

Рекомендовано д. фарм. н., професором О. А. Рубан

УДК 615.014.2:615.281.8:665.52:615.454.2

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.17.97>

О. М. Литвінова, Ю. В. Левачкова, В. М. Чушенко

Національний фармацевтичний університет

## ВИЗНАЧЕННЯ КРИТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ КОНТРОЛЮ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ПЕСАРІЇВ З АЦИКЛОВІРОМ І ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ НА ПРОМИСЛОВОМУ ПІДПРИЄМСТВІ

**Мета:** визначення критичних параметрів контролю технологічних стадій на прикладі технології виготовлення пессаріїв з ацикловіром і ефірними оліями на промисловій ділянці заводу «Лекхім-Харків»; встановлення відповідних критичних меж при запровадженні цієї технології у промислове виробництво, що дозволить одержати якісні, ефективні, безпечні та доступні ліки для лікування генітального герпесу.

**Матеріали та методи.** Пессарії з ацикловіром і ефірними оліями виготовляли на промисловому підприємстві «Лекхім-Харків». Активні фармацевтичні інгредієнти та допоміжні речовини, які були використані в технології пессаріїв із ацикловіром і ефірними оліями, відповідали вимогам ДФУ.

**Результати дослідження.** Встановлено критичні параметри контролю в процесі масштабування технології виготовлення пессаріїв з ацикловіром і ефірними оліями на промисловій ділянці заводу «Лекхім-Харків». Проведені дослідження покладено в основу документа «Фармацевтична розробка», що значно прискорить запровадження пессаріїв у промислове виробництво.

**Висновки.** Результати проведених досліджень можуть бути використані при запровадженні технології пессаріїв у промислове виробництво, що значно підвищить якість лікарського засобу.

**Ключові слова:** ацикловір; ефірні олії; критичні параметри; пессарії; технологічний процес.

O. M. LITVINOVA, YU. V. LEVACHKOVA, V. M. CHUSHENKO

### DETERMINATION OF THE CRITICAL PARAMETERS OF THE TECHNOLOGICAL PROCESS CONTROL FOR PESSARIES WITH ACYCLOVIR AND ESSENTIAL OILS DURING INDUSTRIAL PRODUCTION

**Aim.** To determine the critical parameters for controlling the technological stages by the example of the technology for preparing pessaries with acyclovir and essential oils at the industrial site of JSC "Lekhim-Kharkov", to set the critical limits when introducing this technology into industrial production in order to obtain high-quality, efficient, safe and affordable drugs for the treatment of genital herpes.

**Materials and methods.** Pessaries with acyclovir and essential oils were prepared at the industrial site of JSC "Lekhim-Kharkov". The active pharmaceutical ingredients (API) and excipients used in the technology of pessaries with acyclovir and essential oils meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPHU).

**Results.** The critical parameters of control in the process of scaling the technology of pessaries with acyclovir and essential oils at the industrial site of JSC "Lekhim-Kharkov" have been determined. The study conducted is the basis of the document "Pharmaceutical development", and it will accelerate the introduction of pessaries into industrial production.

**Conclusions.** The results of the studies conducted can be used when introducing the technology of pessaries into industrial production, and it will significantly improve the quality of the drug.

**Key words:** acyclovir; essential oils; critical parameters; pessaries; technological process.

A. H. ЛИТВИНОВА, Ю. В. ЛЕВАЧКОВА, В. Н. ЧУШЕНКО

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КОНТРОЛЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПЕССАРИЕВ С АЦИКЛОВИРОМ И ЭФИРНЫМИ МАСЛАМИ НА ПРОМЫШЛЕННОМ ПРОИЗВОДСТВЕ

**Цель:** определение критических параметров контроля технологических стадий на примере технологии приготовления пессариев с ацикловиром и эфирными маслами на промышленном участке завода «Лекхим-Харьков»; установление соответственных критических пределов при внедрении данной технологии в промышленное производство, что позволит получить качественные, эффективные, безопасные и доступные лекарства для лечения генитального герпеса.

**Материалы и методы.** Пессарии с ацикловиром и эфирными маслами готовили на промышленном участке предприятия «Лекхим-Харьков». Активные фармацевтические ингредиенты и вспомогательные вещества, используемые в технологии пессариев с ацикловиром и эфирными маслами, отвечают требованиям ГФУ.

**Результати дослідження.** Установлені критичні параметри контролю в процесі масштабування технології пессарієв з ацикловіром та ефірними маслами на промисловому заводі «Лекхім-Харків». Проведені дослідження покладені в основу документа «Фармацевтична розробка», що значно прискорить впровадження пессарієв в промислове виробництво.

**Висновки.** Результати проведених досліджень можуть бути використані при впровадженні технології пессарієв в промислове виробництво, що значно підвищить якість лікарських засобів.

**Ключові слова:** ацикловір; ефірні масла; критичні параметри; пессарії; технологічний процес.

**Постанова проблеми.** На сьогоднішній день проблема створення ефективних лікарських препаратів для лікування генітального герпесу (ГГ) є актуальною для сучасної гінекології та фармації. Сучасний асортимент лікарських засобів для лікування ГГ представлений в основному препаратами синтетичного походження. Комбіновані лікарські препарати для лікування цієї патології в Україні й зовсім відсутні. Саме тому створення препаратів, що містять речовини синтетичного та природного походження, для лікування ГГ є актуальним та своєчасним [1].

На кафедрі технології ліків НФаУ розроблений комбінований препарат для лікування ГГ, до складу якого входить синтетична речовина – ацикловір та природні речовини – ефірні олії чайного дерева і чабрецю [2, 3].

Проведені фармакологічні дослідження в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського» НАМН України в лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій показали, що створений препарат – пессарії з ацикловіром та ефірними оліями – є активним інгібітором репродукції вірусу герпесу 2 типу й ефективним профілактичним і лікувальним препаратом на експериментальній моделі герпетичної інфекції геніталій у морських свинок [3].

Технологічний процес одержання пессаріїв з ацикловіром та ефірними оліями в умовах аптек викладений у розробленій технологічній інструкції. Для впровадження лабораторної технології пессаріїв у промислове виробництво необхідно створити систему виробничого процесу з визначенням критичних параметрів, що значно підвищить контроль на всіх стадіях виробництва.

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Останнім часом у наукових публікаціях розглядається проблема пошуку підходів до

оптимізації фармацевтичної розробки та масштабування технології лікарських форм. Ця проблема була також розглянута такими ученими, як О. Е. Щиковський і Т. В. Крутських [4].

На сьогоднішній день процес створення вітчизняних лікарських засобів має відповідати європейським вимогам. Провідні фармацевтичні компанії світу та заводи України керуються вимогами: ІСН О 8 (Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична розробка), ІСН Q9 (Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості), ІСН Q10 (Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості) та Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика [5-8]. Проблема недостатньої адаптованості європейських вимог до визначення критичних параметрів та установлення їх меж прийнятності в процесі освоєння нових технологій актуалізує необхідність цього дослідження на промислових виробництвах.

**Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми.** Проблема пошуку підходів до оптимізації фармацевтичної розробки та масштабування технології лікарських форм у науковій літературі до кінця не вирішена, їй приділяється недостатньо уваги. Крім цього, в літературі практично відсутні результати досліджень за вищевказаною проблемою.

**Формулювання цілей статті.** У зв'язку з вищевикладеною головною метою роботи було визначення критичних параметрів у процесі масштабування технології пессаріїв з ацикловіром та оліями чайного дерева і чабрецю на промисловій ділянці заводу «Лекхім-Харків», створення системи контролю виробничого процесу, яка дозволить виявити усі можливі ризики для одержання якісних ліків.

**Викладення основного матеріалу дослідження.** Для упровадження лабораторної технології у промислове виробництво необхідно створити систему виробничого процесу за допомогою критичних параметрів, що дозволить контролювати кожен етап технологічного процесу [9].

Зразки песаріїв з ацикловіром і оліями експериментально виготовляли на промисловій ділянці заводу «Лекхім-Харків» із визначенням критичних точок контролю. Моніторинг критичних точок проводився відповідно до послідовності технологічного процесу.

Для цього нами було розроблено генеральну стандартну операційну процедуру в рамках «Development of new drugs» (Г.СОП).

Діючі речовини і матеріали, які входять до складу песаріїв, проходять перевірку на відповідність вимогам ДФУ або ТУ (вхідний контроль).

Для визначення параметрів стадії розплавлення основи Вітепсол W35 вивчали температуру нагрівання в межах 35-50 °С при частоті обертів мішалки 54 об/хв і 150 об/хв. Контроль розчинення проводився візуально. На підставі даних реологічних досліджень оптимальними параметрами визначено температуру розплавлення основи 40-45 °С при перемішуванні з частотою обертів 54 об/хв протягом 20-25 хв і 15-20 хв при 150 об/хв.

На стадії введення ефірних олій до основи керувались термогравіметричними дослідженнями. При аналізі дериватограм діючих речовин, супозиторної маси і песаріїв встановлено, що ефірні олії чайного дерева і чабрецю є стабільними до 50,0 ± 1,0 °С, в інтервалі температур від 53 до 84 °С їх втрати складають 3 %, процес руйнування зразків закінчується при температурі близько 200 °С. Тому ефірні олії вводили при температурі розплавлення основи 40-45 °С, перемішуючи лопатевою мішалкою з частотою 150 об/хв і 54 об/хв. Для визначення оптимального часу перемішування зразки супозиторної основи відбирали через кожні 5 хв і визначали однорідність маси методом мікроскопії. Оптимальними є час перемішування 25-30 хв при частоті обертів мішалки 54 об/хв або 15-20 хв при частоті обертів 150 об/хв.

Для визначення параметрів приготування лецитину у воді вивчали вплив температури

нагрівання і час повноти процесу розчинення. Розчинення проводили з використанням магнітної мішалки. Оптимальними умовами є: розчин лецитину стає прозорим при температурі 30 ± 1 °С при швидкості 50 об/хв протягом 15-20 хв.

На стадії приготування концентрату ацикловіру з лецитином в ємність із розчином лецитину поміщають ацикловір і ретельно перемішують за допомогою магнітної мішалки. Контроль змішування візуальний. Оптимальними параметрами процесу є: час перемішування 20-30 хв, температура 30 ± 1 °С, швидкість 50 об/хв.

На стадії приготування супозиторної маси з метою визначення рівномірності розподілу концентрату ацикловіру в основі проведено вивчення швидкості і часу перемішування рамною мішалкою зі швидкістю обертів 34 об/хв при температурі 40-45 °С протягом 30-90 хв. Через кожні 15 хв відбирали зразки з верхнього і нижнього шарів ємності і проводили кількісне визначення в них ацикловіру. Оптимальною визначено тривалість перемішування протягом 55-60 хв із частотою 34 об/хв. За цей час досягається однорідність супозиторної маси і рівномірний розподіл ацикловіру.

Для визначення оптимальної температури процесу фасування супозиторної маси вивчали температуру розливання і зварення, температуру в тунелі охолодження. Оптимальною для розливу супозиторної маси є температура 40-45 °С, температура зварення – від 120 до 140 °С, температура охолодження в тунелі – від 10 до 15 °С. Середня маса песарію складає від 3,80 до 4,20 г, що відповідає вимогам ДФУ.

Із метою визначення режиму охолодження супозиторної маси після її дозування у первинний пакувальний матеріал вивчали вплив температури охолодження супозиторної маси на стійкість песаріїв до руйнування. Оптимальні показники стійкості до руйнування мають песарії, охолодження яких проводилось при температурі 10-15 °С, тверднення відбувалось за 20 хв.

Критичні параметри контролю технологічного процесу песаріїв наведено в таблиці.

Отже, визначення критичних параметрів процесу, що складається з послідовності планових вимірювань чи контрольованих показників, дає можливість запобігти

Таблиця

**КРИТИЧНІ ПАРАМЕТРИ ПРОЦЕСУ ВИРОБНИЦТВА ПЕСАРІЇВ  
ІЗ АЦИКЛОВІРОМ ТА ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ**

Стадія	Технологічний параметр	Значення технологічного параметра
Розплавлення основи	Час Температура Швидкість Однорідність	20-25 хв або 15-20 хв 45,0-50,0 °С 54 об/хв або 150 об/хв Візуально
Уведення ефірних олій в основу	Час Температура Швидкість перемішування Однорідність	25-30 хв або 15-20 хв 45,0-50,0 °С 54 об/хв або 150 об/хв Візуально
Приготування розчину лецитину у воді	Час Температура Швидкість Однорідність	15-20 хв 30 ± 1 °С 50 об/хв Візуально
Приготування концентрату ацикловіру з лецитином	Час Температура Швидкість Однорідність	20-30 хв 30 ± 1 °С 50 об/хв Візуально
Приготування супозиторної маси	Температура Час Швидкість Однорідність	40-45 °С 55-60 хв 34 об/хв Візуально
Фасування в ПВХ упаковку	Температура розливу Температура зварення Температура в тунелі охолодження Середня маса Якість маркування	40,0-45,0 120-140 °С 10-15 °С 3,80-4,20 Візуально, відповідно до СОП
Пакування в пачки	Якість маркування Кількість песаріїв	Візуально, відповідно до СОП Візуально, відповідно до СОП
Пакування пачок у групову тару	Кількість пачок у коробці Якість маркування	Візуально, відповідно до СОП Візуально, відповідно до СОП

виходу за межі контрольованих параметрів та одержувати якісний продукт.

**Висновки.** Проведено визначення критичних параметрів та меж їх прийнятності при виробництві песаріїв з ацикловіром

і ефірними оліями в умовах промислової ділянки заводу «Лекхім-Харків». Це дозволило значно підвищити контроль на всіх стадіях виробництва препарату.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. К вопросу создания лекарственных препаратов с эфирными маслами для лечения генитального герпеса в гинекологии / Ю. В. Левачкова, А. Н. Литвинова, Т. Г. Ярних, В. Н. Чушенко // Фармація Казахстану. – 2015. – № 1. – С. 40–44.
2. Development of combined composition pessaries for genital herpes treatment / O. M. Litvinova, Ju. V. Levachkova, A. V. Zaichenko, V.V. Chernykh, V.M. Chushenko // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2017. – № 2 (6). – С.42–47. doi : 10.15587/2519-4852.2017.99956.
3. Пат. на корисну модель № 107464 Україна МПК А61 К 31/522 А61 К 36/61 А61 К 36/53 А61 К 9/02 А61 Р 3/22. Фармацевтична композиція у формі супозиторіїв (песаріїв) для лікування та профілактики генітальної форми герпесвірусної інфекції / Ю. В. Левачкова, О. М. Литвинова, В. В. Черних, Г. В. Зайченко, О. С. Сініцина, В. М. Чушенко; заявл. і патентовл. НФаУ. – № u201511570; заявл. 23.11.2015; опубл. 10.06.2016, Бюл. № 11.– 6 с.
4. Щиковський, О.Е. Пошук підходів з проведення оптимізації фармацевтичної розробки та масштабування технології твердих лікарських форм [Електронний ресурс] / О. Е. Щиковський, Т. В. Крутьських // Фармація XXI століття: тенденції та перспективи : матеріали VIII Нац. з'їзду

фармацевтів України, м. Харків, 13–16 верес. 2016 р. – X., 2016. – Т. 1. – С. 42. – Режим доступу: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/11880>

5. Лікарські засоби. Належна виробнича практика: Настанова СТ-Н МОЗУ 42–4.0:2016 [затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29.07.2016 р. № 798]. – К.: МОЗ України, 2016. – 358 с.
6. СТ-Н 42–3.0:2011. Настанова. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – К.: МОЗ Україна, 2011. – 42 с.
7. СТ-Н МОЗУ 42–4.2:2011. – Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов та ін. – К.: МОЗ України, 2011. – 30 с.
8. СТ-Н МОЗУ 42–4.3:2011. – Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов, О. Безугла, О. Соловійов та ін. – К.: МОЗ України, 2011. – 30 с.
9. Spectrophotometry determination of acyclovir in the suppository / Yu. V. Levachkova, T. G. Yarnykh, O. M. Litvinova, V. M. Chushenko // *DerPharmaChemica*. – 2016. – № 8 (2). – С. 356–360.
10. Державна фармакопея України: Супозиторії та пессарії, виготовлені в аптеках / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2-ге вид. – Харків : PIPEГ, 2014. – С. 716–723.
11. Колібаба, О. Критичні точки контролю виробничих витрат молокопродукції / О. Колібаба // *Вісник ТНЕУ*. – 2014. – № 1. – С. 172–174.

## REFERENCES

1. Levachkova, Iu. V., Litvinova, A. N., Yarnykh, T. G., Chushenko, V. N. (2015). K voprosu sozdaniia lekarstvennykh preparatov s efirnymi maslami dlia lecheniia genitalnogo gerpesa v ginekologii [To the question of medicines creating with essential oils for the treatment of genital herpes in gynecology]. *Pharmacy of Kazakhstan*, 1, 40 – 44.
2. Litvinova, O. M., Levachkova, Ju. V., Zaichenko, A. V., Chernykh, V. V., Chushenko, V. M. (2017). Development of combined composition pessaries for genital herpes treatment. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (6), 42–47. doi: 10.15587/2519-4852.2017.99956.
3. Levachkova, Yu. V., Litvinova, O. M., Chernykh, V. V., Zaichenko, H. V., Sinitsyna, O. S., Chushenko, V. N. (2016). *Pat. № 107464 UA MPK A61 K 31/522 A61 K 36/61 A61 K 36/53 A61 K 9/02 A61 P 3/22. Farmasevtychna kompozytsiia u formi supozytoriu (pesariiv) dlia likuvannia ta profilaktyky henitalnoi formy herpervirusnoi infektsii*. № u 201511570; declared: 23.11.2015; published: 10.06.2016, Bul. № 11.
4. Shchykovskiy, O. E., Krutskykh, T. V. (2016). Proceedings of Farmatsiia XXI stolittia: tendentsii ta perspektyvy : 8th National Congress of Pharmacists in Ukraine, Kharkiv, September 13–16, 2016. (Vols. 1-2, Vol. 1). (p. 42). Kharkiv. Available at: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/11880>
5. Ministry of Health of Ukraine. (2016). Likarski zasoby. Nalezhna vyrobnycha praktyka: Nastanova [Medicinal products. Good manufacturing practice: Guidelines]. *ST-N MOZU 42–4.0:2016 from 29<sup>th</sup> July 2016*. Kyiv.
6. Liapunov, M., Bezuhla, O., Pidpruzhnykov, Yu. et al. (2011). Nastanova. Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8) [Guidelines. Medicinal products. Pharmaceutical development]. *ST-N 42–3.0:2011*. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine.
7. Liapunov, M., Bezuhla, O., Soloviov, O. et al. (2011). Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICH Q9) [Medicinal products. Risk management for quality]. *ST-N MOZU 42–4.2:2011*. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine.
8. Liapunov, M., Bezuhla, O., Soloviov, O. et al. (2011). Likarski zasoby. Farmatsevtichna sistema yakosti (ICH Q10) [Medicinal products. Pharmaceutical quality system]. *ST-N MOZU 42–4.3:2011*. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine.
9. Levachkova, Yu. V., Yarnykh, T. G., Litvinova, O. M., Chushenko, V. M. (2016). Spectrophotometry determination of acyclovir in the suppository. *Der Pharma Chemica*, 8 (2), 356–360.
10. Derzhavne pidpryemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]. Supozytorii ta pesarii, vyhotovleni v aptekakh – Suppositories and pessaries made in pharmacies*. (2nd ed.). (pp. 716–723). Kharkiv: RIREH.
11. Kolibaba, O. (2014). *Visnyk TNEU*, 1, 172–174.

---

*Відомості про авторів:*

**Літвінова О. М.**, здобувач кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-2286-1755>). E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua)

**Левачкова Ю. В.**, доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-8540-4041>). E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua)

**Чушенко В. М.**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-1032-9008>). E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua)

*Information about authors:*

**Litvinova O. M.**, external PhD student of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-2286-1755>). E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua)

**Levachkova Yu. V.**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), associate professor of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-8540-4041>). E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua)

**Chushenko V. M.**, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-1032-9008>). E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua)

*Сведения об авторах:*

**Литвинова А. Н.**, соискатель кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-2286-1755>). E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua)

**Левачкова Ю. В.**, доктор фармацевтических наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-8540-4041>). E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua)

**Чушенко В. Н.**, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології лікарств, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-1032-9008>). E-mail: [tl@nuph.edu.ua](mailto:tl@nuph.edu.ua)

Надійшла до редакції 10.10.2017 р.