

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

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 підбраною дозою активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ).

Схвалення Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) першого 3D-друкованого лікарського засобу у 2015 році підтвердило життєздатність цієї технології [1, 2]. Проте імплементація 3D-друку в рутинну фармацевтичну практику вимагає вирішення комплексу проблем, пов'язаних із масштабуванням процесу та його валідацією відповідно до регуляторних вимог та настанов належної виробничої практики (GMP).

Мета дослідження. Метою роботи є порівняльний аналіз технологічних методів 3D-друку (FDM, SLA, SSE) у контексті фармацевтичної розробки твердих лікарських форм, визначення критичних параметрів процесу (Critical Process Parameters, CPP) та систематизація сучасних підходів до валідації та масштабування розподіленого виробництва (Distributed Manufacturing).

Методи дослідження. Під час виконання роботи було застосовано методи системного, порівняльного та бібліографічного аналізу фахової наукової літератури, а також ретроспективний аналіз настанов Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для використання людиною (International Council for Harmonisation, ICH).

Основні результати. Встановлено, що серед існуючих адитивних технологій найвищий потенціал для фармацевтичного застосування мають три методи: моделювання методом пошарового наплавлення (Fused Deposition Modeling, FDM), стереолітографія (Stereolithography, SLA) та екструзія напівтвердих матеріалів (Semi-Solid Extrusion, SSE).

Було проаналізовано метод FDM, який передбачає використання полімерного філаменту (нитки), що містить диспергований або розчинений АФІ. Філамент подається до екструзійної головки, де розплавляється та пошарово наноситься на робочу платформу. Доведено, що основними CPP для FDM є температура екструзії, швидкість друку, висота шару та швидкість подачі філаменту [3]. Головним недоліком FDM є необхідність застосування високих температур (понад 100 °C), що обмежує його використання для термолабільних

АФІ через ризик термічної деградації та утворення супровідних домішок. Крім того, попередній етап отримання філаменту методом екструзії з розплаву (Hot-Melt Extrusion, HME) вимагає додаткових досліджень сумісності АФІ з полімерною матрицею (наприклад, полівінілпіролідом або похідними целюлози) [4]. Встановлено, що профіль розчинення 3D-друкованих лікарських форм прямо корелює з їхньою внутрішньою геометрією, зокрема відсотком заповнення та співвідношенням площі поверхні до об'єму [11]. Змінюючи ці макроскопічні параметри за допомогою програмного забезпечення принтера, можливо досягти модифікованого вивільнення (наприклад, пульсуючого або нульового порядку) без зміни якісного складу допоміжних речовин.

Метод SLA базується на фотополімеризації рідкої смоли (полімерного мономера) під дією лазерного випромінювання ультрафіолетового або видимого спектра. Встановлено, що SLA забезпечує найвищу роздільну здатність та дозволяє створювати матричні системи зі складними внутрішніми каналами для точного керування кінетикою розчинення [5]. CPP включають інтенсивність лазера, час експозиції та товщину шару. З'ясовано, що для забезпечення якості продукції, виготовленої методом SLA, критично важливим є етап постобробки, який включає промивання розчинниками та додаткову фотополімеризацію. Цей етап безпосередньо впливає на остаточну механічну міцність лікарської форми та повноту конверсії мономерів. Критичним ризиком для якості є потенційна токсичність фотоініціаторів та наявність залишкових реакційноздатних мономерів у готовій формі. Відповідно до вимог настанови ІСН Q3С щодо залишкових розчинників та загальних статей Державної фармакопеї України (ДФУ), вибір рідин для промивання має бути суворо регламентований та валідований для уникнення контамінації [12].

Метод SSE використовує гелі або пасти на основі гідрофільних полімерів, які екструдуються через сопло під дією пневматичного або механічного тиску з подальшим затвердінням шляхом висушування [6]. Виявлено, що цей метод є оптимальним для термолабільних АФІ та біологічних макромолекул (наприклад,

терапевтичних пептидів), оскільки процес може відбуватися за кімнатної температури. До СРР віднесено реологічні властивості маси (в'язкість, межа плинності), тиск екструзії та діаметр сопла. Аналіз фізико-хімічних властивостей напівтвердих мас показав, що забезпечення рівномірності дозування вимагає суворого контролю тиксотропних властивостей. Обмеженням методу є просторова усадка системи під час видалення розчинника, що може негативно впливати на масо-об'ємні характеристики [7].

Аналіз регуляторних аспектів показав, що традиційний підхід до масштабування процесу, який передбачає збільшення об'єму виробничого обладнання, є незастосовним для 3D-друку персоналізованих лікарських засобів. Було визначено, що оптимізація виробничих потужностей має відбуватися шляхом паралельного розгортання великої кількості 3D-принтерів у форматі розподіленого виробництва або виробництва на місці надання медичної допомоги (Point-of-Care manufacturing, PoC) [8]. У такій моделі фармацевтичне підприємство виступає як центральний хаб, що серійно виробляє проміжні продукти (філаменти для FDM, фотополімерні смоли для SLA, пасти для SSE) і здійснює їх повноцінний лабораторний контроль. Визначено, що децентралізована модель створює прецедент для розподілу інформації у реєстраційному досьє. Формування Модуля 3 (Загальний технічний документ, STD) вимагає детального опису параметрів якості напівпродуктів на центральному виробництві, тоді як процес фінального друку в медичному закладі потребує імплементації стандартизованих операційних процедур та виконання кваліфікації обладнання (монтажу, функціонування, експлуатації – IQ/OQ/PQ) безпосередньо на місці використання [12].

Класична валідація процесу, що базується на статистичному відборі проб із фіксованого розміру серії, потребує концептуального перегляду. Оскільки при PoC виробництві розмір серії дорівнює одному пацієнту (batch size N=1), руйнівний лабораторний контроль готового продукту є неможливим [9]. Встановлено, що забезпечення якості має спиратися на концепцію належної

розробки QbD згідно з ICH Q8. Стратегія контролю повинна включати застосування неруйнівних інструментів процесної аналітичної технології (Process Analytical Technology, PAT), таких як спектроскопія в ближній інфрачервоній області (Near-Infrared, NIR) або раманівська спектроскопія, що інтегровані безпосередньо у 3D-принтер [10]. Це дозволяє здійснювати тестування випуску в реальному часі (Real-Time Release Testing, RTRT) для підтвердження ідентичності АФІ та однорідності вмісту. Додатково доведено, що для забезпечення цілісності даних (Data Integrity) згідно з принципами ALCOA+, критично необхідним є використання криптографічно захищених каналів для передачі цифрових моделей (CAD-файлів) від розробника до принтера, що унеможливорює несанкціоновану зміну дозування або геометрії лікарського засобу.

Висновки. Таким чином, адитивні технології (FDM, SLA, SSE) є перспективними для створення персоналізованих твердих лікарських форм. Вибір конкретного методу 3D-друку регламентується фізико-хімічними властивостями АФІ (термостабільність, розчинність), а забезпечення цільового профілю розчинення та однорідності дозування вимагає точного контролю реологічних параметрів (для SSE) та макроскопічної внутрішньої геометрії (для FDM та SLA).

Встановлено, що перехід до комерційного застосування 3D-друкованих лікарських засобів вимагає імплементації моделі розподіленого виробництва. Це зумовлює необхідність диференційованого підходу до формування реєстраційного досьє із жорстким розмежуванням лабораторного контролю проміжних продуктів на центральному виробничому майданчику та обов'язковим проведенням кваліфікації обладнання (IQ/OQ/PQ) безпосередньо у закладі охорони здоров'я.

Визначено, що валідація процесу персоналізованого 3D-друку повинна базуватися на концепції QbD. Відсутність можливості традиційного руйнівного контролю якості кожної одиниці продукції компенсується впровадженням in-line

РАТ-інструментів для реалізації тестування випуску в реальному часі. Додатковою критичною умовою є забезпечення цілісності цифрових даних згідно з принципами ALCOA+ із використанням криптографічного захисту САD-файлів.

Список використаних джерел:

1. Norman J. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products / J. Norman, R. D. Madurawe, J. V. Moore [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2017. – Vol. 108. – P. 39–50.
2. Awad A. 3D printed medicines: A new branch of digital healthcare / A. Awad, S. J. Trenfield, A. Goyanes [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2018. – Vol. 548, No. 1. – P. 586–596.
3. Melocchi A. 3D printing by fused deposition modeling of single- and multi-compartment hollow systems for oral delivery / A. Melocchi, F. Parietti, A. Maroni [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2015. – Vol. 496, No. 2. – P. 361–372.
4. Goole J. 3D printing in pharmaceutics: A new tool for designing customized drug delivery systems / J. Goole, K. Amighi // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2016. – Vol. 499, No. 1-2. – P. 376–394.
5. Wang J. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms / J. Wang, A. Goyanes, S. Gaisford [et al.] // *International Journal of Pharmaceutics*. – 2016. – Vol. 503, No. 1-2. – P. 207–212.
6. Seoane-Viaño I. Semi-solid extrusion 3D printing in drug delivery and biomedicine / I. Seoane-Viaño, J. J. Ong, A. Luzardo-Álvarez [et al.] // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2021. – Vol. 174. – P. 416–433.
7. Zema L. 3D Printing of medicinal products and the challenge of personalized therapy / L. Zema, A. Melocchi, A. Maroni [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2017. – Vol. 106, No. 7. – P. 1697–1705.

8. Trenfield S. J. 3D printing pharmaceuticals: drug development to frontline care / S. J. Trenfield, A. Awad, A. Goyanes [et al.] // Trends in Pharmacological Sciences. – 2018. – Vol. 39, No. 5. – P. 440–451.
9. Trenfield S. J. 3D printed drug products: Non-destructive dose verification using a rapid point-of-shoot approach / S. J. Trenfield, A. Goyanes, S. Telford [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 549, No. 1-2. – P. 284–292.
10. Seoane-Viaño I. Translating 3D printed pharmaceuticals: from margin to mainstream / I. Seoane-Viaño, S. J. Trenfield, A. W. Basit [et al.] // Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 13, No. 1. – P. 47.
11. Goyanes A. Fused-filament 3D printing (3DP) for polymer-based drug delivery systems / A. Goyanes, A. B. M. Buanz, A. W. Basit, S. Gaisford // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2014. – Vol. 88, No. 3. – P. 744–751.
12. Khairuzzaman A. Regulatory perspectives on 3D printing in pharmaceuticals / A. Khairuzzaman // International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – Vol. 544, No. 1. – P. 410–415.

УДК 615.1:341.24:340.13(477)

**ДОСЛІДЖЕННЯ ОБІЗНАНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ
ПРАЦІВНИКІВ З ПИТАНЬ ІМПЛЕМЕНТАЦІЇ МІЖНАРОДНИХ НОРМ
У ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ЗАКОНОДАВСТВО УКРАЇНИ**

Болдарь Г.Є.

Кафедра соціальної фармації

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

socpharm@nuph.edu.ua

Вступ. Фармацевтична галузь України знаходиться у процесі постійного розвитку та адаптації до міжнародних стандартів. Одним із ключових аспектів цього процесу є імплементація міжнародно-правових норм у національне законодавство, що сприяє гармонізації регуляторних вимог, підвищенню якості лікарських засобів (ЛЗ) та безпеки пацієнтів.