

## КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

Розроблення складу твердих желатинових капсул з рибавірином із застосуванням математичного планування експерименту

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

Виконав: студент групи МГХФ-23  
Бублик А.П.  
(прізвище та ініціали)

Науковий керівник  
д.т.н., доц. Іщенко О.В.  
(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент д.т.н., проф. Бессарабов В.І.  
(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Промислової фармації

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 226 Фармація, промислова фармація

Освітня програма Промислова фармація

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

**т.в.о. зав. кафедри ПФ**

д.т.н., проф. Володимир БЕССАРАБОВ

«  »                      2024 р.

**ЗАВДАННЯ  
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ (ПРОЄКТ) СТУДЕНТУ**

Бублику Андрію Павловичу

(прізвище, ім'я, по батькові студента)

1. Тема кваліфікаційної роботи (проєкту) Розроблення складу твердих желатинових капсул з рибавірином із застосуванням математичного планування експерименту

Науковий керівник роботи Іщенко Олена Володимирівна, д.т.н., доц.  
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом КНУТД від «03» 09 2024 року № 188-уч

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи (проєкту) науково-інформаційні джерела, навчально-методична література, каталоги технологічного обладнання, аналізи досліджень, міжнародні та вітчизняні нормативно-правові акти та стандарти щодо розробки та виробництва препаратів у формі твердих желатинових капсул.

3. Зміст кваліфікаційної роботи (проєкту) (перелік питань, які потрібно опрацювати) вступ; огляд літератури щодо розробки препаратів у формі твердих желатинових капсул; фармацевтична розробка композиції з рибавірином завдяки математичному плануванню експерименту; розробка GMP концепції виробництва лікарського засобу; загальні висновки; список використаних джерел.

4. Дата видачі завдання 03.09.2024

## 5. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, прізвище та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Вступ	Олена ІЩЕНКО, д.т.н., доц.		
Розділ 1	Олена ІЩЕНКО, д.т.н., доц.		
Розділ 2	Олена ІЩЕНКО, д.т.н., доц.		
Розділ 3	Олена ІЩЕНКО, д.т.н., доц.		
Висновки	Олена ІЩЕНКО, д.т.н., доц.		

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапу кваліфікаційної роботи (проєкту)	Орієнтовний термін виконання	Примітка про виконання
1	Вступ	20.09. – 27.09.2024	
2	Розділ 1. Огляд інформації щодо розробки лікарського засобу у формі твердих желатинових капсул з рибавірином	28.09. – 11.10.2024	
3	Розділ 2. Фармацевтична розробка та дослідження лікарського засобу на основі рибавірину із застосуванням математичного планування експерименту	12.10. – 25.10.2024	
4	Розділ 3. Розробка GMP концепції технології виробництва лікарського засобу	26.10. – 08.11.2024	
5	Висновки	09.11. – 15.11.2024	
6	Оформлення (чистовий варіант)	16.11. – 20.11.2024	
7	Подача кваліфікаційної роботи (проєкту) науковому керівнику для відгуку (за 14 днів до захисту)	20.11.2024	
8	Подача кваліфікаційної роботи (проєкту) для рецензування (за 12 днів до захисту)	21.11.2024	
9	Перевірка кваліфікаційної роботи (проєкту) на наявність ознак плагіату (за 10 днів до захисту)	25.11.2024	
10	Подання кваліфікаційної роботи (проєкту) на завідувачу кафедри (за 7 днів до захисту)	26.11.2024	

Зі завданням ознайомлений:

Студент

\_\_\_\_\_ (підпис)

Андрій БУБЛИК

\_\_\_\_\_ (Власне ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Науковий керівник

\_\_\_\_\_ (підпис)

Олена ІЩЕНКО

\_\_\_\_\_ (Власне ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

## АНОТАЦІЯ

**Бублик А.П. Розроблення складу твердих желатинових капсул з рибавірином із застосуванням математичного планування експерименту. – Рукопис.**

Кваліфікаційна робота за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024 рік.

Метою даної роботи є обґрунтування якісного і кількісного складу, розробка технології виробництва лікарського засобу у формі твердих желатинових капсул з діючою речовиною рибавірин.

На сьогоднішній день вірусні гепатити становлять значну соціально-глобальну проблему. Лікування цього небезпечного захворювання здійснюється за допомогою комбінованих схем противірусних препаратів прямої дії. Згідно проведеного дослідження асортименту даного сегменту ринку України, було виявлено, що він є повністю імпортозалежним. Тому розробка вітчизняного лікарського засобу на основі рибавірину видається преспективною.

Здійснено фармацевтичну розробку лікарського засобу у формі капсул твердих желатинових з діючою речовиною рибавірин за допомогою методів математичного планування експерименту, досліджено вплив якісних та кількісних характеристик допоміжних речовин на фармако-технологічні показники якості препарату, зокрема, кінетику вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта з лікарської форми в залежності від значення рН середовища.

Результати досліджень фізико-хімічних властивостей субстанції рибавірин, до прикладу, форма та розмір часток діючої речовини, забезпечили вибір оптимальних складу і технології виробництва, що дало змогу для розробки відповідної документації щодо контролю якості проміжної та готової продукції лікарського засобу.

*Ключові слова: вірусний гепатит С, рибавірин, фармако-технологічні властивості, математичне планування експерименту.*

## ABSTRACT

**Bublyk A.P. Formulation development of hard gelatin capsules containing ribavirin using Design of Experiments. – Manuscript.**

Master's thesis on the specialty 226 Pharmacy, industrial pharmacy. – Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2024.

The purpose of this manuscript is to substantiate the qualitative and quantitative composition, to develop the technology of drug production in the form of hard gelatin capsules with the active substance ribavirin.

Today, viral hepatitis is a significant social and global problem. This dangerous disease is treated with the help of combined regimens of direct-acting antiviral agents. According to the study of this Ukrainian market segment assortment, it was detected that it is completely import-dependent. Therefore, the development of ukrainian medicinal product based on ribavirin seems to be promising.

Pharmaceutical development of a drug product in the form of hard gelatin capsules with the active substance ribavirin was carried out using Design of Experiments methodology, the influence of qualitative and quantitative characteristics of excipients on pharmaceutical and technological quality attributes of the medicinal product, in particular, the kinetics of release of the active pharmaceutical ingredient from the dosage form depending on the pH of the medium, was studied.

The results of studies of the physicochemical properties of ribavirin, such as the particles shape and particles size of the active substance, ensured the selection of the optimal composition and production technology, which made it possible to develop the relevant documentation for quality control of intermediate and finished products of the drug product.

*Key words: viral hepatitis C, ribavirin, pharmaco-technological attributes; Design of Experiments.*

## ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

- ВГС – Вірусний гепатит С;
- ХГС – Хронічний гепатит С;
- ПППД – Протівірусні препарати прямої дії;
- АФІ – Активний фармацевтичний інгредієнт;
- ЛЗ – Лікарський засіб;
- ЛФ – Лікарська форма;
- МНН – Міжнародна непатентована назва;
- БСК – Біофармацевтична система класифікації;
- МПЕ або DoE (Design of Experiments) – математичне планування експерименту або план експериментів;
- МВБ – метод випадкового балансу
- OFAT (One factor at time) – «Один фактор за раз»;
- QbD (Quality by Design) – «Якість шляхом розробки»
- CQA (Critical quality attribute) – критичний показник якості
- CPP (Critical process parameter) – критичний параметр процесу
- ДФУ – Державна Фармакопея України;
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я;
- GMP – Належна виробнича практика;
- МОЗ – Міністерство охорони здоров'я;
- ВКЯ – Відділ контролю якості;
- ГП – готова продукція;
- СРЗ – Стандартний робочий зразок;
- СОП – Стандартна операційна процедура;
- СТП – Стандарти підприємства.

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РИБАВІРИН У ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛАХ.....	11
1.1. Дослідження асортименту противірусних лікарських засобів прямої дії... 11	11
1.2. Рибавірин. Властивості та перспективи.....	20
1.3. Біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів у твердих желатинових капсулах .....	26
1.4. Вимоги ДФУ до лікарських форм у твердих желатинових капсулах.....	30
1.5. Вимоги до тесту "Розчинення" для твердих лікарських форм І класу БСК 32	
1.6. Математичне планування експерименту у фармацевтичних дослідженнях	35
Висновок до розділу 1.....	52
РОЗДІЛ 2. ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ РИБАВІРИНУ .....	54
2.1. Фармацевтична розробка.....	54
2.1.1. Діюча речовина. Фізико-хімічні властивості субстанції рибавірин .....	54
2.2. Розробка складу капсул з рибавірином.....	58
2.2.1 Вибір ексципієнтів відповідно до функціонального призначення та вивчення їх впливу на показники якості ЛЗ.....	58
2.2.2 Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості ЛЗ методом випадкового балансу .....	67
2.3. Розробка виробничого процесу .....	78
2.3.1 Підбір оптимальної технології напрацювання ЛЗ з використанням повнофакторного експерименту .....	81
2.3.2 Короткий опис технології.....	86
2.4. Дослідження тесту «Розчинення» капсул рибавірину .....	87
Висновок до розділу 2.....	95
РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА GMP КОНЦЕПЦІЇ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ .....	96
3.1. Огляд технологічного обладнання .....	96
3.2. Технологічна блок-схема виробництва.....	100
3.3. Опис технології виробництва та обладнання.....	102
3.3.1 Опис стадій виробничого процесу .....	102
3.3.2 Опис промислового обладнання.....	107

3.4. Контроль якості сировини, проміжної та готової продукції .....	125
3.5. Перспективна валідація технологічного процесу .....	131
Висновки до розділу 3 .....	140
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....	141
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	143
ДОДАТКИ.....	152



## ВСТУП

### Актуальність дослідження

Вірусний гепатит С (ВГС) залишається одним із найважливіших викликів сучасної медицини через його серйозні медичні та соціальні наслідки. Це захворювання поширене у всьому світі та часто має безсимптомний перебіг, що сприяє його хронізації та розвитку ускладнень, таких як цироз печінки чи гепатоцелюлярна карцинома. За оцінками ВООЗ, станом на 2019 рік у світі було зафіксовано понад 58 мільйонів хворих на хронічний гепатит С, із яких близько 290 тисяч померли через ускладнення цього захворювання. Така ситуація ставить перед дослідниками завдання створення ефективних, доступних і безпечних схем лікування, які могли б допомогти знизити тягар цієї хвороби.

Протягом тривалого часу основою лікування ВГС були схеми з використанням інтерферонів, однак вони мали низьку ефективність і серйозні побічні ефекти. Згодом значним проривом стало впровадження препаратів прямої противірусної дії (ПППД), що забезпечили високі показники стійкої вірусологічної відповіді (до 97%). Проте значна частка ринку цих препаратів залишається імпортозалежною, що створює економічні бар'єри для пацієнтів в умовах зниження купівельної спроможності, особливо в Україні під час збройної агресії росії. Вирішення цієї проблеми можливе шляхом розробки вітчизняних лікарських засобів, зокрема з використанням діючої речовини рибавірин, яка зарекомендувала себе як ефективний компонент комбінованої терапії ВГС.

Рибавірин, як противірусний засіб, широко застосовується в медицині вже кілька десятиліть. Він ефективний у складі терапевтичних схем із ПППД, зокрема в комбінаціях, які дозволяють скоротити тривалість лікування або знизити його вартість без шкоди для ефективності. Попри певне зменшення використання рибавірину останніми роками, його значення залишається актуальним для пацієнтів із цирозом печінки, резистентністю до інших схем лікування або з особливими клінічними показаннями.

Успішна розробка нових лікарських форм вимагає врахування численних біофармацевтичних факторів, зокрема вибору допоміжних речовин і оптимальних

технологічних параметрів. Для цього важливу роль відіграє застосування сучасних підходів, таких як математичне планування експерименту (МПЕ). МПЕ дозволяє досліджувати взаємодію між різними параметрами, зменшувати кількість необхідних експериментів, оптимізувати використання ресурсів і підвищувати точність результатів.

Розробка складу твердих желатинових капсул з рибавірином із використанням МПЕ дозволяє не лише підвищити якість і безпеку лікарського засобу, але й забезпечити його конкурентоспроможність на ринку. Врахування критичних стадій виробництва, вибір оптимальних параметрів процесу та контроль якості на кожному етапі дають змогу створити ефективний та економічно доступний препарат, який відповідатиме сучасним стандартам.

Таким чином, тема даної роботи є актуальною як з точки зору подолання медичних і соціальних викликів, так і з точки зору розвитку вітчизняного фармацевтичного виробництва. Її реалізація сприятиме вирішенню проблеми доступності лікування для пацієнтів із ВГС, підвищенню конкурентоспроможності української фармацевтичної галузі та популяризації і практичному підтвердженню ефективності застосування МПЕ як частини концепції «Якість шляхом розробки» (QbD) в напрямку пошуку оптимальних складу і технології для нових і генеричних ЛЗ.

**Метою роботи** є фармацевтична розробка твердих желатинових капсул з рибавірином за допомогою методів математичного планування експерименту, для вибору оптимального складу, а також і технології, що забезпечить отримання якісного, ефективного та безпечного лікарського засобу.

#### **Основні завдання дослідження:**

1. Провести аналіз ринку українського сегменту противірусних препаратів прямої дії.
2. Дослідити властивості діючої речовини рибавірин та виявити перспективи її використання у фармації.
3. Проаналізувати застосування методів математичного планування експерименту у фармацевтичних дослідженнях.

4. Провести розробку якісного та кількісного складу, технології виробництва твердих желатинових капсул на основі рибавіріну, застосовуючи математичне планування експерименту.

5. Здійснити порівняльні дослідження із застосуванням тесту «Розчинення» для ЛЗ з АФІ рибавірін та препаратом порівняння Ребетол<sup>®</sup>, капсули, 200 мг.

6. Розробити GMP–концепцію лікарського засобу Рибавірін, капсули тверді по 200 мг.

**Об’єкт дослідження:** тверді желатинові капсули на основі рибавіріну.

**Предмет дослідження:** властивості рибавіріну, математичне планування експерименту; кінетика розчинення.

**Методи дослідження:**

- Теоретичний (аналіз нормативної літератури, наукових праць та ін.);
- Фізичні та фізико-хімічні методи аналізу згідно вимог ДФУ;
- Методи математичного планування експерименту у фармацевтичній розробці препаратів;
- Фармако-технологічні дослідження лікарських засобів.

**Наукова новизна роботи**

Запропоновано інноваційний склад і оптимальну технологію виробництва нового ЛЗ з рибавіріном, які можна застосувати для виробництва даного препарату на фармацевтичному підприємстві.

Продемонстровано застосування методів МПЕ у фармацевтичній розробці капсул твердих на основі рибавіріну та доведено, що обрані склад і технологія, забезпечили отримання якісного препарату, підтверджуючи це встановленою фармацевтичною еквівалентністю досліджуваного ЛЗ з оригінальним завдяки подібності кінетик вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів в дослідах «*in vitro*».

**Апробація результатів роботи:**

Опубліковані тези «Вибір допоміжних речовин методом випадкового балансу для твердих капсул з рибавіріном» в збірнику матеріалів X науково-

практичної з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (17-18 жовтня 2024 р.).

Салій, О.О., Бублик, А. П., Попова, М.Е., Фуклева, Л. А. (2024). Дослідження впливу допоміжних речовин на фармако-технологічні параметри капсул з рибавірином методом випадкового балансу. *Технології та інжиніринг* (подано до друку).

## РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ЩОДО РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ РИБАВІРИН У ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛАХ

### 1.1. Дослідження асортименту противірусних лікарських засобів прямої дії

Противірусні засоби – це лікарські препарати, які використовують для профілактики і лікування захворювань, збудниками яких є патогенні віруси [1].

Відсутність своєчасної етіотропної противірусної терапії призводить до швидкого розвитку ускладнень власне вірусної інфекції або бактеріального генезу. Мета етіотропного лікування — це елімінація збудника захворювання [2].

Підходи до противірусної терапії визначаються рядом особливостей:

- противірусні препарати повинні чинити мінімальний негативний вплив на клітини організму;
- ефективність противірусних препаратів багато в чому залежить від захисних сил самого організму;
- у практичній медицині фактично недоступні методи визначення чутливості вірусів до застосованих хіміопрепаратів;
- зазвичай застосування противірусних препаратів обмежене недостатніми знаннями їх фармакокінетики [3].

Усі противірусні препарати прийнято поділяти на 2 групи:

- 1) противірусні засоби прямої дії;
- 2) противірусні засоби опосередкованої дії.

Пряма противірусна дія препаратів полягає у блокуванні вірусу на різних етапах його реплікації та проникнення у клітину, а саме – у перешкоджанні проникненню вірусу у клітини, вивільненню генетичного матеріалу, блокуванні копіювання генетичного матеріалу вірусу та ускладненні вивільнення віріонів, що утворилися.

В залежності від впливу на етап реплікації вірусу, противірусні засоби класифікуються наступним чином.

I. Препарати, що діють на позаклітинні форми вірусу: оксолін (зв'язується з гуаніновими основами нуклеїнових кислот вірусної частинки, що знаходиться поза клітиною).

II. Інгібітори віропексиса: блокатори M2-каналів – адамантан.

III. Інгібітори нейрамінідази: занамівір, озельтамівір.

IV. Препарати, що пригнічують репродукцію вірусу:

1. Інгібітори ДНК-, РНК-полімераз вірусів: ацикловір, ганцикловір, відарабін, рибавірин.

2. Інгібітори зворотної транскриптази: ламівудин, зидовудин, ефавіренц, невірапін.

3. Інгібітори протеази: ампренавір, індинавіру сульфат, саквінавір.

V. Інгібітори дозрівання вірусів: метисазон [2].

Згідно Міжнародної системи класифікації лікарських засобів (АТС – Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) противірусні препарати прямої дії (ПППД) відносяться до групи J05A. Дослідження асортименту зареєстрованих ПППД представлено в табл. 1.1. Дослідження здійснювали на основі даних Державного реєстру лікарських засобів України [4], класифікаційної системи АТС [5], електронного ресурсу Compendium.online [6], пошукового сервісу Tabletki.ua [7] та Державного формуляра лікарських засобів (15 випуск, 2023 р.) [8] станом на березень 2024 р.

У сучасних умовах розвитку українського суспільства однією з важливих проблем, які потребують невідкладного вирішення, є поширення соціально-небезпечних захворювань людини. Так, ще у 1995 р. в Україні було оголошено епідемію туберкульозу, продовжують зростати масштаби епідемії ВІЛ-інфекції. У той же час, такі захворювання, як вірусні гепатити, що представляють серйозну медичну та соціальну проблему і є глобальною загрозою для здоров'я населення, не привертають належної уваги.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), загальна кількість хворих на гепатити у світі у 14-15 разів перевищує кількість ВІЛ-інфікованих [9].

Таблиця 1.1 – Асортимент зареєстрованих противірусних препаратів прямої дії (ПППД) за АТС-класифікацією.

№ п/п	Код за АТС-класифікацією	Назва діючої речовини	Кількість зареєстрованих ТН			Форми випуску ЛЗ	Фактично наявна кількість ТН на ринку, вітчизн./закорд.
			вітчизняні	закордонні	разом		
1	<b>J05AB Нуклеозиди та нуклеотиди, за виключенням зворотної транскриптази</b>						
	J05AB01	Ацикловір	10	16	26	Порошок для розчину для інфузій, таблетки, порошок для розчину для ін'єкцій, ліофілізат для розчину для ін'єкцій	9/10
	J05AB06	Ганцикловір	2	1	3	Ліофілізат для розчину для інфузій	1/0
	J05AB09	Фамцикловір	5	6	11	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	4/0
	J05AB11	Валацикловір	4	5	9	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	2/3
	J05AB14	Валганцикловір	1	3	4	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	1/0
	Всього:			<b>22</b>	<b>31</b>	<b>53</b>	
2	<b>J05AC Циклічні аміни</b>						
	J05AC02	Римантадин	2	2	4	Таблетки, тверді желатинові капсули	2/2
	Всього:			<b>2</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	
3	<b>J05AE Інгібітори протеази</b>						
	J05AE03	Ритонавір	0	2	2	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AE08	Атазанавір	0	3	3	Капсули тверді	0/0
	J05AE10	Дарунавір	0	5	5	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AE30	Нірматрелвір і ритонавір	0	1	1	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/1
Всього:			<b>0</b>	<b>11</b>	<b>11</b>		<b>0/1</b>
4	<b>J05AF Нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази</b>						
	J05AF01	Зидовудин	1	10	11	Розчин для інфузій, розчин оральний, капсули тверді, таблетки, вкриті оболонкою	0/0

	J05AF05	Ламівудин	2	4	6	Розчин оральний, таблетки для пероральної суспензії, таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/1
	J05AF06	Абакавір	0	4	4	Розчин оральний, таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AF07	Тенофовіру дизопроксил	0	6	6	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/2
	J05AF10	Ентекавір	0	2	2	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AF13	Тенофовіру алафенамід	0	2	2	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/1
	Всього:		<b>3</b>	<b>28</b>	<b>31</b>		<b>0/4</b>
<b>5</b>	<b>J05AG Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</b>						
	J05AG01	Невірапін	0	6	6	Таблетки, суспензія оральна	0/0
	J05AG03	Ефавіренз	0	6	6	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AG05	Рилпівірин	0	1	1	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AG06	Доравірин	0	1	1	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	Всього:		<b>0</b>	<b>14</b>	<b>14</b>		<b>0/0</b>
<b>6</b>	<b>J05AH Інгібітори нейрамінідази</b>						
	J05AH01	Занамівір	0	1	1	Порошок для інгаляцій	0/0
	J05AH02	Озельтамівір	4	13	17	Капсули тверді, порошок для оральної суспензії	3/4
	Всього:		<b>4</b>	<b>14</b>	<b>18</b>		<b>3/4</b>
<b>7</b>	<b>J05AJ Інгібітори інтегрази</b>						
	J05AJ01	Ралтегравір	0	3	3	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, таблетки жувальні	0/0
	Всього:		<b>0</b>	<b>3</b>	<b>3</b>		<b>0/0</b>
<b>8</b>	<b>J05AP Протівірусні препарати для лікування вірусного гепатиту С</b>						
	J05AP01	Рибавірин	4	0	4	Капсули тверді	1/0
	J05AP07	Даклатасвір	0	7	7	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AP08	Софосбувір	0	7	7	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AP51	Софосбувір і ледіпасвір	0	5	5	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AP55	Софосбувір і велпатасвір	0	6	6	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/2
	J05AP57	Глекапревір і	0	4	4	Таблетки, вкриті плів-	0/0



		пібрентасвір				ковою оболонкою; гранули, вкриті оболонкою в саше	
	Всього:		4	29	33		1/2
9	<b>J05AR Протівірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції, комбінації</b>						
	J05AR01	Ламівудин та зидовудин	1	6	7	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AR02	Абакавір та ламівудин	0	3	3	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AR03	Тенофовіру дизопроксил та емтрицитабін	0	5	5	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AR05	Ламівудин, зидовудин та невірапін	0	1	1	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AR06	Емтрицитабін, тенофовір дизопроксил і ефавіренц	0	9	9	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AR10	Лопінавір і ритонавір	0	7	7	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, розчин для перорального застосування	0/0
	J05AR11	Ефавіренц, ламівудин та тенофовіру дизопроксил	0	1	1	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AR13	Долутегравір, абакавір та ламівудин	0	3	3	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AR18	Елвітегравір, кобіцистат, емтрицитабін та тенофовіру алафенамід	0	1	1	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AR23	Атазанавір та ритонавір	0	1	1	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AR24	Доравірін, ламівудин та тенофовіру дизопроксил	0	1	1	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
J05AR27	Долутегравір, ламівудин та тенофовіру дизопроксил	0	3	3	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0	

		Всього:	1	41	42		0/0
<b>10</b>	<b>J05AX Інші протівірусні засоби</b>						
	J05AX05	Інозину пранобекс	17	2	19	Таблетки, сироп	14/2
	J05AX12*	Долутегравір	0	6	6	Таблетки; таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AX13	Уміфеновір	4	0	4	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, капсули тверді	3/0
	J05AX17	Енісаміуму йодид	4	0	4	Таблетки, вкриті оболонкою; капсули тверді, сироп	4/0
	J05AX18	Летермовір	0	2	2	Таблетки, вкриті оболонкою; концентрат для розчину для інфузій	0/0
	J05AX19	Тилорон	2	0	2	Таблетки, вкриті оболонкою	2/0
	J05AX21	Імідазолілетанамід пентандіової кислоти	1	0	1	Капсули тверді	1/0
	J05AX25	Балоксавіру марбоксил	2	0	2	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
	J05AX27	Фавіпіравір	2	1	3	Таблетки; таблетки, вкриті плівковою оболонкою	0/0
		<b>Всього:</b>	<b>32</b>	<b>11</b>	<b>43</b>		<b>24/2</b>
		<b>Загальна кількість, шт:</b>	<b>68</b>	<b>184</b>	<b>252</b>		<b>47/28</b>
		<b>Загальна кількість, %:</b>	<b>27</b>	<b>73</b>	<b>100</b>		<b>64/36</b>

\* - ПППД відсутні в АТС-класифікації, проте вказані в Державному реєстрі лікарських засобів України.

Виокремлюють 5 основних видів гепатитів – А, В, С, D, E – однак, саме гепатит С (ГС) вважається найбільш небезпечним через переважно безсимптомний перебіг, а хронічна його форма призводить до утворення фіброзу в печінці і в кінцевому результаті до цирозу [9].

Станом на 2019 рік, ВООЗ реєструвало 58 мільйонів хворих на хронічну форму ГС, що може призводити до розвитку гепатоцелюлярної карциноми, а згодом і до смерті. За оцінками ВООЗ від ГС у 2019 році вмерло приблизно 290000 осіб. Раннє виявлення та лікування цієї інфекції із застосуванням препаратів прямої протівірусної дії значно знижує кількість розвитку цирозів

печінки та подальших летальних випадків. За оцінками ВООЗ, у 2019 році виявлено 1,5 мільйони первинно інфікованих на ГС. Тому метою Глобальної стратегії ВООЗ до 2030 року є збільшення кількості тестувань з метою виявлення якомога більшої кількості інфікованих осіб на ГС (до 90%) для подальшого ефективного лікування цих випадків (принаймні у 80%) з метою попередження хронізації інфекції та розвитку гепатоцелюлярної карцином [10].

Тривалий час для лікування цього захворювання застосовувались схеми фармакотерапії на основі інтерферону, які мали значні побічні наслідки, а ефективність становила до 60% [9]. Новим етапом у лікуванні ГС стало використання противірусних препаратів прямої дії, що дає досить високий показник одужання – від 90 % до 97,8 % [9-11].

На основі отриманих результатів дослідження асортименту зареєстрованих ПППД спостерігаємо, що підгрупа J05AP противірусних препаратів для лікування вірусного гепатиту С (ВГС) становить біля 13 % від загальної кількості противірусних ЛЗ (рис. 1.1).

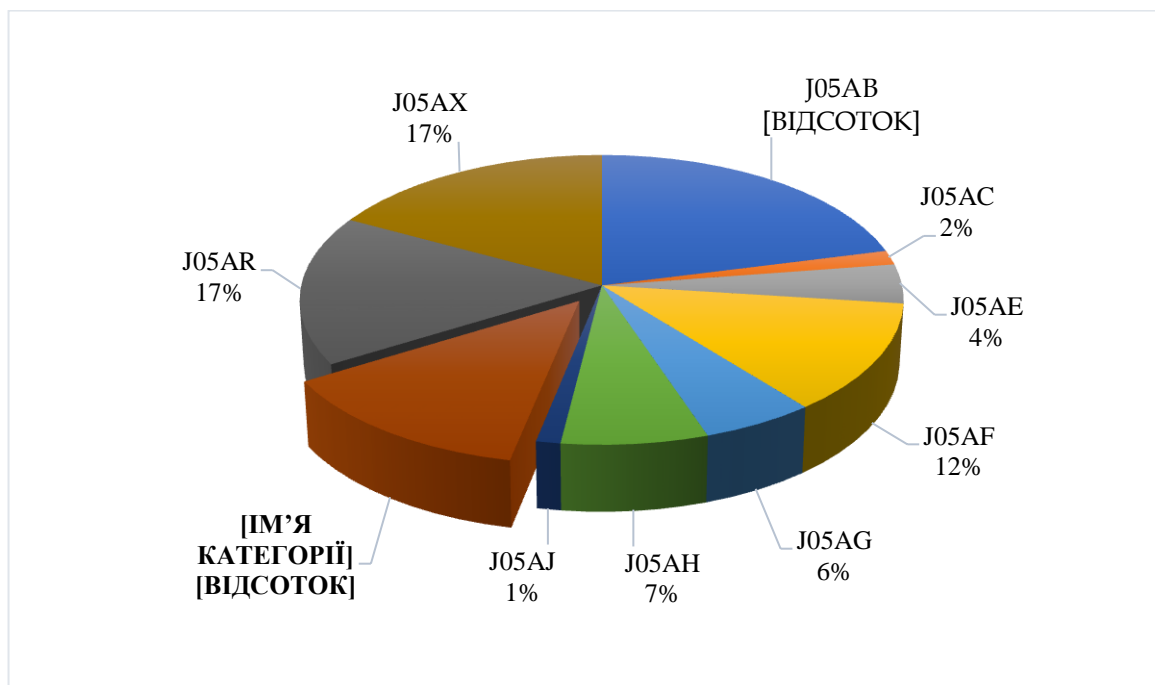


Рис. 1.1. Розподіл противірусних ЛЗ прямої дії за підгрупами.

Частка вітчизняного сегменту в групі J05A ППД налічує 68 ТН (27 %) проти 184 ТН (73 %) – закордонного (рис. 1.2), у той час кількість українських ЛЗ в підгрупі J05AP налічує 4 ТН (12,5 %) проти 28 ТН (87,5 %) – імпорتنих (рис. 1.3).



Рис. 1.2. Співвідношення часток вітчизняного і закордонного сегментів виробників у групі J05A ППД.



Рис. 1.3. Співвідношення часток вітчизняного і закордонного сегментів виробників у підгрупі J05AP противірусних препаратів для лікування ВГС.

Слід відмітити, що переважна більшість лікарських форм (ЛФ) серед досліджуваної підгрупи відноситься до таблеток, вкритих плівковою оболонкою – 28 ТН з 32 ТН, меншість складають капсули тверді – 4 ТН (рис. 1.4).

Також на ринку України станом на 02.03.2024 споживачу доступні лише 3 з 32 ТН зареєстрованих ППД для лікування вірусного ГС, з них 1 ЛЗ вітчизняного виробництва, а інші 2 ЛЗ – іноземні (рис. 1.5).

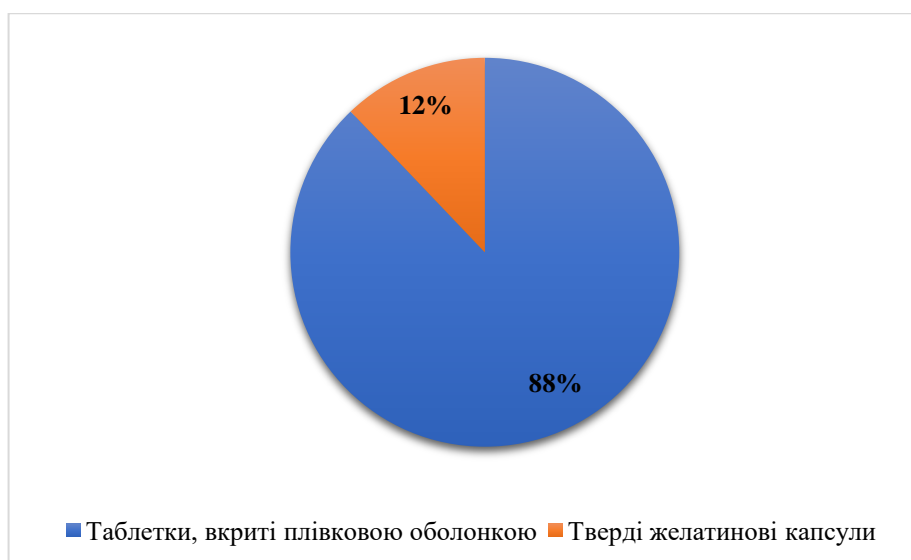


Рис. 1.4. Співвідношення ЛФ у підгрупі протівірусних препаратів для лікування ВГС.

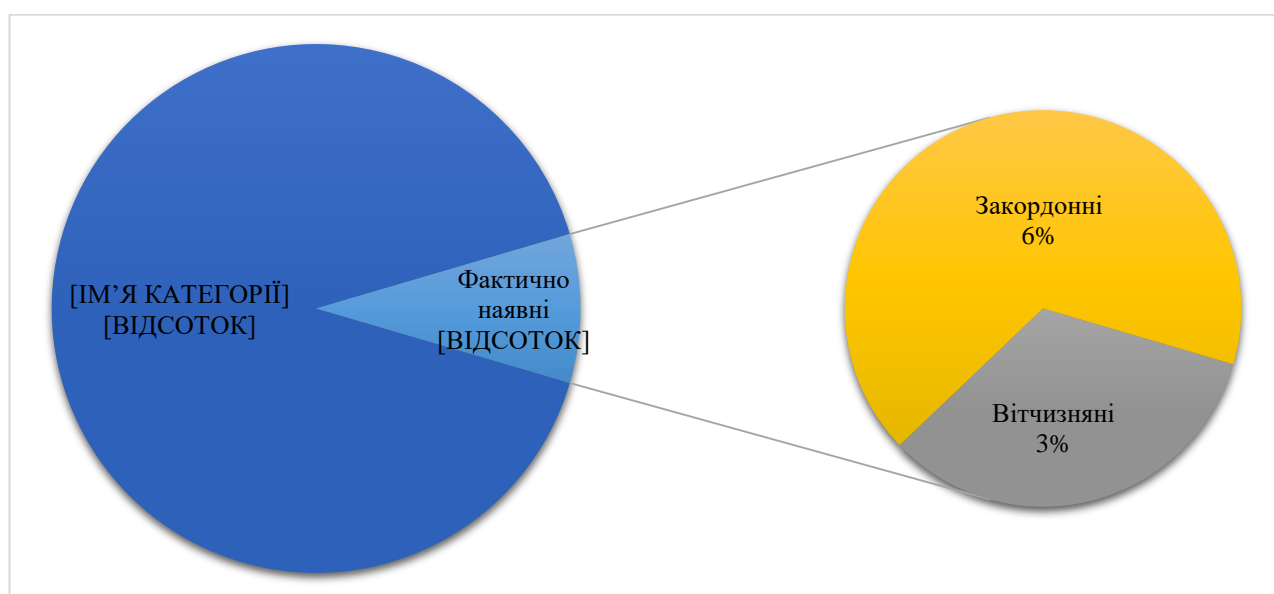


Рис. 1.5. Розподіл зареєстрованих ТН препаратів для лікування ВГС за фактичною відсутністю і наявністю на ринку та співвідношення останніх за місцем походження виробників.

Згідно даних по дослідженню асортименту ЛЗ для лікування ВГС такі МНН як рибавірин та комбінація глекапревіру з пібрентасвіром займають найменшу частку серед зареєстрованих ТН (рис. 1.6).

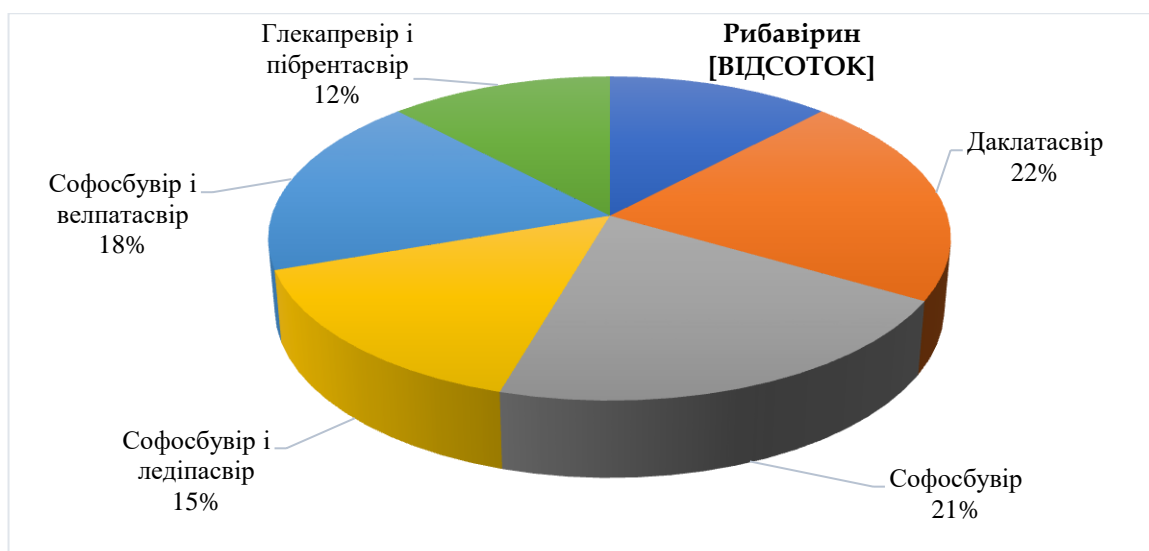


Рис. 1.6. Розподіл кількості зареєстрованих ЛЗ по МНН в підгрупі J05AR.

Незначна кількість зареєстрованих та мізерне число фактично представлених на ринку ЛЗ, мала частка вітчизняних аналогів викликає занепокоєння, оскільки сегмент ринку ПППД для такого соціально-небезпечного захворювання як гепатит С є цілком імпортозалежним. Слід враховувати, що зниження купівельної спроможності українців, яке виникло у зв'язку зі збройною агресією російської федерації, значно загострила проблему економічної доступності. Тому потрібно розвивати кластер вітчизняного фармацевтичного виробництва у напрямку лікування ВГС, зокрема, враховуючи вищенаведені результати досліджень, пріоритетним видається розробка ЛЗ у формі твердих желатинових капсул з діючою речовиною рибавірин.

### 1.2. Рибавірин. Властивості та перспективи

Рибавірин (1-β-D-рибофуранозил-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід), противірусний препарат, є синтетичним нуклеозидним аналогом, структурно спорідненим гуанозину [12, 13]. У 1972 році рибавірин був синтезований хімічним поєднанням похідних 1,2,4-тріазол-3-карбоксаміду та рибофуранозиду, і було показано, що він є перспективним противірусним агентом широкого спектру дії [13, 14].

### ***Властивості рибавірину***

Молекулярна формула:  $C_8H_{12}N_4O_5$  [15-17].

Молекулярна маса: 244,2 [15-17].

Зовнішній вигляд (опис): кристалічний порошок білого або майже білого кольору [17].

Розчинність: легко розчинний у воді (33,2 мг/мл [15]), слабо розчинний у етанолі (96%), слабо або дуже слабо розчинний у метиленхлориді [17].

Механізм дії: було запропоновано кілька механізмів протівірусної дії рибавірину широкого спектру, а саме пряме пригнічення реплікації вірусної РНК, пригнічення ферменту інозин-монофосфат-дегідрогенази (IMPDH), імуномодуляція та мутагенез. Ці механізми проілюстровано на рис. 1.8. Також було припущено, що рибавірин діє синергічно з інтерфероном. Експериментальні дані свідчать про те, що різні комбінації цих механізмів можуть діяти проти різних вірусів [18].

Фармакодинаміка: механізм, завдяки якому рибавірин у комбінації з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b впливає на вірус гепатиту С, невідомий. Монотерапія рибавірином хронічного гепатиту С не призводить до елімінації вірусу (РНК-вірусу гепатиту С) або покращання гістологічної картини печінки після 6-12 місяців терапії та протягом 6 місяців періоду подальшого спостереження. Однак комбінація рибавірину з пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b у ході клінічних досліджень призвела до підвищення рівня відповіді на лікування порівняно з монотерапією пегінтерфероном альфа-2b або інтерфероном альфа-2b. [19].

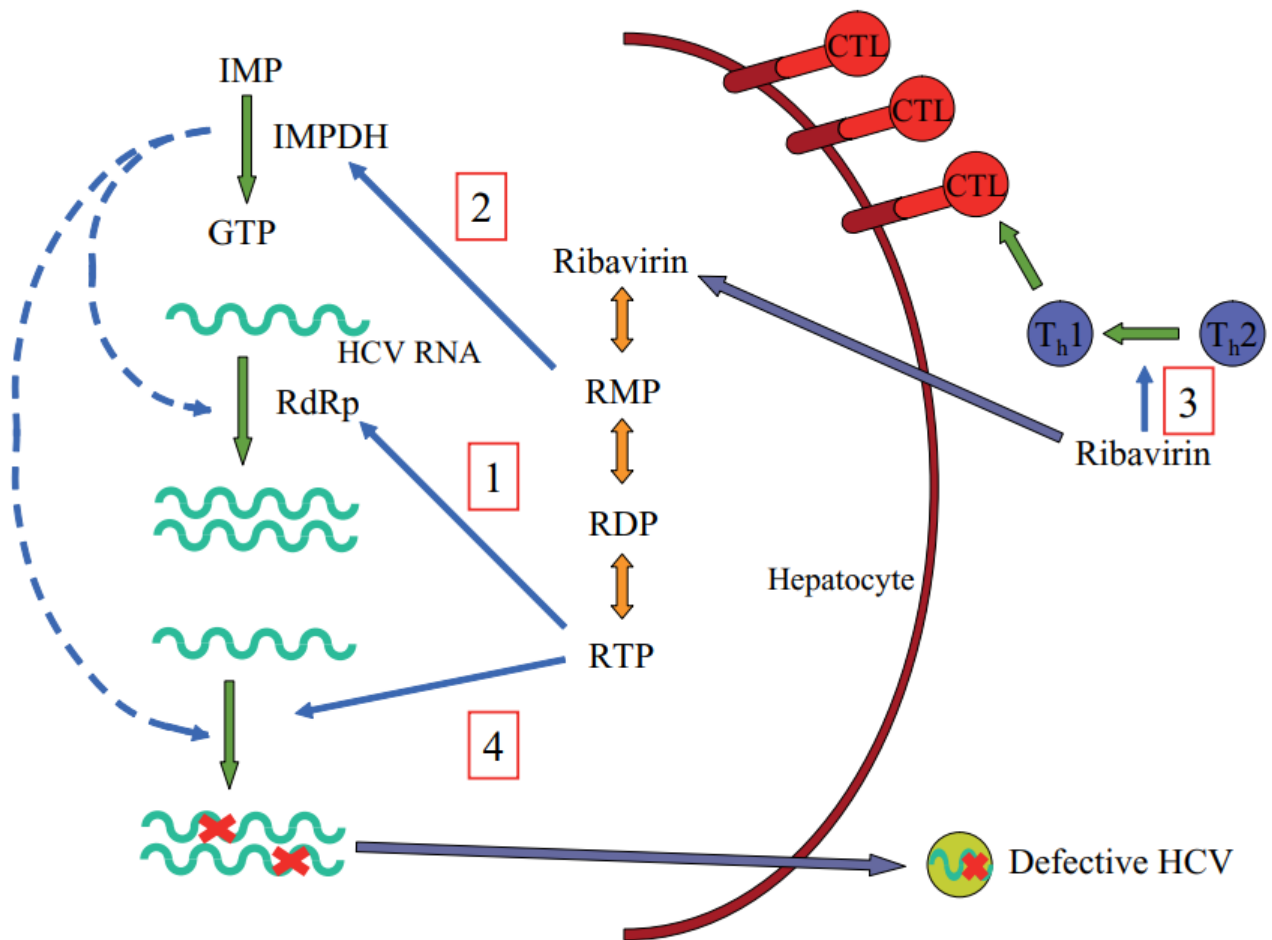


Рис. 1.8. Пропоновані механізми протівірусної активності рибавіріну проти ВГС: (1) пряме пригнічення реплікації ВГС, (2) пригнічення ферменту IMPDH (фермент інозин-монофосфат-дегідрогеназа), що призводить до виснаження GTP (гуанозин трифосфат), що, у свою чергу, може знизити продукування вірусу та/або сприяти більшій інкорпорації RTP (рибавірин трифосфат) у реплікації ланцюгів РНК і, отже, посилює мутагенез, (3) імуномодуляція через T<sub>h</sub>2 до T<sub>h</sub>1 зміна імунної відповіді та (4) мутагенез, що призводить до дефектних віріонів потомства. T<sub>h</sub>, Т хелперні клітини (helper cells); CTL (Cytotoxic T Lymphocytes), цитотоксичні Т-клітини; RdRp, РНК-залежна РНК-полімераза. [18].

**Фармакокінетика:** рибавірин легко всмоктується після прийому внутрішньо разової дози ( $T_{max}=1,5$  години) і швидко розподіляється по організму. Фаза виведення з організму досить тривала. Напівперіоди всмоктування, розподілу та виведення разової дози становлять 0,05; 3,73 та 79 годин відповідно. Рибавірин всмоктується інтенсивно; лише близько 10 % міченої дози виводиться з



фекаліями. Однак абсолютна біодоступність становить приблизно 45-65 %, що, можливо, пов'язано з метаболізмом першого проходження. Існує лінійна залежність між дозою та показником біодоступності ( $AUC_{tf}$ ) при прийомі разових доз рибавіріну у кількості від 200 мг до 1200 мг. Об'єм розподілу становить приблизно 5000 л. Рибавірін не зв'язується з білками плазми крові.

Перенесення рибавіріну неплазмовим шляхом було досліджено особливо детально щодо еритроцитів; було показано, що загалом транспортування відбувається за участю зрівноважувального нуклеозидного переносника типу  $e_s$ . Цей вид переносника наявний практично в усіх типах клітин і може бути фактором, який зумовлює великий об'єм розподілу рибавіріну. Співвідношення концентрації рибавіріну цільна кров/плазма становить приблизно 60:1; надлишок рибавіріну у цільній крові існує у вигляді нуклеотидів рибавіріну, ізольованих в еритроцитах.

Рибавірін метаболізується двома шляхами: оборотним фосфорилуванням та деградаційним перетворенням, в яке входять дерибозилування та амідний гідроліз з утворенням триазольного карбоксильного метаболіту. Сам рибавірін та його метаболіти – триазолкарбоксамід і триазолкарбонова кислота – виводяться з організму із сечею.

Була продемонстрована висока фармакокінетична мінливість рибавіріну після його одноразового перорального застосування як у одного пацієнта, так і між різними пацієнтами (варіабельність величин площі під кривою «концентрація-час» ( $AUC$ ) і максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) в одного пацієнта становить приблизно 30 %), що може пояснюватися інтенсивним метаболізмом першого проходження і значним перенесенням у кровоносному руслі та за його межами.

При багаторазовому застосуванні рибавірін екстенсивно кумулюється у плазмі крові; співвідношення показників біодоступності ( $AUC_{12h}$ ) при багаторазовому та одноразовому прийомі дорівнює 6. При пероральному прийомі (600 мг 2 рази на добу) стаціонарна концентрація рибавіріну у плазмі крові досягалася до кінця 4-го тижня; при цьому вона становила приблизно 2,2 нг/мл.

Після припинення прийому період напіввиведення становив приблизно 298 годин, що, можливо, говорить про його повільне виведення із позаплазмових структур [18, 19].

### *Перспективи застосування рибавіріну*

Як було зазначено, рибавірін використовувався в клінічній медицині з початку 1970-х років. Рибавірін спочатку використовувався для лікування респіраторно-синцитіального вірусу у дітей, але нещодавно було доведено, що він ефективний проти цього вірусу як у людей похилого віку, так і в реципієнтів трансплантації легень [14, 20]. Повідомляється, що рибавірін може бути ефективним лише на ранніх стадіях вірусних геморагічних лихоманок, включаючи лихоманку Ласса, кримсько-конгогійну геморагічну лихоманку, венесуельську геморагічну лихоманку та хантавірусну інфекцію [14, 15, 20]. Проте найпоширенішим показанням до застосування рибавіріну є лікування хронічного вірусного гепатиту С (ВГС).

Перші спроби використання рибавіріну як монотерапії для лікування гепатиту С були зафіксовані на початку 1990-х років. Пілотні дослідження були проведені у зв'язку з тим фактом, що рибавірін раніше продемонстрував свою противірусну дію широкого спектру проти РНК-вірусів і що HCV споріднений флавівірусу з геномом позитивної РНК. У ході цього дослідження було виявлено, що пацієнти, інфіковані генотипом ВГС, на 67% більш сприйнятливі до рибавіріну. З іншого боку, виявлено незначний вплив на рівні РНК ВГС, при цьому жоден пацієнт не досяг вірусної елімінації [21]. Ніяких інших значних досягнень у лікуванні гепатиту С не було опубліковано до 1998 року, коли отримала схвалення комбінація рибавіріну та інтерферону-альфа у лікуванні ВГС, за якої досягалася стійка вірусологічна відповідь (СВВ) в межах 40-45 % [21, 22].

Далі до початку 2010-х років застосовувалася комбінація пегільованого інтерферону-альфа і рибавіріну, за якої досягалася стійка вірусологічна відповідь (СВВ) в межах від 48 % [14] до 60 % [9]. Схеми потрібної терапії, які часто передбачають використання рибавіріну з телопревіром і боцепревіром, отримали схвалення в травні 2011 року. Роль рибавіріну в успіху цього підходу,

пояснюється його здатністю запобігати як рецидивам, так і виникненню низького та високого рівнів резистентності до інгібіторів протеази [21].

Не дивлячись на те, що останніми роками застосування рибавіріну в лікуванні ВГС дещо зменшилося у порівнянні з безінтерфероновими лікувальними схемами з ПППД (подвійні комбінації софосбувіру з ледіпасвіром або даклатасвіром (генотип 1, 3, 4), або симепревіром (генотип 1, 4); потрібна комбінація паритапревіру, посилена ритонавіром, омбітасвір і чотирикомбінована комбінація паритапревіру, ритонавіру, омбітасвіру та дасабувіру, також доступні для пацієнтів з генотипом 1, 4. У більшості випадків ці схеми лікування дають понад 90% [20]), всеодно він все ще актуальний за певних обставин. Так перспективи застосування рибавіріну проглядаються у наступних комбінаціях:

- рибавірин/софосбувір (підлітки 12-17 років) – 12 тижнів при генотипі 2 (комбінація рекомендована як у Європейській асоціації з вивчення печінки (EASL), так і у французьких настановах для пацієнтів G2) та 24 тижнів при генотипі 3 (протягом 24 тижнів у фазі III досліджень; рівень СВВ становив 91% у пацієнтів без цирозу печінки та лише 68% у пацієнтів з цирозом, відповідно) [11, 20, 23];
- рибавірин/софосбувір/пегінтерферон – 12 тижнів при генотипі 3 (показником СВВ від 91% до 86% у пацієнтів з цирозом печінки, які раніше не отримували лікування[20]);
- комбінація ритонавір/паритапревір/омбітасвір/дасабувір посилена рибавірином – 12 тижнів при генотипі 1a (показники СВВ становили 97% і 90% відповідно з рибавірином і без нього, що свідчить про те, що, на відміну від G1b, рибавірин необхідний у 12-тижневому режимі для цього підтипу [24]);
- зменшення тривалості лікування до 12 тижнів у пацієнтів із цирозом печінки з генотипом 1 або генотипом 4 можливо завдяки додаванню рибавіріну до комбінації ледіпасвір/софосбувір;
- у пацієнтів із цирозом печінки, які раніше не отримували лікування, а також у пацієнтів із цирозом печінки генотипу 1, комбінація

даклатасвіру/асунапревіру/беклабувіру без рибавірину дала високі показники відповіді у «наївних» пацієнтів (93%). Проте рибавірин все ще може бути корисним для пацієнтів, які вже отримували лікування (93% проти 87% СВВ з рибавірином і без нього відповідно) [20];

- для пацієнтів з нирковою недостатністю комбінація паритапревір/ритонавір/омбітасвір/дасабувір також була дуже ефективною (СВВ – 100%), але підтип генотипу 1a все ще потребував рибавірину [25].

Рибавірин все ще залишається затребуваним у лікуванні ВГС в комбінаціях з іншими противірусними ЛЗ прямої дії, особливо при лікуванні ПППД з низьким бар'єром резистентності або у пацієнтів з особливостями, які ускладнюють їх лікування. Рибавірин затримує або запобігає виникненню резистентності, що зрештою призводить до нижчої частоти рецидивів і більшої ймовірності СВВ. Навіть якщо нові ПППД є економічно ефективними, за їх поточними цінами вони всеодно є дорогівартісними для пересічного пацієнта. Додавання рибавірину до схвалених безінтерферонових (відсутність інтерферону значно знижує частоту і тяжкість анемії [23]) схем з ПППД є одним з найкращих варіантів для скорочення тривалості, особливо у пацієнтів з цирозом печінки, та зменшення вартості лікування без шкоди для ефективності.

### **1.3. Біофармацевтичні аспекти створення лікарських засобів у твердих желатинових капсулах**

На етапі фармацевтичної розробки закладаються якість, безпека та відповідна терапевтична дія ЛЗ протягом зазначеного терміну придатності, на які впливають ряд біофармацевтичних факторів, зокрема, лікарська форма. Слід звернути увагу, що ЛФ у порядку настання терапевтичного ефекту можна розмістити таким чином: розчини – емульсії – суспензії – оральні порошки – гранули – капсули – таблетки [26]. Капсульовані лікарські форми становлять значний інтерес за рахунок низки переваг: зручність застосування, точність

дозування, маскування неприємного смаку, запаху, захист активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) від впливу вологи, світла тощо [27].

Основними показниками, що впливають на ефективність та силу терапевтичної дії є розчинення (характеризує процес вивільнення лікарської речовини з лікарської форми), кінетика вивільнення (характеризує швидкість і ступінь вивільнення лікарської речовини з ЛФ) та біологічна доступність (характеризує ефективність ЛЗ шляхом визначення тієї частки лікарської речовини, яка надходить до системного кровообігу) фармацевтичного продукту. На ці параметри прямо чи опосередковано впливає ряд біофармацевтичних чинників: розмір і форма часток, поліморфізм АФІ та методи їх отримання; функціональне призначення і кількість допоміжних речовин; технологія виготовлення; фармако-технологічні показники (плинність, насипна густина, розпадання) та ін.

Фізичні властивості АФІ (розмір та форма частинок, поліморфізм тощо) в основному впливають на розчинення та кінетику вивільнення діючої речовини з ЛЗ. Чим більший розмір часток субстанції, тим менша площа поверхні змочування, тим, найімовірніше, повільніша буде кінетика вивільнення та гірше розчинення. Також на швидкість вивільнення АФІ можна вплинути за допомогою використання кокристалів. Це можна прослідкувати на прикладі діючої речовини рибавірину. Рибавірин є водорозчинною противірусною речовиною широкого спектру дії, і його застосування сильно обмежене коливаннями концентрації препарату в плазмі від піку до мінімуму та деякими небажаними побічними ефектами. Утворення кокристалів може бути корисним підходом для подолання цієї проблеми шляхом зниження швидкості вивільнення рибавірину. Три кокристали рибавірину з 3,5-дигідроксибензойною кислотою (1), галовою кислотою (2) і барбітуровою кислотою (3) були успішно отримані та охарактеризовані за допомогою рентгенівської дифракції (X-ray diffraction) порошку та монокристалів, інфрачервоної спектроскопії, диференціальної скануючої калориметрії та термогравіметричного аналізу, а також вимірювання динамічної сорбції парів. Процес розчинення показав, що 1-3 демонструє знижену

швидкість вивільнення порівняно з рибавірином у буферному розчині, що відповідає кишковому рН 6,8. Це дослідження вказує на те, що швидкістю вивільнення рибавіріну можна маніпулювати в широкому діапазоні шляхом утворення кокристалів, які згодом можуть допомогти знизити його коливання концентрацій у плазмі від піку до мінімуму [28].

Подрібнення поліморфних форм, тобто метод отримання субстанції з необхідним розміром часток, впливає на стабільність діючих речовин. Зокрема, рибавірин був кристалізований у вигляді двох унікальних, фазово чистих поліморфів (R-I і R-II). R-I є кінетично стабільним при температурі навколишнього середовища. Необроблені зразки поліморфу з низькою  $T_m$ , R-II, не перетворювалися на R-I при ізотермічному утриманні значно вище  $T_{tr}$  протягом 7 днів. На відміну від цього, подрібнений R-II повністю трансформувався в R-I через 15 хвилин за тих самих умов зберігання, що вказує на те, що дефекти, які виникли під час обробки, зменшили енергетичний бар'єр для трансформації, що дозволило їй відбутися. R-II піддавали як криогенному, так і ударному помелу при температурі навколишнього середовища протягом різного часу. Криомелування призвело до поступового зниження кристалічності *in situ* з повним перетворенням на аморфний рибавірин через 2 години. Обмежена молекулярна рухливість, яка пояснюється низькою температурою помелу ( $T_{exp} = -196\text{ }^\circ\text{C}$ ), ймовірно, пригнічує рекристалізацію, дозволяючи аморфній твердій речовині зберігатися. Навпаки, безперервне ударне подрібнення при температурі навколишнього середовища призвело до повного перетворення *in situ* з R-II в R-I через 3 години. Дані свідчать про швидке перетворення на R-I з сильно неупорядкованих областей під час тривалого помелу, чому сприяє локальне накопичення тепла [12].

Наступним біофармацевтичним фактором являється комбінація діючих та допоміжних речовин, функціональне призначення і кількість останніх. При виборі ексципієнтів завжди треба враховувати фактор взаємодії зі субстанцією. До прикладу, реакція конденсації типу Майяра може відбуватися між лактозою та сполуками з первинною аміногрупою з утворенням продуктів коричневого або жовто-коричневого кольору. Взаємодія Майяра також має місце між лактозою та

вторинним аміном [29]. Не потрібно забувати й про функціональне призначення допоміжних речовин. Застосовуючи розпушувачі можливо зменшити час розпадання твердих желатинових капсул та покращити розчинення ЛЗ, а, використовуючи зв'язуючу речовину можливо знизити швидкість вивільнення діючої речовини. За допомогою полоксамеру 188 у поєднанні з рибавірином можливо покращити всмоктування лікраської сполуки [30]. Функціональне призначення стабілізатора – за допомогою ковалентних зв'язків утворювати поперечні зшивки лінійних молекул натрію гіалуронату і таким чином формувати стійку макромолекулярну мережу гіалуронату натрію. Отримані таким чином поперечно-зшиті молекули гіалуронату натрію стабільні, не розщеплюються ферментами людського організму у порожнині суглоба та проявляють пролонговану дію [31].

Технологія виробництва твердих желатинових капсул вимагає теоретичного обґрунтування. Тому потрібно підібрати таку технологію, враховуючи фізико-хімічні властивості діючих і допоміжних речовин, щоб забезпечити отримання якісного, стабільного та безпечного препарату. Розглянемо приклад виготовлення твердих желатинових капсул з АФІ рибавірин. Під час проведених дослідів було встановлено, що використання методу прямого пресування для отримання капсульної маси неможливе, проте результати напрацювання методом вологої грануляції відповідали усім показникам якості. Для перевірки відтворення технології виробництва препарату «Рибавірин», капсули по 200 мг провели масштабування процесу. В результаті напрацювання серії обсягом 5 кг було встановлено: використання у схемі обладнання змішувача-гранулятора (робочий об'єм – 5 л), для серії 65 кг – змішувача-гранулятора (робочий об'єм – 250л). Обидва змішувача-гранулятора вироблені фірмою «Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc.», США ідентичні за принципом роботи, відрізняються лише за об'ємом робочої ємності та продуктивністю. Профілі розчинення серій препарату «Рибавірин», капсули 200 мг малої схеми виробництва, масштабованої схеми виробництва та оригінального препарату подібні до буферних розчинів з рН 1,2; 4,5 і 6,8 [32].

До біофармацевтичних досліджень твердих желатинових капсул відносяться дослідження *in vitro*, де вивчаються вплив різних факторів на якість та ефективність ЛЗ [33].

Проаналізувавши біофармацевтичні аспекти, що впливають на розчинення, кінетику вивільнення та біодоступність, можна зробити висновок що основними факторами впливу на дані показники є фізико-хімічні властивості АФІ, функціональне призначення допоміжних речовин та технологія виробництва твердих желатинових капсул.

#### **1.4. Вимоги ДФУ до лікарських форм у твердих желатинових капсулах**

*Капсули* (від лат. *capsula* – коробочка, футляр або оболонка) – тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості. Це дозована лікарська форма, яка складається з діючих і допоміжних речовин, поміщених в оболонку, та містить одну дозу діючої речовини.

Тверді капсули заповнюють після того, як відбудеться весь технологічний процес формування, і вони набудуть відповідної пружності і стануть твердими. Тверді капсули мають двосекційну будову і можуть бути виготовлені заздалегідь, а наповнити їх ЛР можна пізніше, коли виникне необхідність.

Капсули призначені для перорального, іноді для ректального, вагінального й інших способів застосування. Залежно від локалізації пероральні капсули поділяють на сублінгвальні, шлунково-розчинні і кишково-розчинні.

Зацікавленість у виробництві желатинових капсул пояснюється їх високою біодоступністю і цілою низкою переваг: вони мають гарний зовнішній вигляд; легко проковтуються; проникні для травних соків; лікувальна дія виявляється через 5–10 хв після введення; оболонка з желатину непроникна для летких рідин, газів, кисню повітря [34].

Однією з ключових вимог до промислового виробництва твердих желатинових капсул (тжк) є забезпечення відповідності готової продукції чинним стандартам і нормативно-технічній документації.



Контроль якості готових тжк проводять відповідно до вимог фармакопейної статті «Капсули», а також відповідним фармакопейними статтями за наступними показниками:

- «Зовнішній вигляд. Органолептичні властивості»;
- «Розпадання таблеток і капсул» – ДФУ (п. 2.9.1);
- Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм – ДФУ (п. 2.9.3);
- «Однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ» – ДФУ (п. 2.9.5);
- «Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ» – ДФУ (п. 2.9.6);
- «Втрата в масі при висушуванні» – ДФУ (п. 2.2.32);
- «Однорідність дозованих одиниць» – ДФУ (п. 2.9.40);
- «Кількісне визначення» – ДФУ (п. 2.2.29)[35].

Згідно з вимогами Європейської фармакопеї (EP) та ДФУ ЛЗ в капсулах твердих контролюють за наступними показниками якості (табл. 1.2): опис, ідентифікація, однорідність маси вмісту, супровідні домішки, розпадання, мікробіологічна чистота, розчинність, кількісне визначення АФІ.

Таблиця 1.2 – Загальна характеристика показників якості та методів їх контролю.

Показник якості	Методика контролю
<b>Опис</b>	Капсули тверді повинні мати гладку поверхню і не повинні мати видимих повітряних або механічних включень, вм'ятин, отворів або інших дефектів («зірочок», «зморшок», нерівний відріз краю).
<b>Ідентифікація.</b>	Проводиться аналіз для встановлення присутності всіх активних компонентів та консервантів з антимікробними властивостями, які входять до складу лікарського засобу. [36].
<b>Однорідність маси для одиниці дозованого ЛЗ.</b>	Проводиться згідно з методикою ДФУ (п. 2.9.6.). Якщо середня маса капсули становить менше 300 мг, то припустиме відхилення не має перевищувати 10 %. Якщо середня маса капсули становить 300 мг і більше, то припустиме відхилення не має перевищувати 7,5 %. Дане випробування не поширюється на полівітамінні препарати та капсули, що містять мікроелементи [35].

<b>Однорідність вмісту діючої речовини в одиниці дозованого ЛЗ</b>	Проводиться відповідно до методики ДФУ (п. 2.9.6.). Капсули, порошки не для парентерального застосування, гранули, супозиторії, песарії. Лікарський засіб витримує випробування, якщо вміст не більш як в одній одиниці виходить за межі 85-115 % і в жодній одиниці не виходить за межі 75-125 % від середнього вмісту лікарського засобу. Лікарський засіб не витримує випробування, якщо вміст більш як у трьох одиницях виходить за межі 85-115 % від середнього вмісту або якщо хоча б в одній одиниці виходить за межі 75-125 % від середнього вмісту. [35].
<b>Однорідність дозованих одиниць.</b>	Проводиться відповідно до методики ДФУ (п. 2.9.40). Розраховують приймальне число. Якщо немає інших вказівок відхилення у вмісті діючих речовин при дозуванні менше 1 мг ( $\pm 15\%$ ), від 1 мг до 10 мг ( $\pm 10\%$ ), від 10 мг до 100 мг ( $\pm 7,5\%$ ) та від 100 мг та більше ( $\pm 5\%$ ) [35].
<b>Розпадання</b>	Проводиться відповідно до методики ДФУ (п. 2.9.1). Випробування на розпадання дозволяє визначити, чи розпадаються таблетки або капсули в межах визначеного часу, якщо вони поміщені в рідке середовище в експериментальних умовах. Якщо капсула спливає на поверхню води, треба використовувати диск. Прилад вмикають на 30 хв, якщо немає інших зазначень в окремій статті, і досліджують стан капсул. [35].
<b>Розчинність.</b>	Проводиться відповідно до однієї з методик ДФУ для твердих дозованих форм (п. 2.9.3.) Якщо проводять випробування за показником «Розчинення», випробування розпадання не вимагається [35].

Отже, аналіз контролю якості твердих лікарських форм у желатинових капсулах дозволяє зробити висновок, що всі стадії цього процесу суворо регламентовані відповідними стандартами як на державному рівні, так і за міжнародними нормами.

#### 1.5. Вимоги до тесту "Розчинення" для твердих лікарських форм I класу БСК

Біофармацевтична система класифікації (БСК) є важливим інструментом для вибору та розробки лікарських препаратів. Вона дозволяє на початкових етапах дослідження оцінити розчинність і проникність молекул діючих речовин,

передбачити потенційні зміни біодоступності та вдосконалити фармакокінетичні показники. [37].

Біофармацевтична система класифікації (БСК) є концептуальною системою, яка розглядає три основні етапи, що обмежують швидкість процесів при пероральному прийомі:

- Вивільнення лікарських засобів із дозованої форми.
- Місце знаходження препарату після повного розпадання у шлунково-кишковому тракті (ШКТ).
- Насичення через мембрану ШКТ у печінкову циркуляцію.

Відповідно до системи БСК, ЛЗ класифікуються на чотири типи на основі їх кишкової проникності та розчинності. Класифікація БСК базується на ключових параметрах, таких як швидкість розчинення та ступінь проникності. У випадку препаратів класу I поглинання є максимальним, препарати класу II виявляють обмежену розчинність, препарати класу III мають обмежену проникність, препарати класу IV погано всмоктуються, як зазначено в табл. 1.3. Індекс видимої проникності (Apparent permeability index – Papp) — це показник, який використовується для оцінки ступеня проникності лікарських речовин. Коефіцієнт проникності є мірою потоку стосовно концентрації лікарського засобу в донорній камері. Papp будь-якої лікарської речовини може бути розрахований за допомогою методів *in vitro*, *ex vivo*, *in situ* і *in vivo* [38]

Таблиця 1.3 – Характеристика АФІ за класами БСК.

Клас	Розчинність	Проникність
I (АФІ добре всмоктується)	висока	висока
II (АФІ має обмежену розчинність)	низька	висока
III (АФІ має обмежену проникність)	висока	низька
IV (АФІ погано всмоктується)	низька	низька

Діюча речовина вважається високо розчинною, коли вища рекомендована одноразова доза діючої речовини розчиняється в об'ємі 250 мл (або менше) водного середовища в інтервалі рН 1,2–6,8. Оцінка цього об'єму походить від

типових протоколів дослідження біодоступності/біоеквівалентності, що передбачають випробування ЛЗ на добровольцях – пероральне введення лікарського засобу зі склянкою рідини.

Дослідження проникності базується на визначенні ступеня поглинання ЛР в організмі людини та безпосередньо за вимірюваннями швидкості перенесення речовини через кишкову оболонку людини. Крім того, системи *in vitro* здатні моделювати ступінь усмоктування препарату в організмі людини та можуть використовуватися в дослідженнях (наприклад, метод *in vitro* культивування епітеліальних клітин Caco-2). Через відсутність свідчень про нестабільність у шлунково-кишковому тракті ЛР вважається такою, що володіє високою проникністю, коли ступінь її поглинання в організмі людини визначається як 90% або більше від уведеної дози, визначеної масовим балансом чи в порівнянні з внутрішньовенною еталонною дозою [39].

З літературних джерел відомо, що АФІ рибавірин належить до I класу БСК [32, 40, 41]. У випадку розробки генеричних ЛЗ із діючих речовин, що належать до I класу БСК, та у більшості випадків не вимагають проведення досліджень біоеквівалентності *in vivo*. Фармацевтична еквівалентність цих препаратів підтверджується на підставі вивчення еквівалентності *in vitro*, тобто достатньо пройти процедуру «біолейвер». Біолейвер – процедура проведення порівняльних досліджень *in vitro* на підставі біофармацевтичної системи класифікації з використанням тесту «Розчинення» для підтвердження еквівалентності генеричного та референтного ЛЗ системної дії у твердій дозованій формі для орального застосування з негайним вивільненням з метою реєстрації генеричного ЛЗ без проведення досліджень *in vivo* [39]. Процедура біолейвер на підставі БСК застосовується до лікарських засобів з негайним вивільненням, якщо

- було доведено, що діюча речовина проявляє високу розчинність і повну абсорбцію (I клас за БСК) та
- або дуже швидко розчинні (> 85 % діючої речовини за 15 хвилин), або швидко розчинні (85 % протягом 30 хвилин) характеристики розчинення *in*

in vitro для досліджуваного та референтного лікарських засобів були продемонстровані з урахуванням специфічних вимог та

- допоміжні речовини, що можуть вплинути на біодоступність, є якісно і кількісно однаковими. В основному використання однакових допоміжних речовин у подібних кількостях є переважним [36].

Виходячи з вищенаведеного, АФІ рибавірин відноситься до дуже швидкорозчинних субстанцій і згідно вимог ДФУ має розчинятися > 85 % діючої речовини за 15 хвилин.

Застосування БСК дозволяє істотно зменшити кількість досліджень in vivo на тваринах і людях, які раніше були потрібні для вдосконалення складу ЛЗ. Водночас ця система є важливим інструментом у створенні нових ефективних і генеричних твердих лікарських форм за допомогою in vitro досліджень.

#### **1.6. Математичне планування експерименту у фармацевтичних дослідженнях**

Одним з актуальних питань стосовно обробки даних наукових досліджень у фармації, що потребує розв'язання, є ідентифікація математичних моделей. Для досліджень рекомендовано використовувати математичне планування експерименту (МПЕ), що становить структурований, організований метод визначення взаємозв'язку між факторами вибору складу і технології та ефективністю лікарського засобу (ступінь вивільнення з лікарської форми, біодоступність), що впливають на якість готової продукції [42]. *Математичне планування експерименту тотожне закордонному поняттю Design of Experiments (DoE), тобто плануванню експериментів.* Завдяки МПЕ можливо зменшити число наукових досліджень, раціоналізувати, оптимізувати та інтенсифікувати їх і при цьому знизити похибку та отримати на виході максимально достовірні та науково-обґрунтовані результати при мінімальних затратах. Практичне застосування такого підходу дозволяє прискорити та значно здешевити процес розробки ліків [43].

DoE є основним компонентом статистичного інструментарію для впровадження системного підходу «Якість шляхом розробки» (Quality by Design – QbD) як у дослідницьких, так і в промислових умовах [44].

QbD – це систематичний підхід до фармацевтичної розробки, який починається із заздалегідь визначених цілей і наголошує на розумінні продукту й процесу, а також на контролі процесів, заснованому на обґрунтованій науці та управлінні ризиками якості. Підхід QbD дозволяє безперервно вдосконалюватися протягом усього життєвого циклу лікарського засобу та аналітичного методу, зокрема, зменшувати варіабельність препарату, покращувати продуктивність процесу, зменшувати результати, що виходять за межі специфікацій, покращувати аналітичну функціональність тощо [45]. Зображення складових елементів системного підходу до фармацевтичної розробки «Якість шляхом розробки» представлене на рис. 1.9.

1	2	3	4	5	6
<b>Цільовий профіль якості препарату</b> (Quality target product profile - QTPP)	<b>Критичні показники якості</b> (Critical quality attributes - CQAs)	<b>Критичні показники сировини</b> (Critical material attributes - CMAs) <b>Критичні параметри процесу</b> (Critical process parameters - CPPs)	<b>Загальне оцінювання ризику</b> (Risk assessment)	<b>План експериментів</b> (Design of Experiments - DoE)	<b>Стратегія контролю</b> (Control strategy)
Визначення показників якості ЛЗ, що очікують отримати в кінцевому продукті	Дані отримують з цільового профілю якості препарату	CMAs та CPPs можуть викликати зміни в CQAs	Вимірює вплив окремої змінної та визначає CMAs та CPPs для лікарського засобу	Для проведення багатоваріантних експериментів	Гарантує, що кінцевий продукт розроблено з бажаною якістю та стабільністю
Використання в клінічних умовах, шлях введення, лікарська форма, дозування, система закупорювання контейнера, фактори, що впливають на фармакокінетичні властивості, критерії якості продукту (наприклад, стерильність, чистота, стабільність тощо)	Хімічні, фізичні, біологічні або мікробіологічні характеристики ЛЗ (в процесі виробництва або готового)	Моніторинг і систематизація процесу	Аналіз характеру наслідків відмов (Failure Mode Effects Analysis - FMEA), аналіз дерева помилок (Fault Tree Analysis - FTA), аналіз експлуатаційної безпеки та критичні контрольні точки (Hazard Analysis and Critical Control Points), діаграма Ішикави (Ishikawa diagram)	Повнофакторний план (Full factorial design), дробний факторний план (Fractional factorial design), план Бокса-Бенкена (Box-Behnken design), план Плакета-Бермана (Plackett-Burman design), план Тагучі (Taguchi design), центральний композиційний план (Central composite design), план складу суміші (Mixture design)	Контроль вхідної сировини та матеріалів. Контроль відповідності специфікаціям продукту. Контроль відповідності CPPs. Випуск з випробуваннями в режимі реального часу (Real time release testing - RTRT). Загальна програма моніторингу

Рис. 1.9. Складові елементи системного підходу «Якість шляхом розробки» (QbD) [45-50].

На початку двадцятого століття поширилась концепція застосування статистичного аналізу на етапах планування дослідження, а не наприкінці експерименту. Розробку рецептури переважно здійснювали за допомогою

досліджень «Один фактор за раз» (One Factor At a Time – OFAT) [42]. Хоча цей метод і надалі використовують у фармацевтичних дослідженнях як в Україні, так і в світовій практиці, проте OFAT дає лише часткове уявлення про вплив факторів, є економічно не вигідний, принцип «почергового варіювання окремих факторів» призводить до дуже великої кількості дослідів при вивченні багатофакторних об'єктів [43, 51].

У DoE вхідні фактори систематично змінюються, щоб вивчити їх вплив на відгуки. Вони з'єднують CPP з критичними показниками якості за допомогою математичних рівнянь. Ці рівняння допомагають в ідентифікації найбільш критичних параметрів процесу, визначенні налаштувань оптимальних факторів, що ведуть до покращення продуктивності препарату, підтверджуючи, що CQA знаходяться в заданих межах, і досліджують взаємодію між різними факторами. Таким чином, підхід DoE виявляється перевагою перед підходом «Один фактор за раз» [46]. Далі в табл. 1.4 наведено порівняння підходів OFAT та DoE.

Таблиця 1.4 – Порівняння підходів OFAT і DoE [52].

Показники	OFAT	DoE (МПЕ)
Оптимальний вибір рецептури	Зазвичай призводить лише до неоптимальних рішень	Отримує найкращий можливий препарат
Економія ресурсів	Дуже ресурсомісткий, оскільки це призводить до непотрібних дослідів і серій	Економічний, оскільки він надає інформацію про продуктивність продукту/процесу за допомогою мінімальних випробувань
Економія часу	Це займає багато часу, оскільки кожен продукт оцінюється окремо на його ефективність	Може моделювати поведінку продукту або процесу за допомогою рівнянь моделі
Взаємодія між змінними	Нездатний виявити можливі взаємодії	Оцінює будь-яку синергетичну або антагоністичну взаємодію між компонентами
Масштабування та зміни після схвалення	Дуже важко розробити препарат, який хоча б трохи відрізнявся від бажаного	Корективи в оптимізованому препараті можна легко впровадити, оскільки всі вихідні відгуки кількісно залежать від певного набору вхідних факторів.

Виходячи з вищенаведеного у світі поширюється тенденція переходу від застарілого підходу OFAT до стандартів DoE, як складової QbD.

### *Класифікація методів математичного планування експерименту*

Для того, щоб краще зрозуміти особливості застосування методів планування експерименту, їх можна розділити на два типи: скринінгові методи та методи, що застосовують для оптимізації досліджень (рис. 1.10). Скринінгові методи об'єднують ті плани, що дозволяють вивчати велику кількість факторів, зменшуючи при цьому кількість проведених експериментів [53]. Плани скринінгу, які зазвичай включають дворівневі факторні плани, зокрема, або повні, або дробні. Хоча останні демонструють сплутаність або аліасинг, властивість, яка приховує існування взаємодій, їхня значущість не знижується, оскільки вони спрямовані на виключення незначущих факторів з подальшого аналізу[44]. Методи скринінгу часто використовуються на першому етапі DoE, щоб вибрати найважливіші вхідні фактори та відкинути незначні. Одне з найважливіших обмежень методів скринінгу полягає в тому, що вони дозволяють моделювати лише поверхню відгуку 1-го порядку (лінійну), оскільки вони мають лише два рівні для кожного вхідного фактору [45].

Повні дворівневі факторні плани забезпечують ненакладені взаємодії та можуть бути доповнені центральними точками для перевірки ефектів кривизни. Після завершення скринінгу, вибрані значущі фактори додатково вивчаються з використанням більш комплексних проєктів, спрямованих на оптимізацію процесу, яка стосується встановлення найвпливовіших факторів на рівнях, які підвищують усі CQA продукту одночасно [44]. Такі плани входять до методів оптимізації, які використовують від 3 до 5 рівнів кожного вхідного фактора, що дозволяє моделювати плани 2-го порядку (квадратичі) [45]. Плани 2-го порядку можуть бути отримані в результаті добудови планів 1-го порядку[53]. Основним інструментом для таких планів є метод поверхні відгуку (Response Surface Methodology – RSM). Повні дворівневі факторні плани можуть підтримувати лінійні моделі, тому вони не здатні розглядати більш складні явища, що вимагають моделей вищого порядку. Додавання центральних точок у таких планах потрібне для перевірки кривизни, яка, якщо вона присутня, призводить до



необхідності використання методів RSM, що дозволяють оцінювати більш складні співвідношення фактор-відгук. [44].

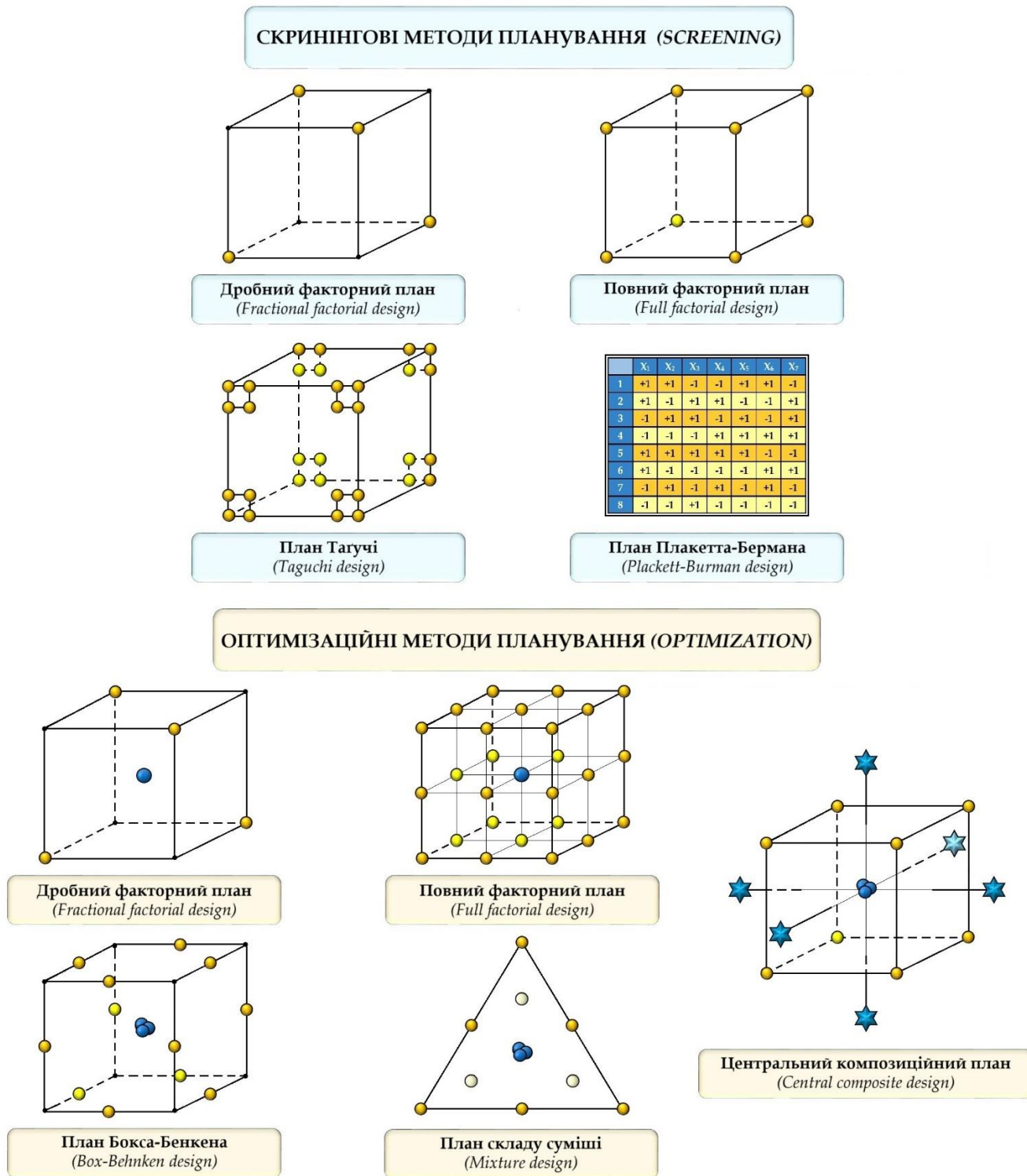


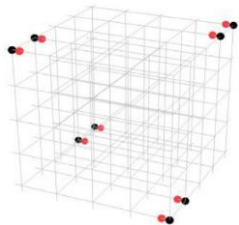
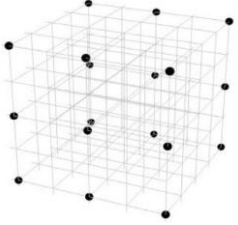
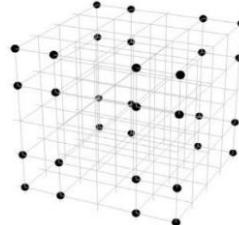
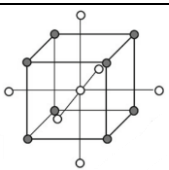
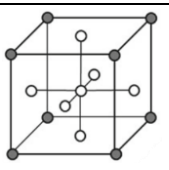
Рис. 1.10. Графічне зображення типових планів DoE/МПЕ [44, 45, 54-57].


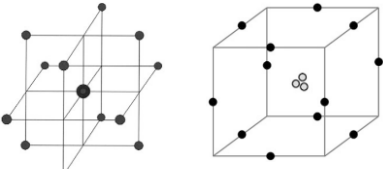
Примітка: роз'яснення до зображення моделі до плану складу суміші: суцільні точки оранжевого кольору позначають обов'язкові експерименти, а точки білого кольору – необов'язкові та корисні додаткові експерименти. Три сині точки, розташовані на загальному центроїді, відповідають повторюваним експериментам [56].

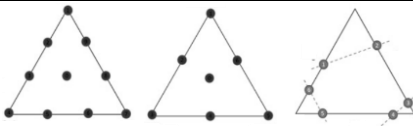
Найпоширеніші плани, що застосовуються для методів скринінгу та оптимізації наведено в табл. 1.5.

Таблиця 1.5 – Основні характеристики ключових планів, що застосовуються в DoE (МПЕ) [45, 55, 58].

Методи	Фактори (F)	Рівні (L)	Дослди (N)	Моделі	Коротка характеристика плану
1	2	3	4	5	6
<b>Повний факторний план (Full Factorial Design – FD)</b>					
Практична демонстрація різних моделей плану					<p>Повнофакторний план, також відомий як експериментальний план для моделей першого порядку, є найпоширенішим методом. Найпростіший спосіб створити план експериментів (DoE) — це взяти 2 або більше змінних (факторів) і провести тестування на різних рівнях [59]. Повні факторні плани включають усі можливі комбінації рівнів факторів [44].</p> <p>FD також можна назвати повністю перехресним планом. FD створює експериментальні досліди на основі факторних точок і створює лінійну поліноміальну модель. Крім того, використання додаткових центральних точок також допомагає покращити прогнозування простору проектних параметрів. Такий план експерименту дозволяє розробнику вивчати вплив кожного фактора на вихідні відгуки, а також вплив взаємодії між факторами на вихідні результати відгуків [52]. Основні обмеження повнофакторних планів залежать від великої кількості необхідних експериментів у порівнянні з FFD та PBD [45].</p>
 <p><math>2^2=4</math> серії      <math>2^3=8</math> серій      <math>3^3=27</math> серій</p>					
Скринінг	$2 < F < 5$	2	N=L <sup>F</sup>	Лінійна, взаємодії	
Оптимізація	$2 < F < 3$	3			
<b>Дробний факторний план (Fractional Factorial Design – FFD)</b>					
Практична демонстрація різних моделей плану					<p>При великій кількості факторів необхідно отримати інформацію про досліджуваний процес при мінімальних затратах часу і ресурсів на проведення експерименту. Для цього використовують дробний факторний експеримент. Його використання є раціональним, коли експериментатору відомо, що в межах взятих інтервалів досліджуваний процес описується лінійною моделлю й ефекти взаємодії між факторами відсутні [53].</p> <p>FFD представляють частину відповідного повнофакторного плану, як правило, <math>\frac{1}{2}</math> або <math>\frac{1}{4}</math> від FD. Вони зазвичай використовуються, коли кількість факторів перевищує 4–5, з метою скринінгу. Хоча дробні факторні плани демонструють сплутаність або аліасинг, властивість, яка приховує існування взаємодій, їхня значущість не знижується, оскільки вони спрямовані на виключення незначущих факторів з подальшого аналізу.</p> <p>Центральну точку (Central point – CP) в модель FFD додають для ідентифікації кривизни [44].</p>
 <p><math>2^{3-1}=4</math> серії      <math>3^{3-1}=9</math> серій</p>					
Скринінг	$4 \leq F \leq 6$	2	N=L <sup>F-f</sup>	Лінійна, взаємодії	
Оптимізація	$2 \leq F \leq 4$	$\geq 3$	N=L <sup>F+1</sup> + CP *- Central Point		

План Плаккетта-Бермана ( <i>Plackett–Burman Design – PBD</i> )					
Скринінг	$<N-1$ ( $7 \leq F \leq 47$ )	2	$2 \leq N/4 \leq 12$	Лінійна, взаємодії	Це спеціальні типи дворівневих FFD, які дозволяють визначити лише основний вплив факторів та генерують мінімальну кількість експериментів, тоді як двофакторні взаємодії є дуже заплутаними. Число дослідів має бути кратним 4. Оскільки ці плани не можуть бути представлені у вигляді кубів, вони ще називаються <i>негеометричними планами</i> . Ці плани 2-го порядку відомі, як «плани насиченого основного ефекту», оскільки всі ступені свободи використовуються для оцінки основних ефектів [46, 52].
План Тагучі ( <i>Taguchi Design – TD</i> )					
Практична демонстрація різних моделей плану					
					
2L+4Lx2F = = 16 серій		2L+4Lx2F = = 32 серії		2L+3Lx2F = = 18 серій	
Скринінг, оптимізація	$3 \leq F \leq 21$	$\geq 2$ , змішано-рівневі	$N \geq 4$	Лінійна, взаємодії	<p>Ці методи використовують дво-, три- та змішано-рівневі FFD. Тагучі називає планування експерименту «автономним контролем якості», оскільки це план забезпечення високої продуктивності на етапі проектування продуктів або процесів [52].</p> <p>TD вважаються дуже хорошими планами для скринінгу. Плани Тагучі також називають насиченими планами, оскільки вони складаються з насичених ортогональних масивів, які дозволяють оцінити лише основні ефекти без будь-яких ефектів взаємодії.</p> <p>Як правило, цей план допомагає відсіяти неважливі фактори («шумові» змінні) від сильно впливових факторів, тим самим допомагаючи досягти справжньої оптимізації факторів [54].</p>
Центральний композиційний план ( <i>Central Composite Design – CDD</i> )					
Практична демонстрація різних прикладів плану			CCD – це ефективний статистичний МПЕ, який надає інформацію виключно про вплив змінних експерименту. Він широко використовується для оптимізації поверхні відгуку в дослідях, де використовується план 2-го порядку (квадратична) для змінної відгуку без використання повного тривіневого факторного експерименту [52]. Плани 2-го порядку можуть бути отримані в результаті побудови планів 1-го порядку, тому їх називають композиційними планами. Це зручно для експериментатора, оскільки при отриманні неадекватної моделі		
					
Типовий вигляд CCD		CCD (Face-centered)			

 <p>Покрокова схема побудови CCD шляхом доповнення двофакторного та дворівневого факторного плану</p>		<p>1-го порядку є можливість перейти до планів 2-го порядку, додаючи досліди тільки в «зіркових точках» і в центрі плану [53].</p> <p>CCD також відомий як план Бокса-Вілсона (Box-Wilson Design) і є дуже корисним для встановлення причинно-наслідкового зв'язку між досліджуваними факторами та відгуками. Як метод RSM, він допомагає виявити нелінійність і взаємодію між факторами.</p> <p>Для побудови матриці CCD зазвичай використовують різні типи точок: факторні точки, центральні точки та осьові точки/«зірочки». Перші дві категорії точок корисні для оцінки основних ефектів, ефектів лінійної взаємодії та квадратичних ефектів, тоді як осьові точки корисні для поліпшення симетрії моделі, щоб досягти гнучкості в обертанні через центральні точки. Факторні точки розглядаються як частина двофакторного факторного плану, який використовується під час доповнення попереднього факторного плану до CCD. Зазвичай, загальна кількість центральних точок на CCD коливається від 3 до 5 [54]. Кількість осьових («зіркових») точок дорівнює подвоєному числу факторів [53].</p>		
Оптимізація	$2 \leq F \leq 6$	5	$N = 2^F + 2SP + CP$ ** - star point	Взаємодія, квадратична, кубічна, Метод поверхні відгуку (RSM)
<b>План Бокса-Бенкена (Box-Behnken Design – BBD)</b>				
Практична демонстрація різних прикладів плану		<p>Серед різних планів методології поверхні відгуку (Response Surface Methodology – RSM), BBD вважається дуже корисним для встановлення причинно-наслідкового зв'язку між досліджуваними факторами і відгуками. Він був розроблений як план RSM для оптимізації впливових факторів, задіяних в експериментах, за наступних трьох умов:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Кожен фактор або незалежні змінні повинні мати три рівні.</li> <li>- План фокусується на пристосуванні квадратичної моделі з ефектами взаємодії.</li> <li>- Відношення кількості експериментальних точок до кількості коефіцієнтів має бути якомога меншим.</li> </ul> <p>Як і RSM, він має здатність виявляти нелінійність і взаємодію між факторами [54].</p> <p>Цей план має 3 рівні для кожного фактора. BBD гнучкий та створює меншу кількість дослідів порівняно з CCD. BBD чутливий до відсутніх даних і забезпечує точні оцінки коефіцієнтів поблизу центру простору проектних параметрів, але слабші в кутах куба (де точки плану відсутні) [60].</p>		
 <p>(у вигляді точок)      (у вигляді куба)</p> <p>Схематичне зображення типового BBD, що містить три фактори та три рівні</p>				
Оптимізація	<6	3 на кожен фактор	$N = 2F(F-1) + CP$	Взаємодія, RSM, квадратична, кубічна
<b>План складу суміші (Mixture Design – MD)</b>				
Практична демонстрація різних моделей плану		<p>MD використовуються для характеристики та оптимізації рецептури, застосовуються, коли визначається загальна кількість</p>		

					<p>композиції, напр. для таблетки з фіксованою масою. Їхня мета полягає в раціоналізації використання кожного компонента та його пропорції у рецептурі. Типові застосування у фармацевтичній технології включають визначення пропорцій наповнювачів у твердих композиціях, вибір відповідних комбінацій розчинник–співрозчинник у рідких формах тощо. Очевидно, що в планах сумішей пропорції компонентів не залежать один від одного. Отже, якщо частка одного компонента збільшується, частка одного чи кількох компонентів, що залишилися, має зменшуватися [44]. Той факт, що пропорції різних факторів повинні в сумі становити 100%, ускладнює планування та аналіз експериментів зі складом суміші. Плани суміші можуть бути різних типів, наприклад схеми просторової решітки, схеми просторового центроїда та оптимальні плани. З-поміж цих варіантів планів суміші найбільш часто оптимальні плани використовують для оптимізації факторів [52].</p> <p>Просторово-решіткова модель (Simplex lattice): ця модель плану використовується, коли діапазони всіх факторів однакові. Він створює структуру шляхом накладення решітки на простір експерименту з рівномірно розташованими точками. План слід доповнити для виявлення відсутності відповідності.</p> <p>Просторово-центроїдна модель (Simplex centroid): ця модель плану схожий на просторово-решітковий, але відрізняється тим, що створює структуру, починаючи від центру і рухаючись назовні (радіально) [60].</p> <p>Оптимальні плани складу суміші (optimal MD): ці плани називаються моделями з екстремальними вершинами, які використовуються, коли на компоненти накладаються обмеження як на нижній, так і на верхній рівень, або коли на декілька компонентів накладаються лінійні обмеження. Крім того, оптимальні плани бувають різних типів, наприклад D-оптимальний, I-оптимальний і A-оптимальний. Ці плани використовують три рівні для кожного з вибраних факторів і найчастіше використовуються для дослідження оптимізації факторів [52].</p> <p>Перевагою є велика кількість факторів з мінімумом експериментів; недолік: ефект взаємодії на кожному рівні неможливо оцінити [46].</p>
Скринінг, оптимізація	$2 \leq F \leq 30$ (simplex lattice); $3 \leq F \leq 8$ (simplex centroid); $2 \leq F \leq 24$ (оптимальний MD)	$\geq 3$	$N=2q-1$ (simplex centroid)	Лінійна, квадратична, RSM, кубічна, суміш Шеффе	

Також широкого застосування у фармацевтичній промисловості набули наступні методи:

- *Метод апріорного ранжирування (MAP)*, зокрема метод експертних оцінок (анкетне опитування фахівців та ін.) – застосовують для обґрунтованого вибору біофармацевтичних факторів та фармацевтичних змінних. У цьому методі на підставі анкетних даних апріорної інформації складають матриці рангів, математичними рівняннями роблять переформовування рангів, міру узгодженості за кожним фактором і аналіз результатів ранжування. MAP

дозволяє обґрунтовано враховувати досвід, знання та інтуїцію фахівців щодо досліджуваного об'єкта [42].

- *Метод випадкового балансу (МВБ)* для вибору фармацевтичних факторів застосовують для розробки лікарських форм, де план експерименту складається з випадково вибраних рядків повного факторного експерименту. План експерименту будують або із застосуванням випадкових чисел для визначення послідовності рівнів факторів у стовпцях матриці плану, або шляхом випадкового змішування повних факторних або дробних факторних планів. Після побудови матриці факторів і їх рівнів будують діаграми розсіювання результатів спостережень за рівнями факторів. Вони дозволяють побудувати математичні моделі процесу. Ефективність використання МВБ визначається виявленням найбільш суттєвих факторів і залежить від правильного вибору експериментальних рівнів [42].
- *Методи побудови узагальнених показників і методи вирішення компромісних задач.* Часто покращення одних показників викликає погіршення інших. Для прийняття компромісного рішення при виборі оптимального варіанту якості і ефективності при дослідженнях по створенню ЛЗ застосовують дані методи [51].

### ***Основні етапи вибору методів математичного планування (DoE)***

При виборі найкращого методу планування експерименту необхідно враховувати декілька аспектів, таких як визначені цілі, кількість вхідних факторів та взаємодій, що підлягають вивченню, статистична обґрунтованість та ефективність кожного методу [53]. Вибір оптимальної моделі МПЕ повинен включати такі основні етапи:

#### ***1. Встановлення конкретних цілей/формулювання проблеми:***

Під час цього кроку необхідно чітко визначити, що розробник хоче отримати в кінцевому продукті, використовуючи базу знань, отриману з наукової літератури та технічний досвід, критично оцінений відповідно до підходу управління ризиками якості [44]. Зазвичай корисно підготувати перелік

конкретних проблем, які мають бути вирішені під час експерименту. Також важливо мати на увазі всі цілі плану експерименту [52].

## 2. Вибір змінних процесу (факторів) і вихідних даних (відгуків):

Цей вибір має відповідати основній цілі DoE і повинен гарантувати, що весь план можливо виконати. Це означає, що типи факторів є чисельними або категоріальними (якісними), а їхні рівні, тобто їх значення в рамках плану обираються відповідно [44]. Вибір фармацевтичних факторів можна здійснювати на підставі апріорного ранжування [51]. Для отримання бажаної продуктивності системи, краще здійснити скринінг факторів. На рис. 1.11 зображено схематичний підхід, що застосовується для проведення дослідження скринінгу факторів [52].

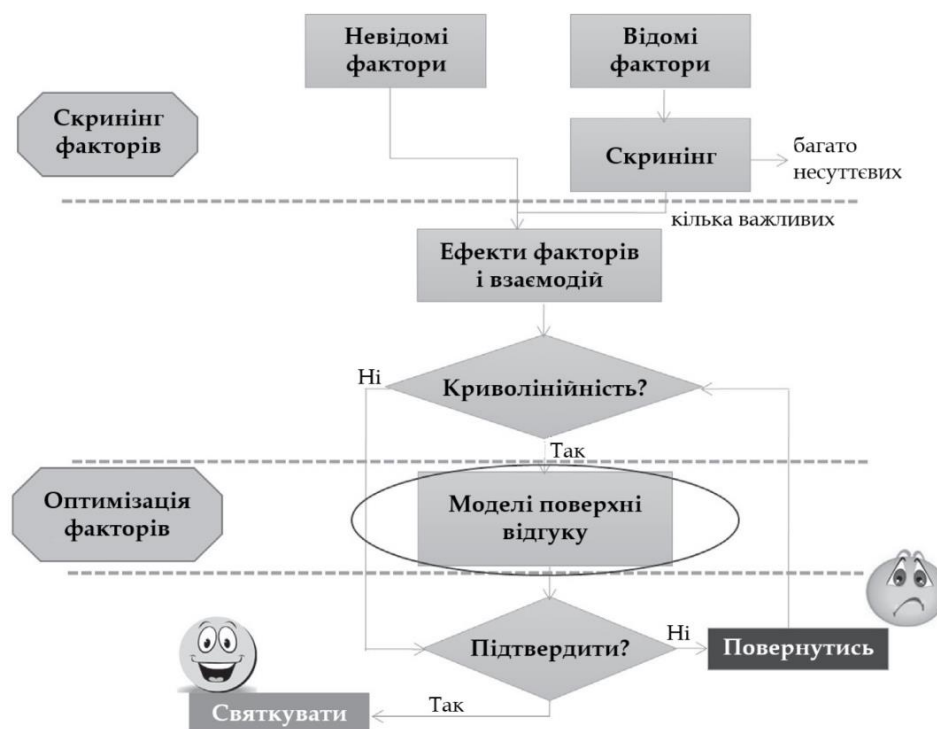


Рис. 1.11. Зображення схеми використання плану експерименту для оптимізації продукту та процесу [52].

Конкретні діапазони призначаються факторам для реалізації експериментальних планів. Вибір рівнів або діапазонів факторів є надзвичайно важливим для того, щоб спостерігати за суттєвим впливом факторів на змінні відгуку. При виборі змінної відгуку експериментатор повинен бути впевнений, що ця змінна надає корисну інформацію про процес, що вивчається [52].

### ***3. Вибір МПЕ:***

На основі цілей DoE, скринінгу, характеристики або оптимізації процесу та рецептури можна вибрати кілька типів планів, напр. факторні плани, плани складу суміші або метод випадкового балансу тощо. Слід також розглянути рішення щодо принципів DoE: випадковості або рандомізації (Randomization), блокування (Blocking) та відтворення або реплікації (Replication) [44].

### ***4. Виконання плану експерименту:***

Створена матриця плану експерименту повинна бути точно виконана, гарантуючи, що параметри, які не включені в план, ідентифікуються та залишаються постійними [44]. Під час проведення плану експерименту важливо ретельно контролювати процес, щоб переконатися, що все виконується правильно. Помилки на цьому етапі можуть зруйнувати валідність експерименту загалом. Одна з найпоширеніших помилок – невстановлення змінних на правильні рівні під час деяких дослідів. Слід перевіряти параметри факторів перед кожним напрацюванням [52]. При виконанні експериментальних планів програмне забезпечення (рис. 1.12) надає велику допомогу у вирішенні математичних і статистичних складнощів.

### ***5. Перевірка відповідності даних експериментальним припущенням:***

Методи планування експериментів (DoE) надзвичайно ефективні у виявленні аномальних даних, які можуть виникати через можливі помилки під час проведення дослідів [44]. Розробники зазвичай намагаються перевірити, чи система працює або поводить відповідно до певної теорії чи минулого досвіду. Наприклад, якщо теорія або досвід показують, що певна нова сировина є еквівалентна до поточної, і нова сировина є бажаною, то проводиться підтверджувальний експеримент, щоб перевірити, що заміна нової сировини не призводить до зміни характеристик продукту, що може вплинути на його використання [52].





Рисунок 1.12. Огляд різних програм, що використовуються для оптимізації лікарських засобів та процесів на основі DoE [54].

Примітка: до програмного забезпечення відносяться Design-Expert®, MODDE®, Unscrambler®, JMP®, Statistica®, Minitab®, які, як правило, надають інтерфейсні підказки на кожному кроці протягом усього циклу розробки продукту. Програми також доступні для хемометричного аналізу за допомогою багатовимірних методів, таких як MNLRA, PCA, PLS тощо, які включають MODDE®, Unscrambler®, SIMCA®, CODDESA®. Для виконання QRM можна використовувати програмне забезпечення Minitab®, Risk®, Statgraphics, FMEA-Pro, iGrafx тощо [54]. В Україні ще користуються програмним забезпеченням PlanEXp B-D13 для підбору оптимальних умов одержання препаратів методом математичного планування [43].

### ***6. Статистичний аналіз результатів:***

Статистичні методи використовуються для аналізу даних, щоб результати та висновки були об'єктивними [52]. Дисперсійний аналіз (Analysis of Variance – ANOVA) та графічні інструменти є дуже корисними для визначення основних ефектів значущих факторів та їх взаємодій. Результати оцінюються не лише на основі статистики, але й у порівнянні з усталеними теоріями та практично призводять до знання процесу [44].

Дисперсійний аналіз – це статистичний метод, за допомогою якого проводять розподіл загальної суми квадратів спостережень на складові, зумовлені впливом різних факторів, їх взаємодії і випадкових змінних. Головне призначення

дисперсійного аналізу – статистично виявити вплив різних факторів на мінливість ознаки, що вивчається [61]. З цього можна оцінити значущість регресійної моделі. Регресійний аналіз дійсний, лише якщо залишки (квадрат різниці між відгуком, передбаченою математичною моделлю, та експериментальним відгуком) мають нормальний розподіл і гомоскедастичність. На основі ANOVA можливо прийняти рішення щодо включення або виключення коефіцієнтів лінійних членів, членів взаємодії та квадратичних членів [45].

### ***7. Використання та інтерпретація результатів:***

Для перевірки результатів МПЕ та коригування моделі множинної регресії слід оцінювати на основі коефіцієнтів детермінації ( $R^2$ ,  $R^2$  -adj і  $R^2$  -pred). Коефіцієнт детермінації ( $R^2$ ) — це частка дисперсії вихідного відгуку, яка прогнозується на основі вхідних факторів. Скоригований  $R^2$  (Adjusted  $R^2$  ( $R^2$ -adj)) є модифікованою версією  $R^2$ , яка скоригована на кількість членів (елементів) у регресійній моделі.  $R^2$  -adj збільшується, лише якщо новий елемент покращує регресійну модель. Передбачуваний  $R^2$  (Predictive  $R^2$  ( $R^2$  -pred)) вказує, наскільки добре регресійна модель передбачає вихідні відгуки для нових спостережень.  $R^2$  -pred обчислюється шляхом систематичного видалення кожного спостереження з набору даних, оцінки рівняння регресії та визначення того, наскільки добре модель прогнозує видалене спостереження.  $R^2$ -adj і  $R^2$ -pred завжди нижчі за  $R^2$  [45].

На цьому етапі оцінка результатів DoE може підтримувати науково-обґрунтоване прийняття рішень щодо наступних дій, таких як виконання підтверджувальних дослідів, розширення планів або подальше масштабування і передача технологій [52]. Більше того, успішне масштабування запропонованих параметрів до комерційного рівня додатково сприяє встановленню відповідної стратегії контролю, яка забезпечує безперервне вдосконалення як розуміння продукту та процесу, так і пов'язаного з ними робочого простору [54].

### ***Застосування МПЕ у фармацевтичних дослідженнях***

Математичне планування експерименту широко використовується для забезпечення повного розуміння продукту та процесу його виробництва. У

літературі можна знайти багато застосувань DoE для методів скринінгу та оптимізації лікарських препаратів і процесів їх виробництва [45]. У фармацевтичній галузі здебільшого методи МПЕ направлені на оптимізацію складу ЛЗ, вибір оптимальних умов технологічного процесу, на дослідження стабільності та умов зберігання препаратів. В якості вхідних змінних (факторів) в планах DoE можуть використовуватися:

- Фактори направлені на оптимізацію складу ЛЗ: кількісні – концентрації компонентів ЛЗ; якісні – функціональне призначення, типи (grades) допоміжних речовин тощо;
- Фактори направлені на оптимізацію технології виробництва ЛЗ: кількісні – концентрація зволожувача, температура сушіння, час та швидкість перемішування, товщина желатинової оболонки капсули м'якої, розмір отворів сит тощо; якісні – почерговість додавання компонентів, тип технологічного обладнання і т. д.
- Фактори направлені на оптимізацію дослідження стабільності: кількісні – вологість та температура навколишнього середовища, час зберігання тощо; якісні – тип плівки для блістерів, тип первинного пакування, тип плівкового покриття (для таблеток) та ін.

У якості вихідних даних (відгуків) в планах МПЕ у фармацевтичних дослідженнях обирають критичні показники якості ЛЗ, зазвичай це фармако-технологічні властивості, що суттєво впливають на ефективність та безпеку препарату. Наприклад, насипна густина до та після усадки, плинність, розпадання та швидкість розчинення твердих лікарських форм, рН розчину, аеродинамічне визначення для дрібнодисперсних часток тощо. Деякі приклади застосування математичного планування експерименту (DoE) у фармацевтичних дослідженнях наведено в табл. 1.6.

Таблиця 1.6 – Приклади застосування DoE у фармацевтичних дослідженнях [52].

АФІ	План експерименту	Основні результати
<b>Таблетки негайного/модифікованого вивільнення</b>		
Cinnarizine	Центральний композиційний план	Підвищення біодоступності завдяки подовженню часу перебування в шлунку
Rosuvastatin	План Plackett-Burman	Покращена біофармацевтична продуктивність щодо розміру частинок, ефективності захоплення та здатності завантажувати ліки
Meloxicam	План поверхні відгуку	Це призвело до позитивного впливу на час розпадання, час змочування та механічну міцність
Deacetyl muscoperoxydiene	Центральний композиційний план	Отримали покращене розчинення та пероральну біодоступність DM
<b>Системи мікросфер/мікрочастинок</b>		
Lacidipine	Центральний композиційний план	Покращена стабільність, подовження терміну зберігання ядра та забезпечення тривалого та контрольованого вивільнення
Riboflavin sodium phosphate	План поверхні відгуку	Він забезпечує оптимальну інкапсуляцію та кращу стабільність у шлунку
Etoposide	Повнофакторний план	Отримано кращу стабільність і посилену внутрішньоклітинну доставку ліків
Paclitaxel	План Тагучі	Покращена здатність до завантаження ліків і відмова від резистентності ліків до раку
<b>Системи на основі наночастинок</b>		
Rosuvastatin calcium	D-оптимальний план складу суміші	Отриманий розмір менше 100 мкм і >80% вивільнення препарату за 15 хв і 5,7-кратне збільшення AUC.
Valsartan	Центральний композиційний план	Він забезпечує оптимальний розмір частинок і краще вивільнення ЛЗ
Quercetin, resveratrol and genistein	План поверхні відгуку	Біодоступність кверцетину при пероральному прийомі вища в 4,27 рази, ресвератролу — в 1,5 рази, а геністеїну — у 2,8 рази, ніж суспензія вільних антиоксидантів.
<b>ЛЗ для місцевого застосування</b>		
Isotretinoin	План поверхні відгуку	Оптимізовані SLN показали захоплення 89,49±4,1%, тоді як розмір був у нанодіапазоні (тобто 75,3±2,4 мкм)
Aceclofenac	План поверхні відгуку	Отримана гелева композиція має покращений профіль проникнення та демонструє чудову протизапальну дію порівняно з наявним на ринку гелем
Lornoxicam	Центральний композиційний план	Оптимізована композиція показала діапазон розміру частинок від 100 до 200 нм з дією тривалого вивільнення
<b>Ін'єкційні ЛЗ</b>		
Valrubicin	План поверхні відгуку	Він виявив, що розмір частинок менше 100 нм і

		препарат стабільний протягом 24 годин.
Small interfering RNA	План поверхні відгуку	Ефективність інкапсуляції до 70% із властивостями негайного та тривалого тривалого вивільнення
<b>Очні ЛЗ</b>		
Moxifloxacin Hydrochloride	План поверхні відгуку	Він забезпечує підвищену ефективність, а гібридні гелеві системи подовжують свою дію стійким чином
Curcumin	Центральний композиційний план	Оптимізована композиція показала оптимальну стабільність і збільшення проникнення куркуміну ( $\approx 2,5$ рази) через рогівку кролика порівняно з контролем
<b>Інтраназальні ЛЗ</b>		
Levodopa	План поверхні відгуку	Він визначає розмір частинок 13,068 мкм, краще розчинення та проникність
Lorazepam	План поверхні відгуку	Оптимізована формула забезпечує 97% завантаження препарату та вивільнення препарату до 6 годин. Крім того, він показав більший потік через слизову оболонку носа кози
Selegiline	План поверхні відгуку	Наноемульсія салегеліну, введена інтраназально щурам, індукованим Паркінсоном, призводить до значного покращення поведінкової активності порівняно з пероральним введенням препарату

Оскільки фармацевтична розробка лікарських препаратів стикається з великою кількістю регуляторних проблем через непостійну якість продукції та відсутність певних характеристик продукту, відповідні державні структури по всьому світу постійно змушують виробників лікарських препаратів застосовувати систематичні інструменти. У цьому відношенні МПЕ розглядається як незамінний інструмент для остаточного вдосконалення якості продуктів шляхом раціонального планування та змістовного виконання експериментів. Проблеми впровадження підходу «Якість шляхом розробки» та DoE, як вагової частини QbD, включають гармонізацію термінології та концепцій, навчання та освіти людських ресурсів для фармацевтичної промисловості та регуляторних органів, а також потребу в інструкціях щодо документування знань, отриманих під час розробки лікарських засобів та/або методів аналізу. Розробник ЛЗ може максимально використати суть інструментів DoE, щоб застосовувати найбільш раціональні методи математичного планування експерименту для оптимізації якості за рахунок глибшого розуміння продукту та ефективності процесу [45, 52].

### Висновок до розділу 1

1. На сьогодні вірусні гепатити представляють соціально-значущу глобальну проблему. Згідно з розрахунковими даними ВООЗ, у різних країнах світу вірусними гепатитами інфіковані сотні мільйонів осіб, що істотно перевищує поширеність ВІЛ-інфекції. Однак, дана проблема все ще не привернула до себе належної уваги громадськості та фахівців [62].

За результатами дослідження асортименту зареєстрованих ПППД виявлено:

- кількість українських ЛЗ в підгрупі J05AP Противірусні препарати для лікування вірусного гепатиту С налічує 4 ТН (12,5 %) проти 28 ТН (87,5 %) – імпорتنих.
- переважна більшість ЛФ серед досліджуваної підгрупи відноситься до таблеток, вкритих плівковою оболонкою – 28 ТН з 32 ТН, меншість складають капсули тверді – 4 ТН.
- такі МНН як рибавірин та комбінація глекапревіру з пібрентасвіром займають найменшу частку серед зареєстрованих ТН – по 12 %.

Нажаль сучасний стан ринку України ПППД для лікування ВГС є імпортозалежний і потребує розширення асортименту вітчизняних ЛЗ. Проте при розробці ЛЗ у формі твердих желатинових капсул з діючою речовиною рибавірин потрібно буде врахувати багато біофармацевтичних факторів для отримання якісного і безпечного продукту з відповідною терапевтичною дією. Також не потрібно забувати про актуальність і економічну доцільність використання рибавірину у лікуванні ВГС, використовуючи безінтерферонові комбінації з ПППД.

2. АФІ рибавірин відноситься до I класу БСК. Застосування БСК дозволяє істотно зменшити кількість досліджень *in vivo* на тваринах і людях, які раніше були потрібні для вдосконалення складу ЛЗ. Водночас ця система є важливим інструментом у створенні нових ефективних і генеричних твердих лікарських форм за допомогою *in vitro* досліджень.

3. Фармацевтична розробка лікарських засобів стикається з численними регуляторними викликами, зумовленими нестабільністю якості продукції та

відсутністю визначених характеристик препаратів. Задля вирішення цих проблем державні регуляторні органи в усьому світі постійно вимагають від виробників використання системних підходів. У цьому контексті методологія планування експерименту (МПЕ) визнається важливим інструментом для підвищення якості продукції завдяки раціональному плануванню та обґрунтованому проведенню експериментів. Використання концепції «Якість шляхом розробки» (QbD) та підходу планування експериментів (DoE), як її ключового елемента, супроводжується певними викликами, зокрема гармонізацією термінології та концепцій, підготовкою кадрів для фармацевтичної галузі та регуляторних органів, а також розробкою рекомендацій щодо документування знань, отриманих у процесі розробки лікарських препаратів чи аналітичних методик.

## РОЗДІЛ 2. ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ РИБАВІРИНУ

### 2.1. Фармацевтична розробка

Фармацевтична розробка є одним з чотирьох етапів життєвого циклу ЛЗ, основною ціллю якої являється створення продукту відповідної якості та обґрунтування процесу його виробництва, щоб постійно випускати безпечну і терапевтично ефективну продукцію із заданими функціональними характеристиками протягом усього терміну придатності, на які впливають різні біофармацевтичні фактори, зокрема лікарська форма (ЛФ). [48, 50]. Рибавірин переважно застосовують у вигляді твердих пероральних ЛФ: Rebetol<sup>®</sup>, капсули тверді по 200 мг; Ribasphere<sup>®</sup>, капсули тверді по 200 мг, 400 мг і 600 мг; Copregus<sup>®</sup>, таблетки, вкриті оболонкою по 200 мг тощо [12]. Слід звернути увагу, що ЛФ у порядку настання терапевтичного ефекту можна розмістити таким чином: розчини – емульсії – суспензії – оральні порошки – гранули – капсули – таблетки [26]. Капсульовані лікарські форми становлять значний інтерес за рахунок низки переваг: зручність застосування, точність дозування, маскування неприємного смаку, запаху, захист активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) від впливу вологи, світла тощо [27]. Тому об'єктом даної фармацевтичної розробки є лікарський засіб Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.

#### 2.1.1. Діюча речовина. Фізико-хімічні властивості субстанції рибавірин

Рибавірин (1-β-D-рибофуранозил-1H-1,2,4-тріазол-3-карбоксамід), протівірусний препарат, є синтетичним нуклеозидним аналогом, структурно спорідненим гуанозину [12, 14]. У 1972 році рибавірин був синтезований хімічним поєднанням похідних 1,2,4-тріазол-3-карбоксаміду та рибофуранозиду, і було показано, що він є перспективним протівірусним агентом широкого спектру дії [13, 14].

Рибавірин спочатку використовувався для лікування респіраторно-синцитіального вірусу у дітей, але нещодавно було доведено, що він ефективний проти цього вірусу як у людей похилого віку, так і в реципієнтів трансплантації



легень [14, 20]. Повідомляється, що рибавірин може бути ефективним лише на ранніх стадіях вірусних геморагічних лихоманок, включаючи лихоманку Ласса, кримсько-конгогійну геморагічну лихоманку, венесуельську геморагічну лихоманку та хантавірусну інфекцію [14, 15, 20]. Проте найпоширенішим показанням до застосування рибавірину є лікування хронічного вірусного гепатиту С (ВГС).

*Фізико-хімічні властивості рибавірину*

Структурна формула представлена на рис. 2.1.

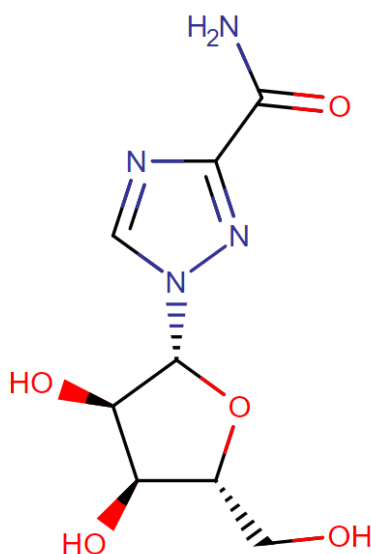


Рис. 2.1. Структурна формула рибавірину [15, 16].

Молекулярна формула:  $C_8H_{12}N_4O_5$  [15-17].

Молекулярна маса: 244,2 [15-17].

Зовнішній вигляд (опис): кристалічний порошок білого або майже білого кольору [17].

Розчинність: легко розчинний у воді (33,2 мг/мл [20]), слабо розчинний у етанолі (96%), слабо або дуже слабо розчинний у метиленхлориді [17].

Температура плавлення: 174-176 °C [15].

Коефіцієнт ліпофільності:  $\log P = -1,8$  [16],  $\log P = -1,85$  [15].

pKa (Strongest Acidic): 11,88.

pKa (Strongest Basic): -1.2 [15].

pH: від 4,0 до 6,5.

Питоме оптичне обертання: від – 33 до – 37 (в сухій субстанції).

Втрата в масі при висушуванні: не більше 0,5 % (при 105 °С протягом 5 год).

Сульфатна зола: не більше 0,1 %.

Інші властивості: проявляє поліморфізм [17].

Згідно літературних даних рибавірин належить до I класу за Біофармацевтичною системою класифікації (БСК), тобто до речовин з високою розчинністю і високим ступенем проникності крізь біологічні мембрани.

Рибавірин виробництва фірми «Jinan Mingxin Pharmaceutical Co., Ltd», Китай, являє собою дрібний кристалічний порошок білого або майже білого кольору (рис. 2.2).

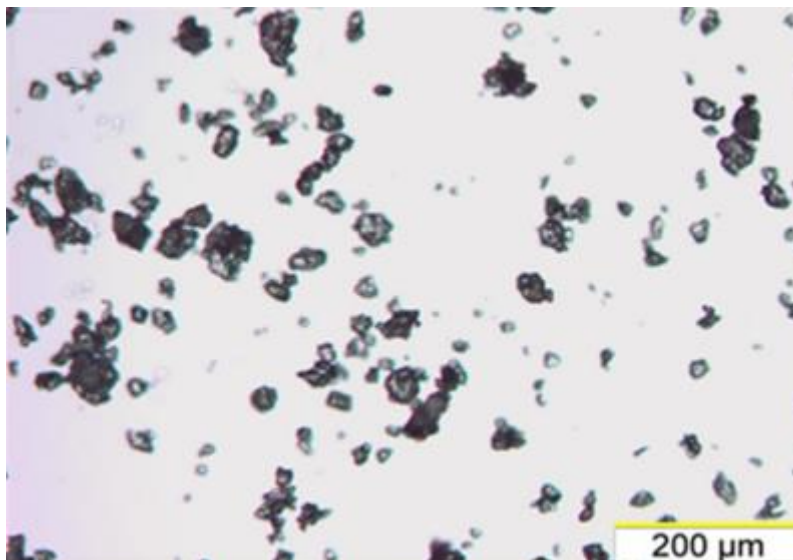


Рис. 2.2. Мікроскопія АФІ рибавірин, серія 20240102 виробництва «Jinan Mingxin Pharmaceutical Co., Ltd», Китай (збільшення: 10х).

Графік розподілу розміру часток рибавірину, отриманий на приладі визначення розміру часток методом лазерної дифракції, представлений на рис. 2.3. Результати визначення розміру часток методом лазерної дифракції представлені в табл. 2.1.

Незадовільна плинність АФІ не дає змогу розробити якісний препарат без залучення допоміжних речовин до складу ЛЗ та не підходить для капсулювання в капсулу розміром №1, як в подібних композиціях (Ребетол<sup>®</sup>, капсули, 200 мг; Лівел<sup>®</sup>, капсули по 200 мг; Рибавірин-Фармекс, капсули тверді по 200 мг [4]).

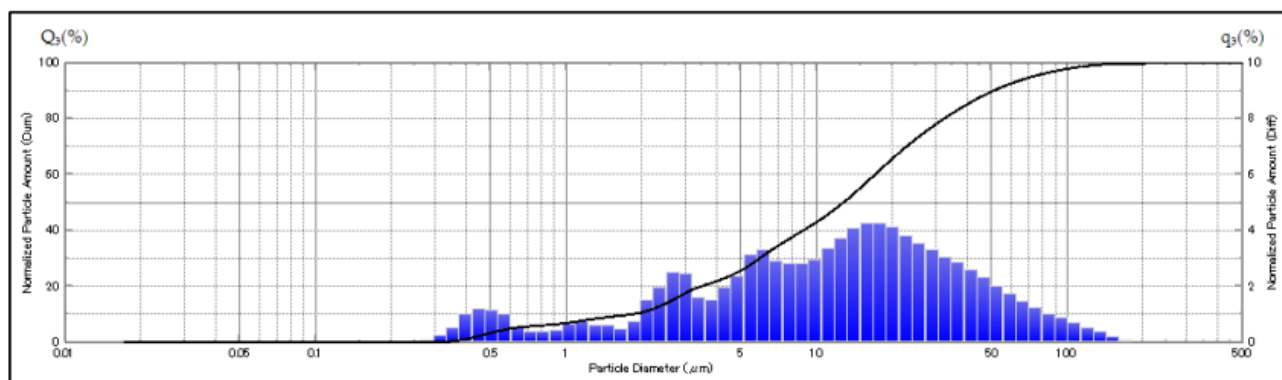


Рис. 2.3. Крива розподілу часток за розмірами АФІ рибавірин, серія 20240102 виробництва «Jinan Mingxin Pharmaceutical Co., Ltd», Китай.

Таблиця 2.1 – Розмір часток Рибавіріну виробництва «Jinan Mingxin Pharmaceutical Co., Ltd», Китай.

АФІ	Розмір часток
Рибавірин виробництва «Jinan Mingxin Pharmaceutical Co., Ltd», Китай	$D_{10}= 1,7$ мкм $D_{50}= 12,6$ мкм $D_{90}= 50,3$ мкм

Фармако-технологічні властивості діючої речовини рибавіріну виробництва «Jinan Mingxin Pharmaceutical Co., Ltd», Китай наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Фармако-технологічні властивості діючої речовини рибавіріну виробництва «Jinan Mingxin Pharmaceutical Co., Ltd», Китай.

№ п/п	Нормовані показники, од. вим.	Значення показника	Метод контролю
		серія 20240102	
1	Насипна густина ( $m/V_0$ ), г/мл	0,317	ДФУ, 2.9.15
2	Густина після усадки ( $m/V_{1250}$ ), г/мл	0,519	ДФУ, 2.9.15
3	Коефіцієнт Гауснера, %	1,64	ДФУ, 2.9.36
4	Плинність, с/100 г зразка, (г/с) воронка з $d=25$ мм	18,25 (5,47)	ДФУ, 2.9.16

Для покращення плинності та ущільнення капсульної маси вирішено використовувати метод вологої грануляції для виробництва даного продукту, що також підтверджується літературними даними [12, 32, 63].

## 2.2. Розробка складу капсул з рибавірином

Розробка складу капсул з рибавірином проводилася в 2 етапи таким чином, щоб відібрати компоненти композиції, які забезпечать досягнення якнайкращих показників якості капсульної маси та капсул твердих. На I етапі було обрано якісний склад допоміжних речовин відповідно до їх функціонального призначення. На II етапі визначено кільсний склад раніше відібраних ексципієнтів та досліджено їх вплив на фармако-технологічні показники лікарського засобу.

### 2.2.1 Вибір ексципієнтів відповідно до функціонального призначення та вивчення їх впливу на показники якості ЛЗ

Для створення оптимального складу ЛЗ на основі АФІ рибавірин використовували ексципієнти з різними технологічними властивостями, що об'єднані відповідно до їх функціонального призначення у 5 окремих груп та пропонуються до використання для одержання твердих желатинових капсул методом вологої грануляції, як вказано вище. Перелік допоміжних речовин, які досліджували при створенні капсул з рибавірином, представлено в табл. 2.3.

Напрацьовані експериментальні серії було досліджено за регламентованими фармако-технологічними показниками [35]:

- маса для капсулювання: «Насипна густина до та після усадки», «коефіцієнт Гауснера» (плинність), «Втрата в масі при висушуванні»;
- капсули тверді: «Однорідність маси вмісту капсул» та «Розчинення». Показник «Розпадання» не брався до уваги, бо ДР порошкової маси не впливають на нього, оскільки дана характеристика залежить від швидкості руйнування твердої желатинової оболонки капсули.

Таблиця 2.3 – Перелік допоміжних речовин відповідно до їх функціонального призначення.

Фактори	Рівні факторів
А – наповнювачі	a <sub>1</sub> – лактоза, моногідрат (GranuLac <sup>®</sup> 200)
	a <sub>2</sub> – мікрокристалічна целюлоза (Compressel <sup>®</sup> M101D+)
	a <sub>3</sub> – маніт (Parteck <sup>®</sup> Delta M)

	a <sub>4</sub> – сорбіт (Neosorb <sup>®</sup> P 100 T)
	a <sub>5</sub> – кальцію гідрофосфат (PharSQ <sup>®</sup> Fine D14)
В – розпушуючі речовини (дезінтегранти)	b <sub>1</sub> – кросповідон (Kollidon <sup>®</sup> CL)
	b <sub>2</sub> – натрію крохмальгліколят
	b <sub>3</sub> – натрію кроскармелоза (Solutab <sup>®</sup> A)
	b <sub>4</sub> – гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена (L-НРС, тип LH-21)
	b <sub>5</sub> – кальцію карбоксиметилцелюлоза (кальцію КМЦ)
С – зв’язуючі речовини	c <sub>1</sub> – повідон (Plasdone <sup>™</sup> , тип K29/32)
	c <sub>2</sub> – крохмаль картопляний
	c <sub>3</sub> – гідроксипропілцелюлоза (НРС, тип L)
	c <sub>4</sub> – метилцелюлоза (Emcocel <sup>®</sup> 50 M)
	c <sub>5</sub> – гіпромелоза (Metolose <sup>®</sup> 60 SH-50)
D – ковзні речовини (гліданти)	d <sub>1</sub> – тальк
	d <sub>2</sub> – кремнію діоксид колоїдний безводний (Aerosil <sup>®</sup> 200)
	d <sub>3</sub> – алюмосилікат магнію (Neusilin <sup>®</sup> US 2)
	d <sub>4</sub> – целюлоза порошкоподібна (Arbocel <sup>®</sup> P 290)
	d <sub>5</sub> – кальцію фосфат (PharSQ <sup>®</sup> Flow T 200)
Е – змащувальні речовини (лубриканти)	e <sub>1</sub> – магнію стеарат (LIGAMED MF-2-V)
	e <sub>2</sub> – кальцію стеарат
	e <sub>3</sub> – натрію стеарилфумарат
	e <sub>4</sub> – кислота стеаринова
	e <sub>5</sub> – гліцерол дистеарат (Precirol <sup>®</sup> АТО 5)

Для дослідження п’яти факторів, кожен з яких був узятий на п’яти рівнях, застосовували п’ятифакторний експеримент на основі 5x5 гіпер-греко-латинського квадрату [64], план якого представлено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4 – Матриця математичного плану експерименту.

A \ B	b <sub>1</sub>	b <sub>2</sub>	b <sub>3</sub>	b <sub>4</sub>	b <sub>5</sub>
a <sub>1</sub>	c <sub>1</sub> d <sub>1</sub> e <sub>1</sub>	c <sub>2</sub> d <sub>2</sub> e <sub>2</sub>	c <sub>3</sub> d <sub>3</sub> e <sub>3</sub>	c <sub>4</sub> d <sub>4</sub> e <sub>4</sub>	c <sub>5</sub> d <sub>5</sub> e <sub>5</sub>
a <sub>2</sub>	c <sub>2</sub> d <sub>3</sub> e <sub>4</sub>	c <sub>3</sub> d <sub>4</sub> e <sub>5</sub>	c <sub>4</sub> d <sub>5</sub> e <sub>1</sub>	c <sub>5</sub> d <sub>1</sub> e <sub>2</sub>	c <sub>1</sub> d <sub>2</sub> e <sub>3</sub>
a <sub>3</sub>	c <sub>3</sub> d <sub>5</sub> e <sub>2</sub>	c <sub>4</sub> d <sub>1</sub> e <sub>3</sub>	c <sub>5</sub> d <sub>2</sub> e <sub>4</sub>	c <sub>1</sub> d <sub>3</sub> e <sub>5</sub>	c <sub>2</sub> d <sub>4</sub> e <sub>1</sub>
a <sub>4</sub>	c <sub>4</sub> d <sub>2</sub> e <sub>5</sub>	c <sub>5</sub> d <sub>3</sub> e <sub>1</sub>	c <sub>1</sub> d <sub>4</sub> e <sub>2</sub>	c <sub>2</sub> d <sub>5</sub> e <sub>3</sub>	c <sub>3</sub> d <sub>1</sub> e <sub>4</sub>
a <sub>5</sub>	c <sub>5</sub> d <sub>4</sub> e <sub>3</sub>	c <sub>1</sub> d <sub>5</sub> e <sub>4</sub>	c <sub>2</sub> d <sub>1</sub> e <sub>5</sub>	c <sub>3</sub> d <sub>2</sub> e <sub>1</sub>	c <sub>4</sub> d <sub>3</sub> e <sub>2</sub>

Даний дробний план налічує 25 дослідів ( $N=25$ ), а в повнофакторному експерименті  $5^5 N = 3125$ , тобто кількість варіантів скорочується в 125 разів. Не дивлячись на таку велику дробність план має властивості ортогональності. Статистичні дані визначали за допомогою дисперсійного аналізу, на основі чого робили висновок щодо впливу досліджуваних факторів на показники якості ЛЗ. Кожна серія дослідів проводилася у 2 повторностях для уникнення помилки в отриманих результатах кожного з вивчених параметрів [65]. Результати зображали за допомогою стовпчикових діаграм та ранжованих рядів пріоритетності, які показують вплив досліджуваних ДР на відповідні фармако-технологічні властивості ЛЗ.

Оптимальними значеннями показників якості для капсульної маси є:

- «Насипна густина до та після усадки» – 0,58-0,62 г/мл та 0,62-0,66 г/мл відповідно;
- «Коефіцієнт Гауснера» – 1,12-1,14 (хороша плинність);
- «Втрата в масі при висушуванні» – 2-3 %.

Згідно отриманих результатів дисперсійного аналізу встановлено вплив досліджуваних факторів на «вільну» насипну густина та визначено наступну послідовність:  $C > D > A$ , фактори В та Е не показали статистичної значущості впливу на даний показник.

Ранжований ряд пріоритетності впливу зв'язуючих речовин має такий вигляд:  $c_1 = c_3 > c_5 > c_2 > c_4$ . При використанні Plasdone<sup>TM</sup> K29/32 ( $c_1$ ) та HPC-L ( $c_3$ ) спостерігались оптимальніші значення насипних густин у порівнянні з Metolose<sup>®</sup> 60 SH-50 ( $c_5$ ), крохмалю картопляного ( $c_2$ ) та Emcocel<sup>®</sup> 50 M ( $c_4$ ). Вплив фізичних і технологічних властивостей ковзних речовин (D) на насипну густина характеризується таким рядом пріоритетності: Aerosil<sup>®</sup> 200 ( $d_2$ ) – 0,622 г/мл > Neusilin<sup>®</sup> US 2 ( $d_3$ ) – 0,604 г/мл > PharSQ<sup>®</sup> Flow T 200 ( $d_5$ ) – 0,573 г/мл > Arbocel<sup>®</sup> P 290 ( $d_4$ ) – 0,558 г/мл > тальк ( $d_1$ ) – 0,552 г/мл. Досліджені наповнювачі за впливом на насипну густина можна розташувати в наступній послідовності: Comprescel<sup>®</sup> M101D+ ( $a_2$ ) – 0,581 г/мл > GranuLac<sup>®</sup> 200 ( $a_1$ ) – 0,573 г/мл > Pardeck<sup>®</sup> Delta M ( $a_3$ ) –

0,562 г/мл = Neosorb<sup>®</sup> P 100 T (a<sub>4</sub>) – 0,562 г/мл > PharSQ<sup>®</sup> Fine D14 (a<sub>5</sub>) – 0,557 г/мл.

Результати дисперсійного аналізу показали, що на насипну густину після усадки впливають лише два вивчених фактора з п'яти: C > D, інші (A, B, E) – майже не мали впливу на дану фармако-технологічну характеристику маси для капсулювання.

Найбільший вплив на вищевказану властивість чинили зв'язуючі речовини, зокрема, Plasdone<sup>™</sup> K29/32 (c<sub>1</sub>) мав значну перевагу над іншим речовинами цієї функціональної групи (крохмаль картопляний (c<sub>2</sub>), НРС-L (c<sub>3</sub>), Emcocel<sup>®</sup> 50 M (c<sub>4</sub>) та Metolose<sup>®</sup> 60 SH-50 (c<sub>5</sub>)). Вивчені гліданти за силою дії на насипну густину після усадки зображає наступна послідовність: Aerosil<sup>®</sup> 200 (d<sub>2</sub>) – 0,697 г/мл > Neusilin<sup>®</sup> US 2 (d<sub>3</sub>) – 0,689 г/мл > PharSQ<sup>®</sup> Flow T 200 (d<sub>5</sub>) – 0,659 г/мл > Arbocel<sup>®</sup> P 290 (d<sub>4</sub>) – 0,642 г/мл > тальк (d<sub>1</sub>) – 0,635 г/мл.

На показник «Коефіцієнт Гауснера» (плинність) впливають усі п'ять досліджуваних факторів, які за силою дії розташовуються у такій послідовності: C > D > A > B > E.

Для зображення впливу природи зв'язуючих речовин на коефіцієнт Гауснера ранжований ряд пріоритетності мав наступний вигляд: c<sub>3</sub> > c<sub>1</sub> > c<sub>5</sub> > c<sub>2</sub> > c<sub>4</sub> (рис. 2.4). За даними діаграми показано обернопропорційну залежність значень, тобто чим менший показник «Коефіцієнт Гауснера», тим краща плинність порошкової маси.

Досліджені ковзні речовини за впливом на коефіцієнт Гауснера виражає наступна послідовність: Aerosil<sup>®</sup> 200 (d<sub>2</sub>) – 1,12 > Neusilin<sup>®</sup> US 2 (d<sub>3</sub>) – 1,14 > Arbocel<sup>®</sup> P 290 (d<sub>4</sub>) – 1,15 = PharSQ<sup>®</sup> Flow T 200 (d<sub>5</sub>) – 1,15 = тальк (d<sub>1</sub>) – 1,15. Сила дії природи наповнювачів на досліджувану характеристику маси для капсулювання ілюструє такий ранжований ряд пріоритетності: Compregel<sup>®</sup> M101D+ (a<sub>2</sub>) – 1,13 = GranuLac<sup>®</sup> 200 (a<sub>1</sub>) – 1,13 > Parteck<sup>®</sup> Delta M (a<sub>3</sub>) – 1,15 = Neosorb<sup>®</sup> P 100 T (a<sub>4</sub>) – 1,15 > PharSQ<sup>®</sup> Fine D14 (a<sub>5</sub>) – 1,16.

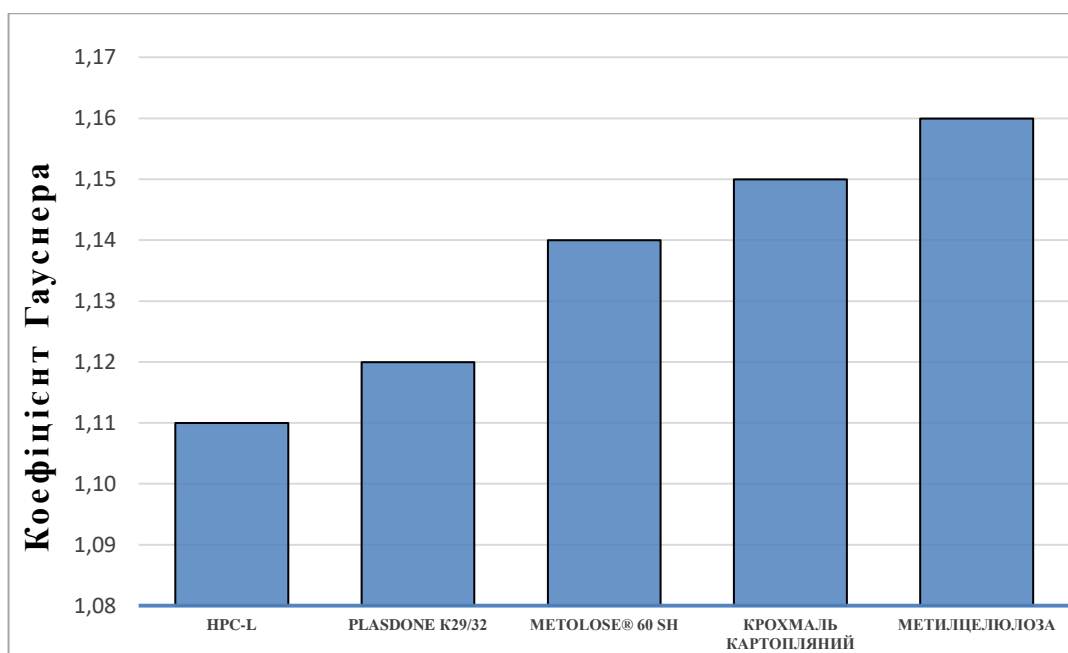


Рис. 2.4. Вплив зв'язуючих речовин (фактор С) на показник «Коефіцієнт Гауснера» (плинність) капсульної маси з рибавірином.

Порівняльний ряд пріоритетності для дезінтегрантів за впливом на коефіцієнт Гауснера має наступний вигляд: натрію кроскармелоза ( $b_3$ ) – 1,13 > Kollidon® CL ( $b_1$ ) – 1,14 = L-HPC ( $b_4$ ) – 1,14 > натрію крохмальгліколят ( $b_2$ ) – 1,16 = кальцію карбоксиметилцелюлоза ( $b_5$ ) – 1,16. Незначний вплив змащувальних речовин на даний показник можна виразити такою послідовністю: LIGAMED MF-2-V ( $e_1$ ) – 1,16 = кальцію стеарат ( $e_2$ ) – 1,16 = кислота стеаринова ( $e_4$ ) – 1,16 > натрію стеарилфумарат ( $e_3$ ) – 1,17 > Precirol® АТО 5 ( $e_5$ ) – 1,18.

Відповідно до результатів дисперсійного аналізу встановлено вплив досліджуваних факторів на показник «Втрата в масі при висушуванні», що відображає наступна послідовність: В > А > D > С > Е. Дана характеристика маси для капсулювання є однією з критичних, оскільки може впливати на: зміни насипної густини безпосередньо під час капсулювання; зависання порошку в бункері гранулятора (за рахунок прилипання частинок маси до стінок ємності); на стабільність ЛЗ протягом зазначеного терміну придатності при завищеному вмісті вологи. Також потрібно взяти до уваги, що гранулят сушили до вмісту вологи в межах 1,8 %-2,0 %. Отриману масу для капсулювання витримували 24 години на відкритому повітрі за нормальних умов.



Вплив фізичних і технологічних властивостей дезінтегрантів (фактор В) на втрату в масі при висушуванні зображено таким рядом пріоритетності:  $b_1 > b_3 > b_2 > b_4 > b_5$  (рис. 2.5).

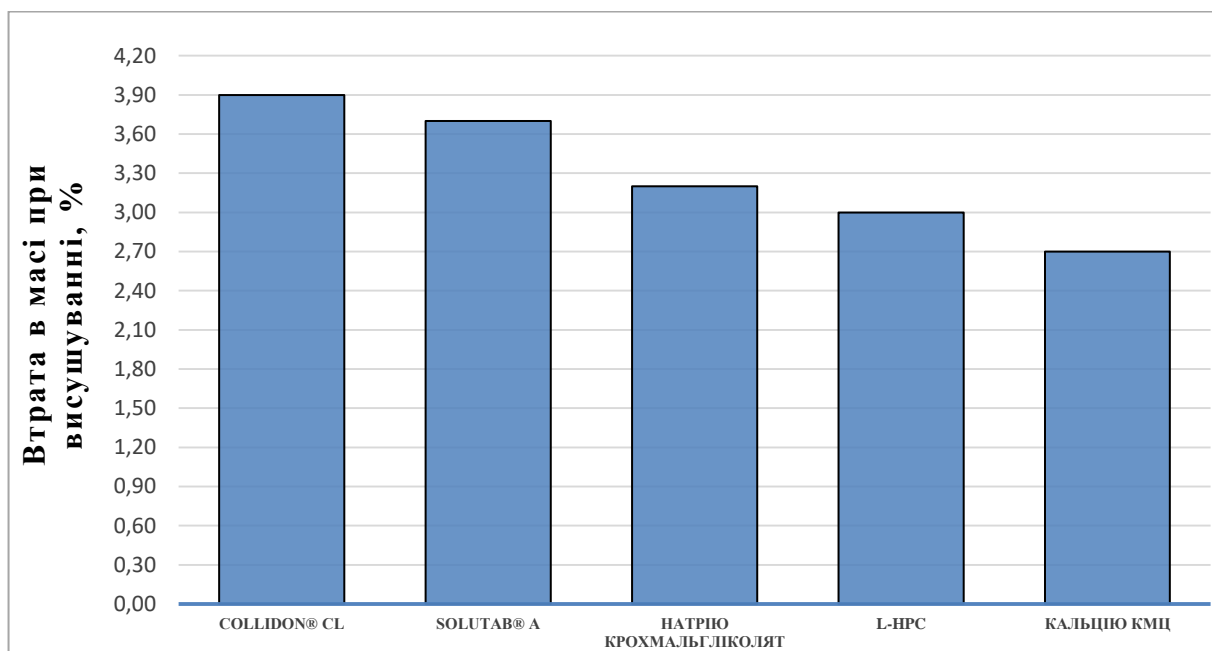


Рис. 2.5. Вплив розпушуючих речовин (фактор В) на показник «Втрата в масі при висушуванні» капсульної маси з рибавірином.

Наповнювачі за впливом на здатність маси для капсулювання вбирати вологу з навколишнього середовища утворюють таку послідовність: Compressel® M101D+ ( $a_2$ ) – 3,2 % > Neosorb® P 100 T ( $a_4$ ) – 3,1 % > GranuLac® 200 ( $a_1$ ) – 2,6 % > PharSQ® Fine D14 ( $a_5$ ) – 2,5 % > Parteck® Delta M ( $a_3$ ) – 2,3 %. Сила дії природи глідантів на досліджувану характеристику порошкової маси демонструє такий ранжовий ряд пріоритетності: Aerosil® 200 ( $d_2$ ) – 2,7 % = Arbocel® P 290 ( $d_4$ ) – 2,7 % > Neusilin® US 2 ( $d_3$ ) – 2,5 % > PharSQ® Flow T 200 ( $d_5$ ) – 2,3 % = тальк ( $d_1$ ) – 2,3%. Вплив зв'язуючих речовин на втрату в масі при висушуванні можна виразити такою послідовністю: Emcocel® 50 M ( $c_4$ ) – 2,6 % > крохмаль картопляний ( $c_2$ ) – 2,5 % = Metolose® 60 SH-50 ( $c_5$ ) – 2,5 % > Plasdone™ K29/32 ( $c_1$ ) – 2,4 % > НПС-L ( $c_3$ ) – 2,3 %. Порівняльний ряд пріоритетності для лубрикантів за впливом на даний показник має наступний вигляд: Precirol® АТО 5 ( $e_5$ ) – 2,5 % > натрію стеарилфумарат ( $e_3$ ) – 2,4 % = кислота стеаринова ( $e_4$ ) – 2,4 % = кальцію стеарат ( $e_2$ ) – 2,4 % > LIGAMED MF-2-V ( $e_1$ ) – 2,2 %.

Оптимальними значеннями показників якості для твердих желатинових капсул є:

- «Однорідність маси вмісту капсул» –  $\pm 5,0 \%$ ;
- «Розчинення» – не менше 85 % діючої речовини має розчинитися за 15 хвилин.

На показник «Однорідність маси вмісту капсул» впливають наступні досліджувані фактори, які за силою дії розташовуються у такій послідовності:  $C > D > A > E$ , при статистичній незначущості дії дезінтегрантів (фактор В).

Для зображення впливу природи зв'язуючих речовин на однорідність маси вмісту капсул ранжований ряд пріоритетності мав такий вигляд:  $c_1 > c_3 > c_2 > c_5 > c_4$  (рис. 2.6).

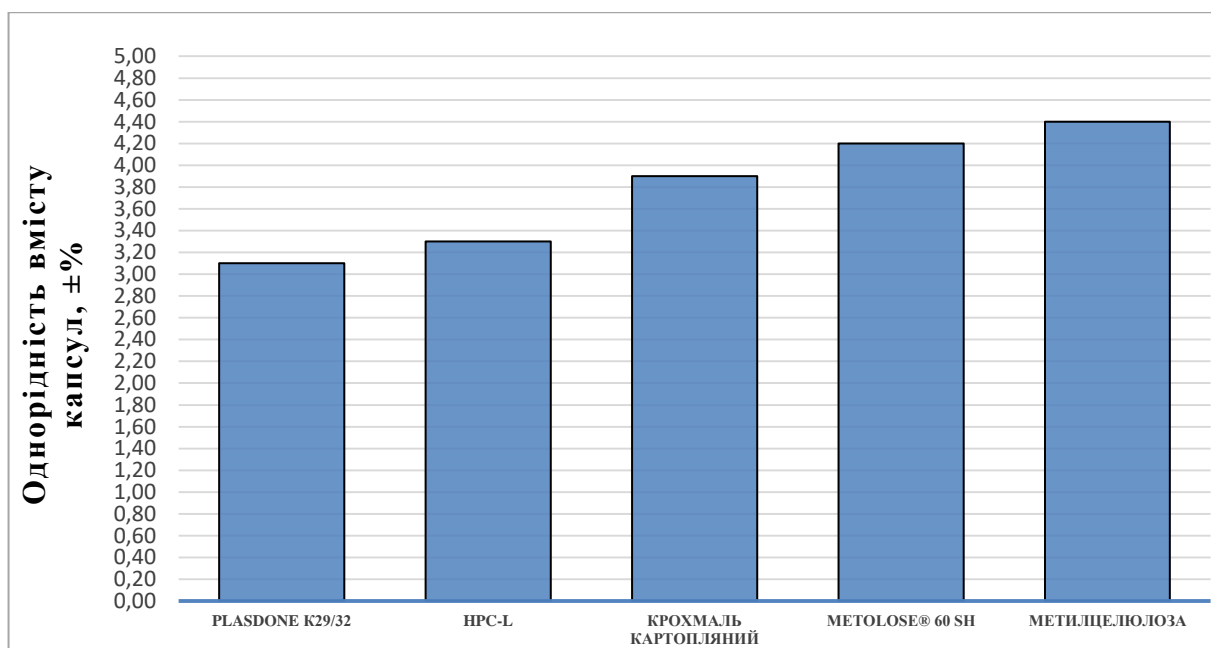


Рис. 2.6. Вплив зв'язуючих речовин (фактор С) на показник «Однорідність маси вмісту капсул» твердих желатинових капсул з рибавірином.

За даними діаграми на рис. 2.6 видно, що чим менший розбіг значень між мінімальною і максимальною масою вмісту капсул, тим краще для якості ЛЗ.

Досліджені ковшні речовини за впливом на однорідність маси вмісту капсул виражає наступна послідовність: Aerosil® 200 ( $d_2$ ) –  $\pm 3,7 \%$  > Neusilin® US 2 ( $d_3$ ) –  $\pm 4,1 \%$  > PharSQ® Flow T 200 ( $d_5$ ) –  $\pm 4,7 \%$  > Arbocel® P 290 ( $d_4$ ) –  $\pm 4,9 \%$  > тальк ( $d_1$ ) –  $\pm 5,0 \%$ . Сила дії природи наповнювачів на досліджувану характеристику

маси для капсулювання має такий ранжовий ряд пріоритетності: GranuLac<sup>®</sup> 200 (a<sub>1</sub>) – ± 4,2 % > Comprecel<sup>®</sup> M101D+ (a<sub>2</sub>) – ± 4,3 % > Neosorb<sup>®</sup> P 100 T (a<sub>4</sub>) – ± 5,0 % > Pardeck<sup>®</sup> Delta M (a<sub>3</sub>) – ± 5,3 % > PharSQ<sup>®</sup> Fine D14 (a<sub>5</sub>) – ± 5,5 %. Неістотний вплив змашувальних речовин на даний показник можна виразити такою послідовністю: LIGAMED MF-2-V (e<sub>1</sub>) – ± 4,5 % > кальцію стеарат (e<sub>2</sub>) – ± 4,9 % = кислота стеаринова – ± 4,9 % > натрію стеарилфумарат (e<sub>3</sub>) – ± 5,2 % > Precirol<sup>®</sup> АТО 5 (e<sub>5</sub>) – ± 5,3 %.

Результати дисперсійного аналізу продемонстрували, що на показник «Розчинення» капсул твердих з рибавірином вплив досліджуваних факторів можна виразити наступною послідовністю: В > Е > С > А, при статистичній незначущості дії ковзних речовин (фактор D).

Вплив фізичних і технологічних властивостей дезінтегрантів (фактор В) на розчинення капсул зображено таким рядом пріоритетності: b<sub>3</sub> > b<sub>1</sub> > b<sub>4</sub> > b<sub>2</sub> > b<sub>5</sub> (рис. 7). Виходячи з експериментальних даних (рис. 2.7), видно, що найкращу розчинність капсули з рибавірином проявляють завдяки дії Solutab<sup>®</sup> А (97,5 %) та Kollidon<sup>®</sup> CL (95,3 %), які мають значну перевагу над L-НРС (90,1 %), натрію крохмалемгліколятом (88,4) і кальцію КМЦ (82,2 %).

Змашувальні речовини за впливом на розчинення капсул досліджуваного ЛЗ утворюють таку послідовність: Precirol<sup>®</sup> АТО 5 (e<sub>5</sub>) – 87,3 % > натрію стеарилфумарат (e<sub>3</sub>) – 82,4 % > кислота стеаринова (e<sub>4</sub>) – 79,1 % > кальцію стеарат (e<sub>2</sub>) – 75,9 % > LIGAMED MF-2-V (e<sub>1</sub>) – 72,6 %. Сила дії природи зв'язуючих речовин на досліджуваний параметр порошкової маси демонструє такий ранжовий ряд пріоритетності: крохмаль картопляний (c<sub>2</sub>) – 82,6 % > Metolose<sup>®</sup> 60 SH-50 (c<sub>5</sub>) – 82,2 % > Plasdone<sup>™</sup> K29/32 (c<sub>1</sub>) – 79,5 > НРС-L (c<sub>3</sub>) – 78,3 % > Emcocel<sup>®</sup> 50 M (c<sub>4</sub>) – 76,7 %.

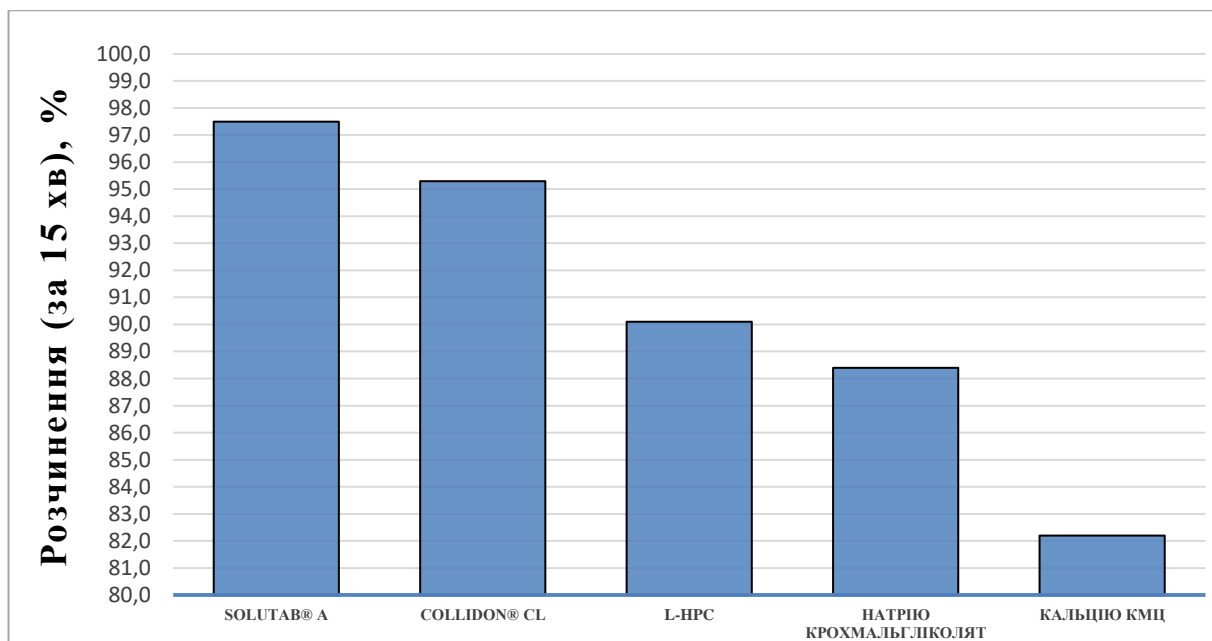


Рис. 2.7. Вплив дезінтегрантів (фактор В) на показник «Розчинення» твердих желатинових капсул з рибавірином.

Вплив наповнювачів на розчинення капсул з рибавірином можна виразити такою послідовністю: **Comprecel® M101D+** ( $a_2$ ) – 93,2 % > **Parteck® Delta M** ( $a_3$ ) – 92,4 % > **GranuLac® 200** ( $a_1$ ) – 85,1 % > **Neosorb® P 100 T** ( $a_4$ ) – 82,5 % > **PharSQ® Fine D14** ( $a_5$ ) – 82,3 %. Порівняльний ряд пріоритетності для ковзних речовин за впливом на даний показник має наступний вигляд: **Aerosil® 200** ( $d_2$ ) – 84,7 % = **Neusilin® US 2** ( $d_3$ ) – 83,9 % > **Arbocel® P 290** ( $d_4$ ) – 82,1 % > **PharSQ® Flow T 200** ( $d_5$ ) – 82,4 % = тальк ( $d_1$ ) – 81,2%.

Результати експериментів показали, що за сукупністю даних про значущість впливу ДР на показники якості ЛЗ із рибавірином, зображених у вигляді ранжованих рядів пріоритетності, для подальших досліджень найоптимальніше використати наступні ексципієнти:

- наповнювачі (фактор А) – **Comprecel® M101D+**;
- розпушувачі (фактор В) – **Kollidon® CL** та **Solutab® A**;
- зв'язуючі речовини (фактор С) – **Plasdone™ K29/32** та **HPC-L**;
- ковзні речовини (фактор D) – **Aerosil® 200**;
- змашувальні речовини (фактор E) – **LIGAMED MF-2-V**.

### **2.2.2 Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості ЛЗ методом випадкового балансу**

Одним із основних етапів створення твердих ЛФ є фармацевтична розробка, коли закладаються якість, ефективність та безпека майбутнього препарату [66]. Вибір біофармацевтичних факторів у плануванні технологічних досліджень є важливим завданням фармацевтичної розробки лікарських засобів, труднощі виконання якого полягають у необхідності якомога повніше охопити різні фактори, що впливають на якість і ефективність розроблюваного лікарського засобу. Одним із найважливіших фармацевтичних факторів є допоміжні речовини (ДР), їхня природа та кількість, що дозволяють підвищити лікувальну активність і безпеку АФІ шляхом створення оптимальних за складом, властивостями і видом лікарських форм та/або шляхом зміни хімічної модифікації молекули, яка відповідає за фармакологічну дію активної речовини [42].

Для вибору фармацевтичних факторів, які значно впливають на об'єкт досліджень, використовується метод випадкового балансу, запропонований Саттерзвайтом у 1956 р [66]. Методом випадкового балансу визначають значимість рівня впливу кожного із факторів на кінцевий результат шляхом поєднання всіх параметрів проекту із довільною зміною (у довільних комбінаціях збільшуючи/зменшуючи) їх вхідних значень на певну величину, яка, зазвичай, у коефіцієнтному/відсотковому вираженні є однакова для всіх факторів впливу. Результати, одержані при використанні методу випадкового балансу для визначення оптимального кількісного складу речовин у лікарській формі, традиційно представляють у вигляді «точкової діаграми». Запропонований метод дає можливість представити на одній діаграмі вплив різних факторів на кілька різних критеріїв оцінювання, а також результат цього впливу відносно допустимих меж (стандартів) критеріїв оцінювання [67].

Для одержання твердих желатинових капсул рибавіріну попередньо було вивчено властивості 25 допоміжних речовин. На підставі отриманих результатів було відібрано ті ДР, що чинили найсуттєвіший вплив на фармако-технологічні показники якості капсул. Далі дослідили вплив кількісних параметрів ексципієнтів.

Для дослідження кількісних показників ці фактори (кількості ДР) вивчали на нижньому (–) та верхньому (+) рівнях. Аналіз впливу кількісних характеристик на властивості мас для капсулювання та капсул твердих проводили застосовуючи метод випадкового балансу [65]. Даний метод дозволяє підібрати певні ДР в оптимальній кількості та відкинути ті ексципієнти, які не забезпечують фармако-технологічні показники якості капсул повною мірою [68]. Це дало змогу зменшити кількість досліджуваних серій. Експериментально вивчали 7 кількісних факторів, а саме вміст: Comprecel<sup>®</sup> M101D+, Kollidon<sup>®</sup> CL, Solutab<sup>®</sup> A, Plasdone<sup>™</sup> K29/32, НРС-L, Aerosil<sup>®</sup> 200, LIGAMED MF-2-V (табл. 2.5). Для встановлення значущості впливу кількісних факторів було побудовано діаграми розсіювання, де абсциса відображає фактор впливу, а ордината – величини критерію оцінювання [68]. Візуальне представлення кожного досліджуваного показника зображалося на окремих рис. 2.8-2.13 та являє собою графік у вигляді «точкової» діаграми, що будувалася на основі обробки статистичних даних. Величина медіани давала змогу візуально виявити превалювання одного фактору відносно іншого, тобто значущість впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на критичні показники композицій з рибавірином. Напрямок орієнтування медіани вказував, в яку сторону спрямований цей вплив [69].

Таблиця 2.5 – Фактори та їх рівні, які досліджували при розробці кількісного складу капсул твердих з рибавірином.

Фактор	Рівні факторів	
	Нижній «–»	Верхній «+»
x <sub>1</sub> – кількість МКЦ (Comprecel <sup>®</sup> M101D+), мг	69,0	74,0
x <sub>2</sub> – кількість кросповідону (Kollidon <sup>®</sup> CL), мг	3,0	6,0
x <sub>3</sub> – кількість натрію кроскармелози (Solutab <sup>®</sup> A), мг	3,0	6,0
x <sub>4</sub> – кількість повідону (Plasdone <sup>™</sup> K29/32), мг	3,5	7,0
x <sub>5</sub> – кількість ГПЦ (НРС, тип L), мг	3,0	6,0
x <sub>6</sub> – кількість кремнію діоксиду колоїдного безводного (Aerosil <sup>®</sup> 200), мг	1,0	2,0
x <sub>7</sub> – кількість магнію стеарату (тип LIGAMED MF-2-V), мг	1,5	3,0

Напрацьовано 8 дослідів, що відрізнялися співвідношенням кількісного складу допоміжних речовин. Для одержання капсул з масою вмісту 300 мг в якості компенсатора використовували МКЦ 200 на операції змішування та обпудрювання. Вона виступає в ролі незалежного кількісного фактору, що не має суттєвого впливу на досліджувані характеристики. Отримані порошкові маси та капсули аналізували за фармако-технологічними показниками відповідно до вимог ДФУ. План експерименту та результати аналізу представлено в табл. 2.6.

Таблиця 2.6 – Матриця плану експерименту для методу випадкового балансу та результати аналізу капсульних мас та капсул твердиж желатинових з рибавірином.

Серія	x <sub>1</sub>	x <sub>2</sub>	x <sub>3</sub>	x <sub>4</sub>	x <sub>5</sub>	x <sub>6</sub>	x <sub>7</sub>	y <sub>1</sub>	y <sub>2</sub>	y <sub>3</sub>	y <sub>4</sub>	y <sub>5</sub>	y <sub>6</sub>	y <sub>7</sub>
1	-	+	-	-	+	-	+	0,589	0,689	1,17	3,0	4,6	93	92,8
2	-	+	+	+	+	-	+	0,568	0,647	1,14	3,7	3,6	95	93,2
3	-	+	+	-	-	-	-	0,549	0,659	1,20	4,1	5,2	91	99,6
4	+	-	+	-	-	+	-	0,612	0,704	1,15	2,7	4,2	100	98,5
5	+	-	-	+	-	-	-	0,550	0,655	1,19	2,4	5,0	99	83,7
6	-	+	-	-	-	+	+	0,531	0,627	1,18	3,1	4,8	102	91,1
7	+	-	+	+	+	+	-	0,563	0,636	1,13	2,5	3,3	104	96,0
8	+	-	-	+	+	+	+	0,573	0,653	1,14	2,2	3,5	92	86,4

Примітки: y<sub>1</sub> – насипна густина, г/мл; y<sub>2</sub> – насипна густина після усадки, г/мл; y<sub>3</sub> – коефіцієнт Гауснера (плинність); y<sub>4</sub> – втрата в масі при висушуванні, %; y<sub>5</sub> – однорідність маси вмісту капсул, ± %; y<sub>6</sub> – розпадання капсул, с; y<sub>7</sub> – розчинення, % за 15 хв.

Вплив кількісних факторів на показник «Насипна густина» (y<sub>1</sub>) зображено на діаграмі розсіювання рис. 2.8. Аналізуючи отримані результати мас для капсулювання з рибавірином, можна сказати, що незначний вплив мала зв'язує речовина НРС-L (x<sub>5</sub>), а інші ексципієнти чинили настільки мізерний вплив, що ними можна знехтувати.

Досліджуючи вплив кількісних факторів на показник «Насипна густина після усадки» (y<sub>2</sub>), представленого на діаграмі розсіювання рис. 2.9, виявили, що не суттєвий вплив має зв'язує речовина Plasdone<sup>TM</sup> K29/32 (x<sub>4</sub>), не істотну дію чинив глідант Aerosil® 200 (x<sub>6</sub>). Усі ж інші фактори не впливали на даний показник.

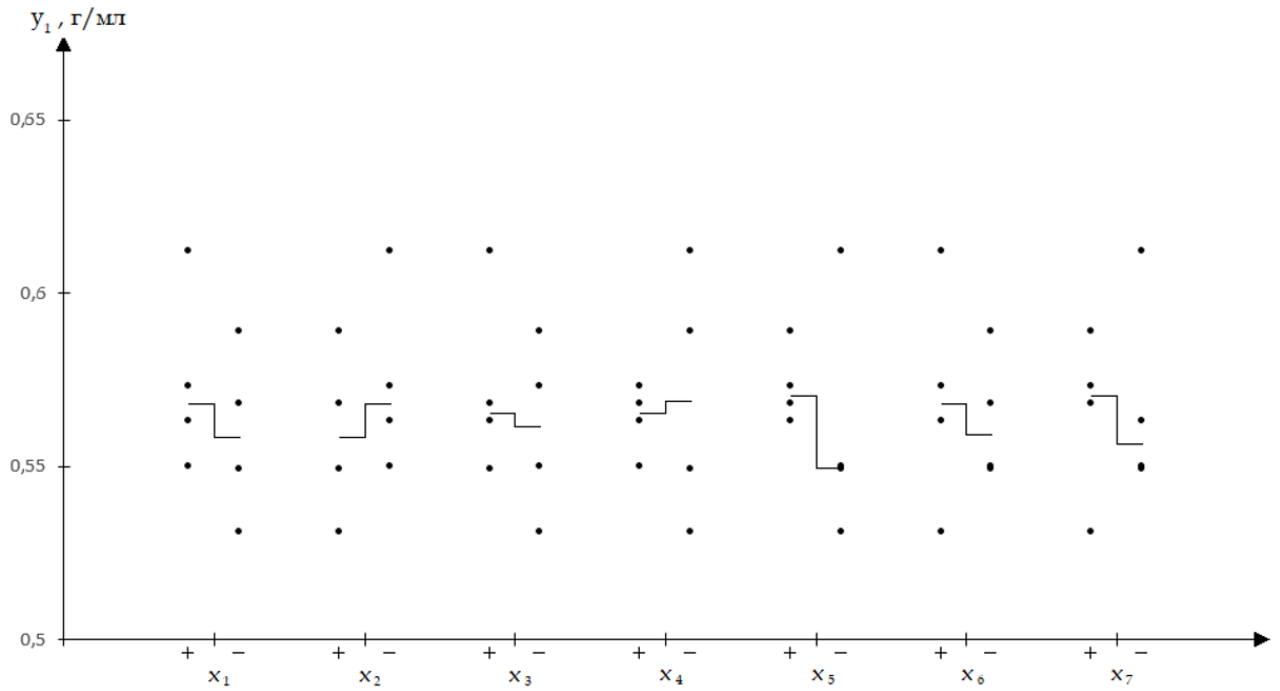


Рис. 2.8. Вплив кількісних факторів на показник «Насипна густина» капсульної маси з рибавірином.

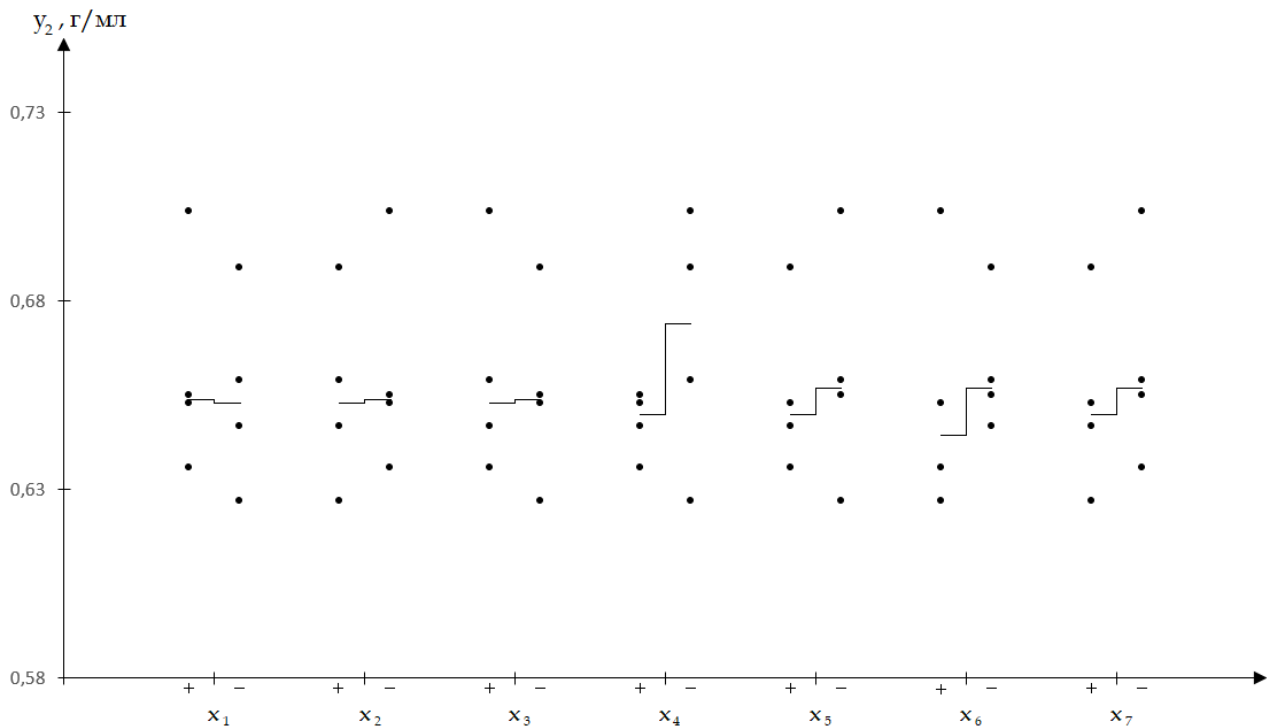


Рис. 2.9. Вплив кількісних факторів на показник «Насипна густина після усадки» капсульної маси з рибавірином.

З діаграми розсіювання, наведеної на рис. 2.10, видно, що найбільший вплив на показник «Коефіцієнт Гауснера» (плинність) ( $y_3$ ) мас для капсулювання з



рибавірином здійснювала НРС-L ( $x_5$ ), дещо менший вплив мав Plasdone™ K29/32 ( $x_4$ ). Також значний вплив чинили кількісні характеристики наступних ДР: Comprecel® M101D+ ( $x_1$ ), Kollidon® CL ( $x_2$ ), Solutab® A ( $x_3$ ), Aerosil® 200 ( $x_6$ ). Незначний вплив на показник  $y_3$  мала змащувальна речовина (лубрикант) LIGAMED MF-2-V ( $x_7$ ).

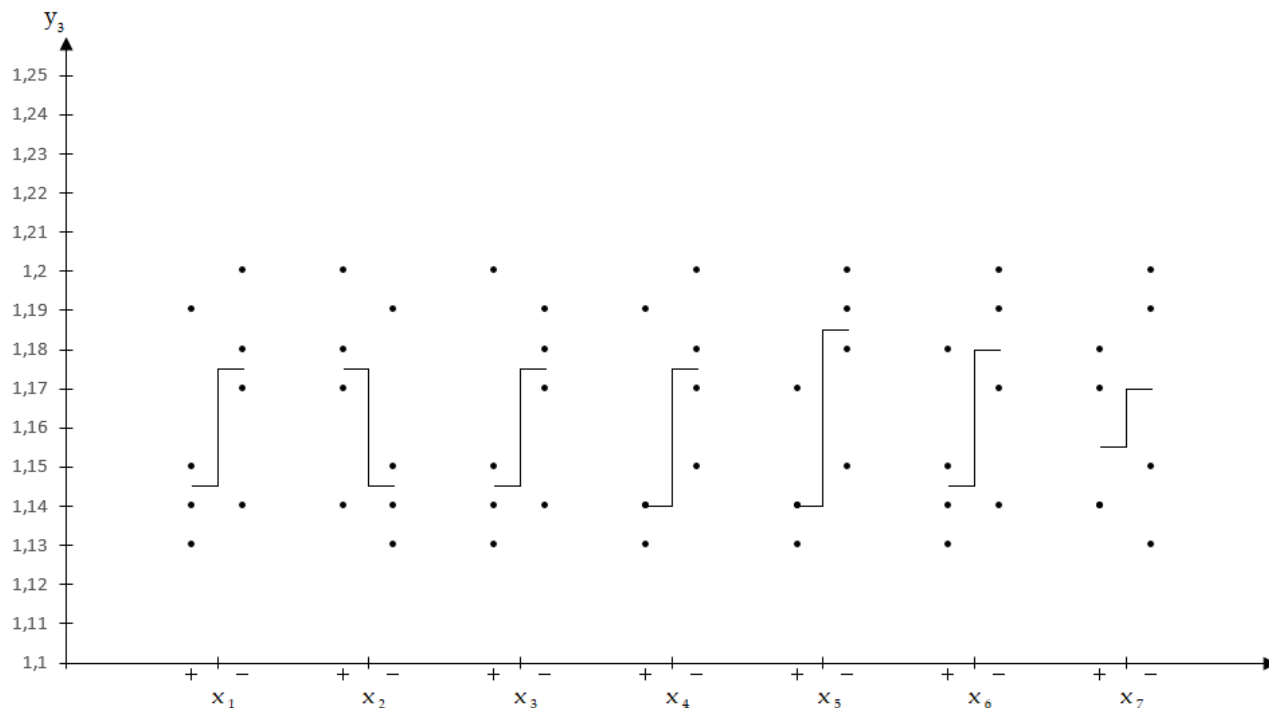


Рис. 2.10. Вплив кількісних факторів на показник «Коефіцієнт Гауснера» (плинність) капсульної маси з рибавірином.

На основі обробки статистичних даних та напрямку орієнтування медіан маємо наступні результати:

- при збільшенні кількості факторів  $x_1$ ,  $x_3$ ,  $x_4$ ,  $x_5$ ,  $x_6$ ,  $x_7$  зменшується значення показника «Коефіцієнт Гауснера» ( $y_3$ ), тобто покращується плинність порошкових мас з АФІ рибавірин;
- при збільшенні кількості розпушувача (дезінтегрант) Kollidon® CL ( $x_2$ ) збільшується значення показника «Коефіцієнт Гауснера» ( $y_3$ ), тобто плинність мас для капсулювання погіршується.

Графічні дані діаграми розсіювання на рис. 2.11 демонструють, що на показник «Втрата в масі при висушуванні» ( $y_4$ ) маси для капсулювання суттєво впливають фактори Comprecel® M101D+ ( $x_1$ ) та Kollidon® CL ( $x_2$ ), менш значний

вплив чинять: Solutab<sup>®</sup> А ( $x_3$ ), Plasdone<sup>™</sup> К29/32 ( $x_4$ ), Aerosil<sup>®</sup> 200 ( $x_6$ ), LIGAMED MF-2-V ( $x_7$ ). Кількісний фактор НРС-L ( $x_5$ ) майже не впливає на досліджуваний показник  $y_4$ .

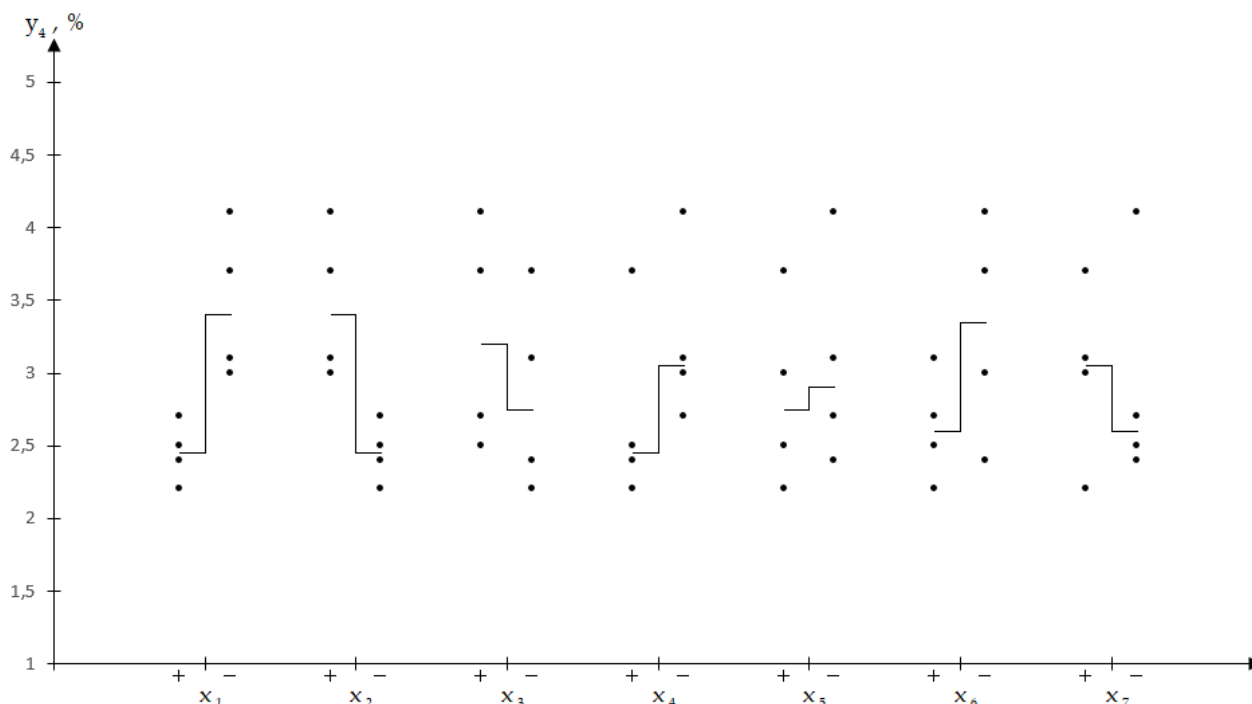


Рис. 2.11. Вплив кількісних факторів на показник «Втрата в масі при висушуванні» капсульної маси з рибавірином.

Згідно встановлених результатів статистичної обробки даних та положень медіан маємо:

- при збільшенні кількісних характеристик факторів  $x_2$ ,  $x_3$ ,  $x_7$  збільшується значення показника «Втрата в масі при висушуванні» ( $y_4$ ), тобто зростає вміст вологи в отриманих порошкових масах з АФІ рибавірин;
- при збільшенні кількості  $x_1$ ,  $x_4$ ,  $x_5$ ,  $x_6$ , зменшується значення показника «Втрата в масі при висушуванні» ( $y_4$ ), тобто вміст вологи в отриманих масах для капсулювання знижується.

Гранулят сушили до вмісту вологи в межах від 1,8 % до 2,0 %. Уміст вологи в масі для капсулювання більше 3,0 % призводив до «підвисання» маси в бункері капсулятора та часткового налипання порошку на стінки бункера, тому оптимальні значення показника «Втрата в масі при висушуванні» маси для капсулювання мають бути в межах від 2,0 % до 3,0 %. Виходячи з цих даних для зниження досліджуваного показника  $y_4$ , краще не поєднувати розпушувачі

(Kollidon<sup>®</sup> CL, Solutab<sup>®</sup> A) разом та використовувати меншу кількість одного з дезінтегратів, також використовувати більші кількості наповнювача Compressel<sup>®</sup> M101D+, зв'язуючої речовини Plasdone<sup>™</sup> K29/32 та ковзної речовини Aerosil<sup>®</sup> 200.

Вплив кількісних факторів на показник «Однорідність маси вмісту капсул» ( $y_5$ ) зображено на діаграмі розсіювання рис. 2.12. Згідно вимог чинної ДФУ, враховуючи масу вмісту 300 мг для капсул з рибавірином, відхилення даного показника мають становити  $\pm 7,5\%$ .

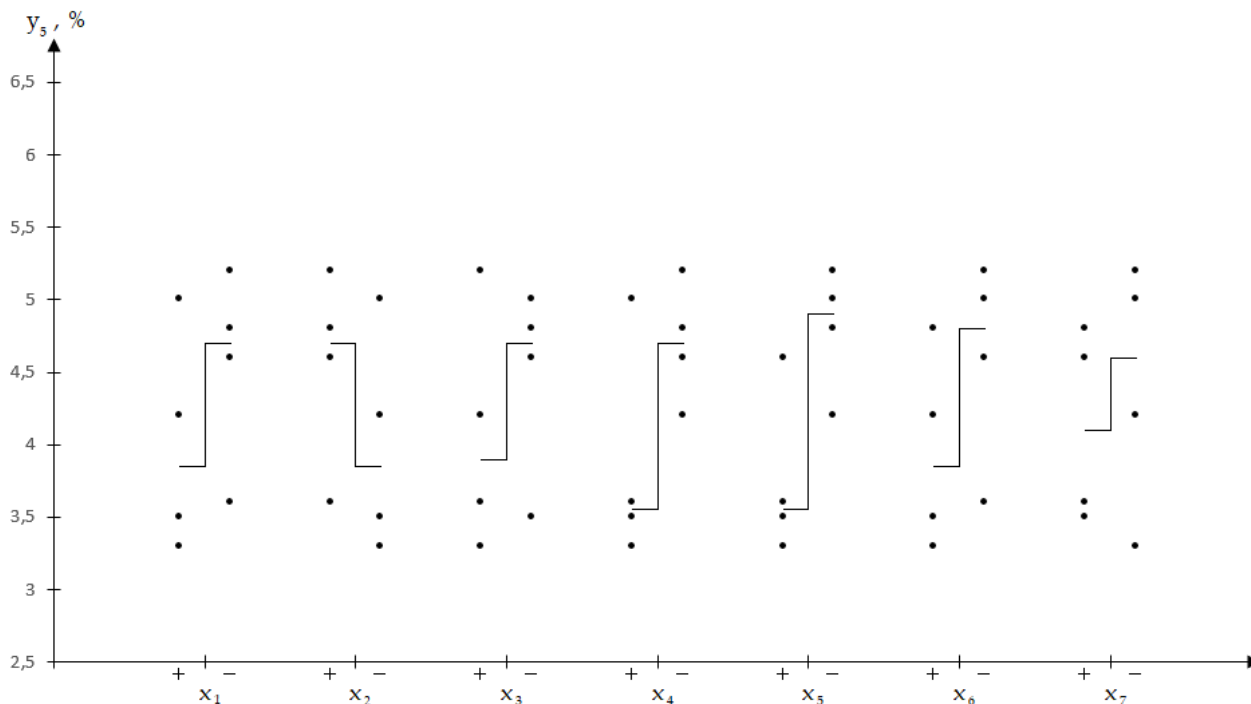


Рис. 2.12. Вплив кількісних факторів на показник «Однорідність маси вмісту капсул» з АФІ рибавірин.

Відповідно до отриманих результатів усі дослідження відповідали за показником «Однорідність маси вмісту капсул». Досліджуючи вплив кількісних факторів на показник  $y_5$ , виявили, що найбільший вплив мають зв'язуючі речовини Plasdone<sup>™</sup> K29/32 ( $x_4$ ) і НРС-L ( $x_5$ ). Також значний, але дещо менший вплив мають наступні ДР: Compressel<sup>®</sup> M101D+ ( $x_1$ ), Kollidon<sup>®</sup> CL ( $x_2$ ), Solutab<sup>®</sup> A ( $x_3$ ), Aerosil<sup>®</sup> 200 ( $x_6$ ). Не суттєвий вплив на однорідність маси вмісту капсул з рибавірином чинить лубрикант LIGAMED MF-2-V ( $x_7$ ). На основі обробки статистичних даних та напрямку орієнтування медіан маємо наступні результати:

- при збільшенні кількості факторів  $x_1$ ,  $x_3$ ,  $x_4$ ,  $x_5$ ,  $x_6$ ,  $x_7$  зменшуються межі відхилень мінімального і максимального значень маси вмісту капсул, тобто покращується показник «Однорідність маси вмісту капсул» ( $y_5$ ) з АФІ рибавірин;
- при збільшенні кількості розпушувача Kollidon<sup>®</sup> CL ( $x_2$ ) збільшуються межі відхилень мінімального і максимального значень маси вмісту капсул, тобто показник «Однорідність маси вмісту капсул» ( $y_5$ ) з рибавірином погіршується.

Для звуження меж відхилень, тобто покращення показника «Однорідність маси вмісту капсул», потрібно поліпшувати плинність маси для капсулювання. Виходячи з вищеотриманих даних, це можна забезпечити за рахунок збільшення кількості в складі лікарського засобу зв'язуючої речовини ( $x_4$  або  $x_5$ ), наповнювача ( $x_1$ ) та ковзної речовини ( $x_6$ ).

За результатами досліджень жоден з обраних факторів не мав суттєвого впливу на розпадання капсул ( $y_6$ ), адже даний показник залежить не від кількісних характеристик допоміжних речовин, а від швидкості руйнування оболонки твердої желатинової капсули до тієї міри, що дозволить вийти вмісту капсули за її межі.

Графічні дані діаграми розсіювання на рис. 2.13 демонструють, що на показник «Розчинення» ( $y_7$ ) капсул твердих з рибавірином суттєво впливає розпушувач Solutab<sup>®</sup> А ( $x_3$ ), менш значний вплив чинять – Plasdone<sup>™</sup> K29/32 ( $x_4$ ), LIGAMED MF-2-V ( $x_7$ ). Не значний вплив мають ДР Comprecel<sup>®</sup> M101D+ ( $x_1$ ), Kollidon<sup>®</sup> CL ( $x_2$ ) та НРС-L ( $x_5$ ). Кількісний фактор Aerosil<sup>®</sup> 200 ( $x_6$ ) майже не впливає на досліджуваний показник  $y_7$ . Згідно встановлених результатів статистичної обробки даних та положень медіан маємо:

- при збільшенні кількісних характеристик факторів  $x_2$ ,  $x_3$ ,  $x_6$  збільшується значення показника «Розчинення» ( $y_7$ ) капсул твердих з АФІ рибавірин, тобто пришвидшується вивільнення діючої речовини з даної лікарської форми;

- при збільшенні кількості  $x_1$ ,  $x_4$ ,  $x_5$ ,  $x_7$ , зменшується значення показника «Розчинення» ( $y_7$ ) капсул твердих з АФІ рибавірин, тобто вивільнення діючої речовини сповільнюється.

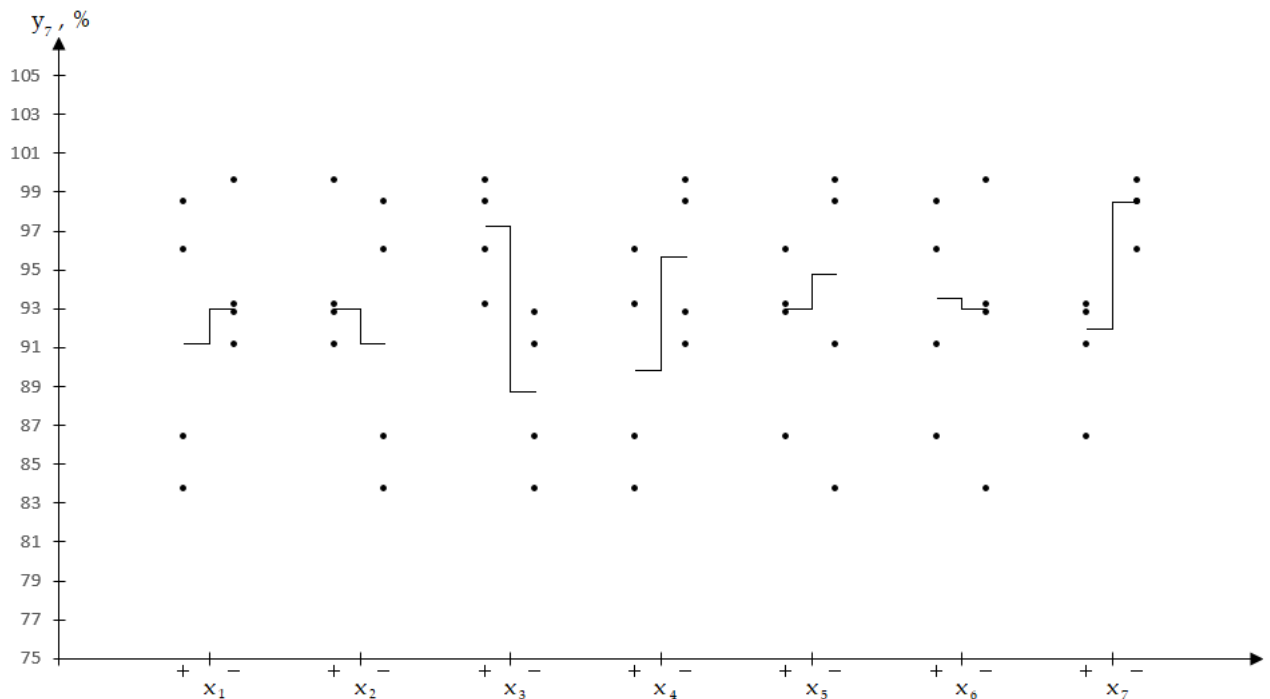


Рис. 2.13. Вплив кількісних факторів на показник «Розчинення» капсул твердих з АФІ рибавірин.

Оскільки АФІ рибавірин належить до I класу БСК, то згідно вимог чинної ДФУ, за 15 хвилин має вивільнитися більше 85 % субстанції. Тому для забезпечення якнайкращого результату за показником «Розчинення» капсул твердих з рибавірином необхідно використовувати в складі лікарського засобу більшу кількість дезінтегранта ( $x_3$ ) та зменшити кількості зв'язуючої речовини ( $x_4$ ) і лубриканта ( $x_7$ ), але так, щоб це не мало значного негативного впливу на показники «Коефіцієнт Гауснера» (плинність), «Втрата в масі при висушуванні», «Однорідність маси вмісту капсул».

Згідно отриманих результатів статистичних даних та величини медіан на діаграмах розсіювання, можна зробити висновок, що кількісні фактори на вищих та нижніх рівнях не показують істотного впливу на наступні показники: «Насипна густина» ( $y_1$ ), «Насипна густина після усадки» ( $y_2$ ) та «Розпадання» ( $y_6$ ). Тому для відбору більш значущих допоміжних речовин основну увагу звертали на такі

показники, як: «Коефіцієнт Гауснера» ( $y_3$ ), «Втрата в масі при висушуванні» ( $y_4$ ), «Однорідність маси вмісту капсул» ( $y_5$ ) та «Розчинення» ( $y_6$ ).

Для оптимального складу лікарського засобу в композиції з діючою речовиною рибавірин, що забезпечить відповідну якість продукту, обрано наступні фактори та їх рівні:

- фактор  $x_1$  – **целюлоза мікрокристалічна (Comprecel<sup>®</sup> M101D+)** завдяки відповідним функціям використовується як наповнювач та компенсатор. Це дає змогу покращити коефіцієнт Гауснера (плинність) для порошкової маси та однорідність маси вмісту капсул, також незначно підвищить швидкість розчинення субстанції рибавірин;
- фактор  $x_3$  – **натрію кроскармелоза (Solutab<sup>®</sup> A)** на верхньому рівні (+) завдяки дезінтеграційним властивостям значно пришвидшить розчинення АФІ, покращить коефіцієнт Гауснера (плинність) для порошкової маси та однорідність маси вмісту капсул, проте незначно підвищить здатність маси для капсулювання набирати вологу;
- фактор  $x_4$  – **повідон (Plasdone<sup>™</sup> K29/32)** на верхньому рівні (+) за рахунок утворення міцної гранули поліпшить коефіцієнт Гауснера (плинність) для порошкової маси та однорідність маси вмісту капсул, також зменшить здатність маси для капсулювання набирати вологу, проте опосередковано сповільнить розчинення діючої речовини рибавірин (має не суттєвий вплив на показник);
- фактор  $x_6$  – **кремнію діоксид колоїдний безводний (Aerosil<sup>®</sup> 200)** на верхньому рівні (+) на стадії змішування та обпудрювання покращить коефіцієнт Гауснера (плинність) для порошкової маси, однорідність маси вмісту капсул; майже не вплине на здатність маси для капсулювання набирати вологу і швидкість розчинення АФІ рибавірин;
- фактор  $x_7$  – **магнію стеарат (LIGAMED MF-2-V)** на нижньому рівні (–) завдяки змащувальним властивостям негативно впливає на швидкість розчинення діючої речовини рибавірин, що добре видно на діаграмі розсіювання рис. 2.13, саме тому обрано меншу його кількість.

В результаті проведених досліджень лікарський засіб Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг мають наступний якісний та кількісний склад, представлений у табл. 2.7.

Таблиця 2.7 – Склад ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.

№ п/п	Найменування компонентів	Фірма-виробник	Кількість на одну капсулу	
			мг	%
<b>Діюча речовина:</b>				
1	Рибавірин (у перерахунку на 100% суху речовину)	«Taizhou Highsun Pharmaceutical Co., Ltd», Китай	200,0	66,67
<b>Допоміжні речовини:</b>				
2	Целюлоза мікрокристалічна (Comprecel <sup>®</sup> M101D+)*	«Mingtai Chemical Co., Ltd», Тайвань	83,5	27,83
3	Натрію кроскармелоза (Solutab <sup>®</sup> A)	«Roquette Freres», Франція	6,0	2,00
4	Повідон (Plasdone <sup>™</sup> K29/32)	«Ashland Industries Europe GmbH», Швейцарія	7,0	2,33
5	Кремнію діоксид колоїдний безводний (Aerosil <sup>®</sup> 200)	«Evonik Operations GmbH», Німеччина	2,0	0,67
6	Магнію стеарат (LIGAMED MF-2-V)	«Peter Greven Nederland C.V.», Нідерланди	1,5	0,50
<b>Маса вмісту капсули:</b>			<b>300,0</b>	<b>100,0</b>
<b>Тверда желатинова капсула №1 з корпусом білого кольору та кришечкою червоного кольору:</b>				
7	Желатин, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172)	«Capsugel», Бельгія	76,0	-

\* - кількість рибавірину змінена у зв'язку з перерахунком на 100% кількісний вміст та воду, корегується за рахунок МКЦ.




Вищенаведене поєднання компонентів та їх співвідношення є кінцевим складом досліджуваного препарату, отриманим завдяки математичному плануванню, зокрема методу випадкового балансу. Надалі потрібно виявити, які з факторів технології виготовлення ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг покращують показники якості.

### 2.3. Розробка виробничого процесу




При розробці виробничого процесу ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг підібрано оптимальний метод виробництва препарату, що враховує особливості та характеристики активного фармацевтичного інгредієнту рибавірин та забезпечує отримання готового лікарського засобу належної якості.




Розробку технології виробництва досліджуваного препарату проводили в лабораторних умовах на обладнанні, перелік якого наведено в табл. 2.8.

Таблиця 2.8 – Лабораторне обладнання, яке застосовували при розробці технології напрацювання ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.

№ п/п	Зовнішній вигляд обладнання	Найменування обладнання	Марка обладнання	Фірма-виробник, країна
1		ваги електроні	BL600	«Sartorius AG», Німеччина
2		ваги електроні	FBG34EDE-H	«Sartorius AG», Німеччина
3		універсальний аналізатор вологості	MA-150	«Sartorius AG», Німеччина



4	 A laboratory mixer with a vertical shaft and a mixing head, mounted on a four-legged stand. The mixer head is adjustable and has a digital display on top.	мішалка лабораторна	Hei- TORQUE Core	«Heidolph Instruments GmbH & Co. KG», Німеччина
5	 A large industrial granulator with a stainless steel body and a hopper on top. It is mounted on a metal stand with wheels. The machine has various ports and a control panel on the side.	змішувач- гранулятор	FM-VG-25	«Glatt GmbH», Німеччина
6	 A tall industrial granulator with a stainless steel body. It has a hopper at the top and a control panel on the side. The machine is mounted on a metal stand with wheels. The Glatt logo is visible on the side.	сушка- гранулятор вихрового шару	GPCG 10	«Glatt GmbH», Німеччина

7		<p>мобільний млин- калібратор</p>	<p>MC100U</p>	<p>«Freund-Vector Corporation», США</p>
8		<p>контейнерний змішувач</p>	<p>W B407E</p>	<p>«SERVOLIFT GmbH», Німеччина</p>
9		<p>машина для наповнення капсул твердих</p>	<p>Zanasi 12F</p>	<p>«ІМА», Італія</p>

Завантаження на серію 20 000 капсул для відпрацювання параметрів напрацювання під час технологічної розробки виробництва ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг, представлено в табл. 2.9.

Таблиця 2.9 – Склад ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг на серію 20 000 капсул.

№ п/п	Найменування компонентів	Функціональне призначення	Кількість на серію, кг
1	Рибавірин (у перерахунку на 100% суху речовину)	Діюча речовина	4,00
2	Целюлоза мікрокристалічна (Comprecel <sup>®</sup> M101D+)*	Наповнювач	1,67
3	Натрію кроскармелоза (Solutab <sup>®</sup> A)	Розпушувач (дезінтегрант)	0,12
4	Повідон (Plasdone <sup>™</sup> K29/32)	Зв'язуюча речовина	0,14
5	Кремнію діоксид колоїдний безводний (Aerosil <sup>®</sup> 200)	Ковзна речовина (глідант)	0,04
6	Магнію стеарат (LIGAMED MF-2-V)	Змащувальна речовина (лубрикант)	0,03
<b>Всього:</b>			6,00

\* - кількість рибавірину змінена у зв'язку з перерахунком на 100% кількісний вміст та воду, корегується за рахунок МКЦ.

Наступним етапом фармацевтичної розробки є підбір оптимальної технології виробництва ЛЗ, що забезпечить відповідність готової продукції затвердженим показникам якості препарату.

### 2.3.1 Підбір оптимальної технології напрацювання ЛЗ з використанням повнофакторного експерименту

Отримання оптимальної технології виробництва лікарського засобу було досягнуто за рахунок математичного планування експерименту – процедури вибору числа дослідів і умов їх проведення, потрібних і достатніх для вирішення поставленого завдання з необхідною точністю.

Завдяки високому вмісту діючої речовини в складі ЛЗ, а також те, що субстанція рибавірину має незадовільну плинність, було обрано технологію вологої грануляції в міксері-грануляторі з великим зусиллям зсуву та подальшому сушінні вологого грануляту в установці вихрового шару.

У дослідженні з розробки технології лікарського засобу Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг, застосований рандомізований повний факторний експеримент [65].

У якості параметрів оптимізації було розглянуто чотири відгуки та чотири критерії прийнятності відповідно, що представлені в табл. 2.10. Показники «Коефіцієнт Гауснера», «Насипна густина до та після усадки» і «Втарта в масі при висушуванні» взято для дослідження капсульної маси; показники «Однорідність маси вмісту капсули» та «Розчинення» – для твердих желатинових капсул.

Таблиця 2.10 – Параметри оптимізації за критеріями прийнятності.

Відгук (параметр оптимізації)	Характеристика параметру	Критерій прийнятності
y <sub>1</sub>	Коефіцієнт Гауснера (плинність)	Не більше 1,4
y <sub>2</sub>	Насипна густина (до усадки)	Не менше 0,58 г/мл
y <sub>3</sub>	Насипна густина після усадки	Не менше 0,62 г/мл
y <sub>4</sub>	Однорідність маси вмісту капсули	300 мг ± 7,5 % (від 277,5 мг до 322,5 мг)
y <sub>5</sub>	Розчинення	Не менше 85 % (Q) за 15 хв

Досліджено 3 фактори, один з яких на 3 рівнях, інші – на 2 рівнях (табл. 2.11).

Таблиця 2.11 – Фактори, основні рівні та їх інтервал варіювання.

Фактори	Рівні факторів
А – концентрація розчину зволожувача	a <sub>1</sub> – 5 %
	a <sub>2</sub> – 7,0 %
	a <sub>3</sub> – 10 %
В – розмір отворів сита для калібрування висушеного грануляту	b <sub>1</sub> – 0,5 мм
	b <sub>2</sub> – 1,0 мм
С – кількісний вміст натрію кроскармелози в грануляті (% від кількості натрію кроскармелози в масі для капсулювання)	c <sub>1</sub> – 100 %
	c <sub>2</sub> – 50 %

Для встановлення найбільш раціонального поєднання факторів, що дозволять розробити оптимальну технологію виробництва ЛЗ з рибавірином, було

заплановано напрацювання 12 серій. Деталізована схема запланованих дослідів представлена в табл. 2.12.

Для оцінки отриманих результатів, тобто вибору найкращих поєднань досліджуваних факторів для лікарського засобу Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг застосовано узагальнений показник – функція бажаності (D).

Таблиця 2.12 – Деталізована схема повнофакторного експерименту запланованих дослідів.

a <sub>1</sub> – концентрація розчину зволожувача 5 %			
b <sub>1</sub> – розмір отворів сита для калібрування 0,5 мм		b <sub>2</sub> – розмір отворів сита для калібрування 1,0 мм	
c <sub>1</sub> – 100 % натрію кроскармелози в грануляті	c <sub>2</sub> – 50 % натрію кроскармелози в грануляті	c <sub>1</sub> – 100 % натрію кроскармелози в грануляті	c <sub>2</sub> – 50 % натрію кроскармелози в грануляті
<b>Дослід 1</b>	<b>Дослід 2</b>	<b>Дослід 3</b>	<b>Дослід 4</b>
a <sub>2</sub> – концентрація розчину зволожувача 7 %			
b <sub>1</sub> – розмір отворів сита для калібрування 0,5 мм		b <sub>2</sub> – розмір отворів сита для калібрування 1,0 мм	
c <sub>1</sub> – 100 % натрію кроскармелози в грануляті	c <sub>2</sub> – 50 % натрію кроскармелози в грануляті	c <sub>1</sub> – 100 % натрію кроскармелози в грануляті	c <sub>2</sub> – 50 % натрію кроскармелози в грануляті
<b>Дослід 5</b>	<b>Дослід 6</b>	<b>Дослід 7</b>	<b>Дослід 8</b>
a <sub>3</sub> – концентрація розчину зволожувача 9 %			
b <sub>1</sub> – розмір отворів сита для калібрування 0,5 мм		b <sub>2</sub> – розмір отворів сита для калібрування 1,0 мм	
c <sub>1</sub> – 100 % натрію кроскармелози в грануляті	c <sub>2</sub> – 50 % натрію кроскармелози в грануляті	c <sub>1</sub> – 100 % натрію кроскармелози в грануляті	c <sub>2</sub> – 50 % натрію кроскармелози в грануляті
<b>Дослід 9</b>	<b>Дослід 10</b>	<b>Дослід 11</b>	<b>Дослід 12</b>

Кількісна оцінка відгуків (фармако-технологічних показників) за шкалою функції бажаності продемонстровано в табл. 2.13.

Результати проведених експериментальних досліджень відповідно до обраної математичної моделі планування експерименту з урахуванням критеріїв прийнятності, представлені в табл. 2.14.

Таблиця 2.13 – Оцінка відгуків за шкалою функції бажаності.

Кількісна оцінка за шкалою бажаності (D)	Коефіцієнт Гауснера (плинність) (y <sub>1</sub> )	Насипна густина (до усадки), г/мл (y <sub>2</sub> )	Насипна густина після усадки, г/мл (y <sub>3</sub> )	Однорідність маси вмісту капсули, % (y <sub>4</sub> )	Розчинення, % за 15 хв (y <sub>5</sub> )
0,80-1,00 (дуже добре)	1,00 – 1,11	0,61 – 0,70	0,66 – 0,75	± (2,0-3,5)	> 95
0,63-0,80 (добре)	1,12 – 1,18	0,59 – 0,61	0,63 – 0,66	± (3,5-5,0)	85 – 95 %
0,37-0,63 (задовільно)	1,19 – 1,25	0,58 – 0,59	0,62 – 0,63	± (5,0-7,5)	–
0,20-0,37 (погано)	1,26 – 1,34	0,53 – 0,58	0,58 – 0,62	± (7,5-8,0)	80 – 85 %
0,00-0,20 (дуже погано)	> 1,34	0,48 – 0,53	0,50 – 0,58	> ± 8,1	< 80 %

Таблиця 2.14 – Результати запланованих експериментальних серій.

Номер досліду	Відгук (параметр оптимізації)					Індивідуальні значення функції бажаності					D
	y <sub>1</sub>	y <sub>2</sub> , Г/мл	y <sub>3</sub> , Г/мл	y <sub>4</sub> , %	y <sub>5</sub> , % за 15 хв	d <sub>1</sub>	d <sub>2</sub>	d <sub>3</sub>	d <sub>4</sub>	d <sub>5</sub>	
1	1,11	0,599	0,665	+ 3,3 – 2,9	80 – 85	0,80	0,71	0,81	0,85	0,31	0,66
2	1,11	0,595	0,660	+ 3,4 – 3,1	80 – 85	0,80	0,67	0,80	0,83	0,37	0,67
3	1,09	0,617	0,673	+ 2,5 – 2,6	< 80	0,84	0,81	0,83	0,94	0,20	0,64
4	1,09	0,625	0,681	+ 2,6 – 2,7	80 – 85	0,84	0,83	0,85	0,92	0,32	0,71
5	1,15	0,582	0,669	+ 4,7 – 5,1	85 – 95	0,72	0,42	0,82	0,64	0,76	0,66
6	1,16	0,587	0,681	+ 5,3 – 5,8	> 95 %	0,68	0,55	0,85	0,57	0,97	0,71
7	1,13	0,608	0,687	+ 3,9 – 3,7	85 – 95	0,77	0,78	0,86	0,77	0,73	0,78
<b>8</b>	<b>1,14</b>	<b>0,610</b>	<b>0,695</b>	+ <b>3,9</b> – <b>4,2</b>	<b>&gt; 95 %</b>	<b>0,75</b>	<b>0,80</b>	<b>0,88</b>	<b>0,74</b>	<b>0,95</b>	<b>0,82</b>
9	1,21	0,538	0,651	+ 8,6 – 7,8	85 – 95	0,55	0,23	0,75	0,15	0,80	0,41
10	1,21	0,530	0,641	+ 7,4 – 8,4	> 95 %	0,55	0,20	0,69	0,23	0,98	0,44
11	1,17	0,558	0,653	+ 6,7 – 5,9	85 – 95	0,66	0,30	0,76	0,49	0,78	0,56
12	1,18	0,549	0,648	+ 7,3 – 6,1	> 95 %	0,63	0,27	0,73	0,46	0,96	0,56

Примітки: d – кількісна оцінка за шкалою бажаності для кожного відгуку окремо; D – кількісна оцінка узагальненого показника бажаності для всіх відгуків відповідного досліду.

1) Розмір гранули має значний вплив на показники плинності маси для капсулювання і, як наслідок, впливає на показник однорідності маси вмісту капсули. Вищеперелічені показники мають прямопропорційну залежність від даного фактору. Також розмір впливає на насипну густину до та після усадки, чим менша гранула тим менше значення насипної густини, проте покращується здатність маси до усадки. Для фасування маси для капсулювання в тверду желатинову капсулу розміром №1 потрібно, щоб «вільна» насипна густина була більше 0,60 г/мл або насипна густина після усадки не менше 0,62 г/мл.

2) Основний вплив на вивільнення та розчинення АФІ здійснюють наступні фактори: концентрація розчину зволожувача та кількість натрію кроскармелози в грануляті. Менша концентрація розчину зволожувача (5 %) і менша кількість натрію кроскармелози в гранулі (50 %) призводять до отримання перезволоженого грануляту із занадто міцною гранулою, що, в свою чергу, ускладнює процес калібрування та покращує плинність та збільшує насипну густину маси для капсулювання, проте погіршує здатність маси до усадки і знижує швидкість розчинення діючої речовини. У випадку використання розчину зволожувача більшої концентрації (9 %) і додавання всієї натрію кроскармелози до грануляту спостерігається значне погіршення плинності та зменшує насипну густину маси для капсулювання, за рахунок отримання слабкої гранули недозволоженого грануляту, що полегшує процес калібрування та пришвидшує розчинення АФІ.

3) Найбільший узагальнений показник бажаності (0,82) було отримано у *досліді № 8* при наступних значеннях критичних факторів:

- концентрація розчину зволожувача – 7 %;
- кількісний вміст натрію кроскармелози в грануляті – 50 % від кількості натрію кроскармелози в масі для капсулювання;
- розмір отворів сита для калібрування висушеного грануляту – 1,0 мм.

### 2.3.2 Короткий опис технології

#### *Отримання маси для капсулювання:*

У ємність змішувача з високим зусиллям зсуву завантажують попередньо зважені та просіяні: рибавірин, целюлозу мікрокристалічну, ½ частину натрію кроскармелози та перемішують компоненти. Отриману суміш зволожують через форсунку 7 % розчином повідону. Вологий гранулят вивантажують крізь сито з розміром отворів 5,0 мм у ємність сушки-гранулятора вихрового шару. Сушать до вмісту води 1,0-2,0 % при температурі вхідного повітря (60±5)°C і калібрують за допомогою конічного млина-калібратора через сито з розміром отворів 1,0 мм. До отриманого грануляту додають залишок натрію кроскармелози, кремнію діоксид колоїдний безводний та перемішують у контейнерному змішувачі. Одержану суміш компонентів опудрюють магнію стеаратом у контейнерному змішувачі.

#### *Капсулювання:*

Одержану масу капсулюють на капсуляторі орієнтуючись на середню масу вмісту капсули 300 мг (від 277,5 мг до 307,5 мг).

Результати дослідження показників якості лабораторної серії маси для капсулювання і капсул представлені в табл. 2.15.

Таблиця 2.15 – Результати показників якості лабораторної серії ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.

Показники якості	Результати	Метод контролю
<i>Маса для капсулювання</i>		
Насипна густина, г/л	602,3 г/л	ДФУ, 2.9.15
Коефіцієнт Гауснера	1,14	ДФУ, 2.9.36
Втрата в масі при висушуванні, %	2,3 %	ДФУ, 2.2.32
<i>Капсули</i>		
Опис	Капсули тверді желатинові №1 з корпусом білого кольору та кришечкою червоного кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору	Візуально
Розпадання, хв	1 хв 25 с (не більше 30 хв з дисками)	ДФУ, 2.9.1
Середня маса вмісту	296 мг	Розрахунковий



капсул, мг	(від 277,5 мг до 307,5 мг)	
Однорідність маси вмісту, %	+ 4,4 % – 3,7 % (припустиме відхилення $\pm 7,5$ %)	ДФУ, 2.9.5
Розчинення	97 % (не менше 85% (Q) за 15 хв)	ДФУ, 2.9.3
Кількісний вміст рибавірину, мг	199,2 Від 190,0 мг до 210,0 мг	ДФУ, 2.2.25

Як видно з вищенаведених даних, маса для капсулювання характеризується хорошою плинністю та насипною густиною, також прийнятною втратою в масі при висушуванні. Капсули відповідають вимогам ДФУ за фармако-технологічними показниками: «Опис», «Однорідність маси вмісту», «Розпадання» та «Розчинення».

#### 2.4. Дослідження тесту «Розчинення» капсул рибавірину

Для встановлення еквівалентності профілів розчинення досліджуваного препарату ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг, в якості референтного препарату обрано Ребетол, капсули, 200 мг, виробництва «Шерінг-Плау Лабо Н. В.», Бельгія. Проведений порівняльний тест кінетики розчинення, в умовах, близьких до фізіологічних умов шлунково-кишкового тракту (ШКТ), а саме в середовищах з рН 1,2; 4,5 та 6,8.

Випробування для підтвердження еквівалентності профілю розчинення проведене на 12 одиницях досліджуваного лікарського засобу і на 12 одиницях референтного лікарського засобу в наступних умовах [36]:

- об'єм середовища розчинення: 900 мл;
- температура розчинення:  $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ ;
- тип приладу: прилад з лопатями;
- швидкість обертання лопаті: 50 об/хв;
- час відбору проб: 10, 15, 20 хв;
- об'єм відібраних проб: 5 мл;
- спосіб відбору проб: ручний.

**Використані реактиви:**

*Середовище розчинення рН 1,2:* 8,7 мл кислоти хлористоводневої Р доводять водою Р до об'єму 1000,0 мл.

*Середовище розчинення рН 4,5:* 1,5 г натрію ацетата Р розчиняють у воді Р, додають 1,6 мл кислоти оцтової Р і доводять об'єм розчину водою Р до 1000,0 мл.

*Середовище розчинення рН 6,8:* 3,33 г калію гідрофосфата Р розчиняють у воді Р, додають 12,5 мл розчину 200 г/л натрію гідроксида Р, доводять об'єм розчину водою Р до 1000,0 мл.

Використані обладнання та прилади для проведення тесту «Розчинення» наведені в табл. 2.16.

Таблиця 2.16 – Перелік обладнання та приладів для проведення тесту «Розчинення».

№ п/п	Найменування і тип приладу	Фірма-виробник, країна
1	Прилад для розчинення (DT 950)	«Erweka GmbH», Німеччина
2	Високоєфективний рідинний хроматограф	«Perkin Elmer», США
3	Аналітична колонка (Luna C 18, 3 мкм)	«Phenomenex Inc», США
4	рН-метр (Seven Multi)	«Mettler Toledo», Швейцарія
5	Система для очищення води (Direct-Q)	«Millipore», Франція
6	Ваги аналітичні (CP 224 S)	«SARTORIUS», Німеччина
7	Аналітичний посуд: мірні колби та піпетки класу А (першого класу)	«SIMAX», Німеччина
8	Фільтр для фільтрації розчинів: мембранні фільтри – ацетату целюлози, діаметр пор 0,45 мкм	«Millipore», Франція

**Методика проведення тесту «Розчинення»**

- тест розчинення здійснюють паралельно для 1 серії досліджуваного ЛЗ і 1 серії референтного препарату у кожному з вищевказаних середовищ розчинення;

- поміщають певний об'єм середовища розчинення в посудину, збирають прилад, нагрівають середовище розчинення до температури  $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ ;

- поміщають по одній капсулі випробовуваного/референтного лікарського засобу в кожну з шести посудин для розчинення;
- вмикають прилад;
- через відповідні проміжки часу: 10, 15, 20 хвилин здійснюють ручний відбір певного об'єму з ділянки посередині між поверхнею середовища розчинення та верхньою частиною лопаті на відстані не ближче, ніж 10 мм від стінки посудини;
  - відбір проб відбувається без зупинки приладу в точно визначений час з точністю  $\pm 2\%$ ;
  - відібрані проби поміщають у пронумеровані (№ капсули/час вібору) пробірки;
  - відібрану рідину фільтрують крізь шприцевий фільтр з діаметром пор 0,45 мкм, видаляючи перший об'єм 1,0 мл фільтрату.

#### ***Визначення кількості діючої речовини у відібраних зразках***

Визначення кількості речовини, що перейшла в розчин через певний проміжок часу, проводять методом ВЕРХ [35].

*Розчин порівняння.* 20,0 мг СЗ рибавіріну розчиняють у рухомій фазі і доводять об'єм розчину тим самим розчинником до 100,0 мл.

*Випробувані розчини.* Всі проби, відібрані при розчиненні, хроматографують після фільтрації.

*Розчин фосфорної кислоти.* У колбу на 100 мл вносять 50 мл води Р та 5,0 мл фосфорної кислоти Р, доводять водою Р до 100,0 мл.

Хроматографування поводять на рідинному хроматографі з УФ-детектором у таких умовах:

- колонка з нержавіючої сталі Luna C18 фірми «Phenomenex Inc», США розміром 150x4,6 мм, заповнена октадецилсильним силікагелем для хроматографії Р з розміром частинок 3 мкм;
- температура колонки 25 °С;
- швидкість рухомої фази 1,0 мл/хв;

- рухома фаза: 2 г натрію сульфату безводного Р розчиняють в 300 мл води Р, додають 8 мл розчину фосфорної кислоти і доводять водою Р до об'єму 2,0 л;
- детектування при довжині хвилі 220 нм;
- об'єм інжекції 5 мкл.

### **Обробка результатів**

Кількість рибавіріну ( $X_2$ ), що перейшла у розчин, у відсотках, розраховують за формулою (2.1):

$$X_2 = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 900 \cdot 100 \cdot P_0}{S_0 \cdot a \cdot 100 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P_0 \cdot 9}{S_0 \cdot a}, \quad (2.1)$$

де  $S_1$  – середнє значення площ піку рибавіріну на хроматограмах випробовуваного розчину;

$S_0$  – середнє значення площ піку рибавіріну на хроматограмах розчину порівняння;

$m_0$  – наважка СЗ рибавіріну, мг;

$A$  – вказаний вміст рибавіріну в одній капсулі, мг;

$P_0$  – вміст основної речовини в СЗ рибавіріну, %.

Результати дослідження розчинності діючої речовини рибавіріну, виробництва «Jinan Mingxin Pharmaceutical Co., Ltd», Китай, с. 20240102 у трьох середовищах представлені у табл. 2.17.

Таблиця 2.17 – Результати дослідження розчинності АФІ рибавіріну, виробництва «Jinan Mingxin Pharmaceutical Co., Ltd», Китай, с. 20240102.

№	рН середовища розчинення	Час, хв	Результат, мг/мл
1	1,2	15	2,44
		15	2,44
		15	2,44
2	4,5	15	2,45
		15	2,45
		15	2,44
3	6,8	15	2,43
		15	2,44
		15	2,43

З наведених даних видно, що через 15 хв у вибраних буферних розчинах визначається близько 2,4 мг/мл рибавіріну, що відповідає 100% введеної кількості рибавіріну.

Таким чином, діючу речовину рибавіріну за розчинністю слід віднести до речовин з високою розчинністю. Це дає підстави припустити наявність аналогічної характеристики у готового лікарського засобу та проводити дослідження *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарського засобу Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг референтному ЛЗ.

Результати вивільнення рибавіріну, у відсотках, для ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг та референтного ЛЗ Ребетол<sup>®</sup>, капсули, 200 мг, виробництва «Шерінг-Плау Лабо Н.В.», Бельгія у трьох середовищах розчинення представлені у табл. 2.18-2.20, час відбору проб – через 10, 15, 20 хвилин.

Графіки залежності ступеня вивільнення діючої речовини рибавіріну від часу в середовищах розчинення рН 1,2, 4,5, 6,8 для референтного ЛЗ Ребетол<sup>®</sup>, капсули, 200 мг і ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг, представлені на рис. 2.14-2.16.

Таблиця 2.18 – Вивільнення рибавіріну в середовищі розчинення рН=1,2.

Ступінь вивільнення рибавіріну, %						
Препарат	Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг			Ребетол <sup>®</sup> , капсули, 200 мг		
Серія	с. 080924			с.7RCJA26A02		
№ капс.						
1	106,89	108,42	109,05	99,03	102,06	102,52
2	94,95	98,94	98,71	96,81	103,32	102,85
3	104,17	104,63	104,25	68,46	87,37	101,04
4	101,81	101,36	101,25	98,35	101,15	101,94
5	95,27	94,95	95,00	95,52	100,44	102,93
6	90,35	92,87	93,15	96,14	104,73	104,77
7	98,97	98,70	99,31	86,61	95,17	100,46
8	104,53	105,36	106,12	95,62	99,41	100,17
9	101,61	102,36	102,61	94,85	101,19	101,21
10	97,06	97,71	97,40	99,14	100,83	99,60
11	94,26	95,51	96,26	76,74	97,51	98,40
12	108,24	108,25	108,10	94,43	100,81	101,13
Середнє	<b>99,84</b>	<b>100,76</b>	<b>100,93</b>	<b>91,81</b>	<b>99,50</b>	<b>101,42</b>
RSD, %	<b>5,59</b>	<b>5,13</b>	<b>5,14</b>	<b>10,57</b>	<b>4,58</b>	<b>1,69</b>

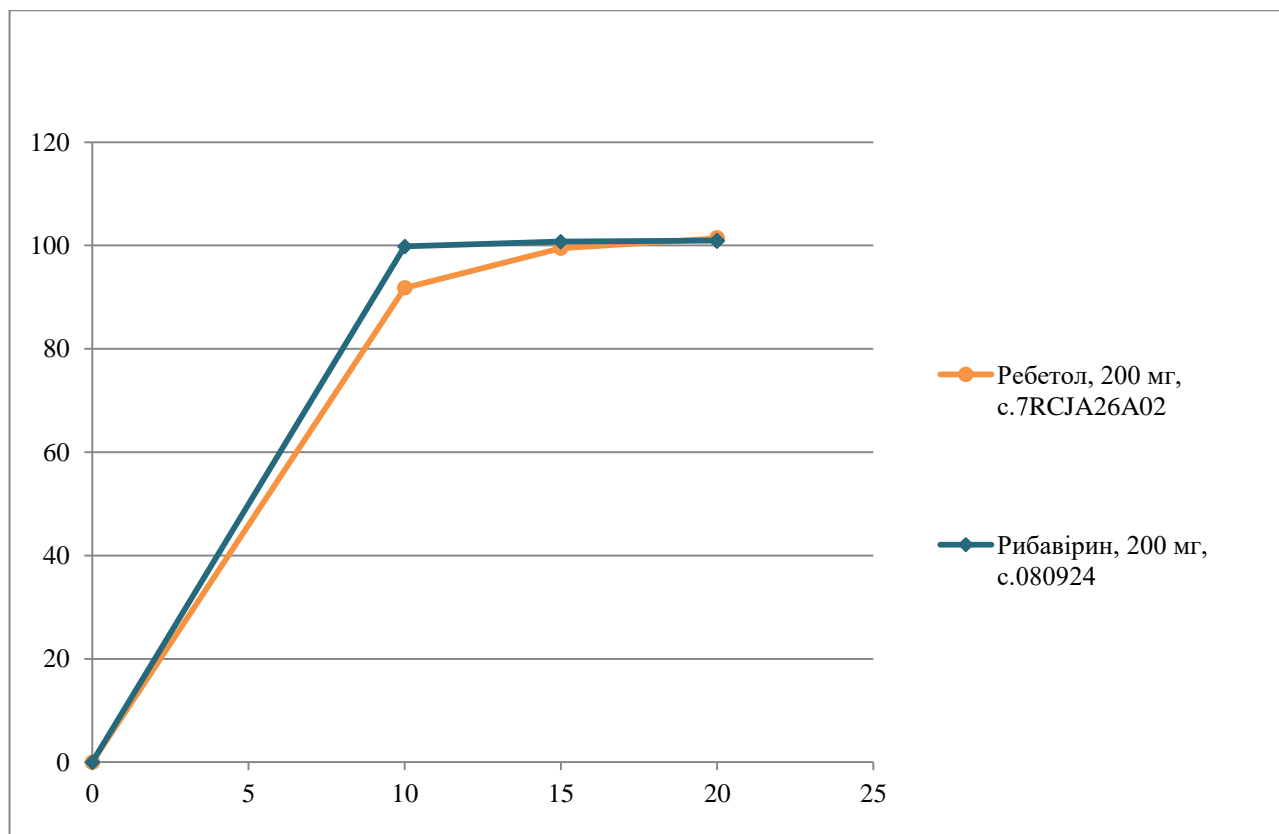


Рис. 2.14. Графік залежності ступеня вивільнення діючої речовини від часу в середовищі розчинення рН 1,2 для референтного ЛЗ Ребетол<sup>®</sup>, капсули, 200 мг і ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.

Таблиця 2.19 – Вивільнення рибавірину в середовищі розчинення рН 4,5.

Ступінь вивільнення рибавірину, %						
Препарат	Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг			Ребетол <sup>®</sup> , капсули, 200 мг		
Серія	с. 080924			с.7RCJA26A02		
№ капс.						
1	89,31	92,31	95,31	74,63	84,70	95,23
2	89,89	91,07	99,56	74,05	89,31	92,61
3	88,10	91,36	93,59	70,87	85,21	97,01
4	75,91	83,84	90,44	69,83	92,16	97,03
5	83,10	96,87	101,23	76,68	82,10	89,09
6	75,06	92,34	94,27	87,22	97,27	97,54
7	82,92	97,06	98,99	69,23	76,52	89,37
8	82,45	93,70	103,04	90,16	95,44	95,92
9	79,00	87,25	98,16	92,68	98,01	98,78
10	84,27	98,05	98,54	77,83	89,90	93,35
11	91,83	99,41	99,88	75,79	79,09	82,32
12	87,54	88,33	95,37	76,18	83,88	93,73
Середнє	<b>84,12</b>	<b>92,63</b>	<b>97,37</b>	<b>77,93</b>	<b>87,80</b>	<b>93,50</b>
RSD, %	<b>6,49</b>	<b>5,07</b>	<b>3,70</b>	<b>10,09</b>	<b>8,02</b>	<b>5,00</b>

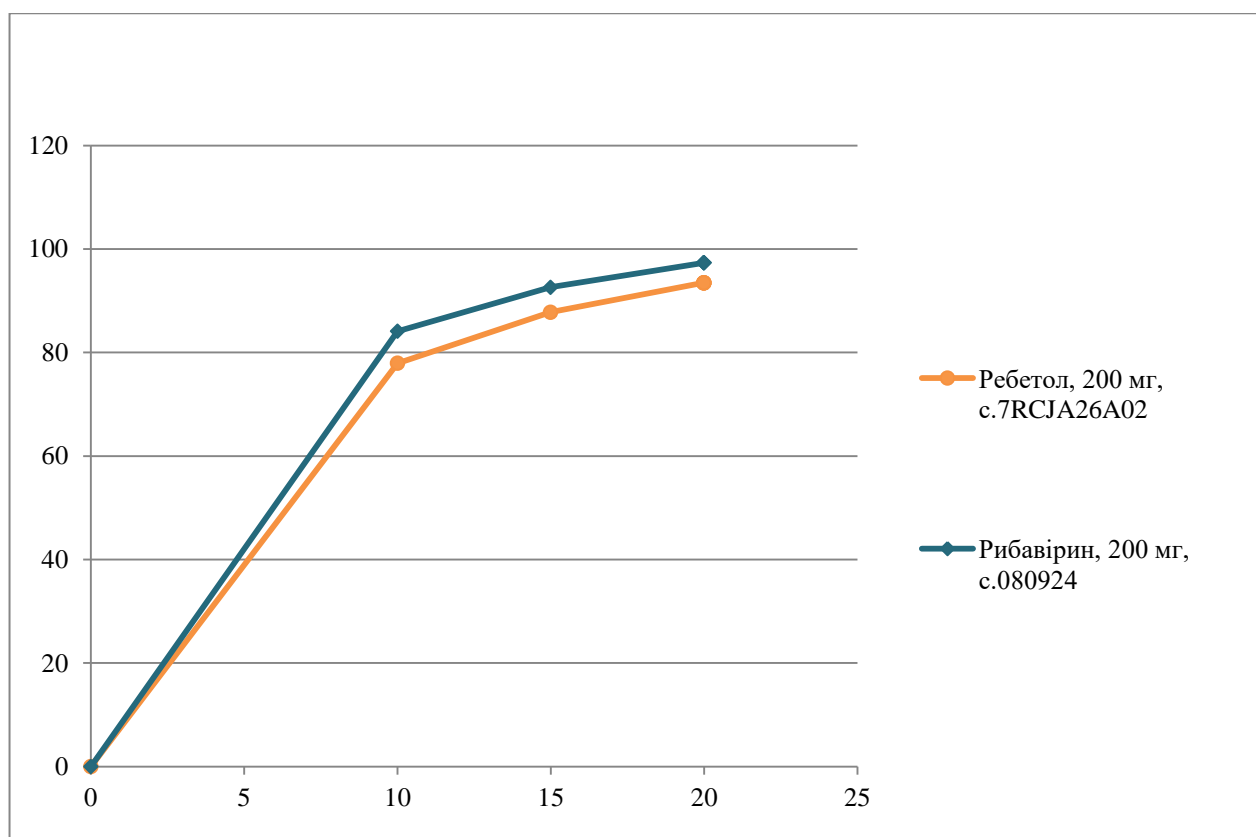


Рис. 2.15. Графік залежності ступеня вивільнення діючої речовини від часу в середовищі розчинення рН 4,5 для референтного ЛЗ Ребетол<sup>®</sup>, капсули, 200 мг і ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.

Таблиця 2.20 – Вивільнення рибавіріну в середовищі розчинення рН 6,8.

Ступінь вивільнення рибавіріну, %						
Препарат	Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг			Ребетол <sup>®</sup> , капсули, 200 мг		
Серія	с. 080924			с.7RCJA26A02		
№ капс.						
1	88,68	94,41	95,13	76,65	86,62	95,18
2	89,78	92,24	93,87	81,15	92,38	98,50
3	84,35	89,57	91,79	80,93	92,47	96,39
4	82,36	97,29	100,42	89,44	96,01	96,37
5	88,81	90,79	91,33	79,88	98,29	98,21
6	82,68	90,4	93,72	93,37	92,63	90,77
7	82,14	95,79	102,47	72,01	91,95	98,15
8	91,41	92,97	93,29	89,52	94,84	97,38
9	81,50	95,31	96,77	90,89	94,76	98,42
10	85,03	109,86	111,03	85,81	97,54	97,12
11	91,89	92,88	93,49	69,94	90,20	93,96
12	85,04	100,66	108,02	80,15	95,04	97,35
Середнє	<b>86,14</b>	<b>95,18</b>	<b>97,61</b>	<b>82,48</b>	<b>93,56</b>	<b>96,48</b>
RSD, %	<b>4,4</b>	<b>5,9</b>	<b>6,7</b>	<b>9,07</b>	<b>3,46</b>	<b>2,34</b>

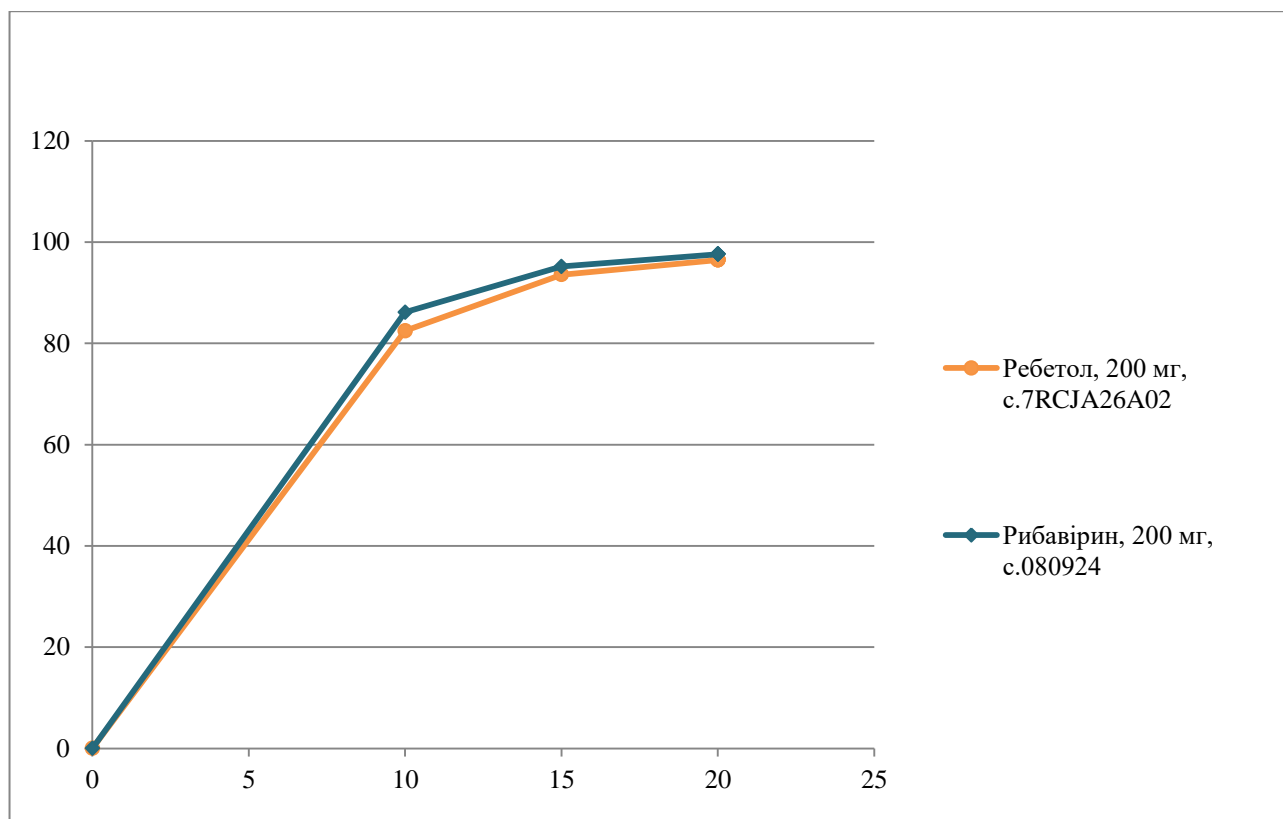


Рис. 2.16. Графік залежності ступеня вивільнення діючої речовини від часу в середовищі розчинення рН 6,8 для референтного ЛЗ Ребетол<sup>®</sup>, капсули, 200 мг і ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.

Проведені випробування підтверджують високий ступінь вивільнення рибавірину з ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг та Ребетол<sup>®</sup>, капсули, 200 мг, виробництва «Шерінг-Плау Лабо Н.В.», Бельгія: більше 85 % вивільняється протягом 15 хв, відповідно профілі розчинення можуть прийматися як подібні без подальшої математичної оцінки.

Вибір графіку відбору проб при дослідження кінетики вивільнення АФІ з ГЛЗ ґрунтувався на фізико-хімічних властивостях субстанції та можливості отримання інформативних кривих розчинення та згідно вимог Настанови 42-7.4:2022 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності».

Проведені порівняльні дослідження демонструють подібність профілів розчинення референтного ЛЗ Ребетол<sup>®</sup>, капсули, 200 мг, виробництва «Шерінг-Плау Лабо Н.В.», Бельгія та ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.



**Висновок до розділу 2**

**1.** Розроблено оптимальний якісний склад ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг. Серед 25 допоміжних речовин відповідно до їх функціонального призначення за допомогою математичного планування обрано найбільш значущі ексципієнти по впливу на фармако-технологічні властивості досліджуваного препарату.

**2.** Визначено вплив кількісних характеристик раніше обраних ДР на показники якості маси для капсулювання і твердих желатинових капсул, використовуючи метод випадкового балансу для розробки оптимального кількісного складу даного ЛЗ.

**3.** Опираючись на фізико-хімічні властивості АФІ та літературні дані, підтверджено придатність технології вологої грануляції для отримання капсул ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.

**4.** Профілі розчинення досліджуваного ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг із розробленим складом і технологією виробництва, еквівалентні профілям розчинення референтного ЛЗ Ребетол<sup>®</sup>, капсули, 200 мг, виробництва «Шерінг-Плау Лабо Н.В.», Бельгія.

## РОЗДІЛ 3. РОЗРОБКА GMP КОНЦЕПЦІЇ ЛІКАРСЬОГО ЗАСОБУ

### 3.1. Огляд технологічного обладнання

При виборі промислового обладнання для виробництва ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг враховували не тільки розмір серії (600 000 каспул), виробнича рецептура якої представлена в табл. 3.1, а також і наступні вимоги:

- виробниче обладнання має бути спроектоване, розміщене й обслуговуватись таким чином, щоб воно відповідало своєму призначенню;
- роботи з ремонту і технічного обслуговування обладнання не мають становити небезпеку для якості продукції;
- виробниче обладнання має бути спроектоване таким чином, щоб його можна було легко і ретельно очищати;
- устаткування (інвентар), що застосовують для миття й очищення, слід вибирати і використовувати так, щоб воно не стало джерелом контамінації;
- виробниче обладнання не має становити ніякої небезпеки для продукції. Не можна, щоб частини виробничого обладнання, що стикаються з продукцією, вступали з нею в реакцію, виділяли або абсорбували речовини в такій мірі, щоб це могло вплинути на якість продукції та створювати, таким чином, будь-яку небезпеку;
- для виробничих і контрольних операцій мають бути в розпорядженні ваги й обладнання для вимірювань із відповідним діапазоном і точністю. Ваги, контрольні прилади та пристрої, що записують, через певні проміжки часу слід калібрувати і перевіряти відповідними методами;
- несправне обладнання по можливості має бути вилучене з виробничих зон і зон контролю якості або принаймні чітко промарковане як таке. [70].

Таблиця 3.1 – Виробнича рецептура на серію 20 000 уп. № 30 виробництва лікарського засобу Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.

№ п/п	Найменування компонентів	Кількість на 1 капсулу, мг	Завантаження на серію 600 000 капсул, кг*	Тип нормативного документу
1	Рибавірин (у перерахунку на 100% суху речовину)	200,0	120,0	МКЯ
2	Целюлоза мікрокристалічна (Comprecel <sup>®</sup> M101D+)**	83,5	50,1	ЕР, СП вхідного контролю
3	Натрію кроскармелоза (Solutab <sup>®</sup> A)	6,0	3,6	ЕР, СП вхідного контролю
4	Повідон (Plasdone <sup>™</sup> K29/32)	7,0	4,2	ЕР, СП вхідного контролю
5	Кремнію діоксид колоїдний безводний (Aerosil <sup>®</sup> 200)	2,0	1,2	ЕР, СП вхідного контролю
6	Магнію стеарат (LIGAMED MF-2-V)	1,5	0,9	ЕР, СП вхідного контролю
<b>Всього:</b>		<b>300,0</b>	<b>180,0</b>	
7	Тверді желатинові капсули №1 з корпусом білого та кришечкою червоного кольору	76,0	45,6 кг (600 000 шт.)	СП вхідного контролю
8	Вода очищена***	93,0	55,8	ДФУ, СП вхідного контролю

Примітки:

\* - маса компонентів на серію вказана без врахування технологічних втрат;






\*\* - кількість субстанції рибавірин, що змінена у зв'язку з перерахунком на 100% кількісний вміст та воду, корегується за рахунок кількості МКЦ (Comprecel<sup>®</sup> M101D+);

\*\*\* - вода очищена втрачається в ході технологічного процесу.

Враховуючи вищенаведені вимоги до виробничого устаткування для напрацювання ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг, було обрано промислове обладнання, що зображене в табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Перелік промислового обладнання, задіяного у виробництві ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг з розміром серії 600 000 капсул.

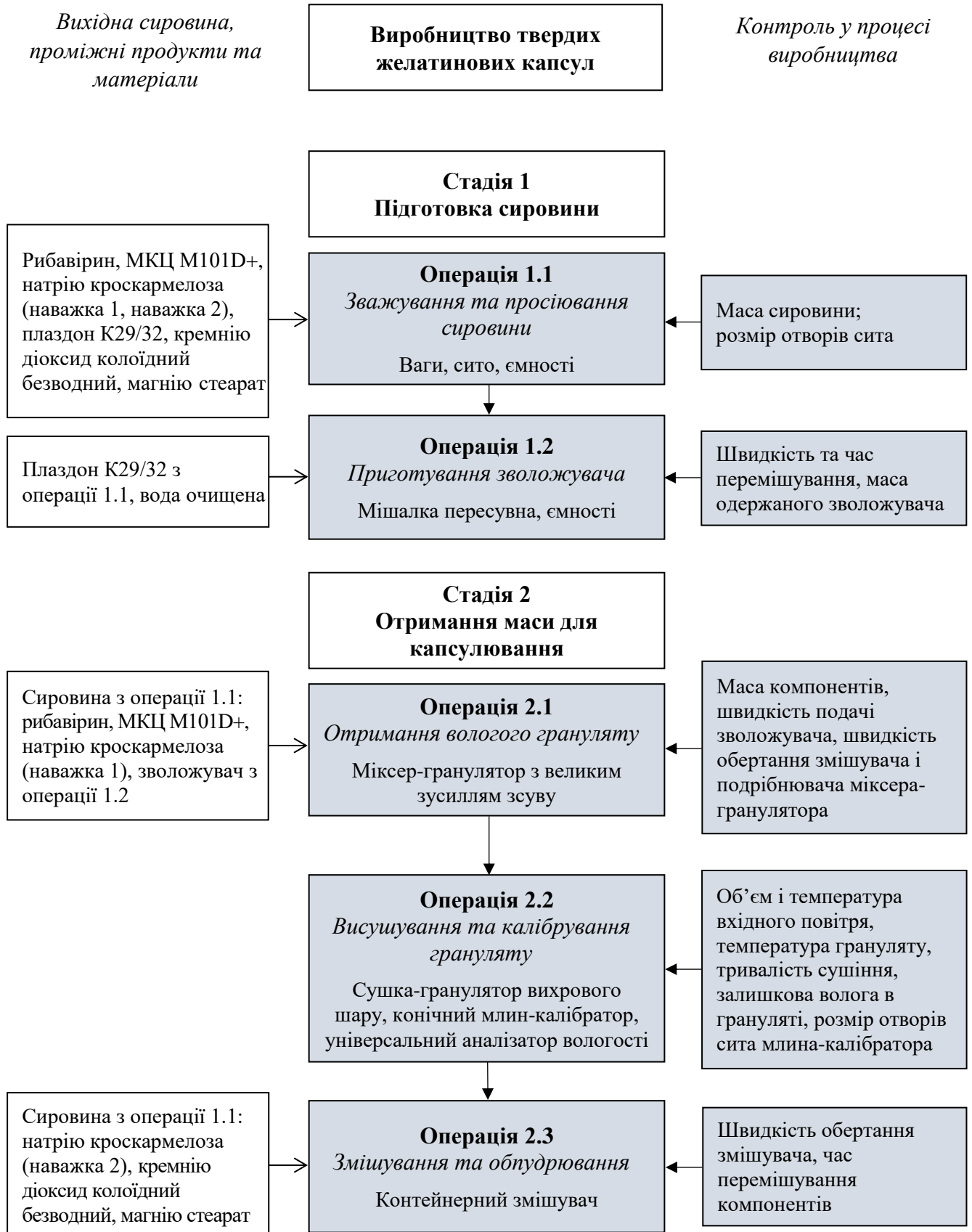
№ п/п	Зовнішній вигляд	Найменування	Модель	Фірма-виробник, країна
1		Ваги електронні з платформою	FBG64EDE-S	«Sartorius AG», Німеччина
2		Ваги електронні з платформою	IFS4-1000LL-I	«Sartorius AG», Німеччина
3		Універсальний аналізатор вологості	MA-150	«Sartorius AG», Німеччина
4		Мішалка пересувна	RW 28 digital	«IKA-Werke GmbH & Co. KG», Німеччина
5		Міксер-гранулятор з великим зусиллям зсуву	SMG-H 600	«SaintyCo», США
6		Сушка-гранулятор вихрового шару	ARIA 600	«ІМА», Італія

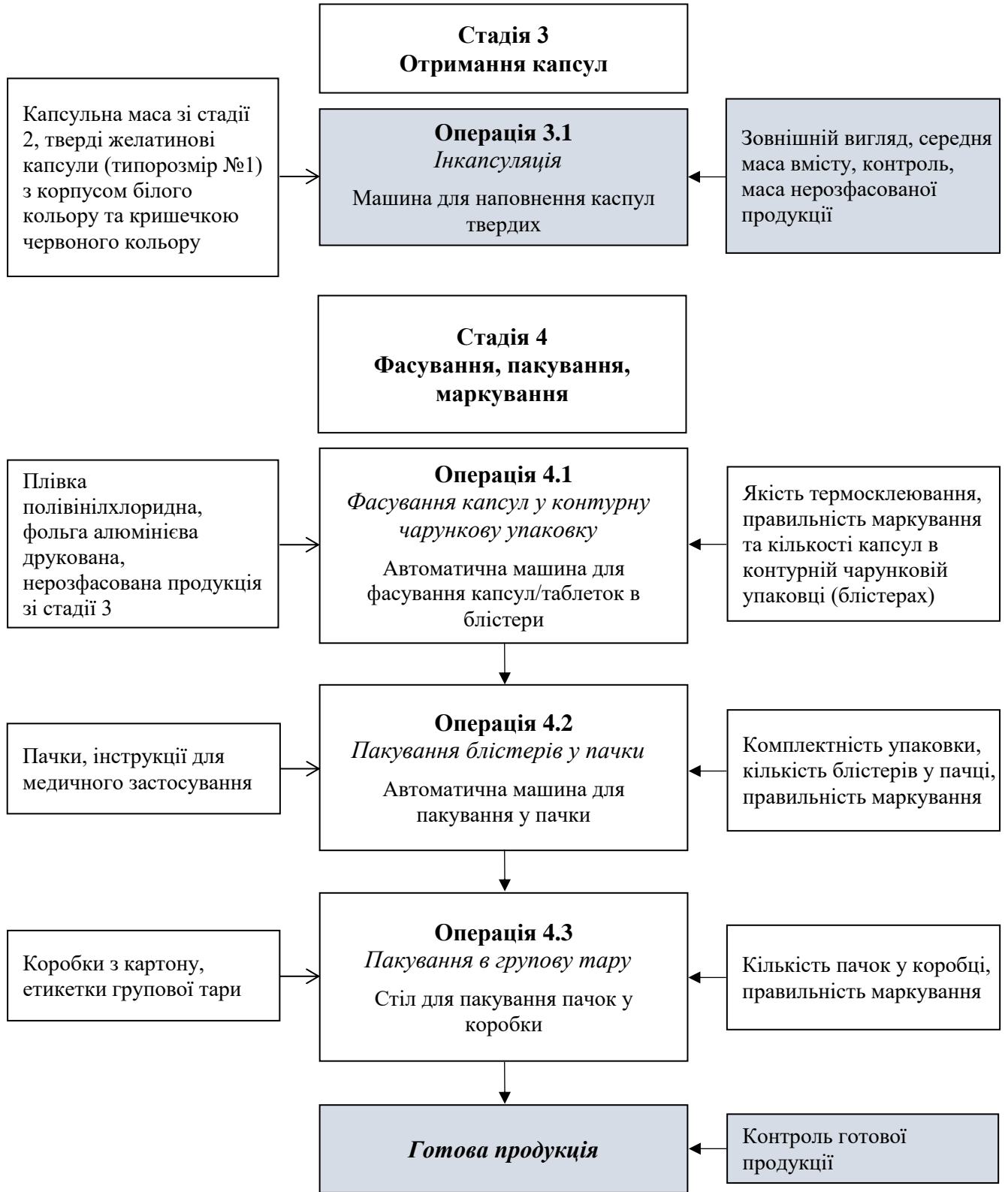
7		Конічний млин-калібратор	IMILL-F 8	«ІМА», Італія
8		Контейнерний змішувач	W B403E	«SERVOLIFT GmbH», Німеччина
9		Машина для наповнення капсул твердих	Zanasi PLUS 48	«ІМА», Італія
10		Автоматична машина для фасування капсул/таблеток в блістери	MB422	«Marchesini Group S. p. A.», Італія
11		Автоматична машина для пакування у пачки	MA260	«Marchesini Group S. p. A.», Італія

Детальний опис промислового обладнання, що використовується для виробництва ЛЗ Рибавірін, капсули тверді, по 200 мг з розміром серії 600 000 капсул, описано в розділі 3.3.

## 3.2. Технологічна блок-схема виробництва

**Технологічна блок-схема виробництва**  
**ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг**





**Примітка.** Сірим кольором виділено критичні стадії та критичні контрольні точки під час виробництва

### **3.3. Опис технології виробництва та обладнання**

Даний розділ присвячений детальному розгляду стадій та операцій технологічного процесу виготовлення лікарського засобу Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг та характеристик обладнання, яке використовується на кожному з цих етапів. Це дозволяє зрозуміти, як правильно організована взаємодія між різними стадіями виробництва і які технічні засоби використовуються для досягнення оптимальних параметрів процесу. У цьому розділі описуються основні технологічні операції, що забезпечують ефективне отримання готової продукції з відповідними показниками якості та стабільності протягом зазначеного терміну придатності. Також наведені основні технічні характеристики роботи обладнання та умови його експлуатації, які мають критичний вплив на результат отримання кінцевого продукту.

#### **3.3.1 Опис стадій виробничого процесу**

Підготовка виробничих приміщень та обладнання, повітря, а також персоналу та їхнього одягу здійснюється відповідно до стандартів підприємства (СТП) і стандартних операційних процедур (СОП). Уся сировина, допоміжні та пакувальні матеріали надходять на склад згідно зі СТП, що регулює переміщення сировини та матеріалів від моменту їх надходження на підприємство до передачі у виробництво. Після прибуття на підприємство уся вихідна сировина, допоміжні та пакувальні матеріали проходять вхідний контроль якості у відділі контролю якості (ВКЯ).

Після проведення вхідного контролю ВКЯ оформлює аналітичний лист. У разі відповідності якості сировини та матеріалів вимогам чинної документації, працівник складу наносить на кожне тарне місце ідентифікаційні етикетки зі статусом «Дозволено до використання», які надає контролер ВКЯ. Використовувати вихідну сировину, пакувальні та допоміжні матеріали без аналітичного листа з позначкою про відповідність нормативній документації, а також без статусної етикетки «Дозволено до використання» на кожному тарному місці заборонено. Розтарювання сировини та матеріалів, таких як ПВХ-плівка та



алюмінієва фольга друкована, виконується у матеріальних шлюзах відповідно до СОП щодо порядку отримання, зберігання та передачі сировини і пакувальних матеріалів на виробництво.

Усі операції технологічного процесу виробництва лікарського засобу Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг, здійснюються у приміщеннях відповідного класу чистоти.

### Стадія 1. Підготовка сировини

Для виробництва ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг використовується сировина, що пройшла вхідний контроль та відповідає затвердженим показникам якості. Якість води очищеної, що використовується для приготування зволожувача, перевіряється у ВКЯ згідно чинної Специфікації (СП).

#### *Операція 1.1. Зважування та просіювання сировини*

Зважування одержаної діючої речовини та ексципієнтів відбувається у відтарованих та промаркованих ємностях. Відважену сировину, крім повідону, просіюють вручну крізь сито з розміром отворів 1,0 мм. Якість просіювання контролюють візуально.

#### *Операція 1.2. Приготування зволожувача*

Для приготування зволожувача в ємність відважують необхідну кількість води очищеної. Ємність встановлюють на позицію змішування пересувної мішалки RW 28 digital, вмикають її та порційно завантажують повідон, одержаний з операції 1.1. Перемішування проводять протягом  $90 \pm 20$  хв. або до отримання однорідного прозорого розчину при кімнатній температурі. Отриманий зволожувач зважують та передають на операцію 2.1.

### Стадія 2. Отримання маси для капсулювання

#### *Операція 2.1. Отримання вологого грануляту*

Приготування вологого грануляту здійснюють за допомогою міксера-гранулятора з великим зусиллям зсуву SMG-H 600.

В робочу ємність міксера-гранулятора SMG-H 600 завантажують рибавірин, МКЦ та натрію кроскармелозу (наважка 1). Проводять змішування компонентів, при наступних параметрах обладнання: швидкість обертів змішувача –  $60 \pm 10$  об/хв; час перемішування 15-20 хв. Після цього переходять до зволоження отриманої суміші при наступних параметрах обладнання: швидкість обертів змішувача –  $70 \pm 10$  об/хв; швидкість обертів подрібнювача –  $1000 \pm 100$  об/хв. У резервуар для розчину зволожувача з операції 1.2 завантажують 7% розчин повідону та подають його для зволоження маси. Отриманий гранулят вивантажують крізь вбудований млин з розміром отворів сита 5,0 мм у промарковані ємності та передають на операцію 2.2.

### *Операція 2.2. Висушування та калібрування грануляту*

Отриманий вологий гранулят завантажують у робочу ємність сушки-гранулятора вихрового шару ARIA 600. Гранулят висушують до вологи від 1,0 % до 2,0 % при наступних параметрах обладнання: температура вхідного повітря  $75 \pm 5$  °С, об'єм вхідного повітря  $800 \pm 200$  м<sup>3</sup>/год, температура продукту  $42 \pm 5$  °С. Після досягнення регламентованого вмісту вологи здійснюють подрібнення через сито з розміром отворів 1,0 мм за допомогою конічного млина-калібратора IMILL-F 8 при швидкості обертів  $400 \pm 100$  об/хв.

Контроль зовнішнього вигляду та втрати в масі при висушуванні грануляту проводять згідно з СП Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг. Проміжна продукція. Гранулят.

Одержаний гранулят зважують у промарковані ємності та передають на операцію 2.3.

### *Операція 2.3. Змішування та обпудрювання.*

Перемішування компонентів проводять за допомогою контейнерного змішувача W B403E. Спочатку до прокаліброваного грануляту додають натрію кроскармелозу (наважка 1), кремнію діоксид колоїдний безводний, здійснюють перемішування при наступних параметрах обладнання: швидкість обертання контейнеру (біну) –  $6 \pm 2$  об/хв; час змішування – 10-15 хв. Отриману суміш

обпудрюють магнію стеаратом при наступних параметрах обладнання: швидкість обертання контейнеру (біну) –  $6\pm 2$  об/хв; час змішування – 4-5 хв.

Отриману масу для капсулювання зважують та щільно закривають у промарковані ємності. Контроль якості проводять за показниками відповідно до СП на Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг. Проміжна продукція. Маса для капсулювання.

Після того, як маса для капсулювання буде відповідати затвердженим показникам якості, її передають на операцію 3.1.

### Стадія 3. Отримання капсул

#### *Операція 3.1. Інкапсуляція*

Інкапсуляцію здійснюють за допомогою машини для наповнення капсул твердих Zanasі PLUS 48. Одержану з операції 2.3 масу для капсулювання капсулюють в капсули № 1 з корпусом білого кольору та кришечкою червоного кольору. Полірування і відбраковування капсул проводять завдяки полірувальнику-сортувальнику. Середня маса вмісту капсули від 277,5 мг до 307,5 мг. Протягом усього процесу капсулювання здійснюють періодичний контроль відповідності опису та контроль середньої маси вмісту капсули. У кінці технологічної стадії отримання капсул здійснюють контроль щодо кількісного виходу нерозфасованої продукції, масу некондиційних капсул (наповнених).

Контроль якості капсул нерозфасованих здійснюють за показниками згідно зі СП на Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг. Нерозфасована продукція.

### Стадія 4. Фасування, пакування, маркування

#### *Операція 4.1. Фасування капсул у контурну чарункову упаковку.*

Фасування капсул у контурну чарункову упаковку (блістери) здійснюють за допомогою автоматичної машини для фасування капсул/таблеток в блістери MB422. Одержані з операції 3.1 капсули, згідно з СОП по експлуатації обладнання, фасують по 10 капсул у блістери з плівки полівінілхлоридної та фольги алюмінієвої друкованої. Протягом усього процесу відбувається

відбракування блістерів з незаповненими чарунками. Також контролюють постійність подачі капсул по доріжкам для рівномірного заповнення комірок блістерів, температурний режим формування контурної упаковки, зовнішній вигляд та герметичність блістерів.

Зафасовані в блістери капсули по автоматичній конвеєрній стрічці подаються на операцію 4.2.

*Операція 4.2. Пакування блістерів у пачки.*

Пакування блістерів, одержаних з операції 4.1, в пачки здійснюють за допомогою автоматичної машини для пакування у пачки МА260 відповідно до СОП з експлуатації обладнання. На горизонтальній картонажній машині у кожную пачку вкладається 3 блістери № 10 або 6 блістерів № 10 разом з інструкцією для медичного застосування. Під час пакування контролюють зовнішній вигляд пачки картонної, правильність та чіткість маркування, зокрема, номер серії та термін придатності ЛЗ.

Отримані пачки передають на операцію 4.3.

*Операція 4.3. Пакування в групову тару.*

Пачки пакують у коробки з гофрованого картону вручну за пакувальним столом. Заповнену коробку обклеюють скотчем та наклеюють етикетку групової тари з відповідним маркуванням, тобто номером серії та терміном придатності ЛЗ.

Під час пакування в групову тару контролюють якість упаковки, кількість пачок у коробці, правильність та чіткість маркування групових етикеток.

У процесі виробництва серії продукції формують Досьє серії згідно з СОП, заповнюючи відповідні документи.

Готову продукцію (ГП) переміщують в карантинний склад для зберігання при температурі не вище 25°C.

Серія продукції, яка завершила весь технологічний процес, промаркована та упакована відповідно до вимог нормативної документації та СП, передається у відділ контролю якості для проведення приймального контролю. Контроль

готової продукції на відповідність вимогам МКЯ здійснюється відділом контролю якості відповідно до СОП щодо організації контролю якості ГП.

Після успішного завершення контролю видається сертифікат якості. У разі отримання позитивних результатів і за результатами аналізу Досьє серії продукція дозволяється до реалізації. Потім її передають на склад готової продукції згідно з СОП щодо організації її зберігання ГП. На складі готову продукцію зберігають при температурі не вище 25°C до моменту відвантаження споживачеві.

### 3.3.2 Опис промислового обладнання

#### Ваги з платформою

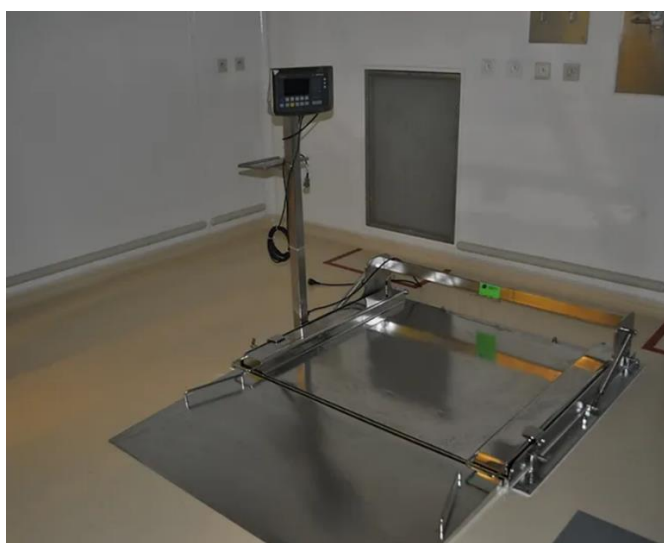
Фірма-виробник «Sartorius AG» давно є надійним виробником ваг та ін. вимірювального обладнання, що відповідають вимогам GMP. Технічні характеристики вагів представлена у табл. 3.3, а зовнішній вигляд зображено на рис. 3.1.

Основні особливості вагів з платформою IFS4-1000LL-I:

- кожна платформа з нержавіючої сталі серії IF має ступінь захисту IP68;
- різноманітні варіанти портативності з використанням унікальної платформи для зважування MoveLine;
- наднизький профіль: стандартна висота платформи
- матеріал/обробка поверхні: нержавіюча сталь 304, оброблена порошкоструйною обробкою;
- на кожній платформі входить пандус;
- усі блоки створені для легкого очищення та дезінфекції відповідно до вимог HACCP та FDA для харчової/фармацевтичної промисловості.

Таблиця 3.3 – Технічні характеристики ваг з платформою фірми «Sartorius AG», Німеччина.

№ п/п	Характеристики	Модель	
		IFS4-1000LL-I	FBG64EDE-S
1	Максимальна межа зважування, кг	1000	64
2	Мінімальна межа зважування, кг	0,1	0,01
3	Час стабілізації маси не більше, с	2	1
4	Похибка вимірювання, кг	0,1	$\leq \pm 0,002$
5	Чутливість, кг	0,05	$\leq \pm 0,001$
6	Габаритні розміри, мм	1350×1240×1050	378×258×588



(А)



(Б)

Рис. 3.1. Ваги фірми «Sartorius AG»: А – модель IFS4-1000LL-I, Б – модель FBG64EDE-S.

### Універсальний аналізатор вологості МА-150

Автоматичний інфрачервоний універсальний аналізатор сухого залишку речовини МА-150 (рис. 3.2) виробництва всесвітньовідомої німецької компанії «Sartorius AG» - професійний прилад базового рівня для повсякденної експлуатації в умовах незмінних завдань проведення вимірювань. Може використовуватися для визначення вологості твердих, рідких і пастоподібних матеріалів методом термогравіметричного аналізу в процесі контролю якості або керування технологічними процесами фармацевтичній, харчовій промисловості тощо.

Особливостями конструкції вологоміра МА-150 є великий кут відкриття камери (істотно полегшує доступ), специфічна геометрія нагрівального елемента забезпечує рівномірний прогрів всієї поверхні зразка, що аналізується.

Стандартна комплектація універсального аналізатора вологи МА-150:

- керамічний нагрівальний елемент або галогенна лампа;
- можливість енергонезалежного зберігання 3 індивідуальних програм вимірювань;
- інтерфейс RS 232;
- дисплей з підсвічуванням.



(A)



(B)

Рис. 3.2. Універсальний аналізатор вологи МА-150 фірми «Sartorius AG»: А – у закритому вигляді, Б – у відкритому вигляді.

Технічні характеристики вологоміра МА-150 наведені у табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Технічні характеристики універсального аналізатора вологи МА-150 фірми «Sartorius AG».

№ п/п	Характеристики	Параметри
1	Діапазон вимірювання вологості, %	0,02-99,98
2	Ціна найменшого розряду в одиницях вологості, %	0,01
3	Максимальна маса проби, г	150
4	Діапазон встановлених температур сушіння, °C	40-220
5	Середній час проведення аналізу, хв	3-15
6	Габаритні розміри, мм	213×320×181
7	Маса нетто, кг	5,5

Мішалка пересувна RW 28 digital

Мішалка пересувна RW 28 digital (рис. 3.3), механічна, потужна для високов'язких середовищ об'ємом до 80 л (H<sub>2</sub>O). Придатна для інтенсивного перемішування як в лабораторних умовах, так і на виробництві. Мішалка оснащується обмежувачем температури із самоблокуванням для захисту електродвигуна від перегріву. Крім того, в якості додаткової комплектації можуть бути встановлені захист валу мішалки та затискач для фіксації камер перемішування. Основні особливості даного обладнання:

- цифрова індикація частоти обертання;
- плавне регулювання частоти обертання у двох діапазонах;
- наскрізний вал мішалки;
- захист від перевантаження;
- відображення кодів помилок;
- надійна ергономічна конструкція;
- безшумна робота;
- привід постійної потужності.



Рис. 3.3. Мішалка пересувна RW 28 digital фірми «IKA-Werke GmbH & Co. KG», Німеччина.



Основні характеристики обладнання представлено у табл. 3.5.

Таблиця 3.5 – Основні характеристики мішалки пересувної RW 28 digital фірми «IKA-Werke GmbH & Co. KG», Німеччина.

№ п/п	Характеристики	Параметри
1	Максимальний об'єм середовища (H <sub>2</sub> O), л	80
2	Потужність двигуна, кВт	0,22
3	Діапазон швидкості обертання, об/хв	60-1400
4	Максимально допустима в'язкість середовища, мПа·с	50 000
5	Максимальний обертальний момент на насадці, Н·см	900
6	Внутрішній діаметр патрона, мм	1-10
7	Вага, кг	7,5
8	Габаритні розміри, мм	123×364×252

Міксер-гранулятор з великим зусиллям зсуву SMG-H 600

Застосування міксера-гранулятора SMG-H 600 (рис. 3.4 (А)):

Змішувач-гранулятор серії SMG-H є стандартним технологічним обладнанням, що застосовується у виробництві твердих лікарських форм у фармацевтичній промисловості, також може використовуватися в хімічній, харчовій промисловості тощо. Дане обладнання має функції змішування, гранулювання та подрібнення.

Принцип роботи міксера-гранулятора з великим зусиллям зсуву SMG-H 600 (рис. 3.4 (Б)):

Завантаження сировини відбувається вручну або за допомогою вакуумної системи. Процедура перемішування компонентів починається під дією змішувача (impeller), суміш перебуває в стані багатовимірного зсувного потоку і ретельно перемішується. Потім система розпилення під тиском подає розчин зволожувача в робочу ємність міксера для агломерації (злипання і укрупнення частинок) порошкової маси. При одночасній обертанні змішувача (impeller) та подрібнювача (chopper) утворюються однорідні та пористі гранули. Після завершення процесу,

утворений гранулят вивантажують через вихідний отвір у конусний млин для гомогенізації гранул і руйнування великих агломератів.

Особливості міксера-гранулятора SMG-H 600:

Змішувач-гранулятор SMG-H 600 із великим зсувним зусиллям розроблено з високою платформою та шарнірним конусним млином; цей тип обладнання може більш ефективно задовольнити вимоги під час процесу виробництва твердих лікарських форм. Дана установка виготовлена з високоякісної аустенітної нержавіючої сталі, а контактні частини – зі сталі 316 L та комплектується робочою платформою, драбиною та огорожею. PLC розроблений для забезпечення повністю автоматичного керування. Всі операції автоматично завершуються відповідно до заданих параметрів оператора; також параметри процесу можна роздрукувати. Крім того, шарнірно встановлений конусний млин міксера-гранулятора можна безпосередньо підключити до процесора з вихровим шаром у виробничій лінії герметичної грануляції. Змішувач-гранулятор серії SMG-H 600 відповідає вимогам GMP для виробництва лікарських засобів.

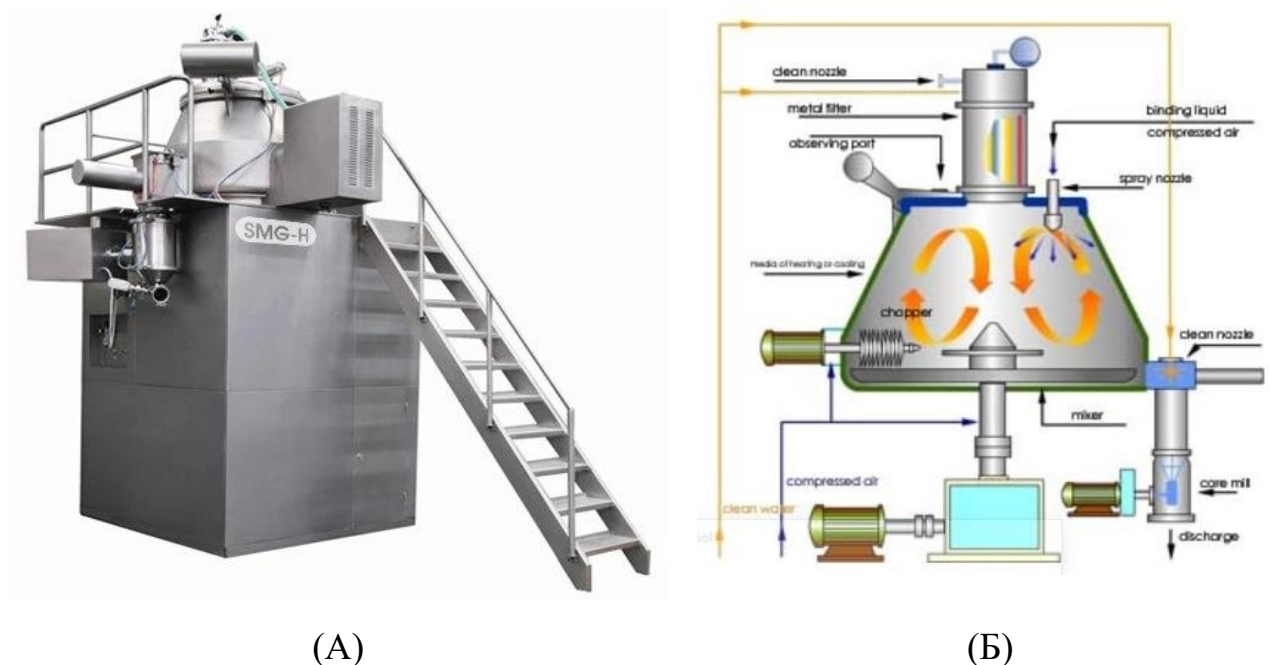


Рис. 3.4. Міксер-гранулятор з великим зусиллям зсуву SMG-H 600 фірми «SaintyCo», США: А – загальний вигляд; Б – принцип роботи.

Основні характеристики обладнання представлено у табл. 3.6.

Таблиця 3.6 – Основні характеристики міксер-гранулятора з великим зусиллям зсуву SMG-H 600 фірми «SaintyCo», США.

№ п/п	Характеристики	Параметри
1	Загальний об'єм ємності для продукту, л	600
2	Робочий об'єм ємності для продукту, л	max – 450
		min – 210
3	Максимальне завантаження сировини, кг	240
4	Швидкість обертання змішувача, об/хв	7-120
5	Потужність двигуна змішувача, кВт	37
6	Швидкість обертання подрібнювача, об/хв	300-1800
7	Потужність двигуна подрібнювача, кВт	11
8	Швидкість обертання калібратора, об/хв	300-1500
9	Потужність двигуна калібратора, кВт	5,5
10	Габаритні розміри (рис. 3.5), мм	L – 2800; L <sub>1</sub> – 2000; W – 2260; W <sub>1</sub> – 2100; W <sub>2</sub> – 2840; H – 3945; H <sub>1</sub> – 1355; H <sub>2</sub> – 2000.

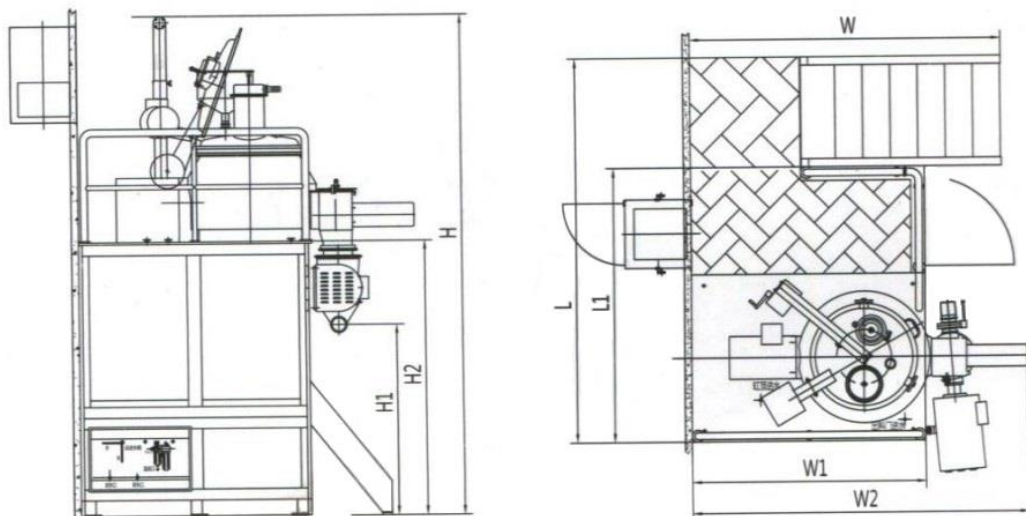


Рис. 3.5. Схематичне зображення габаритів міксер-гранулятора з великим зусиллям зсуву SMG-H 600 фірми «SaintyCo», США.

### Сушка-гранулятор вихрового шару ARIA 600

Сушка-гранулятор вихрового шару ARIA 600 фірми «ІМА», Італія (рис. 3.6) дозволяє сушити, гранулювати, покривати гранули з максимальною надійністю та достатньою гнучкістю. Розроблений для установки через стіну, ARIA 600 легко

інтегрується з іншим обладнанням для гранулювання в повністю закриті технологічні лінії.

Велика кількість фармацевтичних компаній шукають можливості оптимізації споживання енергії за допомогою стратегій скорочення та відновлення, тоді як інновації в технології миття можуть покращити споживання води на різних етапах циклу очищення.

Система рециркуляції води сушки-гранулятора вихрового шару ARIA 600 дозволяє економити споживання та скорочує утилізацію брудної води в кінці циклу очищення, забезпечуючи при цьому оптимальну продуктивність обладнання. АНУ забезпечує енергоефективність завдяки рекуперації обробленого повітря, яке використовується для охолодження/нагріву вхідного повітря, таким чином підтримуючи оптимальну продуктивність системи.

Чаші для продукту можуть підходити до різних розподільників повітря, призначених для досягнення максимального виходу продукту та оптимального псевдозрідження. Розподільники повітря можна легко вимити на місце та вийняти для перевірки.

Особливості сушки-гранулятора вихрового шару ARIA 600:

1. Установка через стіну та легка інтеграція з іншим обладнанням для гранулювання.
2. Підходить для роботи в умовах високої герметичності.
3. Має різні типи фільтрів: рукавні, зірчасті або картриджі з нержавіючої сталі.
4. Повний доступ до фільтрів продукту для легкого огляду та обслуговування.
5. Відповідає вимогам для безпечного використання розчинників.
6. Контроль викидів: порошок знепилення, абсолютна фільтрація, стійкість до ударів тиску 12 бар.

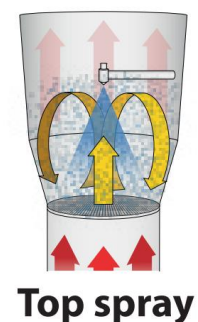
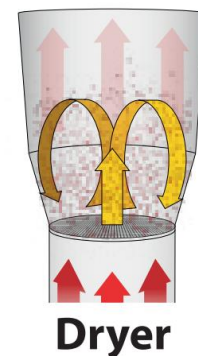
Основні характеристики обладнання наведені у табл. 3.7.

Таблиця 3.7 – Основні характеристики сушки-гранулятора вихрового шару ARIA 600 фірми «ІМА», Італія

№ п/п	Характеристики	Параметри
1	Загальний об'єм ємності для продукту, л	600
2	Робочий об'єм ємності для продукту, л	max - 480
		min – 180
3	Рекомендоване завантаження сировини, кг	250
4	Тиск пари, бар	3-6
5	Витрата пари, кг/год	230
6	Тиск стисненого повітря, бар	6
7	Витрата стисненого повітря, м <sup>3</sup> /год	5000
8	Потужність двигуна, кВт	25
9	Потужність нагрівача, кВт	135
10	Перепад тиску, мбар	90
11	Габаритні розміри (рис. 3.7), мм	A – 1190; B – 1750; C – 3615; D – 2220; E – 1360; F – 1610.



(A)



(Б)

Рис. 3.6. Сушка-гранулятор вихрового шару ARIA 600 фірми «ІМА», Італія:

A – загальний вигляд; Б – принцип роботи.

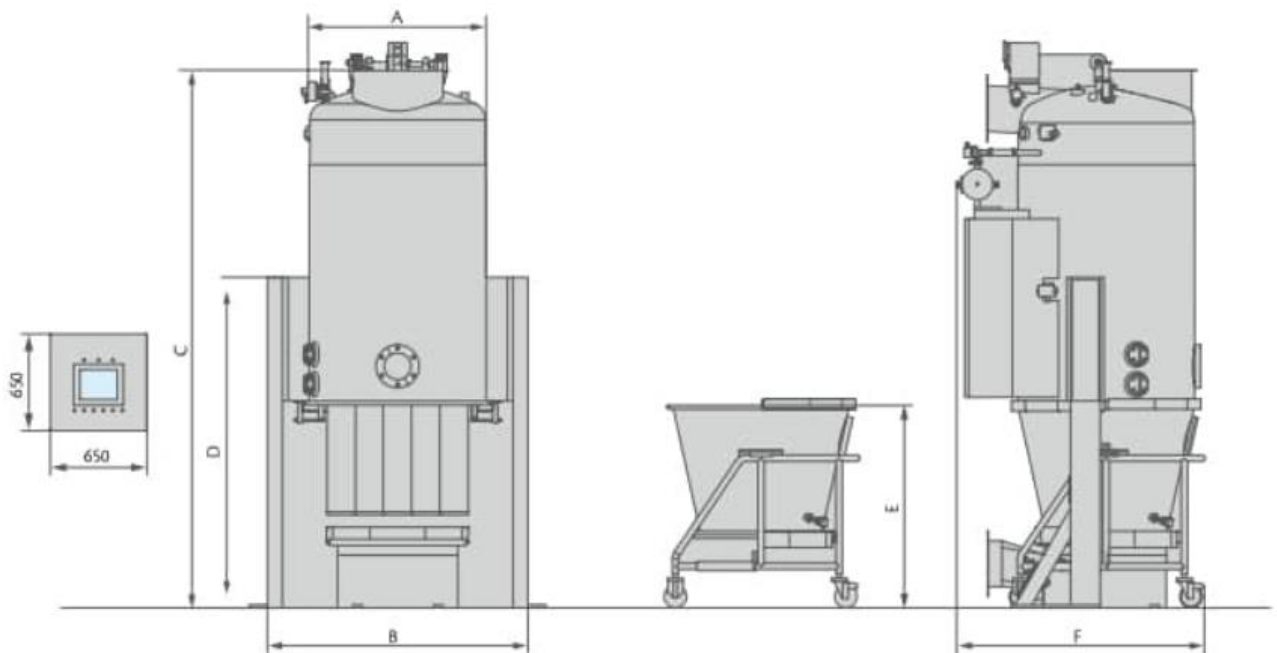


Рис. 3.7. Схематичне зображення габаритів сушки-гранулятора вихрового шару ARIA 600 фірми «ІМА», Італія.

### Конічний млин-калібратор IMILL-F 8

Млин-калібратор IMILL-F 8 (рис. 3.8 (А)) підходить для вологих або сухих продуктів, які переробляються у фармацевтичній, харчовій та косметичній промисловості. Необхідного зменшення розміру частинок можна досягти шляхом зміни сітки з іншим розміром отворів та регулювання швидкості роботи млина. Усі компоненти млина виготовлені з високоякісної нержавіючої сталі, повністю відповідаючи стандартам GMP. Це ключове обладнання для виробництва ТЛФ, що використовується для зменшення розміру гранул, подрібнення некондиційних таблеток тощо.

Принцип роботи млина-калібратора IMILL-F 8 (рис. 3.8 (Б)):

Продукт для подрібнення подається у вхідний отвір млина самопливом або за допомогою вакууму і надходить у камеру з конічним ситом. Ротаційний ніж переміщує матеріал і, завдяки відцентровій силі, притискає його до поверхні сита. Гранули подрібнюються на дрібніші частинки під дією ріжучих зусиль між ротаційним ножем і сіткою, а потім викидаються через отвори сита.

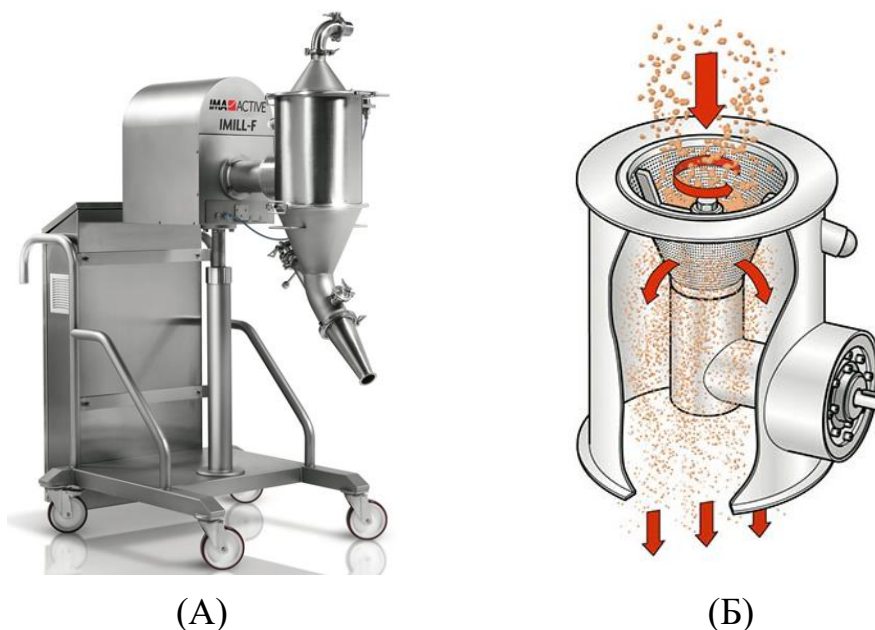


Рис. 3.8. Конічного млина-калібратора IMILL-F 8 фірми «ІМА», Італія:

А – загальний вигляд; Б – принцип роботи.

Основні характеристики обладнання зображені у табл. 3.8.

Таблиця 3.8 – Основні характеристики конічного млина-калібратора IMILL-F 8 фірми «ІМА», Італія.

№ п/п	Характеристики	Параметри
1	Продуктивність, кг/год	2000
2	Потужність двигуна, кВт	4,0
3	Діапазон швидкості обертання, об/хв	300-2200
4	Вага обладнання, кг	300
5	Габаритні розміри, мм	1150×650×1391
6	Розміри робочої частини млина (рис. 3.9), мм	А – 330; В – 290; С – 199,7; D – 369,5.

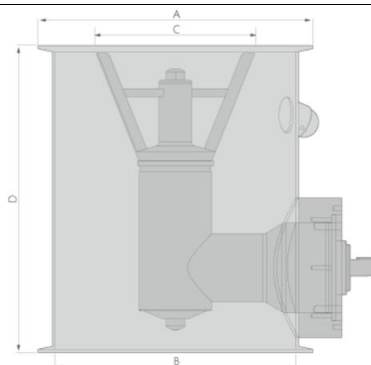


Рис. 3.9. Схематичне зображення розмірів робочої частини конічного млина-калібратора IMILL-F 8 фірми «ІМА», Італія.



### *Контейнерний змішувач W B403E*

Контейнерний змішувач W B403E (рис. 3.10) є високоякісним обладнанням для змішування, що забезпечує відмінну однорідність порошкових мас і має значні переваги порівняно з іншими типами змішувачів. Він включає в себе проміжний контейнер, поворотну раму, привідну систему, механізм підйому, систему гальмування та сенсорну систему керування.



Рис. 3.10. Зовнішній вигляд контейнерного змішувача W B403E фірми «SERVOLIFT GmbH», Німеччина.

Принцип роботи контейнерного змішувача W B403E полягає у використанні герметичного контейнера (біна), в якому відбувається змішування порошків. Контейнер встановлюється на поворотну раму та закріплюється на своєму місці завдяки автоматичній системі затискачів, що оснащена чотирма поворотними затискачами та чотирма центруючими циліндрами. Рух ємності здійснюється за допомогою гідравлічної системи. Під час обертання контейнера матеріал всередині змішується під впливом гравітаційних і кінетичних сил, що забезпечує рівномірне перемішування частинок між собою. Змішувач працює на різних швидкостях та кутах нахилу для досягнення бажаного результату відповідно до технологічних властивостей маси, що перемішується.



Переваги контейнерного змішувача:

1. Герметичність: процес змішування відбувається в закритому контейнері, що мінімізує ризик контамінації продукту і втрат матеріалу.
2. Висока однорідність: завдяки рівномірному розподілу порошкових сумішей під час обертання забезпечується чудова якість змішування.
3. Універсальність: підходить для змішування різних типів порошкових або гранульованих мас.
4. Легкість очищення: контейнери можна швидко замінити або очистити, що економить час і підвищує ефективність.
5. Мобільність: контейнери легко транспортувати між виробничими ділянками, що спрощує логістику в процесі виробництва.
6. Автоматизація: система може бути інтегрована з автоматичними сенсорними системами управління для підвищення точності та ефективності.

Основні характеристики обладнання представлені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9 – Основні характеристики контейнерного змішувача W B403E фірми «SERVOLIFT GmbH», Німеччина.

№ п/п	Характеристики	Параметри
1	Потужність двигуна, кВт	7,5
2	Об'єм контейнера для продукту, л	600-1300
3	Максимальне навантаження (контейнер з продуктом), кг	1000
4	Швидкість обертання змішувача, об/хв	5-25
5	Кількість затискачів для автоматичного фіксування контейнера, шт	4
6	Габаритні розміри змішувача, мм	1870×1580×2810
7	Розміри контейнера, мм	1200×1200×1450

#### Машина для наповнення капсул твердих Zanasі PLUS 48

Капсулятори лінійки Zanasі PLUS, розроблені в 1970-х роках, є першими автоматичними наповнювачами капсул твердих ІМА, які увійшли у світову історію фармацевтичної промисловості. Вони все ще користуються попитом через свою просту конфігурацію, але пропонують максимальну універсальність з точки зору комбінованого дозування в одній капсулі.

Машина для наповнення капсул твердих Zanasì PLUS 48 (рис. 3.11) може дозувати порошок, гранули, таблетки, міні-таблетки та рідини в тверді желатинові капсули, залежно від конфігурації машини та встановлених дозувальних блоків. І відмінною рисою машин такого типу є їхня зручність у використанні, яку оцінили оператори.



Рис. 3.11. Загальний вигляд машини для наповнення капсул твердих Zanasì PLUS 48 фірми «ІМА», Італія.

Основні характеристики даного обладнання представлені у табл. 3.10.

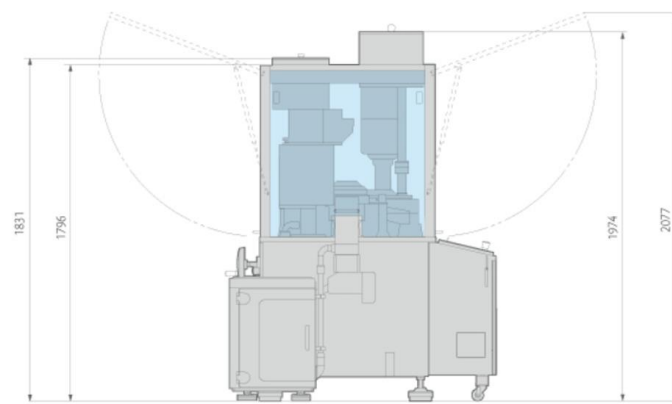
Таблиця 3.10 – Основні характеристики машини для наповнення капсул твердих Zanasì PLUS 48 фірми «ІМА», Італія.

№ п/п	Характеристики	Параметри
1	Продуктивність, капс./год	48000
2	Кількість капсул за 1 цикл, шт	6
3	Потужність двигуна, кВт	2,2
4	Аспірація (всмоктування), л/хв	4,6
5	Стиснене повітря, бар	4
6	Вага капсулятора, кг	1100
7	Габаритні розміри капсулятора (у закритому вигляді), мм	940×1262×1995

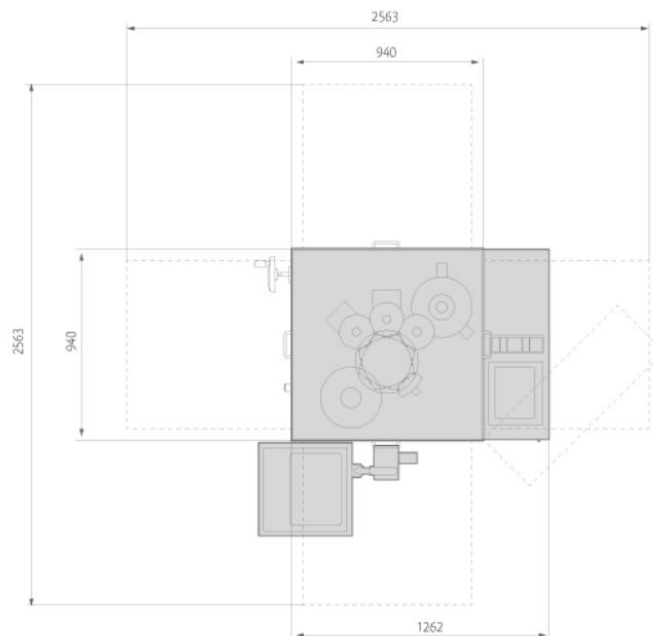
### Особливості капсулятора Zanasi PLUS 48:

1. Комбіноване дозування різних продуктів з чудовими результатами щодо точності та швидкості дозування.
2. Легкий доступ до робочої зони.
3. Ергономічний інтерфейс: для роботи цієї машини не потрібні кваліфіковані оператори.
4. Малий час зміни розміру та очищення.

Схематичне зображення основних габаритів машини для наповнення капсул твердих Zanasi PLUS 48 проілюстровано на рис. 3.12.



(A)



(Б)

Рис. 3.12. Схематичне зображення розмірів (мм) машини для наповнення капсул твердих Zanasi PLUS 48 фірми «ІМА», Італія: А – вигляд збоку; Б – вигляд зверху.

### Лінія фасування та пакування

Лінія фасування та пакування є результатом оптимального поєднання автоматичної машини для фасування капсул/таблеток в блістери MB422 та автоматичної машини для пакування у пачки (картонажної машини) MA260 фірми «Marchesini Group S. p. A.», Італія, що зумовлює вдалу взаємодію для високошвидкісної роботи усієї лінії загалом. Пакування пачок у коробки з гофрованого картону та маркування останніх здійснюється в ручну на столі для пакування.

Автоматична машина для фасування капсул/таблеток у блістери MB422 (рис. 3.13) є автономною установкою та може бути окремою або поєднуватися з різними типами горизонтальних картонажних машин, що забезпечують максимальну надійність з точки зору продуктивності та гнучкості виробництва.



Рис. 3.13. Загальний вигляд автоматичної машини для фасування капсул/таблеток в блістери MB422 фірми «Marchesini Group S. p. A.», Італія.

Фасувально-блістерна машина MB422 має п'ять основних робочих секцій:

1) Відсік для бобіни знаходиться на задній частині машини у зручному місці, щоб його можна було легко завантажити. Він уміщує дві котушки для забезпечення тривалої самодостатньої роботи. Швидке з'єднання формуючої

плівки, автоматична зупинка плівки та відсутність пилу завдяки системі закриття відділення допомагають створити ефективну та добре організовану робочу зону.

2) і 3) Станція попереднього нагрівання та формування чарунок в плівці розташована в задній частині машини на зручній висоті для завантаження, забезпечуючи оператора та продукт від можливих випарів.

4) Таблетки або капсули поміщають у станцію подачі, де камери перевіряють наявність продукту.

5) Станція, яка забезпечує запаювання блістера плівкою зверху, знаходиться на плоскій поверхні, а каретка слідує за рухом плівки. Після запаювання блістер охолоджується спеціальними пластинами перед тим, як його передають до станції перфорації, нанесення штампу та різання, побудованої вертикально, щоб вона самоочищалася від відходів процесу.

Серед основних аксесуарів є спеціальні каретки для зміни розмірів, кілька пристроїв подачі продуктів і додаткові камери для перевірки наявності продукту. Основними особливостями даної машини MB422 є:

- машини серії MB можуть бути дуже легко встановлені на будь-якому типі лінії завдяки компактності та простому підключенню до будь-якої наступної картонажної машини;
- підходить для різних потреб у плануванні;
- максимальна доступність і безпека;
- легка і швидка зміна розміру та формату блістера.

Основні характеристики фасувально-блістерної автоматичної машини MB422 наведено у табл. 3.11.

Машина для пакування у пачки MA260 (рис. 3.14) — це автоматична горизонтальна установка для пакування, наприклад, блістерів разом з інструкціями для медичного застосування у пачки з картону.

Таблиця 3.11 – Основні характеристики автоматичної машини для фасування капсул/таблеток в блістери MB422 фірми «Marchesini Group S. p. A.», Італія.

№ п/п	Характеристики	Параметри	
1	Максимальна продуктивність, бліст./хв	до 600	
2	Розміри блістера, мм	Ширина	30-86
		Глибина	3-12
		Довжина	70-140
3	Потужність, кВт	12	
4	Робочий тиск, бар	6	
5	Габаритні розміри машини, мм	3850×1140×1950	

Ця машина має такі сильні сторони:

- вона підходить для високошвидкісного пакування в картонні пачки всіх продуктів, які зазвичай є на фармацевтичному та косметичному ринках, таких як блістери, пляшки, туби, саше тощо;
- має всі характеристики та переваги картонних машин Marchesini: барабан для подачі картону розташований в оптимальному положенні, максимальна доступність, надзвичайно швидкий час зміни, мінімальне обслуговування;
- можливість збору різних відходів (продуктів, картонних пачок, листівок-вкладок або інструкцій для медичного застосування) у різні контейнери, що дозволяє покращити розпізнавання та контроль відбракованих матеріалів, а також простішу та безпечнішу обробку бракованих матеріалів.



Рис. 3.14. Загальний вигляд автоматичної машини для пакування у пачки MA260 фірми «Marchesini Group S. p. A.», Італія

Основні характеристики горизонтальної картонажної машини МА260 представлено у табл. 3.12.

Таблиця 3.12 – Основні характеристики автоматичної машини для пакування у пачки МА260 фірми «Marchesini Group S. p. A.», Італія.

№ п/п	Характеристики	Параметри	
1	Максимальна продуктивність, пачок/хв	до 260	
2	Розміри пачки, мм	ширина	30-90
		висота	15-90
		довжина	75-150
3	Потужність, кВт	6	
4	Тиск стисненого повітря, бар	6	
5	Шум, дБ	85	
6	Вага машини, кг	2580	
7	Габаритні розміри машини, мм	4550×1570×1970	

Одразу ж після картонажної машини знаходиться стіл для ручного пакування пачок в коробки з подальшим маркуванням групової тари відповідними етикетками.

#### 3.4. Контроль якості сировини, проміжної та готової продукції

Контроль якості активного фармацевтичного інгредієнту рибавірин виробництва фірми «Jinan Mingxin Pharmaceutical Co., Ltd», Китай здійснюється згідно зі специфікацією, яку представлено в табл. 3.13.

Таблиця 3.13 – Специфікація на субстанцію рибавірин.

№ п/п	Показники якості	Допустимі межі	Методи Контролю
1	Опис	Кристалічний порошок білого або майже білого кольору	Візуальний
2	Ідентифікація	ІЧ-спектр поглинання субстанції має відповідати спектру РСЗ рибавірину.	*ДФУ, 2.2.24
3	Питоме оптичне обертання	Від -33,7 до -37, у перерахуванні на безводну речовину	*ДФУ, 2.2.7
4	Супровідні домішки домішка А	Не більше 0,2 %	*ДФУ, 2.2.29

№ п/п	Показники якості	Допустимі межі	Методи Контролю
	неспецифіковані домішки сума домішок	Не більше 0,10 % Не більше 0,3 %	
5	Втрата в масі при висушуванні	Не більше 0,5 %	*ДФУ, 2.5.12,
6	pH	Від 4,0 до 6,5	*ДФУ, 2.2.3
7	Сульфатна зола	Не більше 0,1 %	*ДФУ, 2.4.14
8	Мікробіологічна чистота	Критерії прийнятності: Загальне число аеробних мікро-організмів (ТАМС) – $10^3$ КУО в 1 г. Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – $10^2$ КУО в 1 г.	*ДФУ, 5.1.4, 2.6.12
9	Кількісне визначення $C_8H_{12}N_4O_5$ рибавірину	Не менше 98,0 % і не більше 102,0 %, у перерахуванні на безводну речовину	*ДФУ, 2.2.29

\* - діюче видання.

Контроль якості твердих желатинових капсул № 1 пустих, непрозорих з корпусом білого та кришечкою червоного кольору виробництва фірми «Capsugel», Бельгія здійснюється згідно зі специфікацією, яку наведено в табл. 3.14.

Таблиця 3.14 – Специфікація на тверді желатинові капсули № 1 пусті, непрозорі, з корпусом білого та кришечкою червоного кольору.

№ п/п	Показники якості	Допустимі межі	Методи Контролю
1	Опис	Капсули тверді желатинові № 1, пусті, непрозорі у формі циліндра з напівсферичними кінцями. Складаються із двох частин: корпусу білого кольору і кришечки червоного кольору, які мають вільно входити один в одного і щільно закриватися завдяки механізму Coni-Snap <sup>®</sup> . Повинні мати гладку поверхню і не повинні мати видимих дефектів (наприклад, нерівний зріз краю).	Візуальний



№ п/п	Показники якості	Допустимі межі	Методи Контролю			
2	Ідентифікація желатин  титану діоксид (E 171) заліза оксид червоний (E172)	Якісна реакція.  Якісна реакція.  Характерна реакція.	За відповідним п. СП За відповідним п. СП За відповідним п. СП			
3	Середня маса капсули пустої	Від 71 мг до 81 мг	Ваговий			
4	Ємність капсули	0,50±0,04 мл	За відповідним п. СП			
5	Розміри	<b>Параметр</b>	<b>Розмір, мм</b>	Штангенциркуль, мікрометр		
		Корпус	довжина		16,61	±0,46
			діаметр		6,63	±0,06
		Кришечка	довжина		9,78	±0,46
			діаметр		6,91	±0,06
Довжина закритої капсули	19,4	±0,3				
6	Розпадання	Не більше 15 хв	*ДФУ, 2.9.1			
7	Втрата в масі при висушуванні	Від 13,0 % до 16,0 %	*ДФУ, 2.2.32			
8	Мікробіологічна чистота	Критерії прийнятності: Загальне число аеробних мікро-організмів (ТАМС) – $10^3$ КУО в 1 г. Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – $10^2$ КУО в 1 г.	*ДФУ, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13			

\* - діюче видання.

Контролі якості проміжної продукції здійснюються відповідно до специфікацій, що представлені в табл. 3.15-3.17

Таблиця 3.15 – Специфікація на проміжну ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг. Проміжна продукція. Гранулят.

№ п/п	Показники якості	Допустимі межі	Методи контролю
1	Опис	Капсули тверді желатинові №1 з корпусом білого та кришечкою червоного кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.	Візуально
2	Вміст вологи в грануляті*	Від 1,0 % до 2,0 %	Термогравіметричний аналіз

\* - визначення показника здійснюється відповідним працівником цеху.

Таблиця 3.16 – Специфікація на проміжну ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг. Проміжна продукція. Маса для капсулювання.

№ п/п	Показники якості	Допустимі межі	Методи контролю
1	Опис	Порошок білого або майже білого кольору.	Візуальний
2	Однорідність вмісту діючої речовини	Вміст рибавірину в кожній із десяти проб маси для капсулювання має знаходитись в межах 95 % – 105 % від середнього значення	*ДФУ, 2.2.29
3	Втрата в масі при висушування	Від 1,0 % до 3,0 %	*ДФУ, 2.2.32
4	Ідентифікація	Ультрафіолетовий спектр поглинання випробуваного розчину, приготованого для випробування «Кількісне визначення», в області від 200 нм до 350 нм, повинен мати максимуми відповідні максимуму розчину порівняння.	*ДФУ, 2.2.29
5	Кількісне визначення рибавірину	Від 190,0 мг до 210,0 мг, у перерахуванні на номінальну масу вмісту однієї капсули.	*ДФУ, 2.2.29

\* - діюче видання

Таблиця 3.17 – Специфікація на проміжну продукцію ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг. Нерозфасована продукція.

№ п/п	Показники якості	Допустимі межі	Методи контролю
1	Опис	Капсули тверді желатинові № 1 з корпусом білого та кришечкою червоного кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.	Візуальний
2	Ідентифікація	Ультрафіолетовий спектр поглинання випробуваного розчину, приготованого для випробування «Кількісне визначення», в області від 200 нм до 350 нм, повинен мати максимуми відповідні максимуму розчину порівняння.	*ДФУ, 2.2.29
3	Середня маса вмісту капсули	Від 277,5 мг до 307,5 мг	Ваговий
4	Середня маса капсули наповненої	Від 348,5 мг до 388,5 мг	Ваговий
5	Однорідність дозованих одиниць	Витримують вимоги *ДФУ	*ДФУ 2.9.40
6	Розпадання	Не більше 15 хв	*ДФУ 2.9.1
7	Розчинення	Не менше 85 % (Q) за 15 хв	*ДФУ 2.9.3 *ДФУ, 2.2.29
8	Кількісне визначення рибавірину	Від 190,0 мг до 210,0 мг, у перерахуванні на середню масу вмісту однієї капсули.	*ДФУ, 2.2.29

\* - діюче видання.

Контроль якості готової продукції здійснюється згідно зі специфікацією, наведеною в табл. 3.18.

Таблиця 3.18 – Специфікація на ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.

№ п/п	Показники якості	Допустимі межі	Методи контролю
1	Опис	Капсули тверді желатинові № 1 з корпусом білого та кришечкою червоного кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору.	Візуальний
2	Ідентифікація	А. На хроматограмі випробуваного розчину порівняння (а), одержаній у випробуванні «Супровідні домішки», час утримування основного піку рибавірину повинен відповідати часу утримування піку рибавірину на хроматограмі розчину порівняння (б).	*ДФУ 2.2.29
		В. Ультрафіолетовий спектр поглинання випробуваного розчину, приготованого для випробування «Кількісне визначення», в області від 200 нм до 350 нм, повинен мати максимуми відповідні розчину порівняння.	*ДФУ 2.2.29
3	<u>Супровідні домішки</u> <i>Будь-яка домішка</i> <i>сума домішок</i>	Не більше 0,2 % Не більше 0,5 %	*ДФУ, 2.2.29
4	Однорідність дозованих одиниць	Витримують вимоги *ДФУ	*ДФУ 2.9.40
5	Розчинення	Не менше 85 % (Q) за 15 хв	*ДФУ 2.9.3, 2.2.29
6	Мікробіологічна чистота	Критерії прийнятності: Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – $10^3$ КУО в 1 г; Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – $10^2$ КУО в 1 г. Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г.	*ДФУ, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13
7	Кількісне визначення рибавірину	Від 190,0 мг до 210,0 мг, у перерахуванні на середню масу вмісту однієї капсули.	*ДФУ, 2.2.29

\* - діюче видання.

Процедури визначення показників якості сировини, матеріалів, проміжної та готової продукції, описані в методах контролю відповідних специфікацій та здійснюються за допомогою високотехнологічного обладнання та завдяки кваліфікованим спеціалістам відділу контролю якості.

### **3.5. Перспективна валідація технологічного процесу**

Контроль під час виробництва включає перевірки, які здійснюються для моніторингу та, за необхідності, коригування технологічного процесу, щоб забезпечити відповідність продукції вимогам встановленим специфікаціям. До контролю під час виробництва також можна віднести перевірку умов навколишнього середовища та стану обладнання.

Критичні стадії виробництва контролюються шляхом виконання технологічних операцій згідно зі стандартними операційними процедурами з експлуатації обладнання та з дотриманням параметрів, визначених технологічним регламентом (ТР) серії. Усі технологічні операції виконуються відповідно до СОПів по експлуатації обладнання та з урахуванням параметрів, встановлених ТРом.

У процесі виробництва здійснюється регулярний моніторинг цехових приміщень, де сировина, матеріали та проміжна продукція контактують з повітрям робочої зони. Крім цього, контролюються умови зберігання сировини та проміжної продукції протягом усього періоду її зберігання.

У разі виникнення непередбачених виробничих ситуацій, таких як відключення систем підготовки повітря або води, персонал має керуватися відповідним СОП для нестандартних ситуацій.

Параметри процесу виробництва та контроль показників якості з визначенням їх критичності наведено в табл. 3.19.

Таблиця 3.19 – Параметри процесу виробництва та контроль показників якості з визначенням їх критичності.

Критичні етапи стадії/операції	Параметри процесу	Критерій прийнятності	Метод контролю	Періодичність контролю
<b>Стадія 1. Підготовка сировини</b>				
<i>Операція 1.1. Зважування та просіювання сировини</i>				
Процес розтарювання та зважування сировини проводиться в окремих відповідних приміщеннях з використанням вагів електронних з платформою FBG64EDE-S та IFS4-1000LL-I. Просіювання сировини проводиться вручну у відповідному приміщенні.				
Зважування та просіювання сировини	Параметри мікроклімату (вологість температура)	Відповідно до ТР	Візуальний	Постійно протягом усього процесу
	Маса компонентів	Відповідно до ТР	Ваговий	Кожна серія
	Розмір отворів сита, мм	1,0	Візуальний	Перед початком виробництва кожної серії
Контроль якості сировини	Опис	Сировина, яку просіяли: однорідна, агломерати (грудки) відсутні	Візуальний	Кожна серія
<i>Операція 1.2. Приготування зволожувача</i>				
Процес проводять у відповідному приміщенні за допомогою мішалки пересувної RW 28 digital.				
Приготування зволожувача	Параметри мікроклімату (вологість температура)	Відповідно до ТР	Візуальний	Постійно протягом усього процесу
	Маса компонентів	Відповідно до ТР	Ваговий	Кожна серія
	Швидкість перемішування розчину зволожувача, об/хв	500±100	Програмне керування параметром обладнання	Постійно протягом усього процесу
	Час перемішування розчину зволожувача, хв	90±20	Візуальний (таймер/годинник)	Постійно протягом усього процесу
Контроль якості зволожувача	Опис	Одержаний розчин зволожувача прозорий та однорідний	Візуальний	Кожна серія
<b>Стадія 2. Отримання маси для капсулювання</b>				
<i>Операція 2.1. Отримання вологого грануляту</i>				
Процес проводять у відповідному приміщенні за допомогою міксер-гранулятора з великим зусиллям зсуву SMG-H 600.				
Одержання вологого грануляту	Параметри мікроклімату (вологість температура)	Відповідно до ТР	Візуальний	Постійно протягом усього процесу

Критичні етапи стадії/операції	Параметри процесу	Критерій прийнятності	Метод контролю	Періодичність контролю
Контроль якості вологого грануляту	Маса та почерговість завантаження компонентів	Відповідно до ТР	Ваговий/візуальний	Кожна серія
	Перемішування сухих компонентів			
	Швидкість обертів змішувача, об/хв	60±10	Програмне керування параметрами обладнання	Постійно протягом усього процесу
	Час перемішування, хв	15-20		
	Зволоження суміші сухих компонентів			
	Швидкість обертів змішувача, об/хв	70±10	Програмне керування параметрами обладнання	Постійно протягом усього процесу
	Швидкість обертів подрібнювача, об/хв	1000±100		
	Швидкість подачі зволожувача, мл/хв	300-700		
	Тривалість операції	До повного використання зволожувача	Візуальний	Постійно протягом усього процесу
	Вивантаження вологого грануляту			
	Швидкість обертів змішувача, об/хв	7-10	Програмне керування параметрами обладнання	Постійно протягом усього процесу
	Швидкість обертів млина, об/хв	100-300		
	Розмір отворів сита, мм	5,0	Візуальний	Перед початком виробництва кожної серії
	Опис	Вологий гранулят білого або майже білого кольору	Візуальний	Кожна серія
	<i>Операція 2.2. Висушування та калібрування грануляту</i>			
Одержання висушеного грануляту	Процес проводять у відповідному приміщенні за допомогою сушки-гранулятора вихрового шару ARIA 600, кінцевий вміст вологи у висушеному грануляті перевіряють за допомогою універсального аналізатора вологості MA-150.			
	Параметри мікроклімату (вологість температура)	Відповідно до ТР	Візуальний	Постійно протягом усього процесу
	Попередній прогрів робочої камери			
	Об'єм вхідного повітря, м <sup>3</sup> /год	500±100	Програмне керування параметрами обладнання	Постійно протягом усього процесу
	Температура вхідного повітря, °С	75±5		
Час прогріву	до досягнення температури продукту (45±2) <sup>0</sup> С			
Висушування вологого грануляту				

Критичні етапи стадії/операції	Параметри процесу	Критерій прийнятності	Метод контролю	Періодичність контролю
	Об'єм вхідного повітря, м <sup>3</sup> /год	800±200	Програмне керування параметрами обладнання	Постійно протягом усього процесу
	Температура вхідного повітря, °С	75±5		
	Температура продукту, °С	42±5		
	Тривалість операції, хв	30±15		
Калібрування грануляту	Процес проводять у тому ж приміщенні, що й висушування грануляту за допомогою конічного млина- калібратора IMILL-F 8.			
	Швидкість обертів млина, об/хв	400±100	Програмне керування параметром обладнання	Постійно протягом усього процесу
	Розмір отворів сита, мм	1,0	Візуальний	Перед початком виробництва кожної серії
Контроль якості грануляту	Опис	Одержаний гранулят білого або майже білого кольору	Згідно з СП на проміжну продукцію. Гранулят	Кожна серія
	Втрата в масі при висушуванні, %	Від 1,0 до 2,0		
Контроль виходу проміжної продукції	Кількість грануляту, кг	Відповідно до ТР	Ваговий	Кожна серія в кінці операції
<i>Операція 2.3. Змішування та обпудрювання</i>				
Процес проводять у відповідному приміщенні за допомогою контейнерного змішувача W B403E з використанням біна на 600 л.				
Змішування компонентів	Параметри мікроклімату (вологість, температура)	Відповідно до ТР	Візуальний	Постійно протягом усього процесу
	Маса компонентів	Відповідно до ТР	Ваговий	Кожна серія
	Швидкість обертів змішувача, об/хв	6±2	Програмне керування параметрами обладнання	Постійно протягом усього процесу
	Час змішування, хв	10-15		
Обпудрювання	Маса магнію стеарату	Відповідно до ТР	Ваговий	Кожна серія
	Швидкість обертів змішувача, об/хв	6±2	Програмне керування параметрами обладнання	Постійно протягом усього процесу
	Час змішування, хв	4-5		
Контроль якості грануляту	Опис	Одержана маса білого або майже білого кольору	Згідно з СП на проміжну продукцію. Маса	Кожна серія



Критичні етапи стадії/операції	Параметри процесу	Критерій прийнятності	Метод контролю	Періодичність контролю
	Кількісне визначення рибавірину, мг	Від 190,0 до 210,0	для капсулювання	
Контроль виходу проміжної продукції	Кількість маси для капсулювання, кг	Відповідно до ТР	Ваговий	Кожна серія в кінці стадії
<b>Стадія 3. Отримання капсул</b>				
<i>Операція 3.1. Інкапсуляція</i>				
Процес проводять у відповідному приміщенні за допомогою машини для наповнення капсул твердих Zanasi PLUS 48.				
Капсулювання, полірування та відбракування капсул	Параметри мікроклімату (вологість, температура)	Відповідно до ТР	Візуальний	Постійно протягом усього процесу
	Вага маси для капсулювання	Відповідно до ТР	Ваговий	Кожна серія
	Маса капсул твердих	Відповідно до ТР	Ваговий	Кожна серія
	Типорозмір твердої желатинової капсули	№ 1	Візуальний	Перед запуском і періодично під час процесу
	Середня маса вмісту капсули, мг	Від 277,5 до 307,5	Ваговий	
	Номінальна маса вмісту капсули, мг	300,0		
	Середня маса капсули наповненої, мг	Від 348,5 до 388,5		
	Номінальна маса капсули наповненої, мг	376,0		
Режим процесів капсулювання, полірування та відбракування капсул	Відповідно до ТР	Програмне керування параметрами обладнання	Постійно протягом усього процесу	
Контроль якості нерозфасованої продукції	Опис	Капсули тверді желатинові №1 з корпусом білого кольору та кришечкою червоного кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору	Згідно з СП на нерозфасовану продукцію	Кожна серія
	Однорідність дозованих одиниць	Відповідно до вимог ДФУ		
	Середня маса вмісту капсули, мг	Від 277,5 до 307,5		
	Розпадання, хв	Не більше 15		

Критичні етапи стадії/операції	Параметри процесу	Критерій прийнятності	Метод контролю	Періодичність контролю
	Кількісне визначення рибавіріну, мг	Від 190,0 до 210,0		
Контроль виходу нерозфасованої продукції	Кількість нерозфасованої продукції, кг	Відповідно до ТР	Ваговий	Кожна серія в кінці стадії
<b>Стадія 4. Фасування, пакування, маркування</b>				
<i>Операція 4.1. Фасування капсул у контурну чарункову упаковку</i>				
Процес проводять у відповідному приміщенні за допомогою автоматичної машини для фасування капсул/таблеток МВ422.				
Фасування капсул у блістери	Кількість пакувальних матеріалів, кг	Відповідно до ТР	Ваговий	Кожна серія
	Температура верхнього підігрівача формувальної плити, °С	Відповідно до ТР	Програмне керування параметрами обладнання	Постійно протягом усього процесу
	Температура нижнього підігрівача формувальної плити, °С			
	Температура модулю запаювання, °С			
Комплектність блістера	По 10 капсул в блістері	Автоматичне відбракування незаповнених блістерів	Постійно протягом усього процесу	
Контроль якості капсул зафасованих у блістери	Герметичність блістера	Відсутність крапель барвника в чарунках блістера та в окремих місцях склеювання фольги з плівкою ПВХ	Візуальний	Кожна серія на початку, в середині та в кінці процесу
	Глибина формування чарунки	Відсутність «припалів» у місцях дотику таблетки з фольгою алюмінієвою	Візуальний	Постійно протягом усього процесу
Контроль виходу зафасованої продукції	Кількість блістерів № 10, шт	Відповідно до ТР	Кількісний	Кожна серія в кінці операції
<i>Операція 4.2. Пакування блістерів у пачки</i>				
Процес проводять у відповідному приміщенні за допомогою автоматичної машини для пакування у пачки МА360.				
Пакування у споживчу тару	Комплектність пачок	По 3 блістери в пачку	Візуальний/ програмні	Постійно протягом усього

Критичні етапи стадії/операції	Параметри процесу	Критерій прийнятності	Метод контролю	Періодичність контролю
		По 6 блістерів у пачку	налаштування машини	процесу
	Відповідність маркування пачок	Відповідність номера серії та дати закінчення терміну придатності.	Візуальний/ програмні налаштування машини	Постійно протягом усього процесу
		Відповідність пакувального матеріалу до оригінал-макету	Візуальний	
<i>Операція 4.3. Пакування в групову тару</i>				
Процес проводять вручну за пакувальним столом у тому ж приміщенні, де пакують блістери в пачки.				
Пакування пачок у коробки	Комплектність пачок	По 51 шт. в коробки з гофрованого картону	Візуальний	Постійно протягом усього процесу
		По 28 шт. в коробки з гофрованого картону		
	Відповідність маркування групових етикеток	Відповідність номера серії та дати закінчення терміну придатності.	Візуальний	Постійно протягом усього процесу
		Відповідність пакувального матеріалу до оригінал-макету		
Контроль якості готової продукції	Опис	Капсули тверді желатинові №1 з корпусом білого кольору та кришечкою червоного кольору. Вміст капсул – порошок білого або майже білого кольору	Візуальний	Кожна серія

Критичні етапи стадії/операції	Параметри процесу	Критерій прийнятності	Метод контролю	Періодичність контролю
	Ідентифікація	А. На хроматограмі випробуваного розчину порівняння (а), одержаній у випробуванні «Супровідні домішки» час утримування основного піку рибавіріну повинен відповідати часу утримування піку рибавіріну на хроматограмі розчину порівняння (b).	*ДФУ 2.9.29	
		В. Ультрафіолетовий спектр поглинання випробуваного розчину, приготованого для випробування «Кількісне визначення», в області від 200 нм до 350 нм, повинен мати максимуми відповідні розчину порівняння.	*ДФУ 2.9.29	
	Однорідність дозованих одиниць	Має витримувати вимоги *ДФУ	*ДФУ 2.9.40	
	Розпадання	Не більше 15 хв	*ДФУ 2.9.1	
	Розчинення	Не менше 85 % (Q) від номінального вмісту рибавіріну за 15 хв	*ДФУ 2.9.3 *ДФУ 2.9.29	
	Супровідні домішки			
	Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – $10^3$ КУО в 1 г; Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – $10^2$ КУО в 1 г. Відсутність <i>Escherichia coli</i> в 1 г.	*ДФУ, 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13	

Критичні етапи стадії/операції	Параметри процесу	Критерій прийнятності	Метод контролю	Періодичність контролю
	Кількісне визначення <i>рибавірину</i>	Від 190,0 мг до 210,0 мг, у перерахуванні на середню масу вмісту однієї капсули.	*ДФУ, 2.2.29	
Контроль виходу готової продукції	Кількість готової продукції, шт	Відповідно до ТР	Кількісний	Кожна серія в кінці процесу виробництва

\* - діюче видання

Процес виробництва валідаційних серій препарату проводиться відповідно до ТР і не відрізняється від звичайного виробничого процесу. Валідаційні випробування будуть проводитися для 3-х послідовних серій лікарського засобу Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг. Валідація буде проведена для всіх визначених критичних стадій/операцій технологічного процесу та параметрів.

Для валідації процесу достатньо буде підтвердити наступний виробничий ланцюг обладнання (табл. 3.20):

Паралельно зі стандартними виробничими операціями і контролем в процесі додатково відбираються валідаційні (розширені) вибірки і проводяться випробування параметрів у цих вибірках.

Таблиця 3.20 – Виробничий ланцюг обладнання для проведення процесу валідації.

№ п/п	Найменування та модель основного промислового обладнання
1	Мішалка пересувна RW 28 digital
2	Міксер-гранулятор з великим зусиллям зсуву SMG-H 600
3	Сушка-гранулятор вихрового шару ARIA 600
4	Конічний млин-калібратор IMILL-F 8
5	Контейнерний змішувач W B403E
6	Машина для наповнення капсул твердих Zanasi PLUS 48

Загалом, перспективна валідація має підтвердити стабільність технологічного процесу та відповідність кінцевого продукту встановленим показникам якості. Дотримання вимог для критичних стадій/операцій та робота промислового обладнання в межах зазначених параметрів на кожному етапі виробництва сприятиме випуску якісного та безпечного лікарського засобу Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.

### **Висновки до розділу 3**

1) Завдяки розробці GMP концепції було обрано оптимальний технологічний метод виготовлення твердих желатинових капсул рибавіріну з урахуванням критичних стадій та операцій виробництва, зображених у блок-схемі та детально описано усі етапи промислового процесу напрацювання ЛЗ.

2) Враховуючи розмір промислової серії та особливості технології виробництва досліджуваного препарату, підібрано обладнання, яке мінімізує ризики отримання неякісного продукту, буде простим в експлуатації, митті, обслуговуванні та покращить продуктивність виготовлення лікарського засобу.

3) Специфікації для вхідної сировини, матеріалів, проміжної та готової продукції забезпечать контроль якості продукту на всіх стадіях виробництва. Також завдяки перспективній валідації технологічного процесу систематизовано і враховано усі критичні точки виробництва, їх контроль та вказано оптимальні діапазони параметрів роботи промислового обладнання, що забезпечить відтворюваність технології напрацювання від серії до серії для одержання якісного, ефективного та безпечного ЛЗ Рибавірин, капсули тверді, по 200 мг.

4) Розроблена GMP концепція забезпечить впровадження системного підходу до виробництва лікарських засобів, підвищить ефективність та надійність технологічних процесів, що є важливим елементом для отримання продукції високої якості, відповідної терапевтичної дії та безпеки для споживача.

## ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Результати дослідження демонструють, що вірусні гепатити залишаються глобальною соціально значущою проблемою, яка потребує подальшого вдосконалення фармацевтичних рішень. Проведений аналіз ринку виявив значну імпортозалежність ППЦД для лікування ВГС. Це підкреслює необхідність розробки конкурентоспроможних вітчизняних лікарських засобів, зокрема, твердих желатинових капсул на основі рибавіріну. Для оптимізації складу препарату та забезпечення високої якості продукції застосовано сучасні інструменти, включаючи математичне планування експерименту (DoE), як частини концепції «Якість шляхом розробки» (QbD). Використання МПЕ у фармацевтичній розробці ЛЗ дозволяє суттєво скоротити витрати часу, сировини та коштів, водночас даючи можливість досліджувати взаємодію між різними факторами, що впливають на показник якості препарату.

Під час фармацевтичної розробки було створено оптимальні склад і технологію виготовлення капсул рибавіріну, що відповідає міжнародним стандартам GMP. Це дозволило досягти фармацевтичної еквівалентності ЛЗ референтному препарату Ребетол<sup>®</sup>, капсули тверді, 200 мг, що підтверджено результатами кінетики вивільнення АФІ у відповідних середовищах. Окрім цього, підібрано промислове обладнання, яке забезпечує стабільність процесу і високу якість продукції.

Результати дослідження також акцентують увагу на ролі БСК у скороченні кількості досліджень *in vivo*, знижуючи залежність від тривалих і дорогих досліджень на тваринах і людях. Це відкриває можливості для розробки нових ефективних і безпечних лікарських засобів. Водночас процес упровадження системного підходу QbD та DoE, як його частини, супроводжується певними викликами, включаючи гармонізацію термінології, підвищення кваліфікації кадрів та створення методичних рекомендацій для документування результатів розробки.

Впровадження сучасних наукових підходів у розробку лікарських засобів дозволяє не лише вирішувати актуальні проблеми якості препаратів, але й

підвищувати конкурентоспроможність вітчизняної фармацевтичної продукції. Це сприяє вдосконаленню технологічних процесів, забезпечує стабільність терапевтичного ефекту та безпеку для пацієнтів, водночас підтримуючи високий рівень відповідності міжнародним стандартам.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Крайдашенко О. В., Свинтозельский О.О., & Саржевська А.В. (2018). Клінічна фармація. Змістовний модуль 2, VIII семестр: навч.-метод. посіб. для студентів вищ. навч. за-кладів. *Запоріжжя : [ЗДМУ], 181.*
2. Поночевна О.В. (2020). Сучасні напрямки противірусної терапії: раннє лікування – зменшення ризиків. *Тематичний номер «Педіатрія», 5 (56), 41.* [Електронний курс]. – Режим доступу: [https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Pediatrics\\_5\\_2020/Pediatrics\\_5\\_2020\\_str\\_41.pdf](https://health-ua.com/multimedia/userfiles/files/2020/Pediatrics_5_2020/Pediatrics_5_2020_str_41.pdf).
3. Бурдак, О. С., Борщевський, Г. І., Борщевська, М. І., & Олійник, С. В. (2019). Перспективи створення противірусного лікарського препарату на основі сировини синтетичного походження. *Вісник фармації, 1 (97), 26-32.* <https://doi.org/10.24959/nphj.19.2>.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>.
5. Міжнародна система класифікації лікарських засобів (АТС). [Електронний ресурс]. - Режим доступу: [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=J05A&showdescription=no](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=J05A&showdescription=no).
6. Компендіум – лікарські препарати. Довідник лікарських засобів в Україні. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/j05a/>.
7. Tabletki.ua. Пошуковий сервіс [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://tabletki.ua/>.
8. Державний формуляр лікарських засобів (15 випуск). – 1291 с. Наказ МОЗ України від 16.06.2023 № 1102 «Про затвердження п'ятнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності». [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/?role=ua>
9. Волкова А.В., & Ноздріна А.А. (2020). Дослідження доступності лікарських препаратів для лікування гепатиту С. *Науково-практична дистанційна*

конференція з міжнародною участю «Сучасні напрямки удосконалення фармацевтичного забезпечення населення: від розробки до використання лікарських засобів природного і синтетичного походження» (с. 16-18). Івано-Франківськ.

- 10.Гридіна Т. Л. (2022). Особливості лікування та профілактики інфекції, викликані вірусом гепатиту С. Огляд. *Медична наука України*, 18 (1), 64-72. <https://doi.org/10.32345/2664-4738.1.2022.09>.
- 11.Трихліб В.І (2020). Хронічний вірусний гепатит С. Ефективність противірусної терапії. Дані методичних рекомендацій ВООЗ (огляд літератури). *Актуальна інфектологія*, 8, (1), 1-7. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.8.1.2020.196165>.
- 12.Dipy, D. M., & Wildfong, P. D. (2017). Solid-state transformations of ribavirin as a result of high-shear mechanical processing. *International Journal of Pharmaceutics*, 524(1-2), 339-350. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.ijpharm.2017.04.002>.
- 13.Gilbert B.E., Knight V. (1986). Biochemistry and clinical applications of ribavirin. *Antimicrob Agents and Chemotherapy*, 30(2), 201-205. doi:10.1128/AAC.30.2.201
- 14.Shiffman, M. L. (2009). What future for ribavirin?. *Liver International*, 29, 68-73. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01936.x>.
15. Drug Bank [Електронний ресурс] // Режим доступу: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00811>.
16. National Center for Biotechnology Information (2024). PubChem Compound Summary for CID 37542, Ribavirin. Retrieved March 4, 2024 [Електронний ресурс] // Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ribavirin>.
17. European Pharmacopoeia 11.3 Online // URL: <http://online.edqm.eu>.
18. Dixit, N. M., & Perelson, A. S. (2006). The metabolism, pharmacokinetics and mechanisms of antiviral activity of ribavirin against hepatitis C virus. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*, 63, 832-842. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5455-y>.
19. Інструкція для медичного застосування препарату Рибавірин-Астрафарм, капсули тверді по 200 мг. Реєстраційне посвідчення: № UA/8369/01/01.

20. Loustaud-Ratti, V., Debette-Gratien, M., Jacques, J., Alain, S., Marquet, P., Sautereau, D., ... & Carrier, P. (2016). Ribavirin: Past, present and future. *World journal of hepatology*, 8(2), 123. <https://doi.org/10.4254/wjh.v8.i2.123>.
21. Tomislav Meštrović. (2023) Ribavirin History. *News medical*. [Електронний ресурс] // Режим доступу: <https://www.news-medical.net/health/Ribavirin-History.aspx>.
22. Боброва, І. А., Шевчук, В. Б., & Боброва, Г. О. (2006). Особливості терапії пегасисом при гепатиті С. *Інфекційні хвороби—загально медична проблема: матеріали VII з'їзду інфекціоністів України, (Миргород, 27-29 вересня 2006 р.)*.— Тернопіль: Укрмедкнига, 10-11.
23. Feld, J. J., Jacobson, I. M., Sulkowski, M. S., Poordad, F., Tatch, F., & Pawlotsky, J. M. (2017). Ribavirin revisited in the era of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Liver International*, 37(1), 5-18. <https://doi.org/10.1111/liv.13212>.
24. Ferenci, P., Bernstein, D., Lalezari, J., Cohen, D., Luo, Y., Cooper, C., ... & Reddy, K. R. (2014). ABT-450/r—ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *New England Journal of Medicine*, 370(21), 1983-1992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402338>.
25. Pockros, P. J., Reddy, K. R., Mantry, P. S., Cohen, E., Bennett, M., Sulkowski, M. S., ... & Lawitz, E. (2015). LO1: Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: The RUBY-I study. *Journal of Hepatology*, (62), S257. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(15\)30147-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(15)30147-1).
26. Домар Н. А., Шульга Л. І., Пімінов О. Ф., Ролік-Агтіа С. М., & Огарь С. В. (2021). Вплив фармацевтичних факторів на швидкість настання терапевтичного ефекту після прийому твердих лікарських засобів. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали VI Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції, м. Харків, 11-12 листоп. 2021 р.*. Харків: Видавництво НФаУ, 298-299.

27. Филиппук О. М., & Вишневецька Л. І. (2022). Дослідження з розробки складу та технології твердих капсул із екстрактом сухим фенхелю. *Фармацевтичний часопис*, 2, 4-11. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.2.13335>
28. Chen, J. M., Li, S., & Lu, T. B. (2014). Pharmaceutical cocrystals of ribavirin with reduced release rates. *Crystal growth & design*, 14(12), 6399-6408. <https://doi.org/10.1021/cg501247x>.
29. Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey, & Marian E. Quinn. (2009). Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sixth edition. *Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association*, 9017. ISBN 978 1 58212 135 2.
30. Vasa, D. M., Bakri, Z., Donovan, M. D., O'Donnell, L. A., & Wildfong, P. L. (2021). Evaluation of Ribavirin – Poloxamer Microparticles for Improved Intranasal Absorption. *Pharmaceutics*, 13(8), 1126. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081126>.
31. Салій, О. О., Лось, О. В., Баула, О. П., & Мацюця, К. Ф. (2019). Розроблення складу та технології виробництва ін'єкційного лікарського засобу для внутрішньосуглобового введення на основі гіалуронату натрію. *Фармацевтичний журнал*, (74, № 5), 75-85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.08>.
32. Салій, О. О., Літка, В. В., & Лось, О. В. (2010). Розробка технології виготовлення та масштабування процесу виробництва капсул рибавіріну. *Український біофармацевтичний журнал*, (1), 4-9.
33. Салій, О. О., Куришко, Г. Г., Огеренко, З. О., & Гетало, О. В. (2020). Порівняльні дослідження профілів вивільнення доксицикліну хіклату з твердих желатинових капсул при зміні виробників діючої речовини. *Bulletin of the Kyiv National University of Technologies and Design. Technical Science Series*, 146(3), 165-174. <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2020.3.14>.
34. Гладух, Є.В., Рубан, О.А., & Сайко, І.В. (2022). Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів). *Харків: НФаУ: Новий Світ-2000*, 526.

35. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. — Т. 1. — 1128 с. ISBN 978-966-97390-0-1.
36. СТ-Н МОЗУ 42-7.4:2022 Настанова «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності» - Київ. - МОЗ України. – 2022.- 87 с.
37. Budhwaar, V., & Nanda, A. (2012). The Biopharmaceutical classification system (BCS): present and future prospective. *Int. Res. J. Pharm*, 3(9), 7-11.
38. Samineni, R., Chimakurthy, J., & Konidala, S. (2022). Emerging role of biopharmaceutical classification and biopharmaceutical drug disposition system in dosage form development: A systematic review. *Turkish journal of pharmaceutical sciences*, 19(6), 706. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.73554>.
39. Гурєєва, С. М., Альбедхані, О. С., & Грошовий, Т. А. (2015). Застосування біофармацевтичної системи класифікації у розробці нових лікарських препаратів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*, 3(19), 38-43. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52383>.
40. Pham-The, H., Garrigues, T., Bermejo, M., González-Álvarez, I., Monteagudo, M. C., & Cabrera-Pérez, M. A. (2013). Provisional classification and in silico study of biopharmaceutical system based on caco-2 cell permeability and dose number. *Molecular Pharmaceutics*, 10(6), 2445-2461. <https://doi.org/10.1021/mp4000585>.
41. Plöger, G. F., Hofsäss, M. A., & Dressman, J. B. (2018). Solubility determination of active pharmaceutical ingredients which have been recently added to the list of essential medicines in the context of the biopharmaceutics classification system—biowaiver. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(6), 1478-1488. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.01.025>.
42. Фуклева, Л. А., Салій, О. О., Баула, О. П., Пучкан, Л. О., & Гречана, О. В. (2024). Методи математичного планування експерименту та їх використання для розробки складу мазі з ефірною олією чабрецю звичайного для

вагінального застосування. *Вісник фармації*, 1 (107), 74-79.  
<https://doi.org/10.24959/nphj.24.130>.

43. Дейнека, А. С., & Журавель, І. О. (2022). Розробка технології одержання екстракту із квіток целозії гребінчастої шляхом застосування методу математичного планування експерименту. *Annals of Mechnikov's Institute*, 2, 41-46. doi: 10.5281/zenodo.6634779.
44. N. Politis, S., Colombo, P., Colombo, G., & M. Rekkas, D. (2017). Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*, 43(6), 889-901. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672>.
45. Fukuda, I. M., Pinto, C. F. F., Moreira, C. D. S., Saviano, A. M., & Lourenço, F. R. (2018). Design of experiments (DoE) applied to pharmaceutical and analytical quality by design (QbD). *Brazilian journal of pharmaceutical sciences*, 54, e01006. <http://dx.doi.org/10.1590/s2175-97902018000001006>.
46. Waghule, T., Dabholkar, N., Gorantla, S., Rapalli, V. K., Saha, R. N., & Singhvi, G. (2021). Quality by design (QbD) in the formulation and optimization of liquid crystalline nanoparticles (LCNPs): A risk based industrial approach. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111940, p.1-15. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111940>.
47. Kovács, B., Kovacs-Deak, B., Szekely-Szentmiklosi, I., Fulop, I., Baba, L. I., Boda, F., & Peterfi, O. (2021). Quality-by-design in pharmaceutical development: From current perspectives to practical applications. *Acta Pharmaceutica*, 71(4), 497-526. <https://doi.org/10.2478/acph-2021-0039>.
48. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q 8)». - Київ. - МОЗ України. - 2011. -35 с.
49. СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Настанова «Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q 9)». - Київ. - МОЗ України. - 2011. -26 с.
50. СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. Настанова «Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q 10)». - Київ. - МОЗ України. – 2011. - 24 с.
51. Грошовий, Т. А., Белей, Н. М., Демчук, М. Б., Найда, Ю. В., & Павлюк, Б. В. (2020). Проектування якості при створенні лікарських засобів за допомогою

- математичного планування експерименту. *Збірник матеріалів XIV науково-практичної конференції "Управління якістю в фармацевції" (м. Харків, 22 трав. 2020 р.)*. Харків: НФаУ, 37-39.
52. Beg, S., Swain, S., Rahman, M., Hasnain, M. S., & Imam, S. S. (2019). Application of design of experiments (DoE) in pharmaceutical product and process optimization. In *Pharmaceutical quality by design* (pp. 43-64). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815799-2.00003-4>.
53. Грошовий, Т.А., Демчук, М.Б., Павлюк, Б.В., & Маланчук, Н.В. (2021). Дизайн експерименту на етапі фармацевтичної розробки таблетованих лікарських препаратів. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: матеріали IX Міжнародної науково-практичної конференції (м. Харків, 11-12 листопада 2021 р.)*. Харків: Вид-во НФаУ, 101-102.
54. Beg, S., V, Ii., & Case, P. (2021). Design of experiments for pharmaceutical product development. *Singapore: Springer*, 96. <https://doi.org/10.1007/978-981-33-4717-5>.
55. Jankovic, A., Chaudhary, G., & Goia, F. (2021). Designing the design of experiments (DOE)—An investigation on the influence of different factorial designs on the characterization of complex systems. *Energy and Buildings*, 250, 111298. <https://doi.org/10.1016/j.enbuild.2021.111298>.
56. Eriksson, L., Johansson, E., & Wikström, C. (1998). Mixture design—design generation, PLS analysis, and model usage. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 43(1-2), 1-24.
57. Ferreira, S. C., Bruns, R. E., Ferreira, H. S., Matos, G. D., David, J. M., Brandão, G. C., ... & Dos Santos, W. N. L. (2007). Box-Behnken design: an alternative for the optimization of analytical methods. *Analytica chimica acta*, 597(2), 179-186. doi:10.1016/j.aca.2007.07.011.
58. Díaz-Cruz, J.M., Esteban, M., Ariño, C. (2019). Experimental Design and Optimization. In: *Chemometrics in Electroanalysis. Monographs in Electrochemistry*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-21384-8\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-21384-8_4)



59. Singh, A., & Chauhan, C. S. (2022). Factorial Designing—An Essential Tool in Pharmaceutical Optimization. *ResearchGate*, 21(7), 519-525. doi:[10.37896/YMER21.07/41](https://doi.org/10.37896/YMER21.07/41).
60. Trivedi, D., Karri, V. V. S. R., Spandana, A. K. M., & Kuppasam, G. (2015). Design of Experiments: Optimization and applications in pharmaceutical nanotechnology. *Chem Sci Rev Lett*, 4(13), 109-120.
61. Грошовий, Т. А., Демчук, М. Б., Белей, Н. М., Найда, Ю. В., & Павлюк, Б. В. (2020). Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*, 2, 101-110. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11204>
62. Волкова, А.В., Ноздріна, А.А., & Рибалко, Т.О. (2020). Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку лікарських засобів для лікування гепатиту С. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: матер. VI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конференції (2020/4/23)*, 77-87.
63. Shah, S. N. & Shahzad, W. (2015). Manufacturing of formulation of Ribavirin 200 mg capsules. *Can J App Sci*, 5 (02), 13-18.
64. Грошовий, Т. А., Павлюк, Б. В., Чубка, М. Б., Стечишин, І. П., & Добринчук, М. М. (2021). Дослідження впливу природи допоміжних речовин на показники якості таблеток із ліофілізованим порошком трутневого гомогенату. *Фармацевтичний часопис*, 1, 40-49. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13056>
65. Грошовий, Т. А., Марценюк, В. П., Кучеренко, Л. І., Вронська, Л. В., & Гурєєва, С. М. (2008). Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. *Тернопіль: Укрмедкнига*, 368.
66. Бегей, Н. С., & Тригубчак, О. В. (2020). Дослідження впливу кількісних характеристик допоміжних речовин на основні показники якості таблеток амлодипіну з еналаприлом. *Український біофармацевтичний журнал*, 2 (63), 24-29. <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.263>.
67. Рев'яцький, І.Ю., & Барчук, О.З. (2019). Оптимізація представлення результатів дослідження при використанні методу випадкового балансу із



- факторами впливу, що мають різні одиниці вимірювання. *Фармацевтичний журнал*, 1, 76-85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.07>.
68. Дарзулі, Н. П., & Грошовий, Т. А. (2018). Дослідження впливу кількісних факторів на фармако-технологічні властивості порошкових мас та таблеток екстракту грушанки круглолистої. *Фармацевтичний часопис*, 3, 45-51. DOI 10.11603/2312-0967.2018.3.9377.
69. Чернецька, С.Б., Белей, Н. М., Васенда, М. М., & Бердей, І. І. (2023). Методологія математичного планування у розробці таблеток материнки звичайної. *X Міжнар. наук.-практ. конференція «Сучасні досягнення фармацевтичної технології» (10-11 травня 2023 р)*, м. Харків, 26.
70. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020. Настанова «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». - Київ. - МОЗ України. - 2020. -356 с.

**ДОДАТКИ**