засоби, нормативні документи, контроль якості, безпечність, стандарти

1. Вступ

Станом на 2017 рік в Україні значна кількість лікарських засобів на основі наноматеріалів розробляється і знаходиться на стадії доклінічних досліджень. Для їх подальшого впровадження у виробництво першочергового вирішення потребує проблема розробки, гармонізації та імплементації законодавчо врегульованої нормативно-правової та методичної бази, яка дозволить виготовляти якісну та безпечну продукцію.

2. Постановка проблеми у загальному вигляді, актуальність теми та її зв'язок із важливими науковими чи практичними питаннями

У зв'язку з неврегульованістю нормативної бази, наноматеріали на даний час активно запроваджуються у медицину не в якості лікарських засобів, а в якості виробів медичного призначення та косметичних продуктів, так як для них не вимагається проведення якісного та кількісного аналізу компонентів, а лише проведення санітарно-гігієнічної експертизи.

3. Аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких розпочато вирішення даної проблеми і на які спирається автор

Дослідження щодо розробки нових лікарських засобів на основі наноматеріалів, зокрема наночастинок металів, активно проводяться в Україні.

Наноматеріалам присвячено ряд робіт вітчизняних науковців, у яких автори аналізують механізми взаємодії клітин мікроорганізмів із нанорозмірними частинками, визначають можливості використання наноматеріалів як носіїв для доставки ліків до різних органів, обґрунтовують перспективи застосування наноматеріалів для цільової терапії [1, 2].

Щодо питання нормативно-правової бази розробки лікарських засобів на основі наноматеріалів в Україні, то у цьому напрямку вже зроблені перші кроки, однак питання ще далеко від вирішення.

4. Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, якій присвячена стаття

В Україні наразі відсутні чинні загальнодержавні нормативно-правові акти, які регламентують виробництво та застосування лікарських засобів на основі наноматеріалів, проте в останні роки питання створення та впровадження нормативно-правової та методичної документації щодо наноматеріалів привертає все більше уваги і набуває загальнодержавного значення.

5. Формулювання цілей (завдання) статті

Мета дослідження – аналіз вітчизняних нормативних документів щодо лікарських засобів на основі наноматеріалів та вивчення міжнародного досвіду з питань їх створення, контролю якості та безпечності.

6. Вклад основного матеріалу дослідження (методів та об'єктів) з обґрунтуванням отриманих результатів

На міжнародному рівні спостерігається тенденція об'єднання зусиль з метою розробки комплексної системи методів ідентифікації і характеристики наноматеріалів та їх виявлення в об'єктах оточуючого середовища.

Нормативно-правова база ЄС щодо нанотехнологій та наноматеріалів розвивається вже понад 10 років, хоч у нормативних документах є ряд регуляторних невизначеностей. На даний час затверджено декілька Регламентів ЄС, які стосуються хімічних речовин, косметичних засобів та продуктів харчування, які регулюють застосування наноматеріалів [3–5].

Міжнародна організація зі стандартизації (International organization for Standardization (ISO) у 2005 р. створила «Технічний комітет 229 – нанотехнології» (ISO/TC 229) з метою розробки міжнародних стандартів щодо термінології, номенклатури, метрології, специфікації, методології тестування, в т.ч. для галузей охорони здоров'я та безпеки навколишнього середовища. Станом на травень 2017 р. учасниками ISO/TC 229 є 37 країн та 14 країн мають статус спостерігачів; Україна є членом ISO, але не є членом цього технічного комітету. На даний час організацією розроблено і опубліковано 55 стандар-

тів, які стосуються нанотехнологій та наноматеріалів, ще 42 стандарти знаходяться на етапі розробки [6]. Серед опублікованих стандартів є ті, які стосуються медицини.

У стандартах ISO/TC 229 термін «нанотехнологія» не означає окрему технологію або наукову дисципліну, а являє собою мультидисциплінарне об'єднання фізичних, хімічних, біологічних та інших технологій, для яких характерною особливістю є одиниця виміру [7]. Такий підхід доводить, що нанотехнологія як самостійна область не виникла спонтанно, а є продовженням досліджень, які виконувались протягом другої половини минулого століття. Ще задовго до появи самого терміну «нанотехнологія» в ряді наук, зокрема у хімії та біології, використовувались основні нанотехнологічні підходи. Наприклад, у хімії частинки з нанометричними параметрами відомі давно, ними займаються спеціалісти з колоїдної хімії. Використання колоїдів можна вважати одним з перших застосувань наноматеріалів [8].

В Україні питаннями стандартизації в області наноматеріалів і нанотехнологій займається робоча група «Нанотехнології» в Технічному комітеті стандартизації «Порошкова металургія» (РГ ТК 54), створена в 2010 році при Інституті проблем матеріалознавства НАН України [7].

Щодо медицини та фармації, то у вітчизняних нормативно-правових документах, які стосуються даного напрямку, є дуже обмежена інформація про нанотехнології та лікарські засоби на основі наноматеріалів.

За визначенням Фармацевтичної енциклопедії до наноматеріалів відносяться об'єкти з розміром менше 100 нм, хоча б в одному вимірюванні [9]. Тобто наноматеріали можна розглядати як колоїди системи з чітко визначеними розмірами частинок і вважати, що в Україні є досвід багаторічного ефективного та безпечного застосування препаратів наносрібла, до яких належать «Коларгол» і «Протаргол», та ліпосомних препаратів («Ессенціале Н» та ін.).

ДФУ II вид. подає визначення колоїдним системам, відповідно до якого колоїдна дисперсія – система, в якій частинки колоїдного розміру (приблизно від 1 нм до 500 нм) будь-якої природи (тверді, рідкі або гази) дисперговані в безперервній фазі різного складу і/або стану [10].

До ДФУ II видання включено національну фармакопейну статтю «Ліпосомальні лікарські засоби», в якій наводяться основні визначення, загальні вимоги з розробки, виробництва, контролю якості та маркування ліпосомальних препаратів [10]. Ліпосомальні лікарські засоби мають витримувати необхідні випробування на діючі і допоміжні речовини, випробування, характерні для даної конкретної дозованої форми, а також випробування, специфічні для ліпосом [11]. Такими специфічними випробуваннями ліпосом, характерними і для наночастинок, є визначення форми, розміру частинок і їх розподілу.

Основною метою нормативно-правових документів, що регулюють виробництво, реалізацію лікарських засобів та користування ними, має бути гарантування здоров'я пацієнтів. На сьогодні у країнах ЄС таким нормативним документом, що стосу-

ється лікарських препаратів, відповідно до регуляторних вимог Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА), є Директива 2001/83/ЄС від 6 листопада 2001 року про Кодекс спільноти відносно лікарських препаратів, призначених для споживання людьми [12, 13]. Ця директива застосовується до лікарських препаратів, які приготовані промисловим способом, і не застосовується до лікарських засобів, виготовлених в аптеці, та препаратів, призначених для випробувань на етапах дослідження та розробки. Враховуючи особливості окремих видів лікарських засобів, зокрема високотехнологічних, які стосуються нових технологій та методів лікування – регенеративної медицини, більш персоніфікованих методів лікування, а також наноліків, було затверджено Регламент ЄС № 1394/2007 Європейського Парламенту та Ради від 13 листопада 2007 щодо сучасних терапевтичних лікарських засобів і внесено зміни до Директиви 2001/83/ЄС [14].

Директива 2001/83/ЄС визначає структуру документів (досьє у формі СТД (Загального Технічного Документу (ЗТД)), які подаються із заявою про дозвіл для допуску на ринок, і які включають два основних блоки інформації: про активну речовину і готовий лікарський препарат. Щодо активної речовини, то, якщо речовина не описана у Європейській фармакопеї, вимагається докладний опис виробничого процесу, інформація про контроль за якістю під час виготовлення та валідацію процесу, які подаються в окремому документі у вигляді Майстер-файла на активну речовину. Відповідно до Директиви 2001/83/ЄС інформація про активну речовину, яка подається у модулі 3 досьє, повинна мати наступний план:

- загальна інформація (назва, структура, загальні властивості);
- процес виробництва АФІ (виробник(и), опис виробничого процесу та його контролю, контроль матеріалів, контроль критичних стадій та проміжних продуктів, валідація процесу та/або його оцінка, розробка виробничого процесу);
- опис характеристик (доказ структури та інші характеристики, домішки);
- контроль АФІ (специфікація, аналітичні методики, валідація аналітичних методик, аналізи серій, обґрунтування специфікації);
- стандартні зразки або препарати, система контейнер/закупорювальний засіб, стабільність (резюме щодо стабільності та висновки, протокол післяреєстраційного вивчення стабільності та зобов'язання щодо стабільності, дані про стабільність) [13].

На сьогодні Наказ МОЗ України № 426 від 26.08.2005 р. «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення», зі змінами і доповненнями, гармонізований з вимогами даної директиви [15]. Однак, питання Майстер-файлу на наноструктуровані субстанції, у якому була б вся необхідна інформація для розробки ліків, напевно, одне з найскладніших на сьогодні, оскільки розробники наноматері-

алів переважно не можуть представити технологам цей документ у повному обсязі.

Відповідно до Директиви 2001/83/ЄС та наказу МОЗ України № 426 від 26.08.2005 р. результати токсикологічних досліджень лікарського препарату, які подаються у модулі 4 досьє, повинні бути представлені за наступним планом:

- токсикологія (токсичність при одноразовому введенні, токсичність при повторних введеннях, генотоксичність (*in vitro*, *in vivo* (включаючи додаткову оцінку токсикокінетики));
- канцерогенність (довгострокові дослідження, короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості);
- репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства (вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток, ембріотоксичність, пренатальна і постнатальна токсичність, дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія, місцева переносимість та додаткові дослідження токсичності (антигенність, імунотоксичність, дослідження механізмів дії, лікарська залежність, токсичність метаболітів, токсичність домішок та ін.) [13, 15].

Рекомендується проводити доклінічні дослідження лікарських засобів використовуючи визнані та затверджені дослідження, як *in vivo*, так і *in vitro*. Нові експериментальні методики мають бути описані настільки докладно, щоб їх можна було відтворити. Вивчення на тваринах може бути замінене на затверджені вивчення *in vitro* за умови, що результати цих вивчень мають гідні порівняння якості та користь для потреб оцінки безпечності. Дослідження генотоксичності мають бути обов'язковими для будь-якої нової речовини [13].

Директива 2001/83/ЄС також визначає вимоги до документації, яка подається із заявою про дозвіл для допуску на ринок препаратів у виняткових обставинах. До цієї групи препаратів можна віднести і препарати на основі наноматеріалів. Відповідно до директиви, якщо заявник може довести, що він не може надати повні дані про ефективність та безпечність за нормальних умов користування, то дозвіл для випуску на ринок препарату може бути наданий за умови виконання певних наукових зобов'язань. Причини неможливості надати повну інформацію про ефективність і безпечність можуть полягати у тому, що у теперішньому стані наукового знання достатня кількість інформації не може бути надана або збирання такої інформації суперечить загальноприйнятим принципам медичної етики. Наукові зобов'язання, які повинні бути виконані у випадку виняткових обставин, можуть включати зобов'язання про те, що заявник буде здійснювати встановлену програму вивчень протягом часового періоду, встановленого компетентним органом, результати якої формують основу для перегляду профілю користь/ризик. У таких випадках у листку-вкладіш та у будь-якій медичній інформації про препарат звертається увага лікаря на той факт, що дані, наявні про лікарський препарат, що розглядається, на даний момент є недостатніми у певних визначених відношеннях [13].

Дослідження безпечності активної речовини у країнах ЄС визначається регламентом REACH 1907/2006 (англ. Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals – реєстрація, оцінка та погодження матеріалів хімічних речовин) про хімічні речовини та їх безпечне використання, який регулює виробництво і обіг усіх хімічних речовин, в тому числі тих, які використовуються для виготовлення ліків [15]. REACH спрямований на поліпшення захисту здоров'я людей і більш раннього виявлення справжніх властивостей хімічних речовин. Це досягається за допомогою чотирьох напрямів REACH, а саме реєстрації, оцінки, дозволу і обмеження хімічних речовин. REACH також спрямований на підвищення інноваційної діяльності та конкурентоспроможності хімічної промисловості ЄС. "Немає даних – немає ринку" – регламент REACH покладає відповідальність на виробників за управління ризиками від хімічних речовин, а також надання інформації про безпеку речовин. Виробники та імпортери зобов'язані збирати інформацію про властивості хімічних речовин, що дозволить їх безпечно використання, а також реєструвати інформацію в центральній базі даних Європейського хімічного агентства (European Chemicals Agency (ECHA) в Гельсінкі. Агентство є центральним пунктом в системі REACH: воно керує базами даних, необхідними для роботи системи, координує поглиблену оцінку підозрілих хімічних речовин і створення бази даних загального доступу, в якій споживачі і фахівці можуть знайти інформацію про можливу небезпеку. Регламент спонукає до прогресивної заміни найбільш небезпечних хімічних речовин (іменованих як "Речовини підвищеної уваги" "substances of very high concern"), якщо виявлені відповідні альтернативи. REACH також пропагує альтернативні методи оцінки безпеки речовин з метою зменшення кількості випробувань на тваринах [16].

В Україні у напрямку вирішення питання токсикологічних досліджень наноматеріалів та лікарських засобів на їх основі є затверджені інформаційні листи МОЗ України «Метод оцінки гострої токсичності наночастинок металів на моделі культур клітин *in vitro*» (№ 48–2011, 2011 р.) та «Метод оцінки гострої токсичності наночастинок металів різних розмірів на моделі культур клітин A-549» (№ 49 – 2011, 2011 рр.) [17] та методичні рекомендації «Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів», розроблені колективом науковців Інституту біологічної хімії імені Ф. Д. Овчаренка НАН України, ДУ «Інститут медицини праці НАМН України» та Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, та затверджені на засіданні Науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ України (Протокол № 8 від 26.09.2013 р.) [18, 19]. Методичні рекомендації пропонуються для визначення безпечності (відсутності потенційних ризиків використання) лікарських нанопрепаратів на етапі їх створення та нанотоксикологічної експертизи на території України. Для оцінки потенційного ризику використання лікарських нанопрепаратів пропо-

нується застосування модельних біологічних тест-систем: культур пробіотичних та умовно патогенних мікроорганізмів, компонентів еукаріотичних клітин, культур клітин людини та тварин, організмів лабораторних тварин. Методичні рекомендації призначені для спеціалістів науково-дослідних організацій гігієнічного та токсикологічного профілю, медичних навчальних закладів і організацій, які займаються питаннями безпечності лікарських нанопрепаратів. Підходи, викладені у зазначених методичних рекомендаціях, адаптовані та апробовані при оцінці безпеки наночастинок металів та їх оксидів з метою подальшого медико-біологічного застосування. Викладений у методичних рекомендаціях алгоритм оцінки безпеки лікарських нанопрепаратів орієнтований перш за все на експрес-скринінг наноматеріалів з метою виявлення наявності потенційних ризиків їх застосування з подальшим необхідним об'ємом токсикологічних досліджень згідно з чинними нормативними документами, які регулюють доклінічні випробування лікарських засобів [18].

Створення лікарського засобу, в тому числі на основі наноматеріалів, розпочинається на етапі фармацевтичної розробки – комплексного дослідження, яке повинно продемонструвати, що вибрана лікарська форма, запропонований склад, технологія виробництва та первинне упакування забезпечують створення якісного лікарського засобу [20, 21]. Фармацевтична розробка є основним етапом створення лікарського засобу, на якому закладаються не лише основи якості, але і ефективності та безпечності застосування [22].

Вимоги до організації та проведення досліджень з фармацевтичної розробки лікарських засобів в Україні регулюються настановами 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» та 42-3.0:2011 «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8)». Однак з огляду на велику різноманітність АФІ та лікарських форм, ці настанови надають рекомендації щодо загальних принципів проведення досліджень та підготовки модуля 3 «Якість» реєстраційного досяє на лікарський засіб у форматі STD та стосуються, в основному, лікарських засобів, які містять АФІ, одержані шляхом хімічного синтезу [23, 24]. Щодо специфічних видів лікарських засобів, наприклад, з АФІ, одержаними методами нанотехнологій, то важливим аспектом їх створення є розуміння розробником особливостей нанорозмірних АФІ, що може бути пов'язано з новими, невідомими до цього часу властивостями [25].

7. Висновки з проведеного дослідження і перспективи подальшого розвитку даного напрямку

Питання доцільності опрацювання нормативно-правової бази створення лікарських засобів на основі наноматеріалів в Україні є беззаперечним.

Відсутність нормативних вимог до виробництва та контролю якості і безпечності лікарських засобів з наноматеріалами ускладнює їх розробку та унеможливує впровадження у виробництво.

Література

1. Ульберг, З. Р. Біобезпечні наночастинки металів в наномедицині та нанобіотехнології [Текст] / З. Р. Ульберг, Т. Г. Грузіна, С. М. Дибкова та ін. // Вісник проблем біології та медицини. – 2010. – № 4. – С. 72–77.

2. Ульберг, З. Нанотехнології в медицині: роль колоїдно-хімічних процесів [Текст] / З. Ульберг, Т. Грузіна, О. Карпов // Вісник НАНУ. – 2008. – № 8. – С. 28–41.
3. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products [Electronic resource]. – Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32009R1223>
4. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives [Electronic resource]. – Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32008R1333>
5. Regulation (EU) No 1169/2011 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2011 on the provision of food information to consumers [Electronic resource]. – Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32011R1169>
6. International Organization for Standardization. ISO/TC 229 Nanotechnologies [Electronic resource]. – Available at: <https://www.iso.org/committee/381983.html>
7. Павлиго, Т. М. Стандартизація в області нанотехнології та наноматеріалів [Текст] / Т. М. Павлиго, Г. Г. Сердюк, В. І. Шевченко // Наноструктурне матеріалознавство. – 2010. – № 3. – С. 70–80.
8. Нанотехнології в фармації та медицині. Т. 1. Т. 2 [Текст]: монографія / ред. А. Ф. Пиминов. – Х.: Факт, 2014. – 672 с., 820 с.
9. Фармацевтична енциклопедія [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.pharmencyclopedia.com.ua
10. Державна Фармакопея України. Т. 1. Т. 2. Т. 3 [Текст]. – Х.: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – 1128 с., 724 с., 732 с.
11. Борщевський, Г. І. Теоретичне обґрунтування та розробка ліпосомальних лікарських препаратів у формі ін'єкційного розчину та спрею на основі нанобіотехнології [Текст]: автореф. дис. ... д-ра. фарм. наук / Г. І. Борщевський. – Х., 2016. – 41 с.
12. European Medicines Agency [Electronic resource]. – Available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid
13. Directive 2001/83/EC of the European parliament and of the council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Text]. – 2012. – 188 p. Available at: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
14. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European parliament and of the council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 [Electronic resource]. – Available at: http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394/reg_2007_1394_en.pdf
15. Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення [Текст]. – МОЗ України, 2005. – № 426. – Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05>
16. Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) [Electronic resource]. – Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02006R1907-20140410>
17. Марченко, М. Л. Культура клітин людини як альтернативний метод в комплексній токсиколого-гігієнічній оцінці сполук важких металів [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. Л. Марченко. – К., 2011. – 22 с.
18. Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів [Текст]: метод. рек. – К., 2013. – 108 с.
19. Трахтенберг, І. М. Обґрунтування доцільності створення і впровадження нормативно-методичної бази оцінки безпеки лікарських нанопрепаратів в Україні [Текст] / І. М. Трахтенберг, З. Р. Ульберг, І. С. Чекман // Науковий журнал МОЗ України. – 2014. – № 2 (6). – С. 20–26.
20. Антипова, О. Е. Фармацевтическая разработка – залог качества лекарственных средств [Текст] / О. Е. Антипова // Вісник фармакології та фармації. – 2006. – № 8. – С. 72–80.
21. Безугла, Е. П. Методологический подход к фармацевтической разработке лекарственных препаратов и его стандартизация [Текст] / Е. П. Безугла, Н. А. Ляпунов, В. А. Бовтенко // Промышленное обозрение. – 2008. – № 6 (11). – С. 36–41.
22. Encyclopedia of pharmaceutical technology. Third Edition [Text] / J. Swarbrick (Ed.). – New York-London: Informa healthcare, 2007. – 1171 p.
23. Настанова 42-3.1:2004 «Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка» [Текст]. – К.: МОЗ України, 2004. – 15 с.
24. Настанова 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) [Текст]. – К.: МОЗ України, 2011. – 33 с.
25. Білоус, С. Б. Загальні підходи до фармацевтичної розробки та доклінічних досліджень лікарських засобів з нанорозмірними активними фармацевтичними інгредієнтами [Текст] / С. Б. Білоус, Т. Г. Калинюк, І. С. Чекман // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2012. – № 3 (16). – С. 67–73.

Дата надходження рукопису 29.05.2017

Білоус Світлана Богданівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент, кафедра технології ліків і біофармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: svitlana.bilous@gmail.com

Калинюк Тимофій Григорович, доктор фармацевтичних наук, професор, кафедра технології ліків і біофармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, Україна, 79010
E-mail: mpkalenjuk@gmail.com