



*Міністерство охорони здоров'я України  
Міністерство освіти і науки України  
Національний фармацевтичний університет  
Кафедра менеджменту, маркетингу та  
забезпечення якості у фармації*



## **МАТЕРІАЛИ**

**XII науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю  
«МЕНЕДЖМЕНТ ТА МАРКЕТИНГ У СКЛАДІ  
СУЧАСНОЇ ЕКОНОМІКИ, НАУКИ, ОСВІТИ,  
ПРАКТИКИ»  
(19 березня 2026 р.)**



## **MATERIALS**

**of XII scientific and practical internet-conference  
with international participation  
«MANAGEMENT AND MARKETING IN THE MODERN  
ECONOMY, SCIENCE, EDUCATION AND PRACTICE»  
(19 March 2026)**

**Харків**

**2026**

**ОРГАНІЗАЦІЯ РОЗРОБКИ ІН'ЄКЦІЙНОГО ЛІКАРСЬКОГО  
ПРЕПАРАТУ У ПОЛІМЕРНИХ КОНТЕЙНЕРАХ З ЕЛЕМЕНТАМИ QbD**

**Шевченко В.О.**

**Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету, м. Харків, Україна  
SVAVON@ ukr.net**

**РЕЗЮМЕ**

Проведені дослідження з розробки складу та технології приготування ін'єкційного лікарського препарату на основі теофіліну в полімерних контейнерах з використанням інструментів Quality by Design, QbD («якість шляхом розробки»). Визначений цільовий профіль якості, важливими аспектами якого є шлях введення, доза, сила дії, фізико-хімічні властивості, а також система упаковки. На підставі розробленого цільового профілю якості були визначені критичні показники якості, як на етапі формуляції, так і при розробці технологічного процесу. Проведено оцінку ризиків для якості на всіх етапах фармацевтичної розробки з подальшим їх обґрунтуванням.

**Ключові слова:** лікарський препарат, фармацевтична розробка, QbD, ампули з поліетилену.

**SUMMARY**

Researches on the development of the composition and preparation technology an injectable theophylline-based drug in polymer containers using QbD (Quality by Design) tools was conducted. The important aspects of the target quality profile, such as the route of administration, dose, potency, physicochemical properties, and packaging system, were determined. Based on the developed target quality profile, critical quality indicators, both at the formulation stage and during the development of the technological process, were determined. Quality risk assessment was carried out at all stages of pharmaceutical development with their subsequent justification.

**Key words:** drug, pharmaceutical development, QbD, polyethylene ampoules.

**Вступ.** Фармацевтична розробка (ФР) як одна зі складових життєвого циклу лікарського засобу (ЛЗ) є основоположним етапом забезпечення якості розроблюваного препарату. Методологічний підхід до проведення ФР здійснюється шляхом систематизації наукової інформації з питання теорії та практики створення ін'єкційних лікарських препаратів (ІЛП). Слід зазначити, що наряду зі стандартними дослідженнями, які застосовуються при проведенні ФР ІЛП, їх особливостями є така розробка складу та технології, яка б дала можливість використання в якості первинної упаковки полімерні контейнери та забезпечити стабільність препарату протягом регламентованого терміну зберігання.

На теперішній час при проведенні ФР все активніше використовується підхід, який передбачає термін «якість шляхом розробки» (Quality by Design, QbD). QbD - це науковий підхід до ФР ЛЗ, з урахування можливих ризиків для якості, визначення вимог до безпеки та критеріїв якості готового продукту, заснований на принципах, викладених у настановах Міжнародної конференції з гармонізації вимог до реєстрації лікарських препаратів (ІСН) [1-5].

**Мета.** Виконати обґрунтування вибору складу та розробка технології отримання ІЛП з елементами Quality by Design (QbD) згідно керівництва ІСН Q8 (R2) [1]. Визначити потенціальні фактори ризику, які пов'язані з якістю активної фармацевтичної субстанції та допоміжних речовин, впливом первинного пакування, умовами виробництва, контролем якості отриманого продукту.

**Матеріали та методи досліджень.** Розробка складу ІЛП проводилась із застосуванням зразків активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) теофіліну моногідрату, виробництва фірми «Vaishali Pharmaceuticas», Китай.

При розробці протоколу QbD використовували підходи, які позначені в настановах ІСН. Цільовий профіль якості препарату (ЦПЯ) розроблений з урахуванням огляду літератури, проведеному аналізу комерційно доступного референтного препарату. Визначення критичних показників якості продукту (КПЯ) проводили шляхом аналізу ризиків для всіх показників якості ЦПЯ. Для

вивчення варіабельності для подальшого дослідження була проведена оцінка ризиків. Ця оцінка ризиків включала попередні знання і досвід з подібними ФР ІЛП.

Оцінка можливого впливу формуляції та розробленого технологічного процесу ІЛП на встановлені КПЯ з попередньою оцінкою ризиків кожної технологічної стадії включала попередні знання і досвід з подібними ФР ІЛП.

**Результати досліджень.** Концепція QbD – це системний підхід до розробки лікарських препаратів.

На першому етапі розробки визначений ЦПЯ, в якому важливими аспектами були наступні параметри: шлях введення (внутрішньовенний, згідно бажаному терапевтичному ефекту); доза, сила дії (20 мг/мл, яка відповідає аналогічним лікарським препаратам, присутнім на фармацевтичному ринку); стабільність (2 роки при температурі 15-25 °С у відповідності вимог аналогічним лікарським препаратам, присутнім на фармацевтичному ринку та очікування для дистрибуції); показники якості (опис, прозорість, кольоровість, рН, супровідні домішки, об'єм, що витягається, механічні включення (видимі і невидимі частки), бактеріальні ендотоксини, стерильність (відповідність вимогам, які відповідають вимогам до ін'єкційних лікарських форм та власних досліджень); система упаковки (придатна система упаковки для забезпечення цільового терміну зберігання і забезпечення стабільності ін'єкційного розчину під час транспортування, дотримання вимог до здобуття необхідної дози).

На підставі розробленого ЦПЯ були визначені КПЯ з описом критичності. Так, до КПЯ відносяться наступні показники якості: рН (значення рН впливає на прозорість, стабільність, безпеку і ефективність ІЛП для пацієнта); супровідні домішки (межа продуктів розкладання АФІ має вирішальне значення для безпеки лікарського препарату); кількісний вміст (варіабельність кількісного вмісту впливає на безпеку і ефективність для пацієнта). В рамках розробки технологічного процесу до КПЯ відносяться наступні: механічні включення (ступінь тяжкості негативних наслідків в разі попадання чужорідних часток залежить від розміру механічних часток, природи

та їх кількості); бактеріальні ендотоксини (наявність бактеріальних ендотоксинів впливає на безпеку пацієнта); стерильність (недотримання стерильності впливатиме на безпеку пацієнта). Інші показники якості, такі як опис, прозорість, кольоровість на пряму не впливає на безпеку і ефективність лікарського препарату, тому оцінені як не критичні, ціль встановлює прийнятність для пацієнта.

Активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) у розроблюваному ІЛП Еуфілін, розчин для ін'єкцій в ампулах з поліетилену є теофіліну моногідрат в концентрації 20 мг в 1 мл розчину.

Теофіліну моногідрат є амфотерною речовиною, основні властивості якої обумовлені присутністю азоту в положенні 9, кислі властивості теофіліну обумовлені воднем імідної групи в положенні 7 [6].

Як і всі похідні пуринового ряду, теофілін погано розчинний у воді. Його розчинність у воді складає 1 г на 120 мл, що надає певні труднощі для отримання розчину у терапевтичній концентрації 2 мг/1 мл. Для досягнення необхідної концентрації використовували здатність теофіліну утворювати водорозчинні солі з органічними основами або його розчинність в лужних розчинах, що було використано при розробці складу та технології приготування розчину в ампулах з поліетилену.

Використовуючи показник константи іонізації теофіліну  $pK_a$  8,9, були розраховані межі рН, при яких іонізація АФІ є максимальною, отже, здійснюється перехід малорозчинної субстанції у іонізовану форму. Іонізація теофіліну відбувається при рН середовища від 10,0 і вище, при менш лужних значеннях рН можливо утворення неіонізованих форм, що може сприяти утворенню осаду в ампулах.

На підставі вище викладеного були обрані допоміжні речовини, як складові буферної системи, такі як натрію ацетат тригідрат та натрію гідроксид. За результатами проведених досліджень встановлено, що оптимальне співвідношення між компонентами буферної системи складають 7:1 для натрію ацетату тригідрату та натрію гідроксиду відповідно, з межами рН, які

складають 8,8-9,7, що дозволило знизити рН готового продукту та запобігти утворенню неіонізованої форми теофіліну [7].

В процесі оцінки ризиків кількісні чинники були внесені до таблиці і розділені на три категорії (високий, середній і низький). Враховуючи, що до складу ІЛП входять АФІ теофіліну моногідрат з певною кількістю допоміжних речовин, тому оцінка ризиків була додатково проведена для всіх допоміжних речовин, які входять до складу готового продукту, які надані в таблиці 1.

Таблиця 1

### Первина оцінка ризиків показників якості формуляції

Перелік речовин		Показники якості			Обґрунтування
		рН (від 8,8 до 9,7)	Супровідні домішки (Не більше 0,5 % будь-якої домішки)	Кількісний вміст теофіліну (18,6 - 21,4 мг/мл)	
Теофіліну моногідрату	Кислотність	<b>Високий</b>	Низький	Низький	На розчинність АФІ впливатиме рН отриманого розчину.
	Супровідні домішки	Низький	<i>Середній</i>	Низький	Вміст домішок в АФІ може впливати на вміст домішок в готовому продукті
	Вміст води	Низький	Низький	<b>Високий</b>	Вміст і однорідність розподілу води в АФІ може впливати на кількість завантаженої наважки.
	Кількісний вміст	Низький	Низький	<b>Високий</b>	Вміст основної речовини в АФІ може впливати на кількість завантаженої наважки.
Натрію ацетат тригідрат		<b>Високий</b>	Низький	Низький	Кількість натрію ацетату впливає на показник рН за рахунок лужного значення рН субстанції.
Натрію гідроксид		<b>Високий</b>	Низький	Низький	Кількість натрію гідроксиду впливає на показник рН за рахунок лужного значення рН субстанції.

Розробка технологічного процесу та напрацювання зразків для вивчення стабільності ІЛП включав наступні етапи: перший етап – напрацювання лабораторних зразків з використанням лабораторного обладнання; другий етап – масштабування технологічного процесу на промислових ділянках.

Всі операції технологічного процесу є стандартними при виробництві ін'єкційних лікарських форм, а саме приготування, фільтрація розчину та ампулювання.

Відповідно до вимог настанов ICH Q9 та ICH Q8 (R2) [1,2] для встановлення, які змінні та окремі операції матимуть максимальний вплив на якість продукції, було проведено аналіз ризиків технологічного процесу з урахуванням КПЯ з подальшим обґрунтуванням, які надані в таблиці 2.

Таблиця 2

### Первинна оцінка ризиків технологічного процесу

Стадія процесу	Показники якості			Обґрунтування
	pH (від 8,8 до 9,7)	Супровідні домішки (Не більше 0,5 % будь-якої домішки)	Кількісний вміст теофіліну (від 18,6 мг/мл до 21,4 мг/мл)	
Приготування розчину	<b>Високий</b>	Низький	Низький	Від кількості натрію ацетату тригідрату та натрію гідроксиду, що будуть додаватися на даній технологічній стадії буде залежати pH розчину готового продукту.
Фільтрація розчину	<i>Середній</i>	Низький	Низький	Матеріал фільтруючої мембрани фільтру може вплинути на показник pH.
	Низький	<i>Середній</i>	Низький	Процес взаємодії розчину з матеріалом фільтрувальної мембрани фільтру може вплинути на вміст супровідних домішок у розчині.
	Низький	Низький	<i>Середній</i>	Можливість адсорбції АФІ матеріалом фільтрувальної мембрани може вплинути на його вміст у розчині.
Ампулювання	Низький	Низький	Низький	Ампулювання розчину у первинну упаковку буде відбуватися за технологією BFS (видування – наповнення - закупорка) в автоматичному режимі протягом одного технологічного циклу. Процес наповнення не має впливу на дані показники.

На основі первинної оцінки ризиків технологічного процесу було ідентифіковано потенційні ризики для таких показників, як pH, супровідні домішки, кількісний вміст теофіліну, проте, шляхом управління параметрами процесу, ризики можуть бути знижені до прийняттого рівня.

**Висновки.** Приведені дані щодо проведення фармацевтичної розробки ін'єкційного лікарського препарату на прикладі активного фармацевтичного інгредієнту теофіліну моногідрату в поліетиленових ампулах з використанням інструментів QbD («якість шляхом розробки»). Розроблено цільовий профіль якості, який дозволив визначити критичні показники якості препарату, що розробляється. Ідентифіковані потенційні ризики для якості як на етапі проведення формуляції, так і при розробці технології приготування ін'єкційного лікарського препарату. На основі теоретичних і експериментальних досліджень обґрунтовано і стандартизовано склад і технологію отримання ін'єкційного розчину в полімерній первинній упаковці, що відповідає вимогам нормативної документації.

### Список використаних джерел

1. СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) – Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 42 с.
2. СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). – Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 30 с.
3. СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10). – Міністерство охорони здоров'я України, 2011. – 30 с.
4. Якубчук О. М., Русанова С. В., Фетісова О. Г., Андрюкова Л. М., Яковенко В. К. Ідентифікація ризиків для якості на етапі фармацевтичної розробки комбінованих очних крапель для терапії глаукоми // Scientific Journal «ScienceRise». – 2015. – № 12 / 4 (17). – С. 15-20.
5. Салій О. О., Лось О. В., Пальчевська Т. А., Небилиця К. В. Впровадження підходу Quality by Design для розробки складу та технології виробництва ін'єкційного препарату для внутрішньосуглобового введення // Вісник фармації. – 2021. – № 1 (101). – С. 28-37.
6. Гоцуля А. С., Князевич П. С., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез та дослідження фізико-хімічних властивостей деяких іліденопохідних 2-((5-((теофілін-7'-іл)метил)-4-г-4h1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетогідразиду // Фармацевтичний журнал. – 2016. – № 6. – С. 50-54.
7. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn. Handbook of Pharmaceutical Excipients SIXTH EDITION // Edit by R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M. E., Quinn – London – Chicago. – 2009. – 917 p.