

DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-29-36  
УДК 661.12-93:615.454.001.53

## ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ НА ЭТАПЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Н. А. Ляпунов<sup>1\*</sup>, Е. П. Безуглая<sup>1</sup>, А. Н. Ляпунов<sup>1</sup>, И. А. Зинченко<sup>1</sup>, Е. Ю. Брылёва<sup>1</sup>,  
А. А. Лысокобылка<sup>1</sup>

1 – ГНУ «НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины, 61072, Украина, г. Харьков, пр. Науки, 60

\*Контактное лицо: Ляпунов Николай Александрович. E-mail: lyapunov.na@gmail.com

Статья получена: 16.01.2019. Статья принята к печати: 23.01.2019

### Резюме

**Введение.** При разработке лекарственных препаратов необходимо использовать лабораторное оборудование, моделирующее опытно-промышленное и промышленное оборудование. Для производства мягких лекарственных средств (МЛС) ключевыми видами оборудования являются диспергаторы «ротатор-статор» и вакуумные реакторы-гомогенизаторы.

**Цель.** Исследование функциональных характеристик лабораторного оборудования: диспергатора Megatron® MT 1-50 SHS F/2 («Kinematica AG», Швейцария) и вакуумного реактора-гомогенизатора РР-5 («Промвит», Украина).

**Материалы и методы.** При разработке препарата-генерика *Пенцикловир крем 1%* методами оптической микроскопии и лазерной дифракции изучен размер частиц в суспензии пенцикловира исходно и после диспергирования. В креме, изготовленном в реакторе, методом оптической микроскопии определён размер частиц дисперсной фазы эмульсии м/в и суспензии, а также отсутствие пузырьков воздуха. Методом жидкостной хроматографии в 9 пробах крема, отобранных из реактора, определено содержание пенцикловира. Методом ротационной вискозиметрии исследованы реологические свойства крема. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой изучено выделение примесей металлов в суспензию и крем из оборудования.

**Результаты и обсуждение.** С увеличением частоты вращения ротора размер частиц пенцикловира в суспензии уменьшается. Диспергатор эффективно выполняет своё функциональное назначение при частоте вращения ротора 25000 об/мин. В креме, изготовленном в реакторе, отклонения в количественном содержании пенцикловира от среднего значения в каждой пробе находятся в рамках неопределённости аналитической методики, что свидетельствует о его однородном распределении. Реактор обеспечивает эффективное диспергирование и однородное распределение масляной фазы, предотвращает образование газовой эмульсии и позволяет получить крем, который по реологическим свойствам соответствует референтному препарату *Фенистил® Пенцивир крем 1%*. В процессе производства в суспензию и крем не выделяются примеси металлов из оборудования.

**Заключение.** Диспергатор и реактор при производстве крема с пенцикловиром эффективно выполняют своё функциональное назначение. На участках производства МЛС рационально совмещать эти два вида оборудования. Диспергатор также пригоден для изготовления эмульсий с очень маленьким размером частиц дисперсной фазы.

**Ключевые слова:** пенцикловир, суспензия, эмульсия, крем, диспергатор, реактор-гомогенизатор, размер частиц, однородность, примеси элементов.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Для цитирования:** Ляпунов Н. А., Безуглая Е. П., Ляпунов А. Н., Зинченко И. А., Брылёва Е. Ю., Лысокобылка А. А. Лабораторное оборудование на этапе фармацевтической разработки мягких лекарственных средств. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019; 8(1): 29–36.

## LABORATORY EQUIPMENT DURING PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF SEMI-SOLID PREPARATIONS

Н. А. Lyapunov<sup>1\*</sup>, Е. P. Bezuglaya<sup>1</sup>, А. N. Lyapunov<sup>1</sup>, I. A. Zinchenko<sup>1</sup>, K. Yu. Bryleva<sup>1</sup>, А. А. Lysokobilka<sup>1</sup>

1 – State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of the National Academy of Sciences of Ukraine, 60, Nauki av., Kharkiv, 61072, Ukraine

\*Corresponding author: Nikolay A. Lyapunov. E-mail: lyapunov.na@gmail.com

Received: 16.01.2019. Accepted: 23.01.2019

### Abstract

**Introduction.** When developing drugs it is necessary to use laboratory equipment that simulates pilot and industrial equipment. For the production of semi-solid preparations the key equipment are rotor-stator dispersers and vacuum reactors-homogenizers.

**Aim.** Investigation of the functional characteristics of laboratory equipment: Megatron® MT 1-50 dispersant SHS F/2 (Kinematica AG, Switzerland) and the RP-5 vacuum homogenizer reactor (Promvit, Ukraine).

**Materials and methods.** During development a generic product *Penciclovir cream 1%* the initial particle size in suspension of penciclovir and particle size after grinding were studied by optical microscopy and laser diffraction methods. In a cream made in the reactor, the particle size of the dispersed phase of the o/w emulsion and suspension, as well as the absence of air bubbles, were determined by optical microscopy. The assay of penciclovir in 9 samples of the cream taken from the reactor-homogenizer was performed by liquid chromatography. By the of rotational viscometry method the rheological properties of the cream were studied. By the inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy the getting of metal impurities from the disperser and the reactor-homogenizer into the suspension and cream were investigated.

**Results and discussion.** With an increase in the rotor speed, the particle size of penciclovir in suspension decreases. The disperser effectively performs its function at a rotor speed of 25,000 rpm. In a cream made in the reactor, the deviations in the quantitative content of penciclovir from the average value in each sample are within the uncertainty of the analytical procedure, which indicates its uniform distribution. The reactor provides effective dispersion and uniform distribution of the oil phase, prevents the formation of a gas emulsion and allows getting a cream that, according to its rheological properties, corresponds to the reference preparation *Fenistil® Pencivir cream 1%*. In the production process metal impurities were not emitted into the suspension and the cream from the equipment.

**Conclusion.** The disperser and the reactor during the production of cream with penciclovir are suitable for their intended use. It is rational to combine these two types of equipment at the sites for the production of semi-solid preparations. The disperser can also be used to produce emulsions with a very small particle size of the dispersed phase.

**Keywords:** penciclovir, suspension, emulsion, cream, disperser, reactor-homogenizer, particle size, uniformity, elemental impurities.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

**For citation:** Lyapunov N. A., Bezuglaya E. P., Lyapunov A. N., Zinchenko I. A., Bryleva K. Yu., Lysokobilka A. A. Laboratory equipment during pharmaceutical development of semi-solid preparations. *Drug development & registration*. 2019; 8(1): 29–36.

## ВВЕДЕНИЕ

В течение жизненного цикла лекарственных препаратов должна быть система мониторинга их качества и функциональных характеристик процессов [10]. При фармацевтической разработке [11] необходимо достичь надлежащего уровня понимания процесса и препарата, а также стратегии контроля, основанной на управлении рисками для качества [9]. Масштабирование процесса может быть достигнуто без потери качества, если на этапе разработки определены критические показатели процесса и критические показатели качества продукции, которые должны быть указаны в регистрационном досье [6]. В описании производственного процесса в регистрационном досье должен быть указан соответствующий тип оборудования и перечень параметров процесса, которые были обоснованы на этапе фармацевтической разработки [8]. Понимание процесса, его надёжное масштабирование и создание системы мониторинга при серийном производстве возможны, если при фармацевтической разработке используется качественное оборудование, соответствующее своему назначению и моделирующее опытно-промышленное и промышленное оборудование. В идеальном случае технологическое оборудование на этих трёх этапах жизненного цикла должно быть изготовлено одним и тем же производителем.

Для производства мягких лекарственных средств (МЛС) ключевыми являются 2 вида оборудования: 1) высокоскоростные диспергаторы типа «ротор-статор», необходимые для измельчения твёрдых и/или жидких частиц дисперсной фазы, и 2) вакуумные реакторы-гомогенизаторы, функциональное назначение которых может быть связано с процессами нагревания и охлаждения, плавления, эмульгирования, кристаллизации, гелеобразования, дегазации и перемешивания

для достижения однородного распределения компонентов, а также обеспечения необходимых реологических свойств МЛС.

**Цель работы** – исследование функциональных характеристик лабораторного оборудования: диспергатора типа «ротор-статор» Megatron® MT 150 SHS F/2 («Kinematica AG», Швейцария) (рисунок 1) и вакуумного реактора-гомогенизатора РП-5 («Промвит», Украина) (рисунок 2).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Функциональные характеристики оборудования исследовали на этапе фармацевтической разработки препарата-генерика *Пенцикловир крем 1%* при изготовлении лабораторных серий (массой 3 кг). В состав препарата входит 1% пенцикловира (CAS №: [39809-25-1]) [1]. Использовали немикронизированную субстанцию пенцикловира («Changzhou Kony Pharmaceutical Co, Ltd», Китай; серия PCV20170301, изготовлен 01.03.2017, годен до 28.02.2019). Крем готовили на основе эмульсии м/в, содержащей воду очищенную и пропиленгликоль (ПГ) (растворители, компоненты дисперсионной среды), макрогола 20 цетостеариловый эфир (эмульгатор м/в), цетостеариловый спирт (эмульгатор в/м), вазелиновое масло и вазелин белый (эмульгаторы, компоненты дисперсной фазы). Все вспомогательные вещества соответствовали требованиям Европейской Фармакопеи [12].

Пенцикловир диспергировали в смешанном растворителе *вода – ПГ* с помощью диспергатора Megatron® MT 1-50 SHS F/2 (далее – диспергатор), варьируя частоту вращения ротора в пределах 5000–25000 об/мин. Массовое соотношение пенцикловира и смешанного растворителя составляло 1:4. При диспергировании не допускали нагрева суспензии выше 40 °С во избежание избыточного растворения пенциклови-



А



Б

Рисунок 1. Диспергатор Megatron® MT 1-50 SHS F/2 в комплекте с термостатом Julabo F-25 («Julabo Labortechnik GmbH», Германия) (А) и сменные статоры к диспергатору (Б)

Figure 1. Megatron® MT 1-50 SHS F / 2 disperser with Julabo F-25 thermostat («Julabo Labortechnik GmbH», Germany) (A) and replaceable stators to disperser (B)



Рисунок 2. Вакуумные реакторы-гомогенизаторы (слева направо): РП-5-ВК, РП-5Д и РП-5  
Примечание. Реактор РП-5Д может работать под давлением до 10 МПа

Figure 2. Vacuum reactor-homogenizer (from left to right): RP-5-VK, RP-5D and RP-5  
Note. RP-5D reactor can operate under pressure up to 10 MPa

ра и его перекристаллизации при охлаждении с образованием крупных кристаллов. Суспензию охлаждали путём подачи в рубашку ёмкости диспергатора воды с температурой  $(1,0 \pm 0,2)$  °С при помощи термостата Julabo F-25 («Julabo Labortechnik GmbH», Германия).

Размер частиц и их распределение по размерам определяли методом лазерной дифракции [12] на лазерном дифракционном анализаторе частиц SALD-2201 («Shimadzu», Япония). Для изготовления испытуемого образца в стакан вместимостью 50 мл отвешивали 500 мг суспензии и прибавляли 20 мл воды очищенной. Стакан помещали на ультразвуковую баню типа УЗМ (мощностью 250 ВА) и суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин при температуре 20–25 °С для разрушения агрегатов частиц. 1 мл обработанной суспензии помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводили водой очищенной до метки и перемешивали (испытуемый образец, содержащий ~0,1 мг/мл пенцикловира). Размер частиц в неразведенной суспензии определяли также методом оптической микроскопии [12] с помощью микроскопа с окуляр-микрометром «Krüss MBL 2100» («A. Krüss Optronic», Германия).

При изготовлении крема в реакторе-гомогенизаторе (далее – реактор) необходимо заэмульгировать масляную фазу, обеспечить однородность распределения пенцикловира и масляной фазы, предотвратить образование газовой эмульсии и изготовить препарат кремообразной консистенции с определёнными реологическими свойствами. В связи с этим методом оптической микроскопии [12] в креме определяли размер частиц пенцикловира, масляной фазы и наличие пузырьков воздуха, а также проводили реологические исследования методом ротационной вискозимет-

рии [12] на реовискозиметре с коаксиальными цилиндрами «Rheolab QC» («Anton Paar», Австрия).

Однородность распределения лекарственных и вспомогательных веществ является критическим показателем качества МЛС, который не включают в спецификации. Однородность МЛС – это такая идентичность их количественного состава, структуры и свойств по всему объёму, при которой отличия в количественном составе, структуре и свойствах в разных участках этого объёма являются недостоверными или статистически незначимыми [3].

Для определения однородности распределения пенцикловира в объёме крема использован подход, основанный на сходимости результатов количественного определения пенцикловира в 9 пробах крема, отобранных «по спирали» из разных точек реактора. Для оценки сходимости, как и при валидации аналитических методик, использован относительный доверительный интервал, который должен быть меньше максимально допустимой неопределённости результатов анализа  $\Delta_{A_5} \leq 1,6\%$ , поскольку допуски содержания пенцикловира в креме составляют  $\pm 5\%$  от номинального содержания ( $\Delta_{A_5} = 5\% \cdot 0,32 = 1,6\%$ ) [5]. Анализ выполняли по разработанной нами методике количественного определения пенцикловира методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [12] на хроматографе Shimadzu Prominence-i LC-2030C 3D («Shimadzu», Япония) в следующих условиях:

- хроматографическая колонка размером 250×4,6 мм, заполненная силикагелем для хроматографии октадецилсилильным с размером частиц 5 мкм;
- подвижная фаза: ацетатный буферный раствор pH 4,5 – метанол (88:12);
- скорость подвижной фазы 1,0 мл/мин;
- температура колонки 40 °С.

По результатам валидации, проведённой в соответствии с установленными требованиями [5], методика количественного определения пенцикловира в креме методом ВЭЖХ в диапазоне применения методики от 80 до 120% от номинального содержания пенцикловира соответствует критериям приемлемости для таких валидационных характеристик, как специфичность, правильность, сходимости и линейность. Полная прогнозируемая неопределённость результатов анализов составляет 0,845% и не превышает критическое значение 1,6%. На рисунке 3 представлены хроматограммы раствора плацебо, испытуемого раствора и стандартного раствора, демонстрирующие специфичность методики.

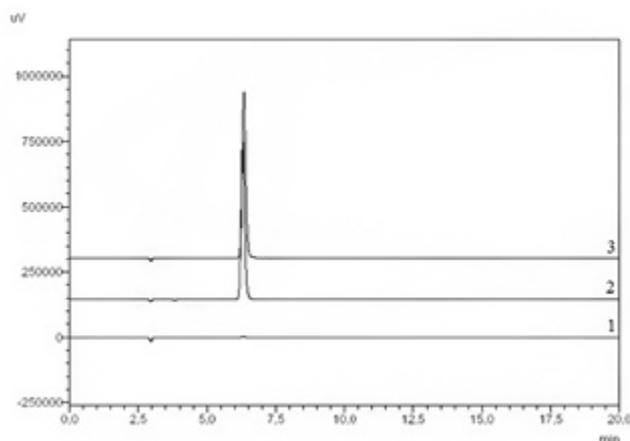


Рисунок 3. Хроматограммы: 1 – раствора плацебо (раствора основы крема); 2 – испытуемого раствора препарата Пенцикловир крем 1%; 3 – стандартного раствора пенцикловира. Пик со временем удерживания ~6,3 мин соответствует пенцикловиру

Figure 3. Chromatograms: 1 – placebo solution (solution of the base of the cream); 2 – test solution of penciclovir cream 1%; 3 – penciclovir standard solution. Peak with a retention time of ~6.3 min corresponds to penciclovir

Для целей данной статьи следует отметить, что при валидации методики и статистической обработке результатов количественного определения ( $\bar{Z}$ ) пенцикловира в 9 модельных растворах, содержащих от 80 до 120% пенцикловира от его концентрации в стандартном растворе, найденное значение относительного доверительного интервала величины  $\bar{Z}$  составило 0,1371%, что меньше критического значения для сходимости результатов  $\Delta_{As} = 1,6\%$ .

Состав стали, из которой изготовлены статоры диспергатора, определяли методом рентгенфлуоресцентной спектроскопии на спектрометре Elvatech ElvaX-light («Elvatech», Украина). По данным анализа статор изготовлен из сплава, содержащего 9,2% Cr; 1,1% Mn; 80,3% Fe; 7,2% Ni; 0,1% Cu; 1,6% Mo и 0,5% C. Детали реактора РП-5, контактирующие с кремом, изготовлены из стали марки AISI 316L, содержащей 17,0% Cr; 9,0% Ni; 2,0% Mo; 71,97% Fe и 0,03% C.

Суточная экспозиция примесей элементов, в частности, Cr, Ni, Mo и Cu, нормируется в препаратах для инъекционного, орального и ингаляционного применения [7]. Представляло интерес определить возможное выделение этих элементов из оборудования в суспензию и крем, поскольку выделение металлов может представлять риски как для безопасности, так и для качества препарата.

Содержание металлов определяли на атомно-эмиссионном спектрометре iCAP 6300 Duo («ThermoFisher Scientific», США) методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой [12] по следующей методике:

*Испытуемый раствор.* 1,5 г суспензии или крема помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 5 мл концентрированной азотной кислоты, перемешивают до растворения и доводят объём водой до метки.

*Раствор сравнения.* 5 мл концентрированной азотной кислоты переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора водой Р до метки.

Калибровку проводили по эталонным растворам, содержащим ионы металлов в следующих концентрациях: Cr (0,1 мг/л, 0,5 мг/л, 2,0 мг/л), Cu (0,1 мг/л, 0,5 мг/л, 2,0 мг/л), Mo (0,2 мг/л, 1,0 мг/л), Fe (0,1 мг/л, 0,5 мг/л, 2,0 мг/л), Mn (0,1 мг/л, 0,5 мг/л, 2,0 мг/л), Ni (0,1 мг/л, 0,5 мг/л, 2,0 мг/л).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 4 представлены микрофотографии суспензий пенцикловира, а на рисунке 5 и в таблице 1 – результаты их исследования методом лазерной дифракции.

В спецификации на референтный препарат Фенистил® Пенцивир крем 1% («Новартис Фарма Продукционс ГмбХ», Германия) указано, что «размер большинства частиц не должен превышать 100 мкм, ни одна из частиц не должна по длине превышать 400 мкм в образце, масса которого не менее 5 мг» [1, 4]. Этим нормам должен соответствовать и препарат-генерик. Немикронизированный пенцикловир содержит ~30% частиц размерами >100 мкм и частицы размерами до 900 мкм (рисунок 5, таблица 1), в связи с чем его необходимо измельчать.

С увеличением частоты вращения ротора эффективность диспергирования возрастает (таблица 1, рисунки 4 и 5). При частоте вращения ротора 25000 об/мин в течение 45 с размер частиц существенно уменьшился (таблица 1), содержание частиц размером более 100 мкм снизилось до ~1,2%, а максимальный размер единичных частиц (0,002%) составил 258,241 мкм. Вероятность обнаружения в креме частиц пенцикловира размером более 100 мкм крайне мала. То есть диспергатор эффективно выполнил своё

Таблица 1. Максимальный размер частиц (D) пенцикловира в разных фракциях суспензии, содержащих от 10 до 90% частиц от их общего числа в анализируемом образце суспензии (№ образца суспензии см. на рисунке 5)

Table 1. The maximum particle size (D) of penciclovir in different suspension fractions containing from 10 to 90% of particles from their total number in the analyzed sample of suspension (for the suspension sample number, see Figure 5)

№	D (мкм) во фракциях, содержащих долю от общего числа частиц (%):								
	10%	20%	30%	40 %	50%	60%	70%	80%	90%
1	33,319	43,131	52,175	61,172	71,024	82,493	96,652	116,922	151,284
2	28,002	36,488	44,136	52,032	60,445	70,431	82,708	99,429	129,512
3	24,795	32,300	39,136	46,014	53,773	62,609	74,022	89,999	117,590
4	18,880	24,783	29,911	35,268	41,200	48,008	56,756	68,891	90,195
5	15,511	20,821	25,836	31,019	36,793	43,741	52,522	64,992	88,066
6	16,340	20,544	24,183	27,822	31,787	36,297	41,804	49,106	61,703

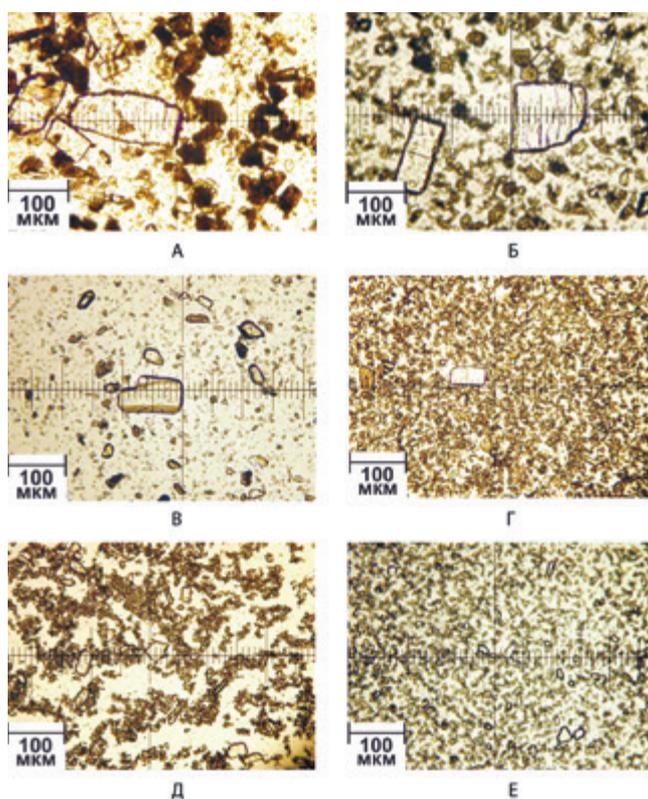


Рисунок 4. Микрофотографии суспензий пенцикловира исходно (А) и после диспергирования при частоте вращения ротора: 5000 об/мин (Б); 10000 об/мин (В); 15000 об/мин (Г) (в течение 3 мин); 20000 об/мин (в течение 1,5 мин) (Д); 25000 об/мин (в течение 45 с) (Е)

Figure 4. Microphotographs of penciclovir suspensions initially (A) and after grinding at a rotor speed: 5000 rpm (B); 10,000 rpm (V); 15,000 rpm (D) (for 3 min); 20,000 rpm (for 1.5 min) (D); 25,000 rpm (for 45 s) (E)

функциональное назначение, а изготовленная суспензия пригодна для производства препарата *Пенцикло-вир крем 1,0%*.

Для изготовления крема использовали вакуумный реактор РП-5 со встроенным гомогенизатором, якорной (скребковой и лопастной) мешалкой и водяной рубашкой (рисунок 2). Масляную фазу эмульгировали при температуре  $70 \pm 2$  °С и частоте вращения ротора

3000 об/мин, одновременно перемешивая её скребковой и лопастной мешалками. Суспензию пенцикловира вводили в основу при температуре ниже 40 °С, но выше температуры золь → гель перехода. Крем гомогенизировали и далее охлаждали до температуры 25 °С при перемешивании только якорной мешалкой. Все процессы эмульгирования, гомогенизации и перемешивания проводили под вакуумом глубиной от –0,05 МПа до –0,07 МПа.

Как видно из микрофотографии изготовленного крема (рисунок б), в креме однородно распределены частицы масляной фазы размером 1–5 мкм и отсутствуют пузырьки воздуха, что свидетельствует об эффективности как эмульгирования, так и дегазации при вакуумировании. На микрофотографии видны суспендированные частицы пенцикловира размером приблизительно от 1 мкм до 15 мкм. Оценить однородность распределения пенцикловира в креме по микрофотографии не представляется возможным. Поэтому для оценки однородности распределения пенцикловира проводили его количественное определение в 9 пробах крема, отобранных из разных точек реактора [3]. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, относительный доверительный интервал, характеризующий сходимость результатов количественного определения пенцикловира в 9 пробах крема, в 1,65 раза меньше максимально допустимой полной неопределённости методики анализа  $\Delta_{As} \leq 1,6\%$  ( $B=5,0\%$ ). То есть отклонения в содержании пенцикловира от среднего значения в каждой из 9 проб находятся в рамках неопределённости аналитической методики и статистически незначимы, а распределение пенцикловира в креме является однородным. Сопоставимость относительных доверительных интервалов, полученных при валидации аналитической методики (0,1371%) и определения однородности (0,9669 %), подтверждает, что вариабельность содержания пенцикловира в пробах крема находится в рамках неопределённости аналитической методики.

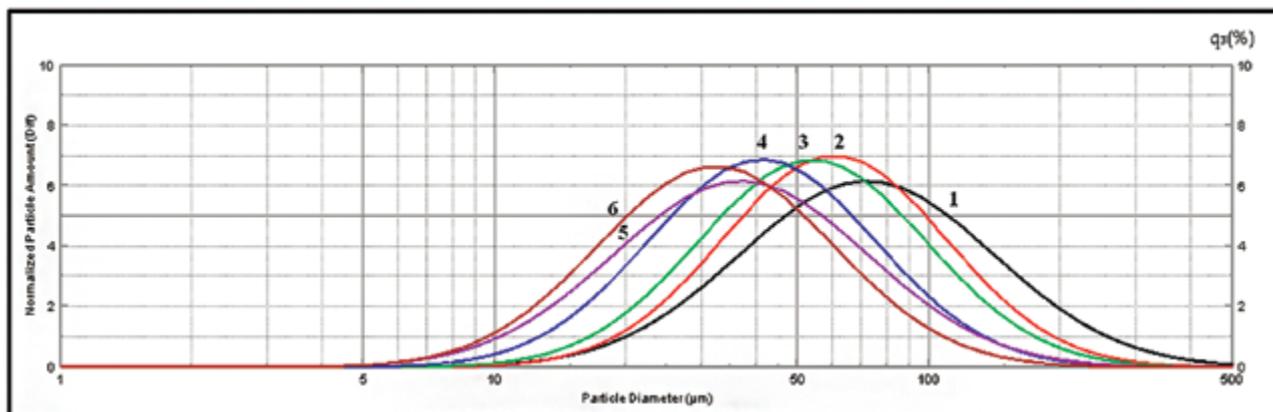


Рисунок 5. Распределение по размерам частиц пенцикловира в суспензиях: исходно (1), после диспергирования при частоте вращения ротора 5000 об/мин (2), 10000 об/мин (3) и 15000 об/мин (4) (в течение 3 мин), 20000 об/мин (в течение 1,5 мин) (5) и 25000 об/мин (в течение 45 с) (6)

Figure 5. The particle size distribution of penciclovir in suspensions: initially (1), after grinding at a rotor speed of 5000 rpm (2), 10,000 rpm (3) and 15000 rpm (4) (for 3 min), 20000 rpm (for 1.5 min) (5) and 25000 rpm (for 45 s) (6)

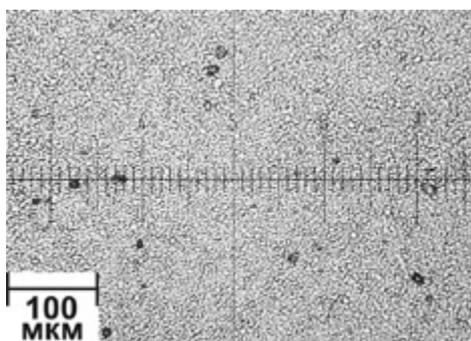


Рисунок 6. Микрофотография препарата Пенцикловир крем 1%, в состав которого была введена суспензия № 6; увеличение  $\times 150$

Figure 6. Microphotograph of the Penciclovir cream 1%, into which suspension number 6 was introduced; magnification  $\times 150$

На рисунке 7 представлены реограммы изготовленного крема и препарата *Фенистил® Пенцивир крем 1%* («Новартис Фарма Продукционс ГмБХ», Германия; серия WT293, изготовлен 05.2017, годен до 04.2020).

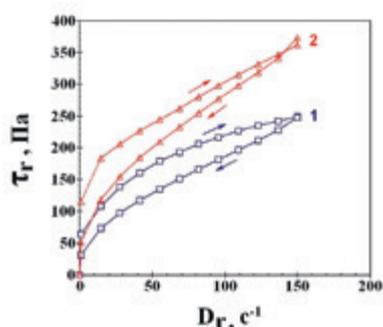


Рисунок 7. Реограммы при температуре 25 °С препаратов *Фенистил® Пенцивир крем 1%* (1) и *Пенцикловир крем 1%* (2)

Figure 7. Reograms at 25 °C of the preparations *Fenistil® Pencivir Cream 1%* (1) and *Penciclovir Cream 1%* (2)

Таблица 2. Результаты количественного определения пенцикловира в 9 пробах крема, их статистическая обработка и оценка

Table 2. The results of assay of penciclovir in 9 samples of the cream, their statistical processing and evaluation

№ пробы	Содержание пенцикловира в пробе, мг/г	Содержание пенцикловира (нормализованные значения), %
1	10,05	100,5
2	9,98	99,8
3	10,11	101,1
4	10,05	100,5
5	10,12	101,2
6	9,99	99,9
7	10,06	100,6
8	10,06	100,6
9	9,98	99,8
Среднее	10,044	100,44
Относительное стандартное отклонение (RSD <sub>z</sub> )		0,5200
Относительный доверительный интервал $\Delta_z = t(95\%, 9 - 1) \cdot RSD_z = 1,8595 \cdot 0,5200\%$		0,9669
Критическое значение для сходимости результатов ( $\Delta_{Ac}$ )		1,6
Оценка однородности по сходимости:		0,9669 < 1,6
Вывод		Распределение однородно

Как видно из рисунка 7, в реакторе РП-5 изготовлен крем, имеющий тиксотропные свойства, о которых свидетельствует петля гистерезиса, и пластический тип течения, что соответствует реологическим свойствам референтного препарата. Реологические параметры разработанного препарата исходно после изготовления оказываются несколько выше, чем у препарата *Фенистил® Пенцивир крем 1%* со сроком хранения 9 месяцев (рисунок 7), поскольку они имеют тенденцию к уменьшению при хранении крема.

Таким образом, использование реактора РП-5 позволяет эффективно осуществлять процессы эмульгирования и гомогенизации без образования газовой эмульсии и изготавливать крем с соответствующими реологическими свойствами.

При использовании оборудования, изготовленного из нержавеющей стали, существует потенциальный риск выделения в препарат примесей металлов. Этот риск возрастает при наличии мешалок типа «ротор-статор» из-за трения металлических частей оборудования. В таблице 3 приведены данные о содержании металлов в суспензии пенцикловира до и после диспергирования при частоте вращения ротора 25000 об/мин, а также в креме после его изготовления в реакторе.

**Таблица 3. Содержание примесей металлов в суспензии пенцикловира до и после диспергирования и в креме после его изготовления**

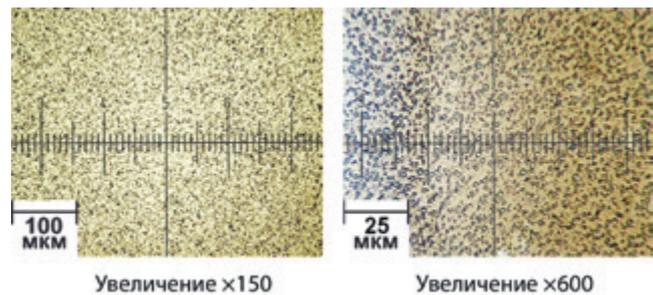
**Table 3. The content of metal impurities in the suspension penciclovir before and after grinding and in the cream after its manufacture**

Объект	Содержание, мг/л, металлов:					
	Cr	Cu	Mo	Fe	Mn	Ni
Предел обнаружения (ПО)	0,005	0,01	0,01	0,03	0,005	0,005
Суспензия до диспергирования	< ПО	< ПО	< ПО	< ПО	< ПО	< ПО
Суспензия после диспергирования	< ПО	< ПО	< ПО	< ПО	< ПО	< ПО
Крем после изготовления	< ПО	< ПО	< ПО	< ПО	< ПО	< ПО

Как видно из таблицы 3, при диспергировании пенцикловира в жидкой среде при самой высокой частоте вращения ротора 25000 об/мин, а также при эмульгировании и гомогенизации использованное оборудование (диспергатор и реактор) не приводит к появлению в суспензии и креме примесей металлов. Это обеспечивает широкие возможности использования данного оборудования для изготовления не только МЛС, но и для производства лекарственных препаратов для орального применения, препаратов для инъекций и ингаляций [7].

Для эффективного эмульгирования и диспергирования диспергаторы рационально совмещать с реакторами в одной технологической цепочке. Следует отметить, что диспергатор Megatron® MT 1-50 SHS F/2 комплектуется разными сменными статорами, которые в зависимости от конструкции предназначены для процессов как диспергирования, так и эмульгирования (рисунок 1). Эффективность эмульгирования с помощью диспергатора оказывается очень высокой. На рисунке 8 приведены микрофотографии эмульсии в/м, изготовленной при диспергировании воды в расплавленном вазелине [12] при отсутствии эмульгаторов.

Как видно из рисунка 8, при использовании диспергатора даже в отсутствие эмульгаторов можно



**Рисунок 8. Микрофотографии эмульсии в/м, изготовленной с помощью диспергатора при частоте вращения ротора 10000 об/мин и трёхкратном прохождении эмульсии через статор-ротор**

**Figure 8. Microphotographs of the w/o emulsion made using a disperser at a rotor speed of 10,000 rpm and a triple passage of the emulsion through the stator-rotor**

получить однородную эмульсию в/м, состоящую из углеводов и воды с размером частиц водной фазы 0,5–2,0 мкм. Это важно, если в эмульсии м/в лекарственное вещество растворено в дисперсной фазе, от размера частиц которой зависит эффективность терапевтического действия [2].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследованы функциональные характеристики лабораторного оборудования: диспергатора Megatron® MT 1-50 SHS F/2 («Kinematica AG», Швейцария) и реактора-гомогенизатора РП-5 («Промвит», Украина) при разработке препарата-генерика *Пенцикловир крем 1%*. Диспергатор эффективно выполняет своё функциональное назначение, что позволяет получить суспензию, которая пригодна для производства препарата. При изготовлении крема (на основе эмульсии м/в) в реакторе РП-5 проведена оценка производственного процесса. По результатам исследований реактор эффективно выполняет функциональное назначение относительно эмульгирования, гомогенизации (однородного распределения пенцикловира и масляной фазы), предотвращения образования газовой эмульсии и изготовления крема с соответствующими реологическими свойствами. В ходе производственного процесса не происходит внесения в суспензию и крем примесей металлов из диспергатора и реактора-гомогенизатора. На участках по производству МЛС диспергаторы рационально совмещать с реакторами. Диспергатор также можно использовать для получения эмульсий с очень маленьким размером частиц дисперсной фазы, что показано на примере эмульгирования воды в расплавленном вазелине.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Компендиум 2016 – лекарственные препараты / Под ред. В. Н. Коваленко. К.: МОРИОН. 2016; 2416 с.
2. Ляпунова А. М., Безугла О. П., Либіна В. В., Андріанова Т. В. Дослідження м'яких лікарських засобів з мометазону фууроатом на

емульсионных основах. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017; 53(6): 9–18.

3. Ляпунов Н. А., Зинченко И. А., Безуглая Е. П. Оценка однородности распределения лекарственных и вспомогательных веществ в мягких лекарственных средствах. *Фармаком*. 2015; 2: 33–40.
4. Регистр лекарственных средств России. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru> (accessed 05.08.2018).
5. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности. Методические рекомендации. Ч. I. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Под ред. Н. В. Юргеля, А. Л. Младенцева, А. В. Бурдейна и др. М.: Изд-во «Спорт и культура – 2000». 2007; 5–92.
6. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions, 27 February 2014.
7. EMA/CHMP/ICH/353369/2013 ICH guideline Q3D on elemental impurities, 25 July 2016.
8. EMA/CHMP/QWP/BWP/245074/2015 Guideline on manufacture of the finished dosage form, 4 July 2017.
9. EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011.
10. EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011.
11. EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH. – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development), June 2009.
12. European Pharmacopoeia. 9th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016; 4016 p.

## REFERENCES

1. Compendium 2016 – drugs / Ed. V.N. Kovalenko. K.: MORION. 2016: 2416 s. (In Russ.).
2. Lyapunova A. M., Bezugla O. P., Libina V. V., Andrianova T. V. Research of soft drugs with mometasone furoate on emulsion bases. *Ukrainian biopharmaceutical magazine*. 2017; 53(6): 9–18 (In Ukr.).
3. Lyapunov N. A., Zinchenko I. A., Bezuglaya E. P. Evaluation of the homogeneity of the distribution of drugs and auxiliaries in soft drugs. *Farmakom*. 2015; 2: 33–40 (In Russ.).
4. Register of medicines of Russia. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru> (accessed 05.08.2018) (In Russ.).
5. Guide for enterprises of the pharmaceutical industry. Guidelines. Part I. Guidelines for the validation of methods for analyzing drugs / Ed. N. V. Yurgelya, A. L. Mladentseva, A. V. Burdeina i dr. M.: Publishing house «Sport and Culture – 2000». 2007; 5–92 (In Russ.).
6. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions, 27 February 2014.
7. EMA/CHMP/ICH/353369/2013 ICH guideline Q3D on elemental impurities, 25 July 2016.
8. EMA/CHMP/QWP/BWP/245074/2015 Guideline on manufacture of the finished dosage form, 4 July 2017.
9. EMA/INS/GMP/79766/2011 Quality Risk Management (ICH Q9), 31 January 2011.
10. EMA/INS/GMP/79818/2011 Pharmaceutical Quality System (ICH Q10), 31 January 2011.
11. EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH. – Part I: Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development). – Part II: Annex to Note for Guidance on Pharmaceutical Development (ICH Topic Q 8 Annex Pharmaceutical Development), June 2009.
12. European Pharmacopoeia. 9th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016; 4016 p.