

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ ТА КОСМЕТИЧНИХ
ЗАСОБІВ КАФЕДРА АПТЕЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ

MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY
DEPARTMENT OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY OF MEDICINES AND
COSMETICS DEPARTMENT OF DRUG TECHNOLOGY



Матеріали

ХІІ Міжнародної науково-практичної конференції
Proceedings of the XII International Scientific and Practical Conference

СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

MODERN ACHIEVEMENTS
OF PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

9 квітня 2026 р.
April 9, 2026
Харків, Україна
Kharkiv, Ukraine

К-12 як носія у складі ТДС сприяє підвищенню розчинності АФІ у 12,4 раза, тоді як застосування ПВП К-17 – у 6,0 раза. Виявлені відмінності, ймовірно, зумовлені впливом молекулярної маси полімеру на ступінь аморфізації АФІ та характер його взаємодії з носієм у складі ТДС.

Висновки. Встановлено, що розробка ТДС ривароксабану на основі полімерного носія ПВП методом розпилювального сушіння є ефективним підходом до підвищення розчинності антикоагулянтного АФІ. Доведено наявність залежності ступеня покращення розчинності АФІ від молекулярної маси ПВП у складі ТДС: більш значне підвищення розчинності спостерігається у системі на основі ПВП К-12 – у 12,4 раза. Одержані результати обґрунтовують доцільність застосування розроблених систем для створення на їхній основі нових лікарських засобів з покращеною біодоступністю АФІ.

УДК 615.1:658.5.012.3

**ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ БЕЗПЕРЕРВНОГО ВИРОБНИЦТВА
У ФАРМАЦЕВТИЧНУ ГАЛУЗЬ: РЕГУЛЯТОРНІ ПЕРСПЕКТИВИ
ТА ЗАСТОСУВАННЯ ПРОЦЕСНОЇ АНАЛІТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ**

Безрукавий Є. А.

**Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна
genyab3@gmail.com**

Вступ. Сучасний етап розвитку фармацевтичної розробки та виробництва характеризується поступовим переходом від традиційного серійного (циклічного) виробництва до безперервного виробництва – Continuous Manufacturing (СМ). Серійне виробництво лікарських засобів супроводжується низкою технологічних обмежень, серед яких складність масштабування процесу, висока ймовірність контамінації під час транспортування проміжних продуктів між стадіями, а також значні витрати часу на лабораторний контроль якості [1]. Натомість концепція безперервного виробництва передбачає безперервну

подачу вхідних матеріалів у виробничий процес, трансформацію матеріалів у межах процесу та одночасне вилучення готового продукту з системи.

Для гармонізації регуляторних вимог до СМ у 2022 році Міжнародною радою з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для використання людиною (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) було затверджено настанову ICH Q13 «Continuous Manufacturing of Drug Substances and Drug Products» [2]. Упровадження цієї настанови вимагає від виробників інтеграції процесної аналітичної технології – Process Analytical Technology (PAT) відповідно до принципів належної розробки – Quality by Design (QbD), описаних в ICH Q8 [3]. Враховуючи процеси євроінтеграції України, імплементація цих підходів у вітчизняну регуляторну практику є актуальним завданням для забезпечення якості лікарських засобів.

Мета дослідження. Метою дослідження є системний аналіз регуляторних вимог настанови ICH Q13 щодо імплементації безперервного виробництва лікарських засобів та обґрунтування ролі процесної аналітичної технології (PAT) у формуванні стратегії контролю якості.

Методи дослідження. У роботі було застосовано методи системного, порівняльного та ретроспективного аналізу нормативно-правових актів та регуляторних настанов – ICH, Європейського агентства з лікарських засобів – European Medicines Agency (EMA), Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США – Food and Drug Administration (FDA). Об'єктом дослідження визначено принципи проектування та контролю безперервних технологічних процесів у промисловому виробництві лікарських засобів.

Основні результати. Відповідно до положень настанови ICH Q13, розробка безперервного виробництва лікарських засобів вимагає докорінного перегляду концепції формування серії (batch). У традиційному виробництві розмір серії визначається масою або об'ємом матеріалу, що завантажується в

обладнання. У системі СМ серія може бути визначена трьома способами: за фіксованим часом роботи системи (run time), за фіксованою масою або об'ємом продукту, що виробляється, або за масою вхідної сировини [2]. Такий підхід забезпечує гнучкість процесу, дозволяючи збільшувати обсяг виробництва (масштабування) не шляхом заміни обладнання на більш містке, а виключно через збільшення тривалості роботи виробничої лінії.

Настанова ІСН Q13 класифікує безперервне виробництво за трьома основними режимами інтеграції:

1. Безперервне виконання однієї технологічної операції (наприклад, безперервна волога грануляція або безперервне таблетування).
2. Інтеграція декількох технологічних операцій у єдиний безперервний процес (наприклад, змішування активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) та допоміжних речовин із подальшим прямим пресуванням).
3. Повністю інтегроване виробництво – від синтезу АФІ до отримання готової лікарської форми [2, 4].

Забезпечення стабільної якості готового лікарського засобу в умовах безперервного виробництва базується на концепції «стану контролю» (State of Control). Утримання системи в цьому стані неможливе без застосування процесної аналітичної технології. Згідно з визначенням, РАТ – це система проектування, аналізу та контролю виробництва шляхом своєчасних вимірювань критичних параметрів процесу – Critical Process Parameters (CPP) та критичних показників якості – Critical Quality Attributes (CQA) сировини, матеріалів у процесі виробництва та готових продуктів [3].

Було встановлено, що інтеграція інструментів РАТ у лінії безперервного виробництва реалізується на трьох рівнях: – in-line вимірювання: датчики розміщені безпосередньо в потоці матеріалу (наприклад, зонди для спектроскопії в ближній інфрачервоній області – Near-Infrared (NIR) у живильнику для контролю однорідності змішування); – on-line вимірювання: частина потоку матеріалу автоматично відводиться до аналізатора та може повертатися в процес

після аналізу; – at-line вимірювання: зразки відбираються оператором і аналізуються на обладнанні, розташованому поруч із виробничою лінією [5].

Аналіз наукової літератури доводить, що найбільш ефективними інструментами PAT для виробництва твердих лікарських форм є спектроскопічні методи – Near-Infrared Spectroscopy (NIRS), раманівська спектроскопія – Raman spectroscopy (RS) та методи аналізу розміру частинок (лазерна дифракція) [6]. Застосування цих інструментів у реальному часі дозволяє відстежувати концентрацію АФІ, вміст вологи у грануляті, поліморфні переходи та гранулометричний склад. На основі отриманих великих масивів даних (Big Data) формується динамічна стратегія контролю (Control Strategy).

Критичним елементом розробки реєстраційного досьє (Загальний технічний документ – Common Technical Document (CTD), Модуль 3) для препаратів, що виробляються за технологією СМ, є опис розподілу часу перебування – Residence Time Distribution (RTD). Характеристика RTD дозволяє розрахувати час, необхідний матеріалу для проходження через виробничу систему [2, 7]. Розуміння RTD є обов'язковим для налаштування системи автоматичного відбраковування матеріалу (material diversion). У разі фіксації PAT-аналізатором тимчасового збурення (transient disturbance), яке призводить до виходу показників за межі специфікації, система, базуючись на моделі RTD, розраховує точний об'єм дефектного проміжного продукту та автоматично спрямовує його у відходи, не зупиняючи загальний процес.

Вищим ступенем імплементації PAT у безперервне виробництво є застосування тестування випуску в реальному часі – Real-Time Release Testing (RTRT). Відповідно до концепції належної розробки (QbD), такий підхід базується на фундаментальному розумінні процесу та доведенні того факту, що якість закладена у препарат під час виробництва. Згідно з регуляторними вимогами, RTRT – це система оцінювання та підтвердження якості лікарського засобу на основі сукупних даних процесу (включаючи дійсні критичні параметри процесу та масиви даних PAT-аналізаторів), що робить необов'язковим

традиційне лабораторне тестування готового продукту за певними специфікованими показниками [8]. Наприклад, відповідність нормам за показниками «Однорідність вмісту діючої речовини» або «Розчинення» може прогнозуватися за допомогою валідованих сурогатних математичних моделей, які враховують результати in-line спектроскопії проміжного продукту та фізико-механічні параметри пресування твердої лікарської форми.

Водночас було ідентифіковано низку викликів при впровадженні СМ. Передусім це складність валідації аналітичних методів РАТ. Калібрувальні моделі, побудовані за допомогою методів хемометрики (наприклад, метод часткових найменших квадратів), вимагають періодичного оновлення та жорсткого управління змінами (Change Control) [9]. Крім того, розробка математичних моделей (цифрових двійників процесу) потребує залучення висококваліфікованих спеціалістів у галузі Data Science, що змінює традиційні вимоги до персоналу фармацевтичних підприємств.

Висновки. Імплементация безперервного виробництва у фармацевтичну галузь, регламентована настановою ІСН Q13, є стратегічним кроком до підвищення надійності виробничих процесів та мінімізації ризиків виникнення дефектури лікарських засобів.

Перехід до СМ змінює парадигму регуляторного контролю: замість традиційної прив'язки до статичного розміру серії впроваджується гнучке визначення серії на основі часу роботи обладнання або маси матеріалу, що вимагає специфічного опису в Модулі 3 СТД.

Ефективна стратегія контролю при безперервному виробництві базується на інтеграції інструментів РАТ. Застосування in-line та on-line аналізаторів у комбінації з моделюванням розподілу часу перебування забезпечує безперервний моніторинг критичних показників якості та дозволяє реалізувати тестування випуску в реальному часі.

Список використаних джерел:

1. Lee S. L. Modernizing pharmaceutical manufacturing: from batch to continuous production / S. L. Lee, T. F. O'Connor, X. Yang [et al.] // Journal of Pharmaceutical Innovation. – 2015. – Vol. 10, No. 3. – P. 191–199.
2. Continuous manufacturing of drug substances and drug products Q13 : ICH harmonised guideline [Електронний ресурс] / International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. – 2022. – Режим доступу: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q13_Step4_Guideline_2022_1116.pdf. – Назва з екрана.
3. Pharmaceutical development Q8 (R2) : ICH harmonised tripartite guideline [Електронний ресурс] / International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. – 2009. – Режим доступу: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q8%28R2%29%20Guideline.pdf>. – Назва з екрана.
4. Nasr A. Regulatory perspectives on continuous pharmaceutical manufacturing: moving from theory to practice / A. Nasr, E. Krumme, Y. Zheng [et al.] // Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2017. – Vol. 106, No. 11. – P. 3199–3206.
5. Quality risk management Q9 (R1) : ICH harmonised guideline [Електронний ресурс] / International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. – 2023. – Режим доступу: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf. – Назва з екрана.
6. De Leersnyder F. Application of process analytical technology (PAT) in continuous manufacturing of solid dosage forms / F. De Leersnyder, T. De Beer, V. Vanhoorne // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2018. – Vol. 125. – P. 31–43.

7. Engisch W. E. Residence time distribution (RTD) in continuous pharmaceutical manufacturing / W. E. Engisch, F. J. Muzzio // Journal of Pharmaceutical Innovation. – 2016. – Vol. 11, No. 1. – P. 64–81.
8. Guideline on real time release testing (formerly guideline on parametric release) [Електронний ресурс] / European Medicines Agency. – 2012. – Режим доступу: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-real-time-release-testing-formerly-guideline-parametric-release-revision-1_en.pdf. – Назва з екрана.
9. Allison G. Process analytical technology (PAT) and continuous manufacturing: the need for advanced process control / G. Allison, Y. T. Cain, C. Cooney [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2015. – Vol. 492, No. 1–2. – P. 5–12.

УДК 615.45:004.356.2

**МАСШТАБУВАННЯ ПРОЦЕСІВ ТА ПІДХОДИ ДО ЇХ ВАЛІДАЦІЇ
У ТЕХНОЛОГІЇ 3D-ДРУКУ
ПЕРСОНАЛІЗОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Безрукавий Є. А.

Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

genyab3@gmail.com

Вступ. Сучасний розвиток фармакотерапії зумовлює перехід від парадигми масового виробництва уніфікованих доз до концепції персоналізованої медицини. Традиційні технології виробництва твердих лікарських форм (пресування, капсулювання) є економічно нерентабельними для виготовлення індивідуальних дозувань, особливо в геріатричній та педіатричній практиці. Альтернативним підходом є впровадження адитивних технологій, зокрема тривимірного друку (3D-друку), що дозволяє створювати лікарські засоби зі складною геометрією, модифікованим профілем вивільнення та індивідуально підібраною дозою активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ).