

DOI: 10.18372/2310-5461.67.19951
УДК 615.011.56:543.51

А. Д. Кустовська, канд. хім. наук, доцент
Державний університет «Київський авіаційний інститут»
orcid.org/0000-0002-6836-3305
e-mail: antonina.kustovska@npp.kai.edu.ua;

М. Р. Максимюк, канд. хім. наук, доцент
Державний університет «Київський авіаційний інститут»
orcid.org/0000-0002-6953-8437
e-mail: mariia.maksymiuk@npp.kai.edu.ua;

В. М. Руденко, д-р тех. наук, професор
Державний університет «Київський авіаційний інститут»
orcid.org/0000-0002-4052-6053
e-mail: vira.rudenko@npp.kai.edu.ua;

В. В. Єфименко, канд. тех. наук, доцент
Державний університет «Київський авіаційний інститут»
orcid.org/0000-0002-4903-6173
e-mail: valerii.yefymenko@npp.kai.edu.ua;

С. В. Левченко, канд. тех. наук, доцент
Державний університет «Київський авіаційний інститут»
orcid.org/0009-0007-0406-6372
e-mail: serhii.levchenko@npp.kai.edu.ua;

ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ВАЛІДАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВИРОБНИЦТВ

Вступ

Аналітичний контроль якості лікарських засобів є основою для забезпечення їх ефективності, безпеки та відповідності вимогам нормативної документації [1]. У виробництві лікарських засобів застосовують низку аналітичних методик на різних етапах від контролю сировини до оцінки якості готової форми (таблиця 1).

У процесі виробництва аналітичний супровід дозволяє:

- контролювати чистоту вихідних речовин та проміжних продуктів;
- проводити моніторинг вмісту основної діючої речовини під час синтезу, кристалізації, сушіння та грануляції;
- забезпечувати відповідність кінцевої форми вимогам специфікацій, включаючи однорідність вмісту, розчинення та стабільність;
- виявляти відхилення у режимах виробництва.

У світлі сучасних вимог до якості та ефективності лікарських засобів, аналітичні методики (передусім високоефективна рідинна хроматографія (HPLC), газова хроматографія (GC), спект-

роскопія у ближній інфрачервоній області (NIR) та інші) мають бути не лише точними й надійними, але й валідованими згідно з міжнародними стандартами [2]. Валідація аналітичних методик для контролю виробництва лікарського засобу є складовою частиною системи забезпечення якості, що гарантує стабільність технологічного процесу та контроль критичних параметрів.

Постановка проблеми

Стрімкий розвиток технологій, зростаюча складність лікарських форм, вимоги до прискореного виведення препаратів на ринок, а також посилення регуляторного контролю створюють нові виклики до процесу валідації. Традиційні підходи до валідації, засновані переважно на кінцевому контролі якості, часто є недостатньо гнучкими й не враховують динамічних змін у процесі виробництва. Це зумовлює потребу впровадження інноваційних концепцій, таких як Quality by Design (QbD), Process Analytical Technology (PAT), ризик-орієнтоване управління якістю, а також цифрових інструментів для моделювання й оптимізації аналітичних процесів.

Таблиця 1

Основні аналітичні методики, що застосовуються у контролі виробництва лікарських засобів

Методика	Призначення	Переваги	Недоліки	Застосування в РАТ/QbD*
Високоефективна рідинна хроматографія HPLC	Вміст діючої речовини, домішки	Висока специфічність, точність, відповідність Ph. Eur./USP	Висока вартість, потреба в дорогому обладнанні та реагентах	¹ Основна методика у QbD
UV-спектрофотометрія	Кількісний аналіз, розчинення	Простота, доступність, швидкість	Менша специфічність, вплив матриці	² Обмежено застосовується
FTIR / NIR- спектроскопія	Ідентифікація, моніторинг процесів	Безреагентні, підходять для РАТ, онлайн-застосування	Низька специфічність для домішок, складність калібрування моделей	¹ Широко в РАТ
Газова хроматографія GC	Залишкові розчинники	Висока чутливість, точність	Тривала підготовка проб, дорогий інструмент	² В обмежених QbD етапах
Karl Fischer титрування	Визначення вологості	Висока точність і чутливість	Чутливість до CO ₂ і деяких реагентів	² Можливе застосування
Титриметрія	Ідентифікація, чистота	Простота, доступність, хороша точність у простих матрицях	Не завжди підходить для складних зразків	³ Обмежене застосування
Термогравіметрія TGA / DSC	Термічна стабільність	Інформативність, контроль кристалізації	Спеціалізоване обладнання, не дає кількісних результатів напряму	² Для допоміжного аналізу
Мікробіологічні тести	Безпека продукції	Незамінні для стерильності/чистоти	Тривалість аналізу, складність контролю умов	³ Не РАТ-методики

¹ – широко застосовуються в ObD/PAT; ² – використовуються залежно від мети або на певних етапах процесу;

³ – не є характерними для ObD/PAT.

Таким чином, постає проблема оновлення методологічного підходу до валідації аналітичних методик, який би відповідав сучасним вимогам регуляторних органів, забезпечував підвищену ефективність контролю якості та сприяв інтеграції в системи забезпечення сталого виробництва.

Відповідно до ICH Q8 (R1) QbD – це «систематичний підхід до розробки, який починається із заздалегідь визначеної цілі та базується на розумінні продукту та процесу, а також на контролі процесів, заснованому на обґрунтованій науці та управлінні ризиками для досягнення якості». Основною метою QbD є досягнення якості вимі-

рювань [3]. Аналітичні методи, які є фундаментальною частиною стратегії контролю в системі фармацевтичної якості (ICH Q10), включають в себе багато параметрів і атрибутів. Переваги застосування принципів QbD до аналітичних методик перед традиційною їх валідацією включають виявлення та мінімізацію джерел варіативності, що можуть призвести до низької надійності методу, та забезпечення того, щоб метод відповідав своїм призначеним вимогам протягом усього життєвого циклу продукту та методу [4, 5]. У таблиці 2 наведено порівняння параметрів традиційної валідації та QbD.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика традиційної валідації та QbD

Параметр	Традиційна валідація	QbD
Підхід	Емпіричний	Системний
Контроль якості	Відкладений	На всіх етапах
Виявлення проблем	Після виробничого процесу	На ранніх стадіях розробки
Гнучкість до змін	Обмежена адаптивність	Висока адаптивність до змін
Надійність	На основі випробування партії та звіту про перевірку	На основі ефективності методу за критеріями АТР
Витрати	Високі витрати на корекцію	Зниження витрат завдяки проактивному контролю
Інтеграція з виробничим процесом	Окремо від виробничого процесу	Інтеграція в реальному часі

Аналіз останніх досліджень і публікацій

Упродовж останніх десятиліть спостерігається зростаючий інтерес до впровадження науково обґрунтованих підходів до валідації аналітичних методик у фармацевтичному виробництві. Розвиток концепцій забезпечення якості через проектування (QbD) та технології аналізу процесів (PAT) змінив філософію розробки та валідації аналітичних методів. У звіті FDA “PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance” [6] було визначено основні принципи впровадження PAT для підвищення ефективності та прозорості виробничих процесів у режимі реального часу.

Документ ICH Q8(R2) “Pharmaceutical Development” [7] встановлює концептуальні основи для реалізації QbD, включно з критичними атрибутами якості (CQA) та критичними параметрами процесу (CPP), що прямо впливають на валідацію аналітичних методик. Ці підходи ґрунтуються на глибокому розумінні процесів, аналізі критичних параметрів та управлінні ризиками, що дозволяє підвищити надійність аналітичного контролю. Однак не всі аналітичні методики широко застосовуються в QbD/PAT (табл. 1), так титриметрія і мікробіологічні тести не є характерними для цих підходів, а газова хроматографія і термогравиметрія мають обмежене застосування.

Сьогодні в науковій літературі приділяється особлива увага впровадженню сучасних концепцій управління якістю, таких як QbD та PAT, у сферу аналітичного забезпечення фармацевтичного виробництва. Ці підходи дозволяють переходити від традиційного, емпіричного методу розробки аналітичних методик до науково обґрунтованого, системного підходу, що забезпечує вищий рівень надійності, відтворюваності та відповідності регуляторним вимогам.

У роботі [8] обговорюється застосування принципів QbD до розробки аналітичних методів, зокрема HPLC, титрування Карла Фішера, вібраційної спектроскопії та калориметрії. Підхід включає визначення цілей методу, оцінку ризиків, перевірку на ефективність і розробку стратегії контролю для забезпечення стабільної роботи методу в процесі валідації.

Дослідження [9] демонструє застосування підходу QbD для оптимізації хроматографічних умов при розробці та валідації HPLC-методу для визначення Bosutinib у лікарських формах та плазмі щурів. Використання QbD дозволило визначити критичні параметри процесу та забезпечити високу точність і відтворюваність результатів.

Особливої уваги потребує контроль за виробництвом таких критично важливих препаратів, як метформін гідрохлорид (1,1-диметилбігуанід

гідро хлорид), цей препарат широко використовується для лікування цукрового діабету 2 типу [10, 11], а також досліджується його активність, як онкопротектора [12–14]. У роботі R. B. Shah [15] продемонстровано ефективність PAT при контролі твердих лікарських форм, зокрема при виробництві препаратів метформіну. Дослідження методик визначення домішок у метформіні (зокрема, NDMA) вимагають високочутливих і специфічних HPLC-методів. Ряд робіт [16–19] демонструють застосування QbD для оптимізації методики рідинної хроматографії, використовуючи експериментальне планування та аналіз критичних параметрів.

Таким чином, сучасна наукова література свідчить про актуальність застосування інноваційних стратегій у валідації аналітичних методик, що дозволяє знизити ризики та забезпечити відповідність вимогам регуляторних органів.

Попри значний прогрес у стандартизації аналітичних методик у фармацевтичному виробництві питання інтеграції інноваційних підходів, таких як QbD та PAT, безпосередньо у процес валідації аналітичних методів досі залишається недостатньо опрацьованим. У науковій та нормативній літературі спостерігається брак узагальнених моделей застосування DoE (Design of Experiments) для визначення критичних параметрів аналітичних методик (CMA – Critical Method Attributes), зокрема при валідації методів HPLC, які використовуються для контролю чистоти, ідентифікації та кількісного визначення метформіну.

Водночас залишаються не повністю вирішеними питання:

- оптимального підходу до вибору критичних аналітичних атрибутів (CAA) з використанням ризик-орієнтованої стратегії;
- інтеграції PAT – засобів у реальному часі під час моніторингу аналітичного процесу;
- підходів до цифрового моделювання аналітичної варіабельності у рамках QbD-підходу.

Мета дослідження

Метою дослідження є аналіз та обґрунтування застосування концепцій QbD та PAT у процесі валідації аналітичних методик. Робота спрямована на дослідження принципів QbD і PAT у контексті аналітичного контролю якості; вивчення можливостей інтеграції цих підходів у розробку та валідацію аналітичних методик; систематизацію наукових джерел, присвячених впровадженню зазначених концепцій у фармацевтичну практику; окреслення переваг і потенційних обмежень застосування QbD та PAT в аналітичній лабораторії.

Схема реалізації QbD

Запровадження концепції QbD у валідацію аналітичних методик є одним із найважливіших підходів до забезпечення надійності, точності та відповідності регуляторним вимогам. Послідовна реалізація ключових етапів QbD дозволяє систематизувати процес розробки аналітичного методу, виявити критичні параметри, зменшити вплив змінних факторів та забезпечити стабільність у довгостроковій перспективі. Порушення послідовності або пропуск етапів знижує ефективність методики, ускладнює її трансфер та підвищує ризик невідповідності в майбутньому. Схема реалізації QbD складається з кількох ключових етапів (рис. 1).



Рис. 1. Схема реалізації QbD

Визначення мети аналітичної методики

QbD починається з аналітичного цільового профілю (АТР – Analytical target profile), який визначає мету розробки аналітичного методу, пов'язуючи результати методу з цільовими показниками якості продукту (QTPP – Quality Target Product Profile).

На етапі визначення формулюються основні характеристики майбутнього лікарського засобу, включаючи форму випуску, спосіб введення, профіль розчинення, стабільність та безпеку. АТР описує вимоги до методу. Аналітичний цільовий профіль уточнюється за допомогою наукового обґрунтування аналітичного процесу.

АТР визначає точність, чутливість і критерії прийнятності методу [5].

Як правило, АТР для аналітичної методики містить вибір цільового аналізу (API та домішки), вибір аналітичної методики (HPLC, GC тощо) і вимоги до методу (аналіз та профіль домішок).

Для розробки методу використовуються детальні блок-схеми та дерева рішень (рис. 2), в основному з використанням HPLC як методу розділення, а також методів GC, рекомендованих в певних ключових ситуаціях, а також включають низку потенційних варіантів підготовки зразків, попередньої обробки та дезактивації матриці.

Ідентифікація критичних атрибутів

Визначення критичних атрибутів якості (CQA – Critical Quality Attributes) є другим кроком QbD, який полягає у визначенні властивостей, що мають найбільший вплив на якість, ефективність та безпечність продукту (наприклад, чистота, залишки розчинників, ступінь кристалізації тощо). Відповідно до ICH Q8, CQA визначається як фізична, хімічна, біологічна властивість, яка має бути в межах відповідного діапазону, щоб забезпечити бажану якість продукції [20]. CQA для аналітичного методу складається з параметрів методу та атрибутів методу. CQA можуть відрізнятися для різних аналітичних методик:

- CQA для методу GC – це температура печі та її програми, температура впорскування, швидкість потоку газу, розріджувачі зразка та концентрація.
- CQA для методу HPLC це буфер рухомої фази, pH рухомої фази, вибір колонки, органічний модифікатор і метод елювання.

Визначення критичних параметрів процесу та ризик-аналіз

На стадії визначення критичних параметрів процесу (CPP – Critical Process Parameters) ідентифікуються змінні хімічного процесу (температура, pH, час реакції, швидкість перемішування тощо), що можуть впливати на CQA.

Після визначення методики QbD зосереджується на оцінці ризику, пов'язаного з мінливістю, включаючи метод аналізу, конфігурацію приладу, вимірювання та параметри методу, характеристики зразка, підготовку зразка та умови навколишнього середовища. Відповідно до рекомендацій ICH Q9, оцінка ризику – це систематичний процес оцінки, контролю, передачі інформації та аналізу ризику для якості продукту про-

тягом життєвого циклу. Ідентифікація, аналіз та оцінка ризику є трьома етапами оцінки ризику [21].

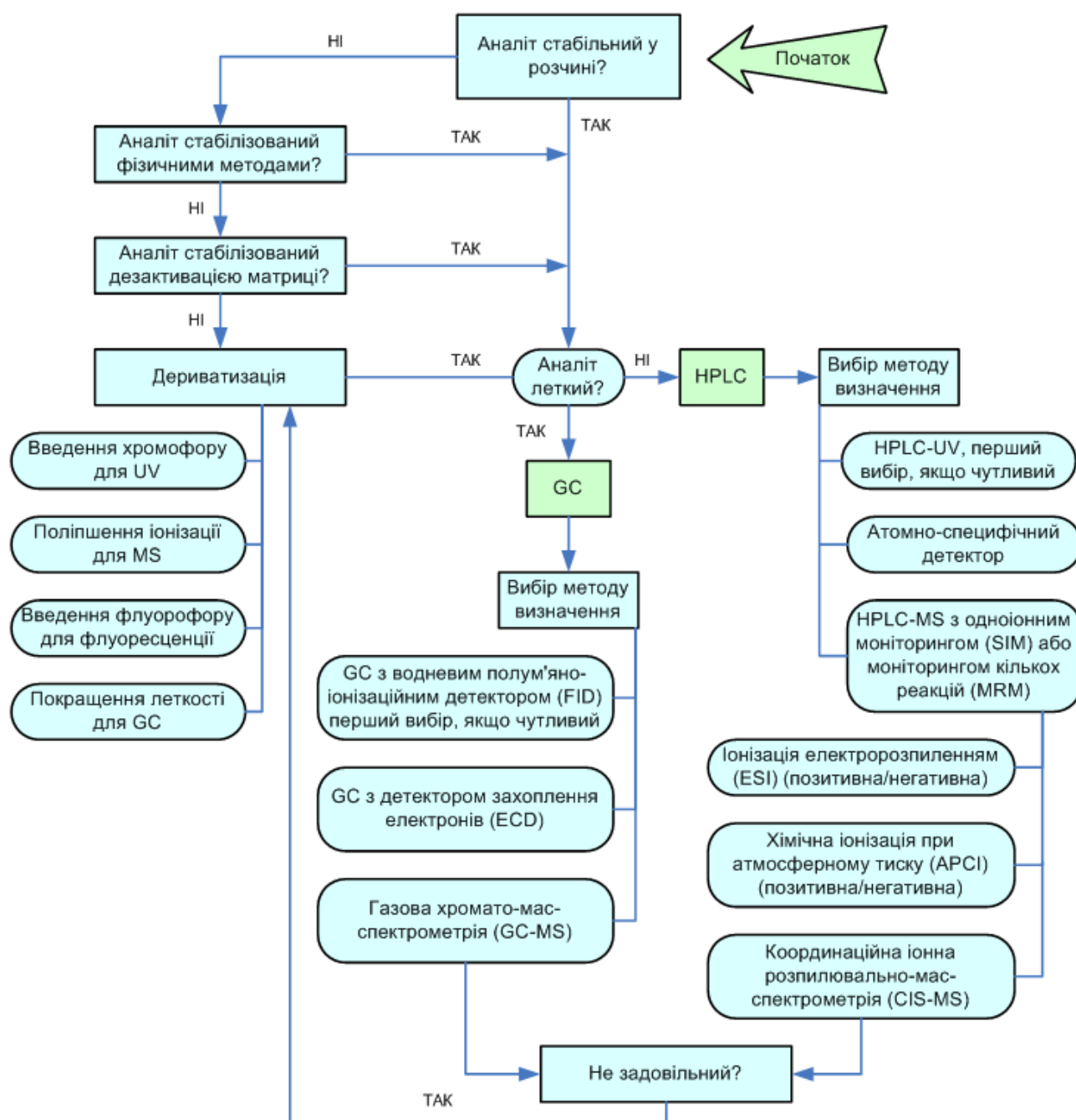


Рис. 2. Схематичне зображення стратегій розробки аналітичної методики, включаючи підготовку зразків, розділення та методи виявлення [8].

Перший крок оцінки дуже важливий для виявлення та визначення пріоритетності потенційного ризику. При цьому необхідно визначити додатковий метод на випадок, якщо основний метод виявиться неспроможним.

Для оцінки ризику використовують діаграму риб'ячої кістки (діаграма Ісікави). У голові риби формулюється головна проблема (наприклад, «Нестабільність результатів HPLC»). Хребет – це основна лінія, що веде до проблеми. Кісточки

(гілки) – основні категорії причин, які можуть впливати на проблему. Класично використовують 6М діаграму (рис. 3).

У валідації аналітичної методики діаграма Ішікави допомагає виявити критичні фактори, що впливають на точність і відтворюваність; визначити, де саме можуть виникати помилки у процесі аналізу; ефективно комунікувати складні проблеми в команді.

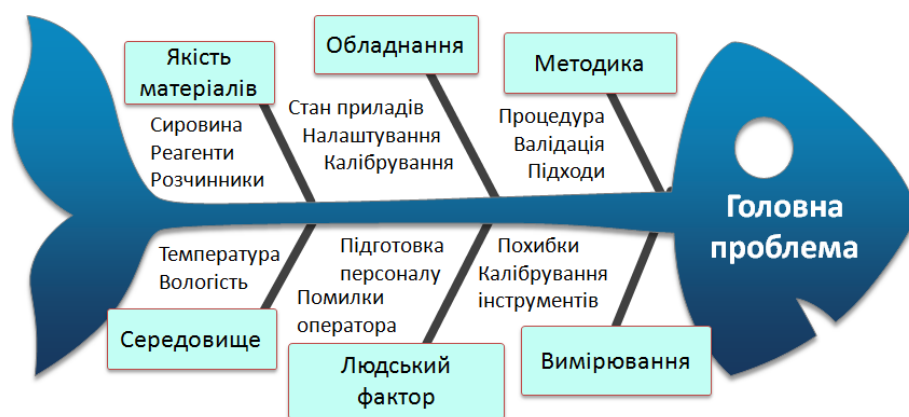


Рис. 3. Причинно-наслідкова діаграма «риб'яча кістка» Ісікави для розробки аналітичного методу

Створення проектного простору

Розробка проектного простору (Design Space) передбачає визначення допустимого діапазону змін CPP, при якому забезпечується відповідність CQA. ICH Q8(R2) стверджує, що проектний простір є багатовимірною комбінацією та взаємодією вхідних змінних (наприклад, атрибутів матеріалу) і параметрів процесу, які, забезпечують гарантію якості. Для цього використовують статистичні та експериментальні методи, наприклад, моделювання експериментів (DoE – Design of Experiments).

Моделювання експериментів (DoE) – це статистична методика оптимізації реакцій та процесів, яка передбачає одночасну зміну різних параметрів для визначення оптимальних значень. Коли DoE застосовується до фармацевтичного процесу, факторами є атрибути сировини (наприклад, розмір частинок) і параметри процесу (наприклад, швидкість і час), тоді як результати є критично важливими атрибутами якості, такими як однорідність суміші, твердість таблетки, товщина та крихкість. Оскільки кожна операція має багато вхідних і вихідних змінних, а також параметрів процесу, неможливо експериментально дослідити їх усі. Результати DoE можуть допомогти визначити оптимальні умови, критичні фактори, які найбільше впливають на CQA, і ті, які не впливають, а також такі деталі, як наявність взаємодії та синергії між факторами. На рис. 4 наведено приклад поверхні відгуку (а) і контурної діаграми (б) для оптимізації HPLC, яка ілюструє вплив рН рухомої фази та вмісту метанолу на роздільну здатність (R_s) в HPLC. Аналіз наведених даних показує, що максимальні значення R_s (~ 3.2 – 3.4) спостерігаються в зоні рН: 5.0–5.5; етанол: 58–62 %. Зони з низькою

ефективністю розділення: рН < 4.2; етанол > 70 %. Цей тип графіка ідеально підходить для оптимізації умов HPLC в рамках підходу QbD + DoE.

Впровадження контрольної стратегії

Контрольна стратегія (Control Strategy) полягає у визначенні системи моніторингу та контролю процесу: використання PAT, автоматизація, вхідний контроль сировини, верифікація проміжних продуктів тощо.

Process Analytical Technology (PAT) – це підхід, який використовує аналітичні інструменти для моніторингу та контролю критичних параметрів процесу в реальному часі. Цей підхід є невід'ємною частиною концепції QbD, оскільки дозволяє динамічно коригувати виробничий процес на основі отриманих даних.

PAT включає:

- онлайн або офлайн моніторинг критичних параметрів процесу;
- аналіз в реальному часі з використанням різних аналітичних методів;
- моделювання процесів, яке забезпечує можливість прогнозувати та коригувати параметри на основі аналізу поточних даних;
- адаптивне регулювання процесу для підтримки стабільної якості продукції.

Основні параметри PAT представлені на рис. 5.

Таким чином, завдяки належному визначенню критичних параметрів процесу (CPP) та встановленню дизайн-простору, QbD дозволяє отримати оптимальні умови для стабільної виробничої діяльності. Цей підхід забезпечує зменшення варіативності між партіями продукції, гарантуючи стабільну якість готової продукції.

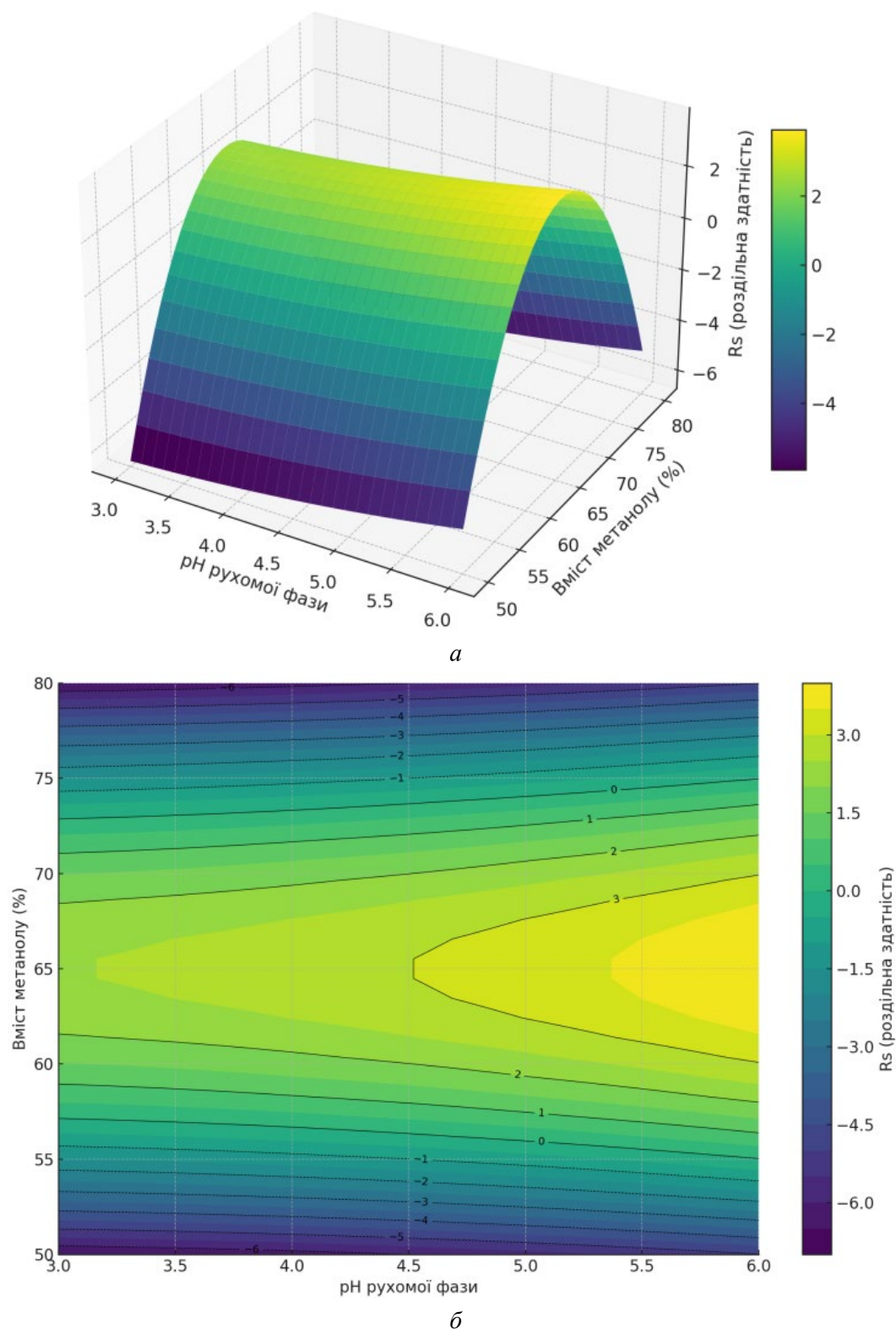


Рис. 4. Поверхня відгуку (а) та контурна діаграма (б) для оптимізації HPLC, яка ілюструє вплив рН рухомої фази та вмісту метанолу на роздільну здатність (R_s) в HPLC

Вбудовані методи контролю на кожному етапі виробництва дозволяють виявляти і усувати відхилення в реальному часі, що значно зменшує ризики і витрати. Підхід QbD дозволяє значно скоротити час на розробку і виробництво, оскільки зменшується кількість корекцій і перевірок

на пізніх етапах. При цьому відбувається постійне вдосконалення процесу. Дані, зібрані впродовж виробництва, використовуються для оптимізації процесу, підвищення його ефективності та якості продукції.

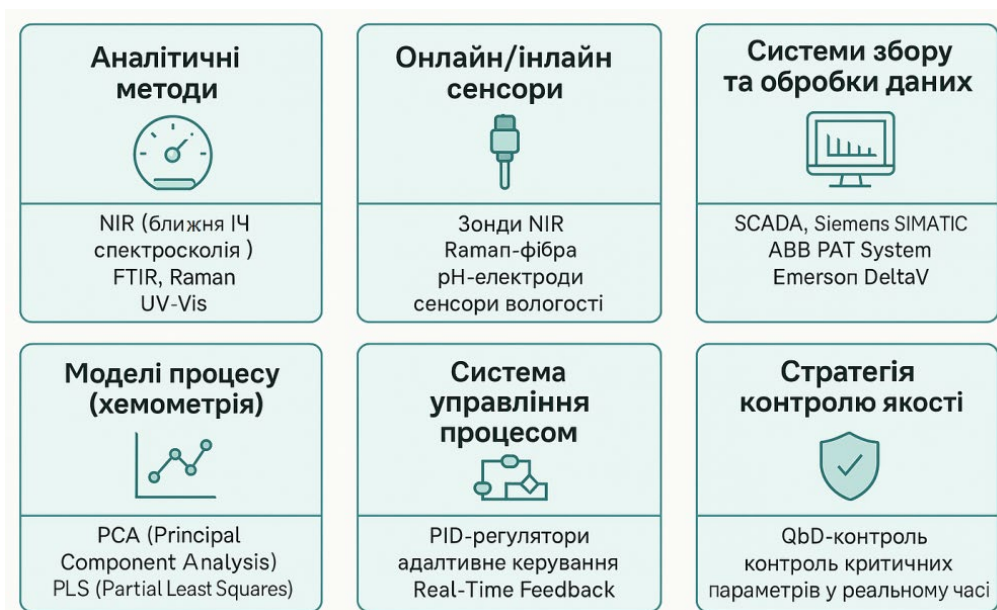


Рис. 5. Основні параметри ПАТ

Висновки

У результаті проведеного аналізу встановлено, що інтеграція принципів Quality by Design (QbD), інструментів Design of Experiments (DoE) та концепції Process Analytical Technology (PAT) до процесу валідації аналітичних методик забезпечує науково обґрунтований, ефективний та регуляторно прийнятний підхід до забезпечення якості аналітичного контролю.

Застосування QbD дає змогу ідентифікувати та контролювати критичні параметри методу вже на етапі його розробки, а DoE дозволяє цілеспрямовано вивчати взаємодію факторів та визначати оптимальні умови функціонування методики. Впровадження ПАТ-технологій підвищує рівень контролю в режимі реального часу, сприяє глибшому розумінню процесів і дозволяє адаптувати аналітичні методи до потреб сучасного фармацевтичного виробництва.

Таким чином, поєднання цих підходів не лише підвищує надійність, точність та відтворюваність аналітичних результатів, а й сприяє створенню стабільних, оптимізованих та валідованих методик, які повністю відповідають сучасним вимогам GMP, ICH та GLP. Перспективним напрямом є подальше використання цих підходів у розробці автоматизованих систем контролю якості з використанням статистичних та цифрових інструментів.

У подальших дослідженнях доцільно зосередитися на практичному впровадженні концепцій QbD, DoE та PAT у реальні аналітичні методики, що використовуються в контролі якості фармацевтичних субстанцій та лікарських засобів. Особливу увагу слід приділити:

- моделюванню критичних атрибутів якості (CQA) з використанням хемометричних та машинних методів аналізу даних;
- розробці та валідації мультифакторних моделей на основі DoE для комплексних матриць, зокрема в біофармацевтиці;
- розширенню застосування ПАТ-інструментів для in-line та on-line контролю аналітичних процесів;
- створенню цифрових двійників (digital twins) аналітичних методик для прогнозування їх поведінки за різних умов;
- адаптації сучасних підходів до вимог Green Analytical Chemistry — мінімізації використання органічних розчинників, енергоощадність, скорочення часу аналізу.

Крім того, перспективним є розроблення уніфікованих протоколів та цифрових шаблонів для валідації методик у рамках фармацевтичної індустрії 4.0, а також створення міжлабораторних баз знань для обміну результатами оптимізації.

ЛІТЕРАТУРА

- [1] СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Лікарські засоби. Належа виробнича практика URL: https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/05/Настанова-СТ-Н-МОЗУ-42-4.0_2020.pdf (дата звернення: 15.04.2025)
- [2] СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Лікарські засоби. Валідація процесів URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2019/02/Настанова-ЛЗ-Валідація-процесів.pdf> (дата звернення: 10.03.2025)
- [3] Das V., Bhairav B., Saudagar R. B. Quality by design approaches to analytical method development. *Research Journal of Pharmaceutical Technology*. 2017. Vol. 10, no. 9. P. 3188–3194.

- URL: <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00567.4>
- [4] Singh B., Kumari N., Saini G., Chaudhary A., Verma K., Vyas M. Quality by design: A systematic approach for the analytical method validation. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019. Vol. 9, no. 3(s). P. 1006–1012. URL: <https://doi.org/10.22270/jddt.v9i3-s.3114>
- [5] Peraman R., Bhadraya K., Reddy Y. P. Analytical Quality by Design: A Tool for Regulatory Flexibility and Robust Analytics. *International Journal of Analytical Chemistry*. 2015. 868727, 9 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2015/868727>
- [6] FDA. Guidance for Industry: PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance URL: <https://www.fda.gov/media/71012/download> (дата звернення: 15.04.2025)
- [7] International Council for Harmonisation. Q8(R2) Pharmaceutical Development URL: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- [8] Vogt F.G., Kord A.S. Development of quality-by-design analytical methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011. Vol. 100, no. 3. P. 797–812. URL: <https://doi.org/10.1002/jps.22325>
- [9] Najmi A., Rehman Z. U., Alhazmi H. A. та ін. Optimization of Chromatographic Conditions with QbD for Method Development and Validation of Bosutinib by HPLC. *Separations*. 2023. Vol. 10, no. 6. P. 346. URL: <https://doi.org/10.3390/separations10060346>
- [10] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *The Lancet*. 1998. Vol. 352, no. 9131. P. 854–865. URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
- [11] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024. Vol. 47, no. 1. P. S1–S350. URL: <https://doi.org/10.2337/dc24-S001>
- [12] Aljofan M., Riethmacher D. Anticancer activity of metformin: A systematic review of the literature. *Future Science OA*. 2019. Vol. 5, no. URL: <https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0053>
- [13] Mallik R., Chowdhury T.A. Metformin in cancer. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018. Vol. 143. P. 409–419. URL: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.05.023>
- [14] Samuel S.M., Varghese E., Kubatka P. at ol. Metformin: The Answer to Cancer in a Flower? *Biomolecules*. – 2019. Vol. 9, no. 12. P. 846. URL: <https://doi.org/10.3390/biom9120846>
- [15] Shah R.B. Using PAT in OSD Manufacturing. *Pharmaceutical Technology*. 2020. URL: <https://www.pharmtech.com/view/using-pat-in-osd-manufacturing> (дата звернення: 12.03.2025)
- [16] U.S. FDA. Guidance for Industry: PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance. URL: <https://www.fda.gov/media/71012/download>. (дата звернення: 12.03.2025)
- [17] Implementation of QbD Approach to the Analytical Method Development for Estimation of Metformin Hydrochloride. *Pharmaceutics*. 2022. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35745760/> (дата звернення: 15.03.2025)
- [18] U.S. Food and Drug Administration. LC-HRMS Method for Determination of NDMA in Metformin Drug Substance and Product. 2020. URL: <https://www.fda.gov/media/134914/download> (дата звернення: 15.03.2025)
- [19] Gurrula S., Raj S., at ol. Quality-by-Design Approach for Chromatographic Analysis of Metformin, Empagliflozin, and Linagliptin. *Journal of Chromatographic Science*. 2022. Vol. 60, no 1. P. 68–80, URL: <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmab030>
- [20] Rozet E., Lebrun P., Hubert P. at ol. Design Spaces for analytical methods. *Trends in Analytical Chemistry*. 2013. Vol. 42. P. 157–167. URL: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.09.007>
- [21] Gupta K. Analytical Quality by Design: A Mini Review. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2017. Vol. 1, no. 6. P. 1–5. URL: <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2017.01.000484>

Кустовська А. Д., Максимюк М. Р., Руденко В. М., Єфименко В. В., Левченко С. В.

ІННОВАЦІЙНІ ПІДХОДИ ДО ВАЛІДАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ВИРОБНИЦТВ

Сучасне фармацевтичне виробництво вимагає безперервного вдосконалення методів аналітичного контролю якості, які є ключовими для гарантування ефективності, безпечності, стабільності та відтворюваності лікарських засобів. Актуальність теми дослідження зумовлена зростаючими вимогами з боку регуляторних органів, зокрема FDA, ЕМА, а також необхідністю відповідати сучасним стандартам GMP і ICH. У цьому контексті особливої уваги заслуговують інноваційні підходи до валідації аналітичних методик, такі як концепції Quality by Design (QbD) і Process Analytical Technology (PAT), що базуються на системному, науково обґрунтованому підході до розробки та оцінки аналітичних методів. У статті представлено постановку проблеми вдосконалення застарілих та емпіричних підходів до валідації, які не враховують у повному обсязі критичних атрибутів методики (CMA), параметрів процесу (CPP), а також не забезпечують належного контролю варіабельності результатів. Як шлях вирішення запропоновано впровадження методології DoE (Design of

Experiments) для встановлення дизайн-простору аналітичного методу, оптимізації умов проведення аналізу та оцінки впливу різних факторів. Проаналізовано приклади успішного застосування DoE, QbD і PAT у валідації аналітичних методик у процесі розробки, виробництва та контролю якості фармацевтичних субстанцій і готових лікарських форм. Зокрема, показано, як побудова математичних моделей та поверхонь відгуку (R_s) дозволяє встановити оптимальні параметри аналізу, підвищити надійність і точність результатів. У підсумку зроблено висновки щодо доцільності широкого впровадження інноваційних підходів у вітчизняну практику аналітичного контролю, що сприятиме підвищенню ефективності систем забезпечення якості на фармацевтичних підприємствах.

Ключові слова: валідація; аналітичні методики; Quality by Design; PAT; DoE; CMA; CPP; RSM; фармацевтичне виробництво; якість.

Kustovska A., Maksymiuk M., Rudenko V., Yefymenko V., Levchenko S.
INNOVATIVE APPROACHES TO THE VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS IN PHARMACEUTICAL MANUFACTURING

Modern pharmaceutical manufacturing requires ongoing advancement of analytical quality control methods, which play a central role in ensuring the efficacy, safety, stability, and reproducibility of pharmaceutical products. The urgency of improving validation strategies stems from increasing demands by global regulatory agencies such as the FDA and EMA, as well as the need for compliance with GMP and ICH standards. In this context, innovative approaches to analytical method validation, particularly the implementation of Quality by Design (QbD) and Process Analytical Technology (PAT), have emerged as vital tools for systematic and science-driven development of robust methods. The article formulates the problem of enhancing traditional validation frameworks that rely heavily on empirical practices and often neglect the identification and control of critical method attributes (CMA) and critical process parameters (CPP). As a solution, the adoption of Design of Experiments (DoE) methodology is proposed to support the construction of a method design space, optimization of analytical conditions, and assessment of the influence of multiple variables. The article analyzes real-world examples of successful QbD, PAT, and DoE application in the validation of methods used in pharmaceutical substance manufacturing and finished dosage forms. It demonstrates how mathematical modeling and response surface methodology (RS) can be applied to visualize relationships between variables and determine ideal analytical settings. The conclusions highlight the strategic advantages of incorporating innovative validation approaches, including improved method robustness, reliability, and alignment with modern regulatory expectations. The findings serve as a valuable contribution to the development of more effective quality assurance systems in pharmaceutical enterprises, particularly within evolving regulatory and technological landscapes.

Keywords: validation; analytical methods; Quality by Design; PAT; DoE; CMA; CPP; RSM; pharmaceutical production; quality.

Стаття надійшла до редакції 09.05.2025 р.

Прийнято до друку 10.09.2025 р.