

## ФАРМАЦІЯ

УДК 615.281.8:615.451.1:636.09].012/.014

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.15>

### ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТУ «ТРИФУЗОЛ» 2,5% РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ

**Борисенко Наталія Миколаївна,**  
аспірантка кафедри управління і економіки фармації та  
фармацевтичної технології  
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету  
ORCID: 0000-0001-8228-7110

**Бушуєва Інна Володимирівна,**  
доктор фармацевтичних наук,  
професор, завідувачка кафедри управління і економіки фармації  
та фармацевтичної технології  
Запорізького державного медико-фармацевтичного університету  
ORCID: 0000-0002-5336-390

*Багаторічний досвід використання твердих оральних форм у клінічній практиці свідчить про їхню низьку ефективність через обмежену біодоступність. Один зі способів підвищення біодоступності лікарських препаратів – це розробка водорозчинних парентеральних форм або рідких оральних форм. Але цей процес супроводжується низкою труднощів, таких як відсутність стандартизованої субстанції, обмежена розчинність та хімічна нестабільність у воді.*

*Проведення комплексних досліджень, спрямованих на стандартизацію субстанції лікарських препаратів, вибір і вивчення ролі допоміжних речовин і технологічних методів у створенні водних розчинів та їх стабілізації для парентерального застосування, є актуальним для вітчизняної фармацевтичної науки і практики.*

*Стандартизація і виробництво нових лікарських засобів на основі високоочищеної субстанції у вигляді розчинів дозволить розширити асортимент препаратів, які мають перспективи для парентерального та орального застосування.*

*Для розробки технології виготовлення лікарського засобу був використаний бібліометричний метод, який включав у себе аналіз публікацій у науково-практичних виданнях, огляд наукової літератури, вивчення специфікацій обладнання, а також врахування вимог, зазначених у ДФУ та керівних настановах МОЗ України.*

*Проведення експериментів та випробувань у заводських умовах для промислового виробництва ветеринарного препарату 2,5% розчину «Трифузол» дозволили розробити та встановити стандарти в технологічних регламентах для виробництва цього препарату. Процес виготовлення препарату 2,5% розчин для ін'єкцій «Трифузол» містить 5 стадій. Запропонована технологічна схема виготовлення ветеринарного ін'єкційного лікарського засобу «Трифузол» 2,5% розчин для ін'єкцій в ампулах по 2,1 мл з діючою речовиною піперидинії 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетатом.*

***Ключові слова:** виробництво, стадія виготовлення, стандартизація, технологічний процес, розчин для ін'єкцій, «Трифузол».*

#### **Nataliya Borisenko, Inna Bushuyeva. Pharmaceutical development of the production technology of the veterinary drug “Trifusol” 2.5% solution for injections**

*Long-term experience of using solid oral forms in clinical practice indicates their low effectiveness due to limited bioavailability. One of the ways to increase the bioavailability of drugs is the development of water-soluble parenteral forms or liquid oral forms. But this process is accompanied by a number of difficulties, such as the lack of a standardized substance, limited solubility and chemical instability in water.*

*Therefore, conducting comprehensive research aimed at standardization of the substance of medicinal products, selection and study of the role of excipients and technological methods in the creation of aqueous solutions and their stabilization for parenteral use is relevant for domestic pharmaceutical science and practice.*

*Standardization and production of new medicines based on a highly purified substance in the form of solutions will allow to expand the assortment of drugs that have prospects for parenteral and oral use.*

*A bibliometric method was used for the development of the drug manufacturing technology, which included an analysis of publications in scientific and practical publications, a review of scientific literature, a study of equipment*

specifications, as well as taking into account the requirements specified in GND 09-001-98, DFU and guidelines of the Ministry of Health of Ukraine.

Conducting experiments and tests in factory conditions for the industrial production of the 2.5% "Trifuzol" solution of the veterinary drug made it possible to develop and establish standards in the technological regulations for the production of this drug. The manufacturing process of the drug 2.5% solution for injections "Trifuzol" contains 5 stages. The proposed technological scheme for the production of the veterinary injectable drug "Trifuzol" 2.5% solution for injections in ampoules of 2.1 ml with the active substance piperidinium 2-(5-(2-furyl)-4-phenyl-1, 2,4-triazol-3-ylthio) acetate.

**Key words:** production, manufacturing stage, standardization, technological process, injection solution, "Trifuzol".

**Вступ.** Багаторічний досвід використання твердих оральних форм у клінічній практиці свідчить про їхню низьку ефективність через обмежену біодоступність [1]. Один зі способів підвищення біодоступності лікарських препаратів – це розробка водорозчинних парентеральних форм або рідких оральних форм. Але цей процес супроводжується низкою труднощів, таких як відсутність стандартизованої субстанції, обмежена розчинність та хімічна нестабільність у воді [2–4].

Тому проведення комплексних досліджень, спрямованих на стандартизацію субстанції лікарських препаратів, вибір і вивчення ролі допоміжних речовин і технологічних методів у створенні водних розчинів та їх стабілізації для парентерального застосування, є актуальним для вітчизняної фармацевтичної науки і практики [5].

Стандартизація і виробництво нових лікарських засобів на основі високоочищеної субстанції у вигляді розчинів дозволить розширити асортимент препаратів, які мають перспективи для парентерального та орального застосування.

**Мета роботи** – розробка технології виготовлення ін'єкційного лікарського засобу «Трифузол» 2,5% розчин для ін'єкцій.

**Матеріали та методи.** Для розробки технології виготовлення лікарського засобу був використаний бібліометричний метод, який включав у себе аналіз публікацій у науково-практичних виданнях, огляд наукової літератури, вивчення специфікацій обладнання, а також врахування вимог, зазначених у ДФУ та керівних настановах МОЗ України [6–12].

**Результати.** Проведення експериментів та випробувань у заводських умовах для виробництва ветеринарного лікарського засобу 2,5% розчину «Трифузол» дозволили розробити та встановити стандарти в технологічних регламентах для промислового виробництва цього препарату.

На рис. 1 наведена схема технологічного процесу виготовлення препарату 2,5% розчин для ін'єкцій «Трифузол» у 2,1 мл ампулах.

**Стадія 1. Санітарна підготовка виробництва.**

Санітарна підготовка виробництва 2,5% розчину «Трифузол» проводиться відповідно до про-

цедур, які описані у стандартному оперативному посібнику (СОП) «Санітарна підготовка виробництва».

Ця підготовка включає такі етапи:

Підготовка вентиляційного повітря: забезпечення необхідного рівня асептики:

- обміну повітря в приміщеннях виробництва для підтримки відповідних санітарних умов та вимог до якості повітря;

- приготування дезінфікуючих розчинів: підготовка ефективних дезінфікуючих розчинів для забезпечення стерильності та санації обладнання та приміщень;

- санітарна підготовка виробничих приміщень: проведення очищення та дезінфекції виробничих зон для запобігання забрудненню та забезпечення стерильних умов виробництва;

- санітарна підготовка обладнання: очищення, дезінфекція та підготовка виробничого обладнання для забезпечення безпечного та санітарного виробництва;

- підготовка персоналу і технологічного одягу: забезпечення підготовки персоналу та їхнього технологічного одягу для відповідності всіх санітарних вимог та стандартів безпеки під час роботи.

Санітарна підготовка виробництва проводиться відповідно до сучасних стандартів і вимог, які стосуються виробництва ін'єкційних препаратів. Ця процедура має на меті забезпечення безпеки, якості та ефективності препарату, а також виконання всіх вимог щодо стерильності та санації.

**Стадія 2. Організація підготовки первинного пакування продукції.**

Підготовку первинного пакування, яке включає скляні ампули об'ємом 2 мл, здійснюється відповідно до внутрішніх документів підприємства, які регулюють процес підготовки матеріалів для упаковки. Цей процес включає такі етапи, як:

- миття ампул: ампули піддаються процесу миття для видалення забруднень та забезпечення їх чистоти перед наступними операціями;

- сушка та стерилізація ампул: після миття ампули піддаються процесам сушки та стерилі-

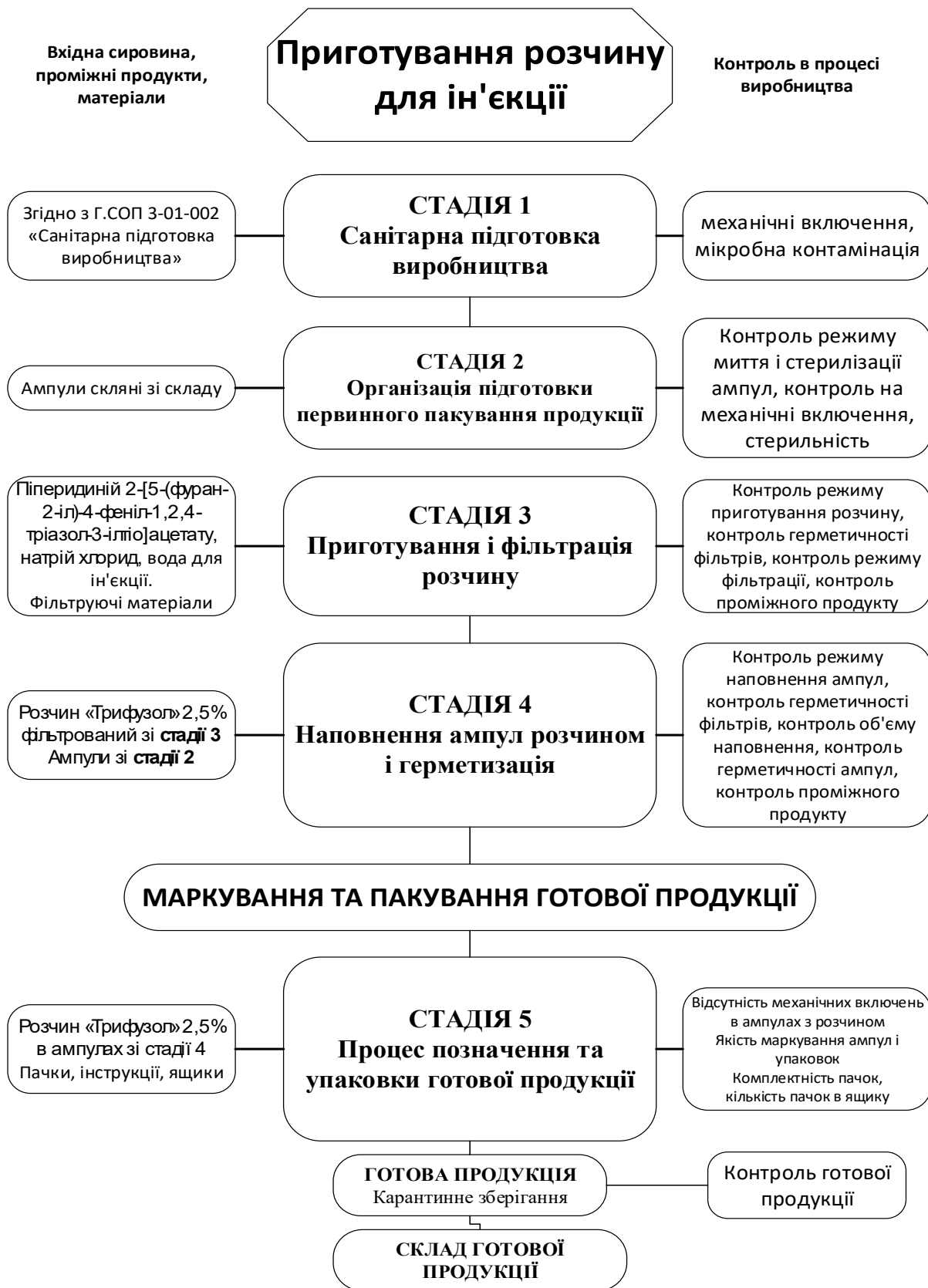


Рис. 1. Блок-схема технологічного процесу виробництва ветеринарного лікарського засобу «Трифузол» 2,5% розчин для ін'єкцій в ампулах по 2,1 мл

зації. Це забезпечує стерильність матеріалів первинного пакування.

Ці операції проводяться в приміщенні, яке відповідає класу чистоти D. Під час цих процесів контролюються такі параметри, як тривалість миття (попереднього та фінішного), температура у зоні стерилізації та у зоні охолодження.

Також проводиться контроль матеріалів первинного пакування за такими параметрами, як:

- стерильність: перевіряється, чи збережено стерильність ампул після всіх етапів обробки;
- механічні вклучення: визначається відсутність механічних домішок в ампулах, що можуть вплинути на якість препарату.

Після підготовки ампул вони передаються на наступний етап – наповнення ампул розчином та їх герметизацію.

### **Стадія 3. Приготування і фільтрація розчину.**

Проводиться приймання основних та допоміжних сировинних матеріалів для виготовлення препарату після виконання вхідного контролю, а також після видання аналітичних листів та письмового дозволу на їх використання у виробництві, що підписується відповідальною особою. Передача сировини до виробничих приміщень здійснюється через «Вантажний тамбур-шлюз» класу чистоти D.

Згідно з виробничою рецептурою та аналітичними даними розраховується кількість компонентів, необхідних для виготовлення однієї партії препарату. Зважування проводиться в приміщенні класу чистоти D, робоча зона класу C. Ці операції виконуються відповідно до Технологічної інструкції / Протоколу виробництва. Всі технологічні операції реєструються в Протоколі виробництва партії.

Відвітування про зважування компонентів проводиться у спеціальному боксі для зважування, який обладнаний фільтром класу H13, щоб створити безпилоче робоче середовище та забезпечити робочу зону в класі чистоти C. Це зроблено з метою захисту сировини від зовнішнього впливу і забезпечення високої якості виробничого процесу. Зважену кількість сировини фіксують на спеціальних вагах, і ці контейнери позначаються етикетками, де інформація надрукована на вагах. Після цього вони передаються через матеріальний шлюз до приміщення для приготування розчину. Маса зважених компонентів обов'язково перевіряється.

Розчин готують у спеціальному приміщенні класу чистоти C. Вода для ін'єкцій постачається

до реактора з водосховища та охолоджується до температури 45–55°C, що становить близько 80% об'єму партії. Після увімкнення мішалки в реактор додають вагову частину піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетату та розчиняють цей компонент протягом 15–20 хвилин за активного перемішування.

Контроль за повнотою розчинення проводиться шляхом візуальної оцінки. Після цього розчин охолоджується до температури в межах 15–25°C, мішалку зупиняють і відбирають пробу для вимірювання рН розчину (рН = 6,9–7,4). Об'єм розчину регулюють, додавши воду для ін'єкцій до досягнення необхідного рівня. Після цього розчин перемішують протягом 15–20 хвилин.

Після завершення процесу приготування розчину відбирається середня проба для проведення контролю проміжного продукту за такими показниками, як:

- зовнішній вигляд розчину (прозора рідина жовтого кольору);
- рН розчину (в межах від 6,5 до 7,5).
- кількісний вміст в 1 мл піперидинію 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіо] ацетату (від 9,5 мг до 10,5 мг).

### **Стадія 4. Наповнення ампул розчином і герметизація.**

Процес наповнення та запайки ампул виконується в зоні А класу чистоти В. Операції здійснюються згідно з *Технологічною інструкцією*, а вся виконана технологічна робота документується в *Протоколі виробництва*.

1. Відфільтрований розчин подається на машину для наповнення та запаювання і виконується налаштування машини на необхідний об'єм наповнення, який становить 2,1 мл.

2. Стерильні ампули, які надходять зі стадії 2, заповнюють розчином, і повітряний простір в ампулі замінюється стерильним фільтрованим азотом. Після наповнення ампули переносяться в зону запаювання і запаюються.

3. На стадії контролюють проміжний продукт за такими показниками, як:

- а) прозорість (повинен бути прозорим);
- б) опис (рідина має бути прозорою і жовтого кольору);
- с) об'єм, що витягається (не менше 2,1 мл).

4. Запаєні ампули подаються на приймальний лоток, де їх збирають в касети та направляють на контроль герметичності.

5. Герметичність ампул перевіряють у прохідному стерилізаторі, використовуючи програму

«Краш-тест». Після проведення випробування відбирають ампули, які не пройшли випробування, і відкидають їх.

6. Ампули, які успішно пройшли тест на герметичність, розміщують у спеціальних касетах і позначають етикеткою «Карантин», де зазначено назву проміжного продукту та серійний номер. Потім ці касети передаються до приміщення для карантинного зберігання, де температура зберігання не перевищує 25°C.

7. Після успішного аналізу на стерильність та наявність бактеріальних ендотоксинів ампули, розміщені в касетах, передаються на етап 5, який включає у себе процес маркування та упаковки готової продукції.

#### **Стадія 5. Процес позначення та упаковки готової продукції**

Технологія виготовлення ін'єкційного ветеринарного лікарського засобу «Трифузол» 2,5% розчин для ін'єкцій в ампулах по 2,1 мл з піперидиній 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію) ацетатом описана в докладному процесі, який включає у себе кілька стадій контролю якості та підготовку продукту до упаковки. Основні кроки включають:

1) контроль наявності механічних включень у розчині проводиться в некласифікованому приміщенні. Результати цього контролю фіксуються в Протоколі виробництва;

2) первинний контроль, внутрішньоцеховий суцільний, включає у себе оцінку якості 100% ампул, що стосується механічних включень, якості запаювання, точності дозування, відсутності пригару та інших видів браку. Цей контроль може проводитися вручну на столах для перегляду ампул або автоматично на спеціалізованій

інспекційній машині згідно із СОП «Перегляд на механічні включення»;

3) вторинний контроль (внутрішньоцеховий вибірковий) та третій контроль (вбірковий контроль якості – ВКЯ) здійснюються для перевірки якості партії продукції. Результати цих контролів також документуються в *Протоколах виробництва та поетапного контролю*;

4) після успішного контролю ампули, які відповідають вимогам, передаються на маркування і пакування;

5) маркування ампул виконується на спеціалізованому автоматі для маркування ампул. Текст на ампулі відповідає макету графічного зображення, який наведений у МКЯ (*методах контролю якості*);

6) під час маркування контролюють відповідність етикеток макету графічного зображення в МКЯ, правильність і чіткість нанесення номера серії та терміну придатності;

7) після маркування ампули вкладають у блістери, які формуються і запечатуються на спеціальній автоматичній машині;

8) два блістери з ампулами та інструкцією з медичного застосування упаковуються разом у пачку;

9) пачки перевіряють на комплектність (кількість ампул, наявність інструкції), якість маркування, відповідність етикеток макету графічного зображення в МКЯ.

**Висновок.** Запропонована технологічна схема промислового виготовлення ветеринарного ін'єкційного лікарського засобу «Трифузол» 2,5% розчин для ін'єкцій в ампулах по 2,1 мл з діючою речовиною піперидиній 2-(5-(2-фурил)-4-феніл-1,2,4-триазол-3-ілтію)ацетатом.

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Medvedev G.F., Gavrichenko N.I., Ekhrotomen O.T. Influence of the state of metabolism, used drugs and treatment terms on the reproductive function of cows with metritic complex. *Actual problems of intensive livestock development* : Sat. scientific works. 2015. 18(2): 64–73.
2. Chavez D.E., Parrish D.A. New Heterocycles from tetrazines and oxadiazoles. *J. Heterocycl. Chem.* 2009. 46, 88–90.
3. Karpun Ye.O. Synthesis of novel S-alkyl derivatives of 4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Slovak international scientific journal.* 2020. № 43. Vol. 1. P. 6–12.
4. Бігдан О.А. Синтез та фізико-хімічні властивості деяких похідних 5-(3-фторфеніл)-4-метил-1,2,4-триазол-3-тіолу / Бігдан О.А., Парченко В.В. *Фармацевтичний журнал.* 2017. № 2. С. 38–47.
5. Парченко В.В., Панасенко О.І., Книш Є.Г. та ін. Протівірусна активність солей 2-[5-(фуран-2-іл)-4-к.-1,2,4-триазол-3-ілтію]ацетатних кислот. *Фармацевтичний журнал.* 2008. № 6. С. 79–85.
6. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ Н МОЗУ 42-3.0:2011. Вид. офіц. Київ : МОЗ України. 2012. 35 с.
7. Настанови з якості. Лікарські засоби. Валідація процесів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Вид. офіц. Київ : МОЗ України. 2016. 25 с.
8. Настанови з якості. Лікарські засоби. Випробування стабільності біотехнологічних/біологічних продуктів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.2:2013. Вид. офіц. Київ : МОЗ України. 2013. 67 с.
9. Лікарські засоби. Настанова з виробництва готових лікарських засобів : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.4:2020. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 37 с.

10. Лікарські засоби. Настанова щодо допоміжних речовин у реєстраційному досьє на лікарський засіб : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.6:2023. Вид. офіц. Київ : МОЗ України. 2023. 33 с.
11. Настанови з якості. Лікарські засоби. Специфікації: контрольні випробування та критерії прийнятності : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.2:2013. Вид. офіц. Київ : МОЗ України. 2013. 53 с.
12. Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011. Вид. офіц. Київ : МОЗ України. 2011. 30 с.

#### REFERENCES

1. Medvedev, G.F., Gavrichenko, N.I., Ekhhorutomen, O.T. (2015). Influence of the state of metabolism, used drugs and treatment terms on the reproductive function of cows with metritic complex. *Actual problems of intensive livestock development: Sat. scientific works. 18(2):* 64–73.
2. Chavez, D.E., Parrish, D.A. (2009). New Heterocycles from tetrazines and oxadiazoles. *J. Heterocycl. Chem. 46:* 88–90.
3. Karpun, Ye.O. (2020). Synthesis of novel S-alkyl derivatives of 4-ethyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols. *Slovak international scientific journal. 43(1):* 6–12.
4. Bihdan, O.A. (2017). Syntez ta fizyko-khimichni vlastyvoosti deyakykh pokhidnykh 5-(3-florfenil)-4-metyl-1,2,4-triazol-3-tiolu [Synthesis and physicochemical properties of some derivatives of 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol]. *Farmatsevychnyy zhurnal. 2:* 38–47 [in Ukrainian].
5. Parchenko, V.V., Panasenko O.I., Knysh, Ye.H. ta in. (2008). Protyvirusna aktyvnist' soley 2-[5-(furan2-yl)-4-K.-1,2,4-triazol-3-ilyu]atsetatnykh kyslot [Antiviral activity of 2-[5-(furan2-yl)-4-K.-1,2,4-triazol-3-yl]acetic acid salts]. *Farmatsevychnyy zhurnal. 6:* 79–85 [in Ukrainian].
6. Likars'ki zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8): Nastanova STN MOZU 42-3.0:2011 [Medicines. Pharmaceutical development (ICH Q8): Guideline ST N MoHU]. (2012). Vyd. ofits. Kyiv: MOZ Ukrayiny. 35 [in Ukrainian].
7. Nastanovy z yakosti. Likars'ki zasoby. Validatsiya protsesiv: Nastanova ST-N MOZU 42-3.5:2016 [Quality guidelines. Medicines. Validation of processes: Instruction ST-N MoHU 42-3.5:2016]. (2016). Vyd. ofits. Kyiv: MOZ Ukrayiny. 25 [in Ukrainian].
8. Nastanovy z yakosti. Likars'ki zasoby. Vyprovuvannya stabil'nosti: Nastanova ST-N MOZU 42-8.2:2013 [Quality guidelines. Medicines. Stability testing: Instruction ST-N MoHU 42-8.2:2013]. (2013). Vyd. ofits. Kyiv: MOZ Ukrayiny. 67 [in Ukrainian].
9. Nastanovy z yakosti. Likars'ki zasoby. Vyrobnystvo hotovykh likars'kykh zasobiv: Nastanova ST-N MOZU 42-3.4:2020 [Quality guidelines. Medicines. Production of finished medicinal products: Instruction ST-N MoHU 42-3.4:2020]. (2020). Vyd. ofits. Kyiv: MOZ Ukrayiny. 37 [in Ukrainian].
10. Nastanovy z yakosti. Likars'ki zasoby. Dopomizhni rehovyny: Nastanova 42-3.6:2023 [Quality guidelines. Medicines. Excipients: Guideline 42-3.6:2023]. (2004). Vyd. ofits. Kyiv: MOZ Ukrayiny. 33 [in Ukrainian].
11. Nastanovy z yakosti. Likars'ki zasoby. Spetsyfikatsiyi: kontrol'ni vyprovuvannya ta kryteriyi pryynatnosti: Nastanova ST-N MOZU 42-3.2:2004 [Quality guidelines. Medicines. Specifications: control tests and acceptance criteria: Guideline ST-N MoHU 42-3.2:2013]. (2013). Vyd. ofits. Kyiv: MOZ Ukrayiny. 2013. 53 [in Ukrainian].
12. Nastanovy z yakosti. Likars'ki zasoby. Farmatsevychna rozrobka: Nastanova ST-N MOZU 42-4.3:2011 [Quality guidelines. Medicines. Pharmaceutical development: Instruction ST-N MoHU 42-4.3:2011]. (2011). Vyd. ofits. Kyiv: MOZ Ukrayiny. 30 [in Ukrainian].