

УДК 615.281'453.4'012/.014

Е. А. САЛИЙ, В. В. ЛИТКА, А. В. ЛОСЬ

*Научно-производственный кардиологический онкологический центр «Макс-Велл»*

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ И МАСШТАБИРОВАНИЕ ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА КАПСУЛ РИБАВИРИНА

*Разработка производственного процесса — одна из главных составляющих фармацевтической разработки качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств. В результате экспериментальных исследований разработана технология получения капсул рибавирина в лабораторных условиях. Проведена апробация и масштабирование технологического процесса исследуемого препарата «Рибавирин», капсулы 200 мг на производственном участке.*

*Сравнительные биофармацевтические исследования in vitro подтвердили эквивалентность исследуемого и оригинального препаратов. Разработанная технология получения капсул рибавирина позволяет производить препарат, соответствующий требованиям ГФ Украины.*

**Ключевые слова:** рибавирин; капсулы; масштабирование процесса производства; биофармацевтические исследования in vitro

### ВСТУПЛЕНИЕ

Разработка производственного процесса — одна из главных составляющих фармацевтической разработки качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств. Технологический процесс производства препарата должен обеспечивать воспроизводимость лекарственных форм от серии к серии, выпуск продукции с постоянными заданными функциональными характеристиками. При этом в свете современных требований фармацевтическая разработка технологии получения препарата должна основываться на следующих принципах: «встраивать» качество в препарат, а не обеспечивать его при производстве; понимать риски и управлять ими; установить пространство проектных параметров, спецификаций и производственного контроля [11].

Путь готового лекарственного средства от первых наработок образцов в лабораторных условиях до промышленного выпуска включает поэтапную разработку технологического процесса. Лабораторная серия образцов препарата меньше чем опытно-промышленная и изготовлена для исследований. Размер опытно-промышленной серии для твердых лекарственных форм должен составлять 1/10 промышленной серии или быть равным последней (если она составляет <100000 единиц) [3,11]. Однако, если знания о всех свойствах ЛС и перенос с малого объема

серий на все производство не будут обеспечивать выпуск продукта с постоянными характеристиками от серии к серии, то все затраты производителей на фармацевтическую разработку будут безрезультатными.

Поэтому разработка технологии получения препарата, исследования критических параметров производства и установление пространства проектных параметров производственного контроля являются актуальными задачами для всех фармпроизводителей.

Цель наших исследований — разработка и масштабирование технологического процесса производства капсул рибавирина.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследований — препарат «Рибавирин», капсулы 200 мг, разработка НПОКЦ «Макс-Велл» и оригинальный препарат «Реботол®», капсулы 200 мг, производство «Schering-Plough Labo N. V.», Бельгия [4].

Фармакотехнологические свойства наработанных капсул определяли по методикам ГФ Украины [1, 2].

Количественное определение рибавирина в готовой лекарственной форме проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [8].

Сравнение профилей растворения исследуемого и оригинального препарата проводили согласно методическим рекомендациям ГФЦ [5, 7].

© Е. А. Салий, В. В. Литка, А. В. Лось, 2010

Разработку и масштабирование производственного процесса проводили согласно руководствам [13].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состав лекарственного препарата «Рибавирин», капсулы 200 мг был разработан на основе исследований оригинального препарата «Ребетол®», капсулы 200 мг производства «Schering-Plough Labo N. V.», Бельгия и является идентичным составу референтного препарата в качественном составе вспомогательных веществ и соотношении действующего и вспомогательных веществ на 1 капсулу. В табл. 1 приведены качественные и количественные характеристики капсул с рибавирином.

При разработке технологии получения капсул с рибавирином подбирали марки вспомогательных веществ с учетом получения оптимальных технологических свойств массы для капсулирования, а также получения подобия профилей растворения при изучении кинетики высвобождения действующего вещества в сравнении с оригинальным препаратом как критерий качества и доказательства эквивалентности генерического препарата [9,10].

В качестве наполнителя использовали лактозы моногидрат (Гранулак 200). Это измельченная марка лактозы с размерами частиц около 200 меш, рекомендуемая производителем для влажной грануляции. Вторым наполнителем была целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ) марки М101, которая имеет частицы, близкие по размеру к частицам лактозы, и низкую по сравнению с другими марками МКЦ стоимость.

Для дезинтеграции капсул применяли натрия кроскармелозу марки Standart в количестве 2%. Содержание данного вещества в составе подобрали экспериментально на основе изучения времени распадаемости разрабатываемых капсул по сравнению с оригинальным препаратом.

Магния стеарат использовали для получения скользящего и смазывающего эффекта. Он

обеспечивает равномерное поступление массы для капсулирования из бункера, что гарантирует точность дозирования лекарственного вещества. Магния стеарат также предотвращает налипание массы на стенки оборудования и слипание частичек друг с другом.

В процессе разработки технологии в лабораторных условиях решали следующие задачи: 1) увеличение насыпной плотности массы для капсулирования с целью использования типоразмера капсул, аналогичного оригинальному лекарственному средству; 2) увеличение сыпучести (текучести) массы для капсулирования и ведения процесса наполнения капсул на автоматической капсулонаполняющей машине с достаточно высокой производительностью и минимальным отклонением содержимого капсул от средней массы; 3) исключение возможной неоднородности капсульной массы из-за различных значений размеров частиц веществ, входящих в состав лекарственного средства [12].

Экспериментально установлено, что использование метода прямого смешивания для получения капсульной массы невозможно. Субстанция рибавирина обладает плохой текучестью ( $12,5 \pm 0,7$ ) с/100 г образца и низкой плотностью ( $0,3 \pm 0,045$  г/мл). Содержание действующего вещества в составе лекарственного средства составляет 65%, поэтому свойства рибавирина оказывают ключевое влияние на фармакологические показатели капсульной массы. Поэтому для получения капсул рибавирина был выбран метод влажной грануляции. Так как в составе оригинального препарата отсутствует гранулирующий агент, в качестве увлажнителя использовали воду очищенную, которая удаляется в ходе производственного процесса и не входит в состав препарата.

В результате экспериментальных работ была разработана и составлена краткая технология получения капсул рибавирина в лабораторных условиях: «Рибавирин», целлюлозу микрокристаллическую, лактозы моногидрат

Таблица 1

### КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПРЕПАРАТЕ «РИБАВИРИН», КАПСУЛЫ 200 мг

| Наименование компонентов                          | Функциональное назначение компонентов | Количество, мг |
|---|---------------------------------------|----------------|
| Рибавирин<br>(в пересчёте на 100% сухое вещество) | Действующее вещество                  | 200,0          |
| Вспомогательные вещества:                         |                                       |                |
| Целлюлоза микрокристаллическая                    | Связывающее вещество                  | До 300,0       |
| Лактозы моногидрат                                | Наполнитель                           |                |
| Натрия кроскармелоза                              | Разрыхлитель, дезинтегратор           |                |
| Магния стеарат                                    | Лубрикант                             |                |

и натрия кроскармелозу (50%) взвешивают и перемешивают в ступке. Увлажняют водой очищенной и гранулируют вручную через сито. Влажный гранулят сушат при температуре  $50 \pm 5^\circ\text{C}$  до получения продукта с влажностью (1,0–3,0)%. Полученный гранулят калибруют с помощью сита, опудривают натрия кроскармелозой (50%) и магния стеаратом, наполняют капсулы желатиновые № 1 на ручной капсульной машине «Feton Fastlock Kit 100», Бельгия. Выход лабораторной серии составил 300 капсул. Данная технология обеспечивает качество препарата, соответствующее требованиям ГФУ и спецификации.

Опытно-промышленные апробации технологии и масштабирование процесса производства препарата «Рибавирин», капсулы 200 мг проводили на производственном участке цеха по производству ТЛС НПОКЦ «Макс-Велл». Линия по производству капсул (смесители-грануляторы, сушка-гранулятор псевдосжиженного слоя, автоматическая капсульная машина, блистерная машина) смонтирована с использованием оборудования производителя Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc. США и предполагает наработку больших и малых объемов серий. Для препарата «Рибавирин», капсулы 200 мг

предполагается производство серий размером 6,5 кг (20 тыс. капсул) и 65 кг (200 тыс. капсул). Изначально была апробирована схема получения серии объемом 6,5 кг.

Перенос технологии с лаборатории на опытно-промышленный участок цеха ТЛС предполагает передачу технологии и информации в другое подразделение. В производственный цех передается полный пакет документов: проект Протокола изготовления серии, информация по действующим и вспомогательным веществам препарата, спецификации на промежуточный и готовый продукты, рекомендации по очистке оборудования, а также проводится обучение персонала цеха [6].

Производственная схема участка и оборудование представлены на рис. 1.

На малой схеме производства было наработано 2 серии препарата объемом 20 тыс. капсул (2 тыс. блистеров № 10). Как видно из представленной схемы производства, промышленное оборудование значительно отличается от лабораторного по производительности и другим параметрам. При проведении опытно-промышленных апробаций технологии были установлены параметры и выявлены критические точки проведения процесса. Результаты контроля полученного препа-

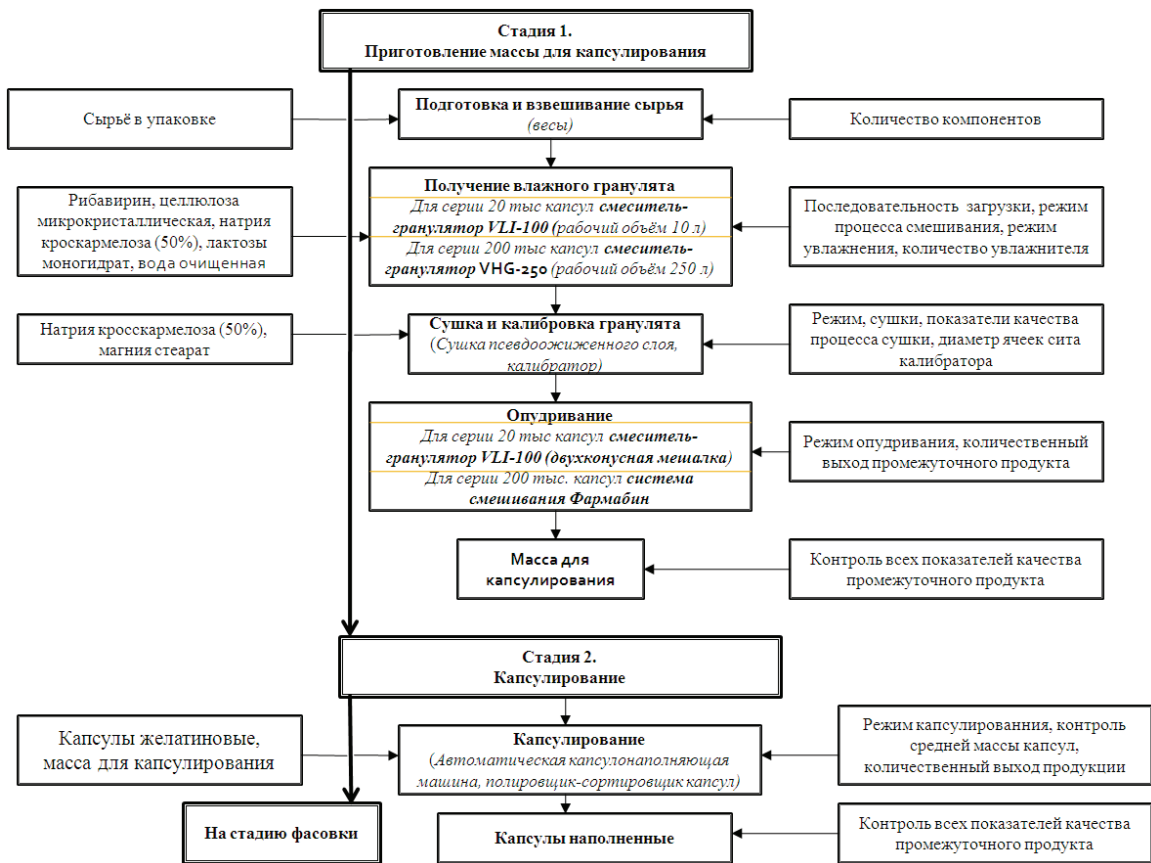


Рис. 1. Технологическая схема производства препарата «Рибавирин» (капсулы).

рата «Рибавирин», капсулы нерасфасованные представлены в табл. 2.

Масштабирование процесса с малой схемы на производственную схему серии 65 кг проводили согласно требованиям руководства FDA SUPAC [13]. Данный документ регламентирует 2-х уровневое изменение объема серии, которое отличается объемом работ по доказательству качества препарата и внесению изменений в регистрационные материалы. Масштабирование производства препарата «Рибавирин», капсулы 200 мг проводили по 1-му уровню, который предполагает десятикратное изменение объема серии (6,5 кг: 65 кг), и при этом выполняются следующие требования:

- оборудование может отличаться по производительности, но исполнение одинаковое и работает по одинаковым операционным принципам;
- серия производится в соответствии с принципами GMP;
- задействованные одинаковые СОПы, персонал, операции по контролю, состав продукта и технологические процессы;
- испытания образцов — расширенные (должны быть проведены исследования *in vitro* для подтверждения эквивалентности разработанного лекарственного средства в сравнении с оригинальным препаратом и проведены исследования стабильности всех наработанных образцов капсул рибавирина).

В результате наработки серии объемом 65 кг были установлены:

- линия по производству капсул НПОКЦ «Макс-Велл» предусматривает выпуск серии 6,5 кг с использованием в схеме оборудования смесителя-гранулятора VLI-100 (рабочий объем — 5 л), для серии 65 кг — смесителя-гранулятора VHG-250 (рабочий объем — 250 л) (рис.1). Обе единицы оборудова-

ния одного производителя фирмы «Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc.», США идентичны по принципу работы и отличаются по объему загрузки и производительности.

- для перемешивания капсульной массы на малой схеме предусмотрена двухконусная насадка объемом 10 л для смесителя-гранулятора. Для перемешивания массы серии 65 кг используется фармабин объемом 200 л. Обе единицы оборудования осуществляют перемешивание по одному принципу и отличаются только объемом загрузки.
- в процессе производства были изменены следующие параметры: увеличена скорость потока воздуха и продолжительность процесса при сушке в псевдосжиженном слое, что можно отнести к незначительным изменениям;
- процесс масштабирования проведен с выполнением всех перечисленных выше требований, а технология получения препарата является идентичной для серий размером 6,5 кг и 65 кг.

Результаты контроля показателей качества всех наработанных образцов капсул рибавирина, 200 мг приведены в сравнительной табл. 2.

Для подтверждения качества, терапевтической эффективности и безопасности препарата проводили сравнительные исследования *in vitro* для оригинального препарата и лабораторной, опытно-промышленной и производственной серий капсул рибавирина. Действующее вещество рибавирин по результатам проведенных исследований относится к веществам с высокой растворимостью и высокой степенью проницаемости, следовательно, к классу 1 согласно Биофармацевтической системе классификации (БСК). Также установлено, что как в генерическом лекарственном препарате «Рибавирин», капсулы 200 мг производства НПОКЦ «Макс-Велл» (3 серии разных объемов), так и в референтном лекарствен-

Таблица 2

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ТАБЛИЦА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА КАПСУЛ «РИБАВИРИНА», 200 МГ В ПРОЦЕССЕ МАСШТАБИРОВАНИЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА**

| Показатель качества                      | Требования спецификации                               | Размер серии  |   |   |
|--|---|---|---|---|
|  |   | лабораторная серия                                    | серия 20 тыс. капсул                                  | серия 200 тыс. капсул                                 |
| Описание                                 | Капсулы № 1, содержимое капсул — гранулы белого цвета | Капсулы № 1, содержимое капсул — гранулы белого цвета | Капсулы № 1, содержимое капсул — гранулы белого цвета | Капсулы № 1, содержимое капсул — гранулы белого цвета |
| Распадаемость, мин                       | До 30   | 10  | 12  | 12  |
| Средняя масса капсулы, мг                | От 288 до 312   | 302   | 293   | 299   |
| Потеря в массе при высушивании, %        | От 1,0 до 3,0   | 2,12  | 1,54  | 1,78  |
| Количественное содержание рибавирина, мг | От 192 до 208   | 205   | 197   | 201   |



ном средстве Ребетол® , капсулы 200 мг, фирма «Schering-Plough Labo N. V.», Бельгия более 85 % активного действующего вещества переходит в раствор в течение 15 мин, что свидетельствует о том, что эти лекарственные средства можно отнести к очень быстрорастворимым.

Профили растворения всех серий препарата «Рибавирин», капсулы 200 мг и оригинального препарата подобны в буферных растворах с рН 1,2, 4,5 и 6,8, а их факторы подобия  $f_2$  сравнивать нет необходимости. Графики профилей растворения приведены на рис. 2.

Как видно из проведенных исследований, капсулы рибавирина, наработанные в лаборатории, на опытно-промышленном и производственном участках, эквивалентны оригинальному препарату. Разработанная технология получения капсул рибавирина и масштабирование данной технологии на производство позволяют производить препарат, соответствующий всем требованиям ГФ Украины.

### ВЫВОДЫ

1. В результате экспериментальных исследований разработана технология получения капсул рибавирина в лабораторных условиях.
2. Проведена апробация и масштабирование технологического процесса. Получены сопоставимые результаты по показателям качества исследуемого препарата «Рибавирин», капсулы 200 мг.
3. Проведенные сравнительные биофармацевтические исследования *in vitro* подтвердили эквивалентность исследуемого и оригинального препаратов.
4. Разработанная технология получения капсул рибавирина позволяет производить препарат, соответствующий требованиям Государственной фармакопеи Украины.

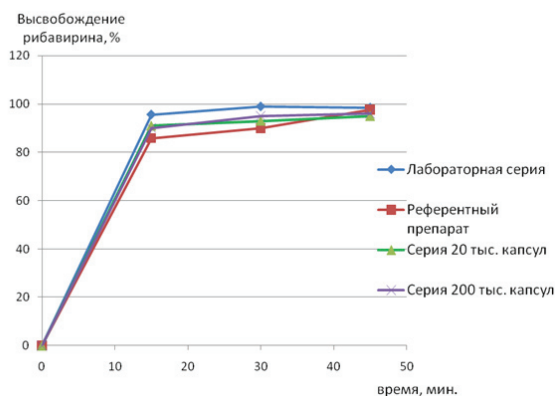


Рис. 2. График зависимости степени высвобождения действующего вещества от времени в среде растворения рН = 6,8.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Х.: РІРЕГ, 2001. — 556 с.
2. Державна фармакопея України. — 1 вид. — Доп. 1. — МОЗ України, 2004. — 494 с.
3. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доп. 2. — Х.: РІРЕГ, 2008. — 620 с.
4. Компендиум. Лекарственные препараты 2005. — К. МОРИОН, 2006. — 1442 с.
5. Наказ МОЗ України № 190 від 17.04.2007 р. «Порядок проведення додаткових випробувань лікарських засобів при проведенні експертизи реєстраційних матеріалів».
6. Настанова 42-3.1: 2004. Настанови з якості. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка/[М. Ляпунов, В. Георгієвський, О. Безугла та ін.] — К., МОЗ України, 2004. — 16 с.
7. Проведення порівняльних досліджень *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії / В.Т.Чумак, О.П.Баула, А.І.Соловійов та ін.: метод. рекомендації. — К., 2007. — 42 с.
8. European Pharmacopoeia. 6th ed. — 2008. RIBAVIRIN 01/2008: 2109. — P. 2818.
9. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed./Ed. by Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey and Sian C. Owe. — London: The Pharmaceutical Press, 2006. — 651 p.
10. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations. Vol. 1/Ed. by Sarfaraz. K Niazi. — CRC Press LLC, USA, 2004. — 298 p.
11. Note for Guidance on Pharmaceutical Development. — EMEA/CHMP/167068/2004 — ICH (ICH Topic Q8)/ — May 2006. — 9 p.
12. Podczek Fr., Jones Br. E. Pharmaceutical Capsules. — 2-nd ed. — Pharmaceutical Press, 2004. — 272 p.
13. SUPAC-IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms. Manufacturing Equipment Addendum. — Guidance for Industry, 1999. — 41 p.

## УДК 615.281'453.4'012/.014

О. О. Салій, В. В. Літка, О. В. Лось

### РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИГОТОВЛЕННЯ ТА МАСШТАБУВАННЯ ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА КАПСУЛ РИБАВІРИНУ

Розробка виробничого процесу — одна з головних складових частин фармацевтичної розробки якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів. У результаті експериментальних досліджень розроблена технологія отримання капсул рибавіріну в лабораторних умовах. Проведена апробація та масштабування технологічного процесу досліджуваного препарату «Рибавірін», капсули 200 мг на виробничій дільниці.

Порівняльні біофармацевтичні дослідження *in vitro* підтвердили еквівалентність досліджуваного та оригінального препаратів. Розроблена технологія отримання капсул рибавіріну дозволяє виробляти препарат, який відповідає вимогам ДФУ.

**Ключові слова:** рибавірін; капсули; масштабування процесу виробництва; біофармацевтичні дослідження *in vitro*

## UDC 615.281'453.4'012/.014

O. O. Saliy, V. V. Litka, O. V. Los

### MANUFACTURING PROCESS DEVELOPMENT AND PROCESS PROCEDURE SCALING OF DRUG CAPSULES RIBAVIRIN

Manufacturing process development is one of the main parts in pharmaceutical development of qualitative, effective and safe medical products. As a result of experimental studies, ribavirin capsules technology was developed in laboratory environment. The approbation and the scale research of studying drug Ribavirin, capsules 200mg, was held in production facility.

Comparative biopharmaceutical studies *in vitro* have confirmed equivalence of study drug and innovative drug (original drug product). Developed ribavirin capsules technology enables to manufacture medical product which corresponds to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

**Key words:** Ribavirin; capsules; process procedure scaling; biopharmaceutical studies *in vitro*

*Адреса для листування:*  
08300, м. Бориспіль, пл. Шевченко, 100.  
ТОВ «НВКОЦ "Макс-Велл"»  
e-mail: losalex@ukr.net

Надійшла до редакції:  
09.02.10