

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»
Факультет біомедичної інженерії
Кафедра трансляційної медичної інженерії**

«На правах рукопису»
УДК 615.28:615.276:615.47

До захисту допущено:
Завідувач кафедри
_____ Олександр БЕСАРАБ
«__» _____ 2024 р.

**Магістерська дисертація
на здобуття ступеня магістра
за освітньо-професійною програмою «Регенеративна та
біофармацевтична інженерія»
зі спеціальності 163 «Біомедична інженерія»
на тему: «Розробка технічного файлу на трансдермальну терапевтичну
систему для терапії гіпертиреозу»**

Виконала:
студентка II курсу, групи ЗФ-31мп
Жиденко-Драч Ольга Миколаївна

Науковий керівник:
Доцент кафедри трансляційної
біомедичної інженерії, к.фарм.н.
Голембіовська Олена Ігорівна

Рецензент:
Старший викладач кафедри біоенергетики,
біоінформатики та екобіотехнології, к.т.н.
Левтун Ігор Ігорович

Засвідчую, що у цій магістерській
дисертації немає запозичень з праць
інших авторів без відповідних посилань.
Студенка _____

Київ – 2024 року

**Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Факультет біомедичної інженерії
Кафедра трансляційної медичної біоінженерії**

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)
Спеціальність: 163 – Біомедична інженерія
Освітньо-професійна програма «Регенеративна та біофармацевтична інженерія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри трансляційної
медичної біоінженерії

_____ Олександр БЕСАРАБ
«__» _____ 2024 р.

**ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту
Жиденко-Драч Ользі Миколаївні**

1. Тема дисертації «Розробка технічного файлу на трансдермальну терапевтичну систему для терапії гіпертиреозу», науковий керівник дисертації доц. каф. ТМБ, к.фарм.н. Голембіовська Олена Ігорівна, затверджені наказом по університету від 08.11.2024 р. № 5025-с.
2. Термін подання дисертації здобувачем «10» грудня 2024 р.
3. Об'єкт дослідження: науково-практичні засади розробки технічної документації на трансдермальну терапевтичну систему для терапії гіпертиреозу.
4. Предмет дослідження: технологічні, інженерні, фізико-хімічні та медико-біологічні аспекти розробки документації для трансдермальної терапевтичної системи з розчинними мікроголками для доставки тіамазолу.
5. Перелік завдань, які потрібно зробити: провести аналіз стану проблеми гіпертиреозу та існуючих методів лікування; обґрунтувати вибір матеріалів для розчинних мікроголок; розробити технічну документацію для трансдермальної терапевтичної системи; змоделювати та провести прототипування трансдермальної терапевтичної системи.
6. Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу: графічні зображення та схеми конструкції терапевтичних систем з мікроголками для доставки тіамазолу; таблиці та діаграми, що ілюструють результати досліджень фізико-хімічних властивостей матеріалів для мікроголок.
7. Орієнтовний перелік публікацій: 1 тези.
8. Консультанти розділів дисертації: не передбачено робочим навчальним планом.
9. Дата видачі завдання: «02» вересня 2024 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Попередній етап – вибір здобувачем науково-практичного напрямку досліджень	02.09.2024 – 13.09.2024	
2	Формування проекту теми магістерської дисертації (спільно із обраним науковим керівником)	16.09.2024 – 26.10.2024	
3	Затвердження теми магістерської дисертації та наукового керівника наказом по університету	28.10.2024 – 08.11.2024	
4	Виконання магістерської дисертації згідно календарного плану, узгодженого із науковим керівником	08.11.2024 – 02.12.2024	
5	Перевірка рукопису магістерської дисертації щодо академічного плагіату відповідальним співробітником випускової кафедри	02.12.2024 – 03.12.2024	
6	Рецензування та попередній захист магістерської дисертації	03.12.2024 – 10.12.2024	
7	Захист магістерської дисертації	17.02.2024 – 18.02.2024	

Здобувач

О. М. Жиденко-Драч

Науковий керівник дисертації

О. І. Голембіовська

РЕФЕРАТ

Магістерська дисертація складається з 181 сторінки, враховуючи 19 рисунків та 29 таблиць. Кількість використаної літератури становить 122 найменувань.

Актуальність: гіпертиреоз, як складне ендокринне захворювання, потребує тривалого лікування, яке можна оптимізувати за допомогою трансдермальних систем з розчинними мікроголками для доставки тіамазолу. Розробка технічного файлу для виробу є необхідною умовою для забезпечення його відповідності міжнародним стандартам і нормативним вимогам.

Мета роботи: провести науково-технічне та медико-біологічне обґрунтування структури і змісту технічного файлу на трансдермальну терапевтичну систему розчинними мікроголками для доставки тіамазолу.

Об'єкт дослідження: науково-практичні засади розробки технічної документації на трансдермальну терапевтичну систему доставки ліків.

Предмет дослідження: медико-біологічні, фізико-хімічні, інженерні та технологічні аспекти розробки технічної документації на трансдермальну терапевтичну систему з розчинними мікроголками для доставки тіамазолу.

Наукова новизна: вперше проведено науково-технічне та медико-біологічне обґрунтування використання розчинних мікроголок для доставки тіамазолу при лікуванні гіпертиреозу. Обґрунтовано вибір матеріалів для мікроголок з тіамазолом, досліджено їхні фізико-хімічні властивості та доведено безпеку й ефективність виробу. Розроблено науково обґрунтований підхід до створення технічної документації на трансдермальну терапевтичну систему для доставки тіамазолу.

Практична значущість: запропоновані рішення підвищують ефективність терапії гіпертиреозу та мінімізують побічні ефекти. Розроблений технічний файл може бути використаний для оформлення документації, проходження оцінки відповідності та виходу на ринки України та ЄС.

Ключові слова: гіпертиреоз, трансдермальна система, розчинні мікроголки, тіамазол, технічна документація, регуляторні вимоги.

Публікації: Ольга Жиденко-Драч // Сучасні технології біомедичної інженерії : матеріали II міжнар. науково-техн. конф., Одеса, 17–19 черв. 2023 р. – Вінниця, 2023. – С. 35–39.

ABSTRACT

The master's thesis consists of 181 pages, including 19 figures and 29 tables. The number of used literatures is 122 titles.

Topicality: hyperthyroidism, as a complex endocrine disease, requires long-term treatment, which can be minimized by using transdermal systems with dissolvable microneedles for the delivery of thiamazole. Development of a technical file for the product is a prerequisite for ensuring its compliance with international standards and regulatory requirements.

The purpose of the work: scientific, technical and biomedical substantiation of the structure and content of the technical file for a transdermal therapeutic system with dissolvable microneedles for the delivery of thiamazole.

Research object: scientific and practical principles of developing technical documentation for a transdermal therapeutic drug delivery system.

The subject of the study: biomedical, physicochemical, engineering and technological aspects of the development of technical documentation for a transdermal therapeutic system with dissolvable microneedles for the delivery of thiamazole.

Scientific novelty: for the first time, a scientific, technical and biomedical substantiation of the use of dissolvable microneedles for the delivery of thiamazole in the treatment of hyperthyroidism was carried out. The choice of materials for microneedles with thiamazole was substantiated, their physical and chemical properties were investigated, and the safety and efficacy of the product was proved.

Practical value: the proposed solutions increase the effectiveness of hyperthyroidism therapy and minimize side effects. The developed technical file can be used for documentation, conformity assessment and entry into the Ukrainian and EU markets.

Keywords: hyperthyroidism, transdermal system, dissolvable microneedles, thiamazole, technical documentation, regulatory requirements.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	9
ВСТУП	10
1. ТРАНСТРЕМАЛЬНА ТЕРАПЕВТИЧНА СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛІКІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ.....	14
1.1. Гіпертиреоз	14
1.2. Трансдермальні терапевтичні системи	16
2. РОЗЧИННІ МІКРОГОЛКИ З ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТИРЕОЗУ	19
2.1. Розчинні мікроголки	19
2.2. Матеріал для виготовлення розчинних мікроголок	21
2.3. Тіамазол.....	24
3. ОЧІКУВАНЕ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ	28
3.1. Коротка характеристика готової продукції та клінічне призначення ...	28
3.2. Представлення виробу на ринку	30
4. РЕГУЛЯТОРНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО РОЗЧИННІ МІКРОГОЛКИ З ТІАМАЗОЛОМ. СПИСОК ОBOB'ЯЗКОВИХ ВИМОГ	32
4.1. Регуляторне середовище в Україні	33
4.2. Регуляторне середовище в ЄС	36
4.3. Список обов'язкових вимог до виробу	40
4.3.1. Вимоги до проєктування та розробки	41
4.3.2. Вимоги до виробництва	41
4.3.3. Вимоги до введення на ринок та маркування.....	41
4.3.4. Вимоги до постмаркетингового нагляду та утилізації.....	42
4.3.5. Вимоги до клінічних досліджень.....	42
5. ДИЗАЙН І СПЕЦИФІКАЦІЯ ЯКОСТІ.....	44
5.1. Дизайн розчинних мікроголок з тіамазолом	44
5.2. Специфікація якості	49

	7
5.2.1. Специфікація якості кінцевого продукту.....	52
5.2.2. План стабільності.....	55
6. ОПИС ВИРОБНИЧОГО ПРОЦЕСУ	59
6.1. Технологія виготовлення	59
6.1.1. Метод формування розчинних мікроголок.....	59
6.1.2. Приготування розчинів для виготовлення розчинних мікроголок .	64
6.2. Технологічна схема	66
7. ПАКУВАННЯ, МАРКУВАННЯ ТА ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ. СТРОК ПРИДАТНОСТІ.....	86
7.1. Основні вимоги до пакування мікроголок.....	86
7.1.1. Первинне пакування	87
7.1.2. Вторинне пакування.....	89
7.1.3. Третинне пакування	90
7.1.4. Загальні вимоги до пакування та відповідність стандартам	91
7.2. Маркування та інформація на пакуванні	92
7.3. Інструкція із застосування.....	94
7.4. Термін придатності	96
8. ОРГАНІЗАЦІЯ УПРАВЛІННЯ.....	98
8.1. Організація робіт та виробництва	98
8.2. Компоновка приміщень, потоки персоналу та сировини.....	99
9. СИСТЕМА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ.....	102
9.1. Контроль якості вхідної сировини.....	102
9.2. Рекомендації по контролю якості на проміжних етапах виробництва	103
9.3. Контроль якості кінцевого продукту	104
9.3.1. Аналітичні методи.....	106
9.3.2. Стандартні зразки.....	114
10. ОЦІНКА ВИРОБНИЧИХ РИЗИКІВ	116
11. СТАРТАП-ПРОЄКТ.....	123
11.1. Опис ідеї стартап-проєкту	123
11.2. Технологічний аудит ідеї проєкту.....	124

11.3. Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проєкту	125
11.3.1. Динаміка попиту.....	125
11.3.2. Цільова аудиторія	128
11.3.3. Аналіз ринкового середовища.....	131
11.4. Розробка ринкової стратегії стартап-проєкту.....	139
11.5. Розробка маркетингової програми стартап-проєкту.....	143
ВИСНОВКИ.....	147
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	150
Додаток А. Приклад структури декларації про відповідність розчинних мікроглоб з тіамазолом	164
Додаток Б. Сертифікати якості вхідних матеріалів.....	165
Додаток В. Технологічна схема виробництва.....	167
Додаток Г. Схема компоновки приміщень та обладнання.....	168
Додаток Д. Вхідні матеріали та сировина.....	169
Додаток Е. Параметри контролю для оцінки якості вхідних матеріалів та сировини.....	171
Додаток Є. Перелік очікуваних ризиків та контрольних точок	174
Додаток Ж. Визначення сильних, слабких та нейтральних характеристик ідеї проєкту.....	180

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Т4 – тироксин

Т3 – трийодтиронін

ТДСД – трансдермальна система доставки

ЛР – лікарський розчин

ПВП – полівінілпіролідон

ПВС – полівініловий спирт

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

MDR – від англ. Medical Devices Regulation (регламент щодо медичних виробів)

ДФУ – Державна Фармакопея України

ICH – від англ. International Council for Harmonisation (міжнародна рада з питань гармонізації)

GMP – від англ. Good Manufacturing Practice (належна виробнича практика)

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ТАМС – від англ. Total aerobic microbial count (загальне число аеробних мікроорганізмів)

ТУМС – від англ. Total yeast and mold count (загальне число дріжджових грибів та плісневих грибів)

КУО – колонієутворюючі одиниці

ПДМС – полідиметилсилоксан

ПЕТ – поліетилентерефталат

ПВЩ – поліетилен високої щільності

НДНС – набір дисків із нержавіючої сталі

НАССР – від англ. Hazard analysis and critical control point (аналіз ризиків та критичні контрольні точки)

CAGR – від англ. Compound annual growth rate (сукупний середньорічний темп приросту)

ВСТУП

Актуальність теми. Виробництво трансдермальних терапевтичних систем для доставки ліків є сучасним напрямом у фармацевтичній індустрії, який об'єднує передові технології та інноваційні підходи до лікування різноманітних захворювань. Трансдермальні системи доставки мають низку переваг, серед яких: уникнення системних побічних ефектів, покращення комплаєнсу пацієнтів, точне дозування та зручність у використанні. Особливу увагу привертає використання мікроголок як одних із найбільш перспективних концепцій ефективної трансдермальної доставки, які забезпечують безболісну, контрольовану та ефективну доставку лікарських засобів, мінімізуючи ризики для пацієнтів.

Ендокринні захворювання, такі як гіпертиреоз, є складними патологіями, які вимагають тривалого та ретельного лікування. Гіпертиреоз викликає значні порушення метаболізму та функціонування систем організму. Тіамазол, один з основних препаратів для лікування гіпертиреозу, традиційно вводиться перорально, що може викликати певні незручності для пацієнтів, зокрема спричиняти шлунково-кишкові розлади. Розробка трансдермальної терапевтичної системи на основі розчинних мікроголок з тіамазолом дозволить більш ефективно та зручно доставляти лікарський засіб, мінімізуючи ризики побічних ефектів та підвищуючи ефективність лікування.

Розробка технічного файлу для трансдермальної системи доставки тіамазолу є необхідною умовою для забезпечення відповідності міжнародним стандартам і нормативним вимогам. Цей документ дозволить не лише врахувати всі аспекти ефективності й безпеки виробу, але й сприятиме його успішній інтеграції у клінічну практику, забезпечуючи дотримання регуляторних вимог.

Розроблений трансдермальний виріб на основі розчинних мікроголок з тіамазолом є інвазивним медичним виробом з низьким та середнім рівнем ризику, який призначений для короткотермінового застосування для

терапевтичних цілей та не вимагає постійного втручання медичного персоналу. Відповідно до вимог Технічного регламенту щодо медичних виробів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 2 жовтня 2013 року № 753, згідно з додатком 2 п. 13, розчинні мікроголки слід відносити до медичних виробів ІІа класу.

Об'єкт дослідження. Науково-практичні засади розробки технічної документації на трансдермальну терапевтичну систему доставки лікарських засобів на основі розчинних мікроголок для лікування гіпертиреозу.

Предмет дослідження. Медико-біологічні, фізико-хімічні, інженерні та технологічні аспекти розробки технічної документації на трансдермальну терапевтичну систему з розчинними мікроголками для доставки тіамазолу.

Мета дослідження. Науково-технічне та медико-біологічне обґрунтування структури і змісту технічного файлу на трансдермальну терапевтичну систему розчинними мікроголками для доставки тіамазолу.

Завдання дослідження.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

1. Дослідити біологічні особливості гіпертиреозу, визначити основні проблеми в терапії цього захворювання.
2. Оцінити фізико-хімічні властивості матеріалів для виготовлення розчинних мікроголок з тіамазолом і обґрунтувати їхній вибір.
3. Проаналізувати регуляторну інформацію та список обов'язкових вимог до розчинних мікроголок з тіамазолом.
4. Обґрунтувати дизайн і специфікацію якості медичного виробу.
5. Проаналізувати технологічні аспекти виготовлення розчинних мікроголок, обґрунтувати вибір технології.
6. Розробити технологічний процес виробництва, обґрунтувати компоновку приміщень та потоки персоналу і сировини.
7. Створити систему контролю якості та провести оцінку виробничих ризиків.
8. Обґрунтувати стартап-проект з виробництва розчинних мікроголок.

Теоретичну основу дослідження становлять державні та міжнародні стандарти й нормативно-правові акти. Також використано фахову літературу у галузі біомедичної інженерії і трансдермальних терапевтичних систем, патенти, матеріали наукових конференцій, монографії, дисертаційні роботи, статті в українських і зарубіжних наукових виданнях, включаючи ті, що індексуються у міжнародних базах даних. Особливу увагу приділено дослідженням у сфері мікроголкових систем, біоматеріалів для їх виготовлення, фармакокінетики тіамазолу та регуляторних вимог для медичних виробів.

У рамках дослідження вперше розроблено трансдермальну терапевтичну систему доставки тіамазолу на основі розчинних мікроголок, яка відповідає вимогам міжнародних і національних стандартів. Проведено науково-технічне та медико-біологічне обґрунтування використання розчинних мікроголок для доставки тіамазолу при лікуванні гіпертиреозу. Розроблено структуру та зміст технічного файлу для даного виробу, що враховує міжнародні та національні нормативні вимоги.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблений технічний файл на трансдермальну терапевтичну систему доставки тіамазолу з розчинними мікроголками може бути використаний виробниками медичних виробів для оформлення документації відповідно до вимог Технічного регламенту щодо медичних виробів та Регламенту (ЄС) 2017/745. Запропоновані рішення щодо вибору матеріалів, оптимізації технології виготовлення та критеріїв оцінки якості можуть бути впроваджені у виробничі процеси для створення аналогічних систем доставки лікарських засобів.

Особистий внесок. Результати роботи, які викладено в магістерській дисертації, одержані автором особисто або за його безпосередньої участі. Вибір матеріалів для створення трансдермальної терапевтичної системи та аналіз їхніх властивостей здійснено автором самостійно. Планування роботи проводилося спільно із науковим керівником. Автором описані результати

досліджень, проведено їх аналіз, обговорення та розроблено структуру технічного файлу для системи, сформовано висновки.

Структура роботи. Магістерська дисертація складається із вступу, десяти розділів, висновків, списку використаної літератури та восьми додатків. Загальний обсяг роботи становить 181 сторінка, з яких основний текст займає 149 сторінок. У роботі представлено 19 рисунків і 29 таблиць. Список використаних джерел налічує 122 позицій.

1. ТРАНСТРЕМАЛЬНА ТЕРАПЕВТИЧНА СИСТЕМА ДОСТАВКИ ЛІКІВ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

1.1. Гіпертиреоз

Ендокринні патології є серйозною проблемою сучасної медицини, адже ендокринна система відіграє ключову роль у регуляції багатьох процесів в організмі людини, впливаючи на метаболізм, ріст, розвиток, а також функції різних органів і систем. Дисфункція ендокринної системи спричиняє серйозні захворювання, які вимагають тривалої та специфічної терапії. Серед ендокринних розладів однією з найпоширеніших проблем є захворювання щитоподібної залози. Порушення в її функціонуванні може призвести до ряду захворювань, таких як гіпертиреоз, дифузний токсичний зоб, дифузний зоб І-ІІІ ступеню, вузловий зоб та тиреоїдити, які є одними із найпоширеніших в Україні [1, 2, 3].

Гіпертиреоз – це стан щитоподібної залози, при якому вона виробляє надмірну кількість тиреоїдних гормонів, зокрема тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3) [4]. Ці гормони регулюють метаболізм, тому їх надлишок може призводити до значних порушень у функціонуванні різних систем організму [3].

Основні симптоми гіпертиреозу включають: втрату ваги, незважаючи на підвищений апетит; прискорене серцебиття (тахікардія), іноді з порушеннями ритму серця; нервозність, дратівливість; тремор рук; підвищену пітливість і непереносимість спеки; втому та слабкість м'язів; проблеми з очима, такі як випинання очей (екзофтальм) при хворобі Грейвса; порушення менструального циклу у жінок [4, 5].

Існує багато різних причин гіпертиреозу, серед яких можна виділити [5]:

- хвороба Грейвса – аутоімунне захворювання, при якому антитіла стимулюють щитоподібну залозу до надмірного виробництва гормонів;
- токсичний багатовузловий зоб – збільшення щитоподібної залози з утворенням вузлів, які виробляють надмірну кількість гормонів;

- тиреоїдит – запалення щитоподібної залози, яке може викликати тимчасове підвищення рівня тиреоїдних гормонів.

Сучасні методи лікування гіпертиреозу включають фармакологічне лікування препаратами, які пригнічують вироблення тиреоїдних гормонів, використання радіоактивного йоду, що руйнує надлишкові клітини щитоподібної залози, та хірургічне втручання з повним чи частковим видаленням щитоподібної залози (тиреоїдектомія) у випадках, коли інші методи лікування неефективні або не підходять. Останні два методи відносять до радикального лікування. Однак кожен з цих підходів має свої обмеження та ризики, що створює необхідність у розробці нових, більш ефективних і безпечних методів лікування. Вибір методу лікування залежить від причини гіпертиреозу та рішення пацієнта [6, 7].

Фармакотерапія, яка може бути основним методом лікування гіпертиреозу або підготовкою до радикального лікування, є найбільш поширеним методом і часто використовується як початковий підхід, ще перед закінченням диференційної діагностики, завдяки чому пацієнт буде краще підготовленим до вибору подальшої терапевтичної стратегії [6]. Цей метод має високу ефективність на ранніх стадіях захворювання, проте потребує тривалого застосування та регулярного моніторингу через можливі побічні ефекти [6, 7].

У більшості країн світу основним методом лікування гіпертиреозу є використання антитиреоїдних препаратів, серед яких провідну роль займає тіамазол (також відомий як метімазол або мерказоліл) [6, 7, 8]. Цей препарат широко застосовується як в Україні, так і за її межами, завдяки його високій ефективності в контролі надмірного вироблення гормонів щитоподібної залози. Тіамазол визнаний ключовим засобом терапії гіпертиреозу та включений до офіційного протоколу надання медичної допомоги згідно з Наказом МОЗ України від 27.04.2006 №254 [3, 8].

Тіамазол діє, пригнічуючи дію тиреопероксидази, що призводить до зменшення синтезу тиреоїдних гормонів, зокрема Т4 та Т3. На сьогоднішній день тіамазол доступний у формі таблеток для перорального прийому [2, 7].

1.2. Трансдермальні терапевтичні системи

Трансдермальні терапевтичні системи, які забезпечують доставку лікарських засобів через шкіру, відкривають нові перспективи у сфері лікування гіпертиреозу. Завдяки такому підходу можна уникнути проблем, пов'язаних з системною дією препаратів та підвищити локальну концентрацію діючої речовини без перевантаження інших органів [3].

Лікарська речовина потрапляє в системний кровообіг через шкіру, що підвищує біодоступність, покращує тривале вивільнення препарату, мінімізує небажані побічні ефекти і покращує фізіологічну та фармакологічну відповідь. Трансдермальне введення ліків дозволяє уникнути деяких проблем, пов'язаних з пероральним та ін'єкційним введенням, включаючи великі коливання рН, значну ферментативну активність, пресистемний метаболізм у печінці, подразнення шлунку, а у випадку доставки за допомогою підшкірних голок – біль від ін'єкцій та травми від голки [3, 9].

Найпоширенішими методами трансдермального введення ліків є місцеві креми та трансдермальні пластирі. Однак їх ефективність обмежується низькою біодоступністю. Роговий шар шкіри виступає бар'єром для молекул, тому лише деякі з них можуть досягти місця дії. Це створює багато проблем при розробці препаратів для місцевого застосування. Крім того, багато ліків не здатні проникати через шкіру з швидкістю, необхідною для терапевтичної дії. Існує кілька способів подолання цих проблем, включаючи використання іонофорезу, електропорації, хімічних/ліпідних підсилювачів проникнення або сонофорезу [10]. Ці методи створюють пори нанорозміру, які покращують проникність до певної міри, але не працюють для великих молекул [11].

Враховуючи переваги й недоліки використання підшкірної голки та трансдермального пластиру, було розроблено трансдермальну систему доставки (ТДСД) у вигляді мікроголок. Мікроголки складаються з голок мікронного розміру, які розташовані на невеликому пластирі. Їх основний принцип дії полягає у створенні мікроскопічних каналів шляхом порушення рогового шару шкіри, що дозволяє лікарському розчину (ЛР) проникати безпосередньо до епідермісу або верхнього шару дерми, звідки він безпосередньо потрапляє в системний кровообіг, оминаючи бар'єрні властивості шкіри [3, 12].

На рис. 1.1 схематично продемонстровано доставку ліків підшкірною голкою та різними трансдермальними системами [12].

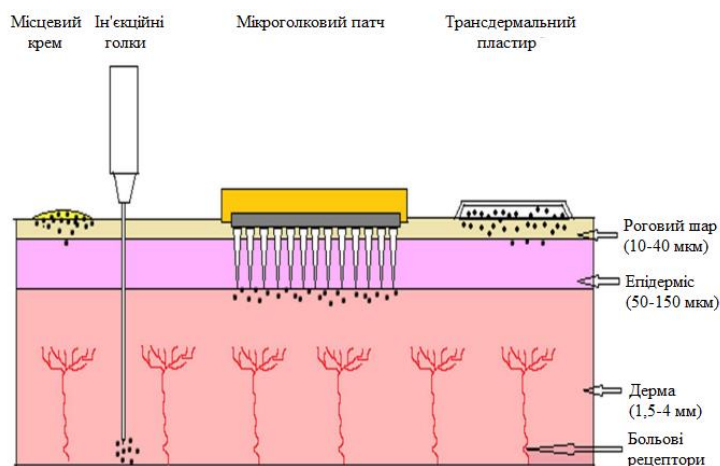


Рисунок 1.1 – Порівняння крему для місцевого застосування, голки для підшкірної ін'єкції, патчу з мікроголками та трансдермального пластиру [12]

Місцевий крем діє переважно на поверхні шкіри. За даними досліджень, лише 10–20% від загальної кількості лікарського засобу, що міститься в кремі, проникає через шкіру [13]. У випадку трансдермального пластиру ЛР повинен пройти через роговий бар'єр, тому його біодоступність також є невисокою. Додавання підсилювача проникнення в трансдермальний пластир може підвищити ефективність доставки препарату, але не дозволяє досягти значного рівня покращення [11]. Ін'єкційна голка проникає глибоко в дерму, де присутні больові рецептори. Таким чином, вона може доставити 90–100% завантаженого препарату, але це супроводжується болем, що часто призводить

до поганого дотримання пацієнтами режиму лікування. Натомість короткий стрижень мікроголок має оптимальну довжину: вони легко проникають крізь роговий шар шкіри, не досягаючи при цьому нервових закінчень, що розташовані глибше. Мікроголки проникають через роговий бар'єр і доставляють препарат безпосередньо в епідерміс або верхній шар дерми, забезпечуючи безболісну доставку 90–100% лікарського засобу [14].

Характерними особливостями мікроголок є швидший початок дії, кращий комплаєнс пацієнта, можливість самостійного застосування, покращена проникність та ефективність. На додаток до покращених терапевтичних переваг, мікроголки дають високоточні відтворювані результати з мінімальною міжсуб'єктною варіабельністю біодоступності [3, 15].

Хоча мікроголки мають багато переваг, існують і певні недоліки, які варто враховувати. Наприклад, на чутливій шкірі може виникати подразнення або алергія. Через малий розмір і тонкість, кінчики мікроголок ризикують зламатися ще до того, як проникнуть через роговий шар, через що ЛР не буде доставлений до епідермісу. Однак ці проблеми трапляються вкрай рідко і їх можна уникнути, підібравши відповідні матеріали та методологію створення.

Висновок до розділу 1

В даному розділі розглянуто проблему гіпертиреозу – одного з найпоширеніших ендокринних розладів. Захворювання характеризується надмірним виробленням тиреоїдних гормонів, що впливає на функціонування багатьох органів і систем організму. Розглянуто основні причини гіпертиреозу, а також різні методи лікування, що кожен із яких має свої обмеження та ризики. Фармакотерапія залишається базовим методом лікування на ранніх стадіях хвороби, але потребує тривалого контролю та можливих корекцій через побічні ефекти. Альтернативою є розробка нових підходів до терапії, таких як використання ТДСД, зокрема мікроголок, які мінімізують системні побічні ефекти та підвищують біодоступність діючих речовин.

2. РОЗЧИННІ МІКРОГОЛКИ З ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГІПЕРТИРЕОЗУ

2.1. Розчинні мікроголки

Мікроголки можна розділити на суцільні, мікроголки з покриттям, порожнисті, гідрогелеві та мікроголки з розчиненою речовиною. На рис. 2.1 наведені різні типи мікроголок та їх механізм дії. Кожен тип має власний спосіб доставки препарату в епідерміс [16].

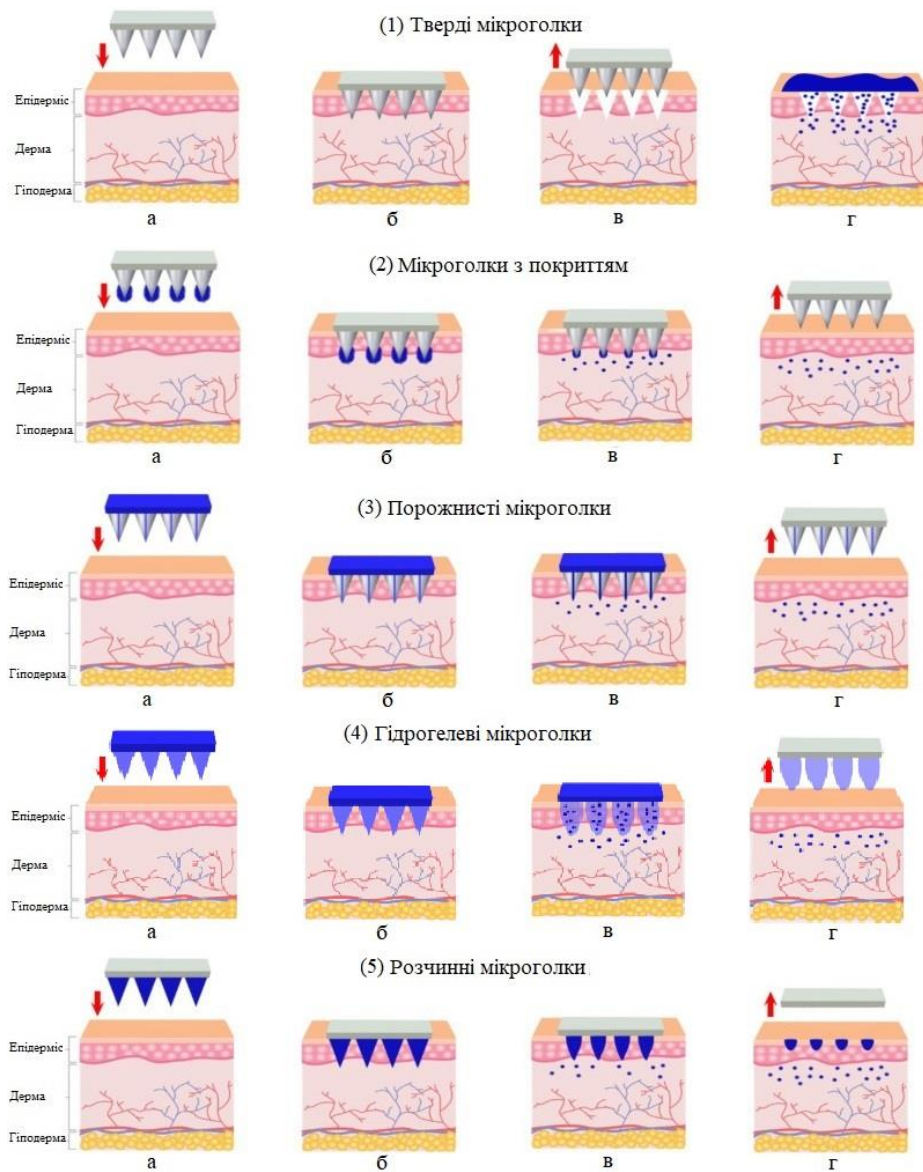


Рисунок 2.1 – Схематичне зображення різних типів мікроголок та принцип їх дії: (1) тверді, (2) з покриттям, (3) порожнисті, (4) гідрогелеві та (5) розчинні; а, б – введення мікроголок в шкіру; в, г – розчинення та вивільнення ЛР [16]

На сьогоднішній день найбільш поширеними є мікроголки з покриттям та порожнисті мікроголки, незважаючи на такі проблеми, як, наприклад, обмежена здатність до завантаження ліків і закупорка мікроканалів [16].

Провівши аналіз різних видів мікроголок, можна зробити висновок, що розчинні мікроголки є найкращим варіантом для виробництва трансдермальної системи доставки тіамазолу з кількох важливих причин. По-перше, розчинні мікроголки характеризуються чудовою завантаженістю ліків і забезпечують повне вивільнення активної речовини без залишків, що дозволяє точно дозувати тіамазол і гарантує, що пацієнт отримує необхідну кількість препарату. По-друге, розчинні мікроголки забезпечують контрольоване і поступове вивільнення ліків, що є важливим для підтримання стабільних рівнів тіамазолу в організмі. По-третє, розчинні мікроголки, виготовлені з біорозчинних полімерів або цукрів, безпечно розчиняються у шкірі після введення, не залишаючи твердих залишків, які можуть спричинити дискомфорт або інфікування. Це значно знижує ризик побічних ефектів та ускладнень порівняно з твердими або порожнистими мікроголками, які можуть залишити частинки матеріалу в шкірі, що потребують додаткового видалення. Крім того, для виробництва твердих та порожнистих мікроголок часто використовують кремній, біосумісність якого все ще викликає сумніви. Важливим фактором є також зручність і простота застосування розчинних мікроголок. Вони не потребують спеціального обладнання для введення, що робить їх придатними для використання навіть у домашніх умовах [9, 10, 16].

Розчинні мікроголки являють собою мікроскопічних розмірів голки (<1000 мкм у довжину), які виготовляються шляхом інкапсуляції ліків у біорозкладний полімер [16]. Після проникнення в роговий шар, полімер, що формує голку, розчиняється і вивільняє капсульований препарат, рис. 2.1 (5) розчинні мікроголки. Використання розчинних мікроголок передбачає лише один крок, оскільки мікроголки не видаляються після введення, як в інших випадках. Вони працюють за принципом «poke and release». Полімер розкладається всередині шкіри і контролює вивільнення препарату.

Біосумісність і розчинення полімеру в шкірі роблять розчинні мікроголки одним з найкращих варіантів для довготривалої терапії з покращеним комплаєнсом пацієнта, завдяки легкості введення та одноетапного застосування [12]. Розчинні мікроголки долають кілька проблем, які виникають із твердими мікроголками через природу їх механізму дії, оскільки вони не потребують додаткових маніпуляцій після введення. Вони істотно зменшують ризик травмування. Із недоліків розчинних мікроголок – вони не підходять для доставки всіх лікарських засобів, оскільки не передбачають миттєву доставку, адже потрібен певний час, щоб мікроголки розчинилися. Також вони мають обмежену здатність до навантаження ЛР, тому їх недоцільно використовувати для препаратів, котрі потребують високого дозування [16].

2.2. Матеріал для виготовлення розчинних мікроголок

Розчинні мікроголки складаються з, безпосередньо, ЛР та основи. Матеріали, обрані для основи, повинні бути біосумісними, оскільки голки порушують захисний бар'єр шкіри і проникають в організм, виступаючи як чужорідне тіло. Біосумісні матеріали взаємодіють з тканинами не викликаючи імунної відповіді під час руйнування голок організмом [17].

Процес вивільнення лікарських засобів відрізняється за складністю залежно від структури і типів матеріалів, причому механізми вивільнення безпосередньо пов'язані з дифузією, розчиненням і деградацією матриці-носія. Однак на кінетику вивільнення можуть впливати й інші фактори, такі як взаємодія матеріалу та лікарського засобу [18].

На даний час лише невелику групу матеріалів використовували в людському організмі. З цих матеріалів ще менша підгрупа отримала підтвердження безпечності для системного введення в організм на основі клінічних досліджень [18]. Розчинні мікроголки в основному виготовляються на основі полімерів і цукрів [19]. Полімери, в якості основи, використовуються в більшості відомих лікарських засобів (84%) та вакцин (62%) (рис. 2.2).

Цукри, такі як трегалоза, мальтоза і сахароза, часто входять до складу вакцин (35%), рідше – до складу лікарських препаратів (14%) (рис. 2.2). Інші матеріали включають шовк і солі (<1%) [20].

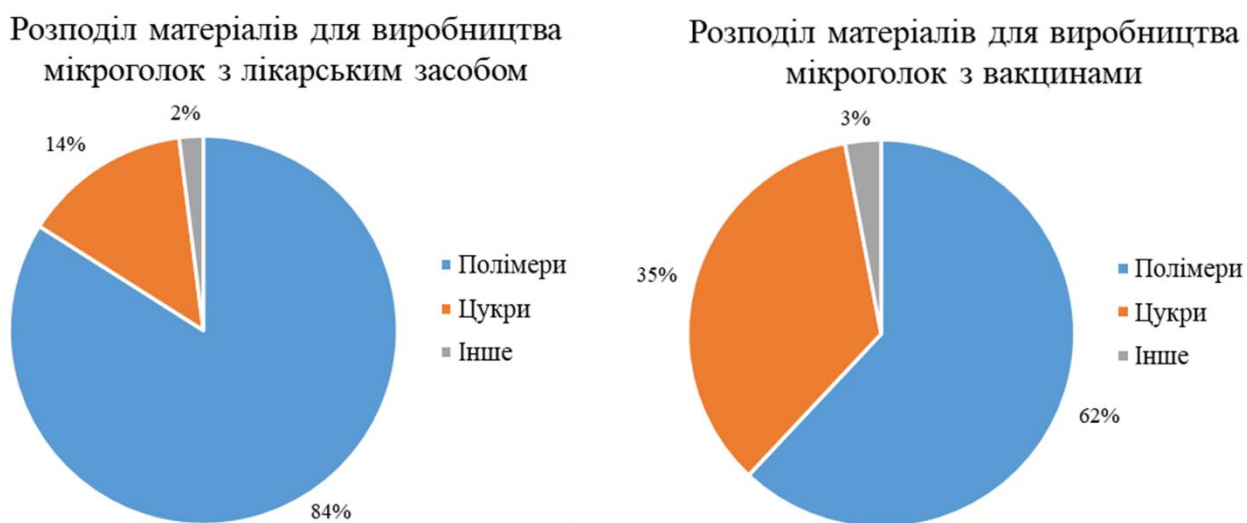


Рисунок 2.2 – Розподіл матеріалів у складі основ для розчинних мікроголок

Матеріали, що використовуються у виробництві розчинних мікроголок, можуть змінюватися в залежності від конструкції та вимог системи доставки, але найбільш поширеними для виготовлення мікроголок з лікарськими препаратами є полівінілпіролідон (ПВП) (18,6%), гіалуронова кислота (16,6%) і полі (метилфеніловий ефір-ко-малеїновий ангідрид) (12,8%) [20]. В свою чергу, для вакцин, на основі розчинних мікроголок, найчастіше використовуються полівінілацетат (15,2%), трегалозу, хітозану і карбоксиметилцелюлозу (по 10,6%), а також гіалуронову кислоту (9%) [20].

Останнім часом у більшості сучасних клінічних досліджень розчинних мікроголок як матеріал основи переважно використовують гіалуронову кислоту та її натрієву сіль [16]. Гіалуронан або гіалуронова кислота – це глікозаміноглікановий полісахарид, який є основним компонентом сполучної тканини всього організму, включаючи шкіру [21]. Проте основною проблемою таких систем-носіїв є низька здатність навантаження лікарських засобів, тоді як у медикаментозної терапії успіх лікування залежить від належної доставки всіх необхідних для лікування речовин [20].

Середня кількість лікарського засобу на основі тіамазолу, що використовується 1 людиною на добу складає 20 мг [3]. Це усереднений показник, бо дозування залежить від ступеня тяжкості захворювання. Як вже згадувалося вище, на даний момент на ринку тіамазол представлений лише таблетованою формою. Такі лікарські препарати містять 5 або 10 мг ЛР в одній таблетці [22, 23, 24]. Тобто, щоб відповідати вимогами ефективності лікування, зручності використання та бути конкурентоспроможними на ринку, розчинні мікроголки з тіамазолом мають містити 5 мг ЛР в одному патчі. Це досить велика кількість ЛР для мікроголок, то ж система-носій повинна мати високу здатність до навантаження лікарським засобом. Враховуючи недолік гіалуронану та його похідних як системи-носія, даний матеріал не підходить в якості основи для розчинних мікроголок з тіамазолом.

Головна проблема розчинних мікроголок в тому, що вони зазвичай мають низьку механічну міцність, що перешкоджає постійному та надійному проникненню в шкіру і призводить до втрати лікарського засобу [25]. Іншою серйозною проблемою є висока гігроскопічність [25]. Наприклад, ПВП, який найчастіше використовується для створення розчинних мікроголок, має дуже високу гігроскопічність, що може призводити до поглинання вологи з навколишнього середовища, що, в свою чергу, викликає деградацію активних компонентів у складі мікроголок, а також зміни в фізичних властивостях кінцевого продукту, зокрема в механічній міцності [25, 26]. В результаті мікроголки, виготовленні з чистого ПВП потребуватимуть дуже суворого контролю виробництва та умов зберігання, що збільшує витрати. Для покращення фізичних характеристик основи мікроголок, ПВП часто комбінують з іншими матеріалами, наприклад, з циклодекстрином, що дозволяє підвищити механічну міцність при одночасному зниженні гігроскопічності [25].

Ще одним полімером, який активно вивчається як матеріал для виробництва розчинних мікроголок, є полівініловий спирт (ПВС). За даними досліджень, мікроголки з ПВС виявилися кращими за інші розчинні

мікроголки, в котрих за основу було взято трегалозу, рафінозу, ПВП, карбоксиметилцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та альгінат натрію, у зв'язку із його високою міцністю, що забезпечувала проникнення в роговий шар епідермісу без механічних пошкоджень [27, 28]. Наприклад, конічні мікроголки з карбоксиметилцелюлози у 5 разів механічно слабші за аналоги з полівінілового спирту [3, 28].

В порівнянні з ПВП, ПВС менш гігроскопічний, що підвищує його стабільність під час виробництва та зберігання мікроголок. Це також сприяє уповільненню процесу їх розчинення після введення, забезпечуючи контрольоване і передбачуване вивільнення активних речовин [27].

Механічна міцність мікроголок з ПВС була ключовим фактором для зосередженні уваги саме на цьому матеріалі, адже вона має значний вплив на ефективність доставки лікарського засобу. Вона визначає, наскільки легко мікроголки можуть проникати через шкіру і доставляти ліки. Занадто слабкі мікроголки можуть ламатися під час введення, що призведе до неоптимальної доставки. Міцність мікроголок також важлива для контролю вивільнення препарату. Якщо мікроголки занадто слабкі, вони будуть швидко розчинятися і вивільняти препарат, що знижує ефективність лікування. Водночас, занадто міцні мікроголки можуть розчинятися повільно, викликаючи затримку вивільнення препарату або його неповну доставку [3, 28].

2.3. Тіамазол

Тіамазол, також відомий як метімазол, є активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ), що застосовується для лікування гіпертиреозу шляхом інгібування синтезу тиреоїдних гормонів [29]. Його механізм дії базується на пригніченні ферменту тиреопероксидази, що перешкоджає йодуванню тирозинових залишків тиреоглобуліну, що, в свою чергу, зменшує виробництво трийодтироніну і тироксину [30, 31].

Фармакодинамічний профіль тіамазолу зосереджений на пригніченні синтезу тиреоїдних гормонів. Даний препарат проявляє свою дію виключно на рівні щитоподібної залози і не впливає на вивільнення вже синтезованих гормонів. Через це його терапевтичний ефект не є моментальним, оскільки наявні в організмі гормони повинні метаболізуватися перед тим, як настає помітне зниження їх концентрації. Цей процес може тривати кілька днів або навіть тижнів, залежно від початкових рівнів гормонів і метаболічної активності пацієнта [32]. Після інгібування тиреоїдного синтезу, рівень тиреоїдних гормонів у крові знижується, що призводить до зменшення симптомів гіпертиреозу, такі як тахікардія, підвищене потовиділення, нервова збудливість тощо [31].

Тіамазол має важливу властивість впливати на автоімунні процеси, які лежать в основі розвитку дифузного токсичного зобу – основної причини гіпертиреозу. Препарат сприяє нормалізації рівня антитіл до рецептора тиреотропного гормону (TSHR-Ab), що відіграють ключову роль у розвитку захворювання. Завдяки цьому знижується не лише рівень гормонів, але й інтенсивність автоімунного запалення [33].

Тіамазол має високу біодоступність, яка становить близько 93%, що дозволяє йому ефективно засвоюватися при пероральному використанні [34]. Препарат швидко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту, досягаючи максимальної концентрації в плазмі крові протягом 1–2 годин після прийому. Варто зазначити, що розподіл тіамазолу в організмі нерівномірний, оскільки він концентрується переважно в щитоподібній залозі, де й проявляється його терапевтичний ефект [30, 31].

Однією з переваг ТДСД є уникнення ефекту першого проходження через печінку. Це забезпечує відносно стабільний рівень препарату в крові протягом тривалого часу без піків і спадів концентрації, характерних для пероральних форм. Після проникнення через шкіру, тіамазол розподіляється по організму, концентруючись у щитоподібній залозі. При трансдермальному введенні концентрація препарату в крові підвищується поступово, що забезпечує

рівномірну дію протягом тривалого періоду. На відміну від перорального введення, при якому концентрація препарату може коливатися, трансдермальні системи дозволяють підтримувати більш стабільні рівні АФІ в крові [35].

Тіамазол швидко та інтенсивно метаболізується печінкою, переважно за допомогою ферментних систем CYP450 (цитохром Р-450) та FMO (флавінвмісна монооксигеназа) [30]. Його основна частина видаляється нирками у незмінному вигляді. Завдяки ТДСД, навантаження на печінку значно знижується, що є важливим для пацієнтів з порушеннями функції печінки або для тих, хто приймає інші лікарські засоби з гепатотоксичною дією [36]. Період напіввиведення тіамазолу при трансдермальному введенні суттєво не змінюється порівняно з пероральними формами, і становить від 4 до 6 годин, проте за умов гіпертиреозу він може бути дещо скорочений через підвищену метаболічну активність пацієнта [30, 31]. Це зумовлює необхідність індивідуального підбору дози та частоти прийому препарату, залежно від клінічного стану пацієнта.

Фармакокінетика тіамазолу демонструє відсутність значного впливу їжі на його всмоктування, що дозволяє приймати препарат незалежно від прийому їжі. Проте важливо відзначити, що у пацієнтів з нирковою недостатністю може виникнути необхідність корекції дози, оскільки екскреція препарату відбувається через нирки [34, 37].

Лікування тіамазолом може супроводжуватися кількома серйозними побічними ефектами, які потребують ретельного моніторингу. Одним із найсерйозніших ускладнень є агранулоцитоз – стан, який характеризується значним зниженням рівня гранулоцитів у крові, що призводить до підвищеної вразливості до інфекцій [29]. Пацієнтів необхідно інструктувати щодо важливості негайного звернення за медичною допомогою при появі симптомів агранулоцитозу, таких як лихоманка, біль у горлі або загальна слабкість. Під час лікування тіамазолом може виникати цитопенія – зменшення кількості клітин крові, що проявляється анемією, тромбоцитопенією або лейкопенією. Для запобігання цьому ускладненню, рекомендується періодично проводити

контроль загального аналізу крові у пацієнта. Застосування препарату також супроводжується ризиком розвитку гострої печінкової недостатності. Пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом для своєчасного виявлення симптомів печінкової дисфункції, таких як жовтяниця, втрата апетиту, нудота, слабкість або підвищення рівня печінкових ферментів (трансаміназ). При появі ознак ураження печінки, необхідно негайно переглянути подальшу тактику лікування [29, 30].

Висновок до розділу 2

В даному розділі досліджено переваги розчинних мікроголок для трансдермальної доставки тіамазолу – основного препарату для лікування гіпертиреозу. Порівняно з іншими методами, вони забезпечують точну та контрольовану доставку ЛР, знижуючи ризик побічних ефектів та покращуючи комплаєнс пацієнтів завдяки простоті застосування. Особливу увагу приділено вибору матеріалів для виготовлення мікроголок, серед яких полівініловий спирт виявився одним із найкращих завдяки своїм фізичним і хімічним властивостям, зокрема міцності та стабільності. Ці характеристики роблять ПВС оптимальним матеріалом для створення розчинних мікроголок, здатних забезпечити ефективну та безпечну доставку ліків. Також було детально проаналізовано механізм дії тіамазолу, який блокує синтез тиреоїдних гормонів. Тіамазол характеризується високою біодоступністю та тривалою дією, що робить його ключовим засобом для лікування гіпертиреозу. Важливою перевагою трансдермальної системи є зменшення навантаження на печінку та шлунково-кишковий тракт, оскільки ліки доставляються безпосередньо через шкіру. Це підвищує ефективність терапії та мінімізує ризик гепатотоксичних ускладнень.

3. ОЧІКУВАНЕ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

3.1. Коротка характеристика готової продукції та клінічне призначення

- Патч розчинних мікроголок з тіамазолом
(5 чарунок по 6 одиниць продукту в пачці з картону)
- Опис виробу та його призначення

Виріб (розчинні мікроголки) виготовляють на основі полівінілового спирту, додаючи в голки діючу речовину – тіамазол.

Мікроголковий патч з тіамазолом призначений для трансдермального введення лікарського засобу з метою лікування гіпертиреозу, і підлягає реалізації через спеціалізовані відділи торгівельної та аптечної мережі. Основним призначенням цього виробу є забезпечення безболісної, контрольованої та ефективної доставки тіамазолу через шкіру, що дозволяє уникнути побічних ефектів, характерних для традиційного перорального прийому лікарського засобу. Патч створений для пацієнтів, які потребують тривалої підтримки стабільного рівня гормонів щитоподібної залози без необхідності частих прийомів препарату, а також для дітей та людей літнього віку, пацієнтів з дисфагією (труднощами з ковтанням), одиофагією (болісним ковтанням) або іншими проблемами із прийманням пероральних засобів [3].

- Склад

Діюча речовина: тіамазол; 1 патч мікроголок містить тіамазолу 5 мг.

Допоміжні речовини: полівініловий спирт, вода дистильована.

- Конструкція виробу

1. Липка основа – патч складається з одностороннього нетканого полотна, що служить липкою основою для кріплення до шкіри. Це забезпечує надійну та комфортну фіксацію на тілі без потреби у додатковому кріпленні.

2. Матриця з ПВС – мікроголки виготовлені з полімерної матриці на основі полівінілового спирту, що є біосумісним і водорозчинним матеріалом.

3. Активна речовина – кожен патч мікроголок містить 5 мг тіамазолу – антитиреоїдного препарату. Тіамазол знижує вироблення гормонів щитоподібної залози, тим самим допомагаючи контролювати симптоми гіпертиреозу.

- Механізм дії

Після нанесення патчу (рис. 3.1), мікроголки безболісно проникають через роговий шар шкіри та поступово розчиняються, вивільняючи АФІ – тіамазол. Цей механізм забезпечує контрольоване та рівномірне вивільнення препарату безпосередньо в кровотік через капіляри дермального шару.

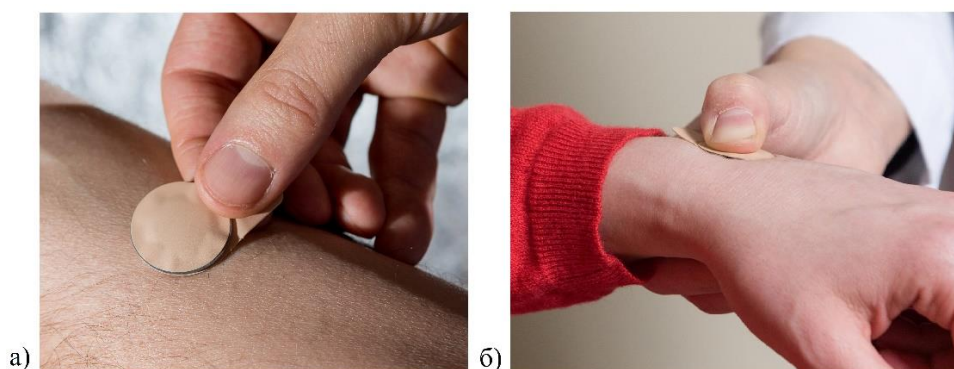


Рисунок 3.1 – Нанесення патчу з мікроголками на шкіру: а – вигляд згори; б – вигляд збоку при нанесенні [38]

Патч містить 5 мг тіамазолу – стандартну терапевтичну дозу для забезпечення контрольованого зниження рівня гормонів щитоподібної залози. Це дозування є оптимальним для підтримки ефективної концентрації препарату в організмі протягом тривалого часу, що знижує необхідність у частому застосуванні ліків.

- Зовнішній вигляд: напівпрозора біла матриця на коричневій підкладці без дефектів та механічних включень видимих неозброєним оком.
- Запах: властивий використовуваній сировині.
- Зберігання: в оригінальній упаковці при температурі не вище 20°C.
- Термін придатності: 18 місяців.
- Упаковка: по 6 мікроголок в чарунках у фольгованій упаковці, по 5 чарунок в пачці з картону. Приклад пакування наведено на рис. 3.2 [39].



Рисунок 3.2 – Приклад пакування: картонна коробка, що містить 50 патчів, по 10 патчів в упаковці з фольги [39]

3.2. Представлення виробу на ринку

На сьогоднішній день, як вже згадувалося вище, на світовому фармацевтичному ринку препаратів для лікування людей, тіамазол доступний виключно у формі таблеток. Основними таблетованими лікарськими засобами з активною лікарською формою «тіамазол» є «Тапазол» («Pfizer Pharma», США), «Метизол» («IcN Polfa Rzeszów S.A.», Польща), «Тирозол» («Merck Healthcare KgaA», Німеччина). В Україні таблетована форма тіамазолу представлена препаратом «Мерказоліл-Здоров'я», який випускається на підприємстві ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я» (м. Харків). Усі зазначені препарати доступні у дозуваннях по 5 або 10 мг діючої речовини на одну таблетку [22, 23, 24].

Мікроголковий патч з тіамазолом для лікування гіпертиреозу має значний потенціал для виходу на ринок як інноваційний засіб транстремальної доставки. Продукт позиціонується як альтернатива існуючим лікарським засобам з тіамазолом. З огляду на сучасні тенденції в медичних технологіях, попит на мінімально інвазивні, ефективні та безпечні методи лікування постійно зростає, що створює сприятливі умови для впровадження подібних виробів. Основними конкурентними перевагами даного продукту є підвищена біодоступність, відсутність ефекту первинного проходження (деградація ліків

у печінці після їх засвоєння з травного тракту), відсутність подразнення шлунку і відповідних побічних реакцій, та швидша дія, оскільки вони оминають шлунково-кишковий тракт і доставляють ліки безпосередньо в кров.

Сфера застосування розчинних мікроголок з тіамазолом – лікування гіпертиреозу та тиреотоксикозу, клінічного синдрому підвищеного рівня гормонів щитоподібної залози в крові, що викликає широкий спектр симптомів і ускладнень [3].

Висновок до розділу 3

В розділі описується готовий продукт – патч розчинних мікроголок з тіамазолом. Даний виріб представляє новітню форму доставки ліків для лікування гіпертиреозу, що забезпечує безболісне та контрольоване введення препарату через шкіру. Патч має низку конкурентних переваг в порівнянні з існуючими формами ліків, зокрема відсутність ефекту первинного проходження через печінку, підвищену біодоступність, мінімальні побічні ефекти та швидкий початок дії. Продукт позиціонується як альтернатива традиційним методам лікування, яка може значно полегшити процес лікування для різних категорій пацієнтів, включаючи дітей і літніх людей, а також пацієнтів, що мають проблеми з прийомом пероральних форм. Це робить його перспективним засобом для впровадження у клінічну практику.

4. РЕГУЛЯТОРНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО РОЗЧИННІ МІКРОГОЛКИ З ТІАМАЗОЛОМ. СПИСОК ОБОВ'ЯЗКОВИХ ВИМОГ

Розчинні мікроголки є новітньою трансдермальною терапевтичною системою, яка належить до категорії медичних виробів, призначених для доставки активних фармацевтичних інгредієнтів через шкіру. В даному випадку використовується тіамазол, препарат, що є основним засобом для лікування гіпертиреозу. Розчинні мікроголки з тіамазолом дозволяють контролювати рівень гормонів щитоподібної залози через більш цільову і контрольовану доставку препарату.

Мікроголки, завдяки своїм фізико-хімічним властивостям, швидко розчиняються після проникнення у верхні шари епідермісу, вивільняючи лікарську речовину. Залишковий компонент повністю виводиться з організму природними метаболічними шляхами. Даний підхід характеризується низьким рівнем інвазивності.

Згідно з регуляторною класифікацією, розчинні мікроголки слід відносити до медичних виробів класу Іаа, що відповідає вимогам, встановленим Постановою Кабінету Міністрів України «Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів» від 2 жовтня 2013 року № 753. Клас Іаа охоплює інвазивні медичні вироби з низьким та середнім рівнем ризику, які призначені для короткотермінового застосування для терапевтичних цілей та не вимагають постійного втручання медичного персоналу. Ця класифікація базується на ризику для пацієнта та частоті взаємодії виробу з організмом, що вимагає проведення ретельної оцінки безпеки та ефективності [40].

В Європі медичні вироби, зокрема мікроголки, підпадали під регуляторні вимоги Європейського Союзу (ЄС) згідно з Директивою Ради ЄС про медичні пристрої 93/42/ЄЕС щодо медичних виробів, яка була актуальною до введення в дію нового Регламенту ЄС про медичні прилади 2017/745 (MDR, від англ. Medical Devices Regulation). Регламент ЄС 2017/745 встановлює нові

правила щодо оцінки відповідності, розробки технічної документації та безпеки медичних виробів на ринку ЄС [41]. Відповідно до цього регламенту, до Наказу від 17.12.2018 № 495 Про прийняття та скасування національних стандартів, прийняття поправок до національних стандартів, скасування поправки до національного стандарту та до Наказу від 28.12.2022 № 285 Про пакетне прийняття європейських нормативних документів CEN/CENELEC розчинні мікроголки повинні проходити низку тестувань на біосумісність, ефективність та безпеку, що вимагає дотримання міжнародних стандартів, зокрема ISO 13485 (управління якістю), ISO 14971 (управління ризиками) та ISO 10993 (біологічна оцінка медичних виробів) [41, 42, 43].

4.1. Регуляторне середовище в Україні

В Україні регулювання медичних виробів, зокрема розчинних мікроголок з тіамазолом, базується на комплексній системі нормативно-правових актів, які охоплюють безпеку, контроль якості та оцінку відповідності. Державне регулювання медичних виробів здійснюється на підставі законодавства України, що узгоджується з міжнародними стандартами та вимогами Європейського Союзу [42, 43]. Основними нормативними документами, які застосовуються до медичних виробів, є низка законів, постанов Кабінету Міністрів України та відповідні технічні регламенти.

Основні нормативно-правові акти України щодо медичних виробів:

1. Закон України «Про загальну безпечність нехарчової продукції».

Цей закон встановлює основні вимоги до безпеки нехарчової продукції, включаючи медичні вироби. Він регулює ризики, що можуть виникати при використанні медичних виробів, та визначає основні принципи щодо їх відповідності. Закон також регламентує права та обов'язки виробників, постачальників і уповноважених органів у сфері контролю якості [44].

2. Закон України «Про державний ринковий нагляд і контроль нехарчової продукції».

Даний закон встановлює заходи щодо державного ринкового нагляду за медичними виробами з метою забезпечення їх відповідності встановленим вимогам. Закон передбачає контроль за введенням медичних виробів на ринок, а також моніторинг їх безпеки та ефективності після введення в обіг [45].

3. Закон України «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності».

Даний нормативний акт регулює процедури здійснення державного нагляду та контролю за дотриманням норм і стандартів у виробничій діяльності, на всіх етапах виробництва, продажу та використання. Цей закон визначає процедури перевірок і вимоги до безпеки медичних виробів [46].

4. Закон України «Про технічні регламенти та оцінку відповідності».

Цей закон визначає загальні вимоги до розробки, прийняття та застосування технічних регламентів, що забезпечують безпеку медичних виробів. Закон регулює питання, пов'язані з сертифікацією продукції та дотриманням міжнародних стандартів при виготовленні, розміщенні на ринку та подальшому застосуванні медичних виробів [47].

Серед найважливіших технічних регламентів та постанов Кабінету Міністрів України, що регулюють медичні вироби, включно з розчинними мікроголками, слід виділити:

- Технічний регламент щодо медичних виробів, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від 2 жовтня 2013 р. № 753. Він визначає вимоги до медичних виробів залежно від їх класифікації за ризиками, пов'язаними з їхнім використанням. Вироби класу Iіа підлягають процедурі оцінки відповідності, яка базується на аналізі технічної документації, а також тестуванні виробів [40].

- Технічний регламент щодо медичних виробів для діагностики *in vitro* визначає вимоги до виробів, що використовуються для діагностики і не стосується безпосередньо трансдермальних систем, таких як мікроголки. Проте його положення можуть бути корисними як доповнення при розробці

процедур контролю якості та проведенні клінічних досліджень медичних виробів [48].

- Технічний регламент щодо активних медичних виробів, які імплантують. Хоча розчинні мікроголки не є імплантованими виробами, певні аспекти цього регламенту, такі як вимоги до безпеки компонентів і взаємодія з організмом, можуть мати значення під час їхньої оцінки [49].

Державний нагляд за впровадженням, контролем якості та безпеки медичних виробів в Україні здійснює Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. Вона відповідає за дотримання вимог технічних регламентів, контроль на етапах виготовлення, випробувань та введення виробів на ринок. Служба також проводить моніторинг після введення в обіг, зокрема збір та аналіз даних щодо несприятливих подій, пов'язаних із застосуванням медичних виробів [50]. Проте так як мікроголки мають в складі лікарський засіб, то їх контроль якості також здійснюється відповідно до вимог Державної Фармакопеї України (ДФУ). Фармакопея встановлює стандарти для лікарських засобів, охоплюючи методи їх аналізу, вимоги до безпеки та відповідність стандартам якості. Дотримання вимог Державної Фармакопеї є обов'язковим для всіх лікарських засобів, що використовуються у складі медичних виробів [51].

Важливим аспектом для розробки, виготовлення та виведення на ринок медичних виробів є процедура оцінки відповідності. В Україні вона здійснюється на підставі Технічного регламенту щодо медичних виробів (Постанова Кабінету Міністрів України від 2 жовтня 2013 року № 753). Оцінка відповідності включає розгляд технічної документації виробу, тестування на безпеку та ефективність, а також підтвердження біосумісності компонентів, з яких виготовлені мікроголки [40].

Серед основних положень регламенту – обов'язкове забезпечення біосумісності матеріалів відповідно до стандарту ISO 10993, а також відповідність вимогам щодо безпеки пацієнтів та користувачів. Для класу мікроголок Па обов'язкове проведення клінічних випробувань, результатами

яких є підтвердження ефективності та безпеки виробу. Оцінка також охоплює контроль за виробничими процесами та системою управління якістю відповідно до ISO 13485 [42].

Відповідно до Технічного регламенту щодо медичних виробів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 02.10.2013 р. №753, виробник зобов'язаний скласти декларацію про відповідність – документ, що підтверджує відповідність медичного виробу встановленим вимогам безпеки, якості та ефективності, підтверджує закінчення перевірок та можливість подальшого його використання. Приклад структури декларації про відповідність розчинних мікроголок з тіамазолом наведений в Додатку А [40].

4.2. Регуляторне середовище в ЄС

В Європейському Союзі регулювання медичних виробів здійснюється відповідно до суворих законодавчих норм, що спрямовані на забезпечення їхньої безпеки, ефективності та відповідності вимогам якості. Регуляторна система ЄС зазнала значних змін із введенням у дію Регламенту ЄС 2017/745, який замінив Директиву Ради ЄС 93/42/ЄЕС щодо медичних виробів [41]. MDR став обов'язковим з 26 травня 2021 року і встановлює нові, жорсткіші правила для всіх медичних виробів.

Медичні вироби в ЄС класифікуються на основі ризиків, пов'язаних із їх використанням, тривалості контакту з тілом пацієнта та інвазивності. Розчинні мікроголки, навантажені тіамазолом, відповідно до Регламенту MDR, підпадають під клас Іа через їхній терапевтичний вплив та тимчасовий характер використання [41]. Клас Іа охоплює вироби середнього рівня ризику, що вимагає проведення процедури оцінки відповідності, заснованої на аналізі технічної документації, клінічних даних та відповідності міжнародним стандартам якості.

Регламент ЄС 2017/745 є основним документом, що регулює всі аспекти життєвого циклу медичних виробів у ЄС. Він встановлює обов'язкові вимоги

до виробництва, маркетингу та моніторингу медичних виробів після введення в обіг. Основні положення MDR, що стосуються розчинних мікроголок, включають такі аспекти, як процедура оцінки відповідності, клінічні випробування, система управління ризиками, технічна документація та маркування [41].

1. Процедура оцінки відповідності.

Медичні вироби класу Іа, до яких належать розчинні мікроголки з тіамазолом, повинні проходити процедуру оцінки відповідності, що включає надання технічної документації та клінічних даних. Ця процедура проводиться уповноваженими органами для підтвердження безпеки та ефективності виробу. Виробник зобов'язаний підтвердити, що виріб відповідає основним вимогам безпеки, встановленим у Annex I MDR [41].

2. Клінічні випробування.

Обов'язковим етапом оцінки відповідності для виробів класу Іа, особливо для виробів, що впливають на біологічні процеси організму, є проведення клінічних випробувань для підтвердження ефективності та безпеки їхнього використання [41].

3. Система управління ризиками.

MDR встановлює вимоги до управління ризиками відповідно до стандарту ISO 14971, що включає ідентифікацію, оцінку та контроль ризиків на всіх етапах життєвого циклу виробу. Особлива увага приділяється матеріалам, що контактують з тілом, їх біосумісності та ризикам, пов'язаним із можливими побічними ефектами [41, 52].

4. Технічна документація та маркування.

Виробник зобов'язаний надавати технічну документацію, яка містить деталі щодо проектування, виготовлення та випробування виробу. Маркування розчинних мікроголок повинно відповідати регуляторним вимогам оновленому стандарту ISO 15223-1 [41].

Використання міжнародних стандартів дозволяє виробникам узгоджувати свої процеси із загальноприйнятими вимогами, що є

обов'язковою умовою для отримання дозволу на впровадження виробу на ринок як в Україні, так і в Європейському Союзі. У цьому контексті найважливішими є стандарти, що регулюють управління якістю, управління ризиками, біологічну оцінку та клінічні випробування медичних виробів.

1. ISO 13485 – Система управління якістю.

ISO 13485:2016 є міжнародним стандартом системи управління якістю для медичних виробів. Він визначає вимоги до системи управління якістю на всіх етапах виробничого процесу, включаючи розробку, виготовлення, постачання та обслуговування виробів. Основні вимоги ISO 13485 включають: впровадження чітких процедур для управління виробничими процесами, контролю якості та документування; верифікація та валідація процесів, що впливають на якість виробу; налагодження системи управління невідповідностями та коригувальних дій; проведення регулярних внутрішніх аудитів для забезпечення відповідності вимогам якості [53].

2. ISO 14971 – Управління ризиками для медичних виробів.

ISO 14971:2019 встановлює вимоги до системи управління ризиками для медичних виробів протягом усього життєвого циклу виробу, від розробки до утилізації. Основні етапи управління ризиками включають: ідентифікацію небезпек, що можуть виникати при використанні виробу; оцінку ймовірності виникнення ризиків та їхнього потенційного впливу на пацієнта; впровадження заходів з мінімізації ризиків через контроль технологічних процесів, вибір матеріалів та дизайн виробу; постійний моніторинг та перегляд ризиків на етапах після введення його в обіг [52].

3. ISO 10993 – Біологічна оцінка медичних виробів.

ISO 10993 є серією стандартів, що регламентують біологічну оцінку медичних виробів для підтвердження їхньої біосумісності з тканинами людини. Основні аспекти ISO 10993 включають: проведення випробувань на біосумісність, зокрема тестування на сенсibiliзацію, подразнення, токсичність, цитотоксичність, генотоксичність та інші потенційно небезпечні реакції організму; оцінку хімічних речовин, що використовуються у складі

мікроголок, для визначення можливих реакцій із тканинами організму; забезпечення безпеки матеріалів виробу для довготривалого або короткотривалого контакту з тілом пацієнта. Цей стандарт є обов'язковим для виробів, що мають прямий контакт із шкірою або іншими біологічними середовищами [54].

4. ISO 14155 – Клінічні випробування медичних виробів

ISO 14155:2020 встановлює вимоги до планування та проведення клінічних досліджень медичних виробів з метою оцінки їхньої безпеки та ефективності. Основні положення ISO 14155 передбачають: розроблення клінічних протоколів, що включають дизайн дослідження, критерії відбору пацієнтів, методи збору даних та аналізу результатів; проведення досліджень із дотриманням етичних принципів та прав пацієнтів; збір та аналіз даних щодо ефективності та безпеки виробу під час його клінічного використання. Дотримання ISO 14155 дає можливість виробникам гарантувати відповідність клінічних досліджень міжнародним стандартам та надання достовірних даних про використання медичних виробів [55].

Регуляторне середовище ЄС забезпечує, щоб усі медичні вироби, які надходять на ринок, проходили суворі перевірки на відповідність високим стандартам якості та безпеки, і дотримання вимог MDR є ключовою умовою для їхнього допуску.

Проте на даний момент немає конкретного нормативно-технічного документа, який би регламентував характеристики розчинних мікроголок, що містять лікарський засіб. Також не існує чітко визначених вимог до специфікації та якості таких мікроголок [3].

Однак, для нових лікарських засобів та медичних виробів існує загальна регуляторна рамка, яку пропонує Міжнародна рада з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для людини (ICH, від англ. International Council for Harmonisation). Зокрема, настанова Q6A «Процедури випробувань і критерії прийнятності для нових лікарських речовин і нових лікарських

засобів: хімічні речовини» слугує важливим орієнтиром для встановлення єдиних глобальних стандартів якості нових лікарських препаратів [56].

Цей документ надає рекомендації для встановлення критеріїв прийнятності та вибору методів тестування нових лікарських речовин синтетичного хімічного походження і препаратів, що виготовляються на їх основі. Вони застосовуються до нових лікарських засобів, які раніше не були зареєстровані в таких регуляторних зонах, як ЄС, США чи Японія. Основний акцент робиться на стандартизації процесів для забезпечення єдиних вимог до якості нових лікарських засобів на міжнародному рівні.

Хоча специфікація є важливим компонентом системи забезпечення якості, вона не є єдиним фактором. Якість лікарських субстанцій і готових лікарських форм визначається цілим рядом факторів. Сюди входять їхнє проєктування, процес розробки, контроль у виробництві, дотримання вимог належної виробничої практики (GMP, від англ. Good Manufacturing Practice), а також контроль процесів виробництва. Усі ці елементи разом забезпечують стабільність виробництва і підтримують високий рівень якості лікарських засобів протягом усього виробничого циклу [56, 57].

4.3. Список обов'язкових вимог до виробу

Розчинні мікроголки з тіамазолом, як медичний виріб класу ІІа, підлягають суворому регулюванню до вимог як українських, так і європейських нормативно-правових актів. Вимоги до виробу охоплюють усі етапи його життєвого циклу: від розробки і проєктування до випробування, виробництва, введення на ринок, експлуатації, технічного обслуговування та утилізації.

4.3.1. Вимоги до проектування та розробки

Процес розробки мікроголок повинен відповідати вимогам системи управління якістю згідно з ISO 13485. Це передбачає створення чітких процедур для кожного етапу – від концепції до виробництва та контролю якості. Проектування мікроголок має базуватися на врахуванні ризиків для користувачів. Стандарт ISO 14971 визначає вимоги до управління ризиками. Виробник повинен ідентифікувати потенційні ризики під час використання виробу, оцінити їх і впровадити заходи для їхнього мінімізації [52, 53].

Оскільки розчинні мікроголки безпосередньо контактують із тканинами людини, особлива увага при розробці приділяється біосумісності матеріалів що підтверджується через тестування за стандартом ISO 10993 [54]. Це включає випробування на шкідливі речовини та перевірку безпечності матеріалів, з яких виготовлений виріб, для використання в організмі людини.

4.3.2. Вимоги до виробництва

Всі етапи виготовлення мікроголок повинні бути інтегровані в систему управління якістю згідно з ISO 13485 [53]. Виробник повинен гарантувати, що всі етапи, включно з вибором сировини, контролем виробничих процесів та перевіркою кінцевих продуктів, відповідають технічним специфікаціям [40]. Відповідно до ISO 14971, виробник повинен контролювати ризики на етапі виробництва. Це включає моніторинг можливих дефектів, збоїв у технологічному процесі та інших факторів, які можуть вплинути на якість виробу [52].

4.3.3. Вимоги до введення на ринок та маркування

Перед введенням мікроголок на ринок, виробник повинен скласти декларацію відповідності, що підтверджує відповідність виробу усім чинним

технічним регламентам та стандартам, зокрема Регламенту ЄС 2017/745 у ЄС та Технічному регламенту щодо медичних виробів в Україні. Виріб повинен бути маркований відповідно до вимог MDR (Annex I, Chapter III) та Технічного регламенту. Маркування повинно містити назву виробу, найменування виробника, номер сертифікації, попереджувальні знаки та інформацію щодо правильної утилізації після використання. Також медичний виріб має супроводжуватися детальною, зрозумілою для користувачів інструкцією, яка пояснює правильне застосування мікроголок, зберігання, можливі протипоказання та побічні ефекти та заходи безпеки [40, 41].

4.3.4. Вимоги до постмаркетингового нагляду та утилізації

Після введення на ринок медичний виріб підлягає постійному моніторингу відповідно до вимог постмаркетингового нагляду, визначених MDR, розділ VII. Виробник повинен збирати та аналізувати інформацію про ефективність і безпеку виробу під час його клінічного використання. Він зобов'язаний постійно оновлювати технічну документацію виробу з урахуванням нових даних, отриманих під час постмаркетингового нагляду, клінічних досліджень або при виявленні нових ризиків [41].

Важливим етапом життєвого циклу виробу є його правильна утилізація після використання. Процес утилізації мікроголок має відповідати екологічним нормам і вимогам законодавства ЄС та України. Особлива увага приділяється безпеці під час утилізації, щоб уникнути можливого впливу залишкових активних речовин на навколишнє середовище [58].

4.3.5. Вимоги до клінічних досліджень

Для підтвердження безпеки та ефективності розчинних мікроголок обов'язковим є проведення клінічних випробувань. Вони повинні відповідати вимогам стандарту ISO 14155, що регулює планування, проведення та аналіз

досліджень медичних виробів [41, 54]. Це дозволяє забезпечити повну відповідність даних про безпеку, зібраних під час клінічних досліджень, міжнародним стандартам.

При широкомасштабному виробництві мікроголок необхідне впровадження автоматизованих систем контролю якості на всіх етапах виробничого процесу. Це зумовлено суворими нормативними вимогами та фармакопейними стандартами, яким повинні відповідати лікарські засоби, щоб бути схваленими для використання в медичній практиці. Однак, слід зазначити, що специфічні фармакопейні стандарти для мікроголок ще не розроблені і не будуть впроваджені доти, доки на ринку не з'явиться достатньо широкий асортимент такої продукції. Специфікації для мікроголок будуть значною мірою залежати від випробувань, затверджених регуляторними органами в рамках реєстраційного дос'є, яке подає виробник [57].

Висновок до розділу 4

В розділі розглядається регуляторне середовище для розчинних мікроголок з тіамазолом як у межах України, так і в Європейському Союзі. Продукт класифікується як медичний виріб класу Іа. В Європі медичні вироби, зокрема мікроголки підпадають під регуляторні вимоги Регламенту ЄС про медичні прилади 2017/745. В Україні регулювання здійснюється згідно з національними законами та постановами, зокрема Технічним регламентом щодо медичних виробів. Регуляторне середовище забезпечує гармонізацію національних стандартів із європейськими вимогами.

5. ДИЗАЙН І СПЕЦИФІКАЦІЯ ЯКОСТІ

5.1. Дизайн розчинних мікроголок з тіамазолом

Розробка розчинних мікроголок з тіамазолом базується на ретельному виборі матеріалів та компонентів, які забезпечують ефективне вивільнення активної речовини. Продукт створений як біосумісна та безпечна альтернатива традиційним методам введення ліків для лікування гіпертиреозу.

В табл. 5.1 наведені основні компоненти на один патч мікроголок, їх кількісні показники та функціональні властивості.

Таблиця 5.1

Склад компонентів на один патч мікроголок

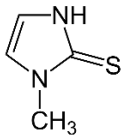
Компонент	Кількість, мг	Призначення
Тіамазол	5	Активна речовина, пригнічує синтез тиреоїдних гормонів
Полівініловий спирт	126,04	Наповнювач, полімер, що забезпечує міцність і розчинність мікроголок
Вода дистильована	1106,21	Розчинник, середовище для рівномірного розподілу компонентів

Основний активний компонент, тіамазол, має антитиреоїдні властивості та ефективно інгібує фермент тиреоїдної пероксидази, зменшуючи синтез тиреоїдних гормонів у щитоподібній залозі. Розчинність тіамазолу у воді забезпечує рівномірне вивільнення речовини з матриці мікроголок після проникнення в тканини. В табл. 5.2 наведені основні хімічні та фізичні властивості тіамазолу [59, 60, 61].

Таблиця 5.2

Хімічні та фізичні властивості тіамазолу

Властивість	Характеристика
1	2
Назва IUPAC	1-methyl-2,3-dihydro-1H-imidazole-2-thione
Рекомендована міжнародна непатентована назва (INN)	Methimazole

1	2
Інші непатентовані назви	Thiamazole
Реєстраційний номер Служби Chemical Abstracts (CAS)	60-56-0
Хімічна формула	$C_4H_6N_2S$
Структурна формула	
Фізичний стан	Крохмалеподібний білий або майже білий кристалічний порошок
Запах	Характерний слабкий запах
Розчинність	Легко розчинний у воді, спирті та хлороформі, малорозчинний в бензолі, ефірі та петролейному ефірі
Стабільність	Стабільний при кімнатній температурі, чутливий до світла та вологи
Біодоступність	Так
Молекулярна маса	114,17 г/моль
Температура плавлення	142–147°C
Температура кипіння	280°C, розкладається при нагріванні
Ліпофільність (logP)	– 0,34
Константа кислотної дисоціації (pKa)	10,41
УФ-спектр, максимальне поглинання	251,5 нм, нейтральний водний розчин; 267 нм, хлороформ; 211 нм та 251,5 нм, 0,1 N сірчана кислота;

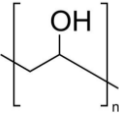
ПВС – це водорозчинний, нетоксичний полімер, що служить матричним матеріалом у складі мікроглок. Він широко використовується в фармацевтичних та медичних продуктах як основа для гідрогелів, плівок та покриттів. Його вибір обумовлений високою біосумісністю та можливістю легко розчинятися в тканинах шкіри, забезпечуючи поступове вивільнення активного компонента. Полівініловий спирт створює стійку структуру

мікроглок, яка підтримує форму до моменту проникнення в шкіру і розчиняється під впливом міжклітинної рідини після введення [26].

В табл. 5.3 наведені основні хімічні та фізичні властивості полівінілового спирту [62, 63].

Таблиця 5.3

Хімічні та фізичні властивості полівінілового спирту

Властивість	Характеристика
Хімічна назва сполуки	Poly(1-hydroxyethylene)
Рекомендована міжнародна непатентована назва (INN)	Polyvinyl alcohol
Інші непатентовані назви	PVA, PVOH, E1203, Ethenol homopolymer, Polyviol, Vinol, Alvyl
Реєстраційний номер Служби Chemical Abstracts (CAS)	9002-89-5
Хімічна формула	$(C_2H_4O)_n$
Структурна формула	
Фізичний стан	Твердий порошок або гранули від білого до кремового кольору
Запах	Без запаху
Розчинність	Легко розчинний у воді, малорозчинний в етанолі, нерозчинний в інших органічних розчинниках
Стабільність	Стабільний при кімнатній температурі, стійкий до сонячного світла
Біодоступність	Висока біосумісність, не абсорбується в організмі, використовується як інертний носій
Молекулярна маса	Залежить від ступеня полімеризації; може варіювати від 37 000 до 195 000 г/моль
Температура плавлення	$> 200^{\circ}C$
Температура кипіння	$340^{\circ}C$, розкладається при нагріванні
УФ-спектр, максимальне поглинання	Чистий ПВС не поглинає в УФ-діапазоні

Дистильована вода використовується як біологічно інертний розчинник для активної речовини та допоміжних матеріалів у процесі виготовлення мікроголок. Вона забезпечує рівномірне розподілення тіамазолу та ПВС в суміші, сприяючи утворенню однорідної матриці. Після сушіння дистильована вода випаровується, залишаючи міцну форму мікроголки.

Дослідження сумісності АФІ з допоміжними компонентами проводиться на ранніх етапах розробки фармацевтичного продукту. Воно дозволяє визначити фізичні та хімічні взаємодії між компонентами, що можуть вплинути на ефективність, стабільність та безпечність препарату. Несумісність між активною речовиною та допоміжними матеріалами може призвести до утворення домішок, розкладу активної речовини або змін у властивостях продукту, що значно вплинуть на його фармакологічний ефект.

Для дослідження сумісності тіамазолу та ПВС, розведених у дистильованій воді, а також для оцінки фізичної та хімічної стабільності після зберігання в стресових умовах, використовуються наступні методи:

1. Диференційний термічний аналіз та диференційно-скануюча калориметрія, які дозволяють оцінити термостабільність компонентів окремо й у суміші. Завдяки цим методам можна визначити, чи не виникають екзотермічні або ендотермічні реакції при нагріванні, які можуть свідчити про взаємодію між речовинами [64].

2. Інфрачервона спектроскопія (ІЧ-спектроскопія) – використовується для виявлення хімічних зв'язків та функціональних груп. При сумісності компонентів ІЧ-спектри суміші мають збігатися зі спектрами кожного з компонентів окремо. Зміни у спектрах можуть свідчити про утворення нових хімічних зв'язків або домішок [65].

3. Рентгенівська дифракція, що допомагає виявити зміни у кристалічній структурі компонентів. Тіамазол та полівініловий спирт мають певні кристалічні структури, які можуть змінюватися у разі несумісності. Поява нових піків або зміни в інтенсивності сигналів можуть свідчити про взаємодію між речовинами [66].

4. Ультрафіолетова спектроскопія (УФ-спектроскопія) – дозволяє оцінити стабільність тіамазолу у складі матриці, зокрема, для визначення змін інтенсивності максимуму поглинання [67]. Зміни у спектрі можуть свідчити про розпад тіамазолу або утворення домішок.

5. Хроматографічні методи (наприклад, високоефективна рідинна хроматографія, ВЕРХ) – дозволяють виявити та ідентифікувати можливі домішки, що утворюються в результаті реакцій між тіамазолом та ПВС [68]. ВЕРХ також застосовується для кількісного визначення тіамазолу, що дозволяє контролювати стабільність його концентрації у суміші. За допомогою ВЕРХ проводиться порівняння зразків безпосередньо після замішування та після 4 місяців зберігання.

Дослідження сумісності обраних активної та допоміжної речовин, з метою виявлення фізичної та\або хімічної несумісності, проводиться як під час, так і відразу після замішування вказаних складових, а також після зберігання розчину в стресових умовах при температурі 30°C та вологості повітря 75% через 4 місяців, для визначення стабільності і змін в їхній фізичній або хімічній структурі.

Патч з мікроголками складається із масиву мікроголок, який прикріплений до одностороннього нетканного полотна. Квадратний масив мікроголок має розміри 28 мм×28 мм та містить 2500 голок. Кожна мікроголка має форму піраміди (рис. 5.1) з чотирикутною основою розміром 300 мкм і висотою 750 мкм. Дистанція між сусідніми мікроголками становить 250 мкм. Крайні ряди розташовані на відстані 375 мкм від межі пластини. Загальна висота конструкції, включаючи пластину, складає 1,6 мм. На рис. 5.1 наведене мікрофотографія масиву мікроголок [69].

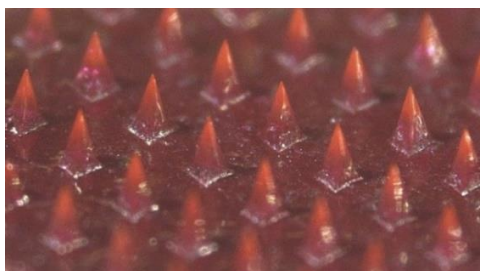


Рисунок 5.1 – Мікрофотографія масиву мікроголок [69]

Масив мікроголок закріплений на односторонньому нетканному полотні, який має круглу форму діаметром 40 мм. Вирізаний «язичок» на краю тканини полегшує маніпуляції із патчем. Така конструкція сприяє зручності використання та забезпечує надійну фіксацію патчу на шкірі. На рис. 5.2 зображено приклад патчу мікроголок з тіамазолом [69].

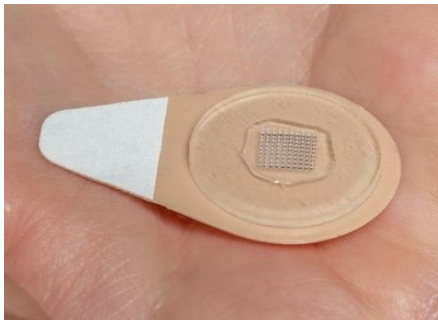


Рисунок 5.2 – Патч з мікроголками [69]

5.2. Специфікація якості

Специфікації якості є ключовим елементом у процесі розробки медичних виробів, що гарантує відповідність продукту встановленим критеріям безпечності та ефективності. Вони включають перелік критеріїв та методів випробувань, що дозволяють контролювати властивості вхідної сировини і готової продукції.

Вхідна сировина поділяється на основну та допоміжну. Основна сировина включає ті компоненти, які безпосередньо формують мікроголки: тіамазол як активну речовину, ПВС як полімерну основу, дистильовану воду як розчинник, а також одностороннє нетканне полотно. Допоміжна сировина не входить до складу кінцевого продукту, але є необхідною для його виробництва. Вона включає розчини для виготовлення молду, засоби для дезінфекції, що забезпечують стерильність виробничих процесів, та мийні розчини, які використовуються для очищення обладнання та підтримання чистоти.

В табл. 5.4 наведені показники якості, обов'язкові для перевірки основних вхідних матеріалів [3]. Приклади сертифікатів якості від постачальників наведені в Додатку Б.

Показники якості основних вхідних матеріалів

Найменування матеріалу	Стандарт	Показники для перевірки
Тіамазол	ДФУ, сертифікат СЕР виданий EDQM, сертифікат якості від постачальника	Ідентифікація, кількісний вміст домішок, хімічна та мікробіологічна чистота
Полівініловий спирт	REACH, специфікації постачальника	Фізико-хімічна стабільність, розмір частинок, в'язкість, ступінь гідролізу, мікробіологічна чистота
Дистильована вода	ДСТУ ISO 3696:2003.	Чистота, рівень pH, провідність
Одностороннє неткане полотно	Специфікації постачальника	Здатність до приклеювання, щільність, міцність на розрив, повітропроникність та еластичність

Готові мікроголки повинні відповідати ряду параметрів, які гарантують їх відповідність терапевтичним і технічним вимогам, що висуваються до засобів трансдермальної доставки.

Оскільки відсутні конкретні документи щодо специфікації та вимог якості до мікроголок, то, якщо орієнтуватися на специфікацію Q6A Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог, а також адаптувати її методи випробувань та критерії для нових лікарських засобів, то можна визначити низку ключових випробувань, які є обов'язковими і можуть стати основою для універсальних специфікацій розчинних мікроголок. Нижче наведено перелік основних критеріїв прийнятності [56, 57, 70, 71]:

1. Випробування на розчинення.

Це випробування оцінює, як швидко і ефективно лікарська речовина вивільняється з мікроголок. Якщо зміни в складі або технологічному процесі мають значний вплив на швидкість розчинення, і вони не можуть бути відслідковані іншими методами контролю, необхідно використовувати тест на

розчинення, який здатен виявити ці відхилення. Такі умови випробування дозволяють визначити вплив рецептури та технологічних змін на розчинення і, відповідно, на ефективність лікарського засобу [56, 57].

2. Випробування на розпадання.

Випробування на розпадання може замінити тест на розчинення у випадку продуктів, які швидко розчиняються (понад 80% за 15 хвилин при рН 1,2, 4,0 та 6,8). Якщо встановлено зв'язок між процесом розпадання і розчиненням, або тест на розпадання показав кращу здатність розрізняти зміни в продукті, ефективніше використовувати саме його [56, 57].

3. Випробування міцності та/або крихкості.

Проведення тестів на міцність і/або крихкість продукту зазвичай є доцільним як частина контролю виробничого процесу. Ці показники обов'язково слід включати до специфікації, якщо характеристики твердості або крихкості мають критичний вплив на якість та функціональність мікроголок. Цей тест забезпечує, що мікроголки зможуть виконувати свою функцію – проникати в шкіру і вивільняти активний препарат – без руйнування чи деформації [57, 70].

4. Однорідність дозованих одиниць.

Це стандартизований фармакопейний тест для визначення вмісту активної речовини в кожному масиві мікроголок. Тест на однорідність дозованих одиниць важливий для забезпечення точності дозування кожного мікроголкового патчу [56].

5. Тестування на мікробіологічну чистоту.

Важливою частиною належної виробничої практики є тестування на мікробіологічну чистоту. Рекомендується проводити перевірку мікробіологічної чистоти, якщо окремі компоненти лікарського засобу не проходять тестування перед виробничим процесом або якщо під час виробництва існує ризик мікробного зараження. Особливо це актуально для розчинних мікроголок, оскільки, на відміну від звичайних ТДСД, вони проникають крізь шкіру, а не залишаються на її поверхні. Через це вимоги до

їх чистоти значно жорсткіші, і продукт має відповідати критеріям щодо низького рівня біонавантаження, що зменшує ризик інфікування [56, 71].

6. Визначення твердих частинок.

Парентеральні лікарські засоби повинні мати встановлені критерії прийнятності щодо вмісту твердих частинок. Це включає вимоги до допустимої кількості видимих часток у продукті та/або рівня прозорості розчину [57].

7. Контроль за вмістом екстрагованих речовин.

Для парентеральних продуктів з систем контейнер або закупорювальний засіб важливий контроль за вмістом екстрагованих речовин, однак якщо під час розробки і випробувань на стабільність було підтверджено, що рівень екстрагованих речовин залишається нижчим за допустимі і безпечні рівні, тестування на вміст таких речовин можна пропустити [56, 57].

8. Випробування функціональності систем доставки.

Парентеральні препарати, які пакуються у спеціальні пристрої (наприклад, шприци або картриджі для автоін'єкторів), повинні проходити процедуру тестування функціональності системи доставки. У випадку з мікроголками, тест на функціональність може зосереджуватись на здатності мікроголок проникати через шкіру протягом усього терміну придатності продукту. Його можна об'єднати із випробуванням їх міцності [56].

5.2.1. Специфікація якості кінцевого продукту

Опираючись на вищевказані пункти, для розчинних мікроголок з тіамазолом можна визначити такі ключові показники якості, які мають бути враховані у специфікації продукту [3]:

1. візуальна перевірка;
2. вміст лікарської речовини;
3. однорідність дозованих одиниць;
4. випробування на розчинення медичного виробу;

5. випробування механічної міцності;
6. мікробіологічна чистота.

В табл. 5.5 наведена специфікація якості готової продукції.

Таблиця 5.5

Специфікація якості розчинних мікроголок з тіамазолом

Параметр якості	Вимоги до специфікації	Метод контролю	Показники норми
Фізичний стан	Однорідність, відсутність дефектів та механічних включень	Візуальний огляд	Напівпрозора матриця на коричневій основі без видимих дефектів та сторонніх включень
Вміст лікарської речовини	Відповідність встановленим дозам	ДФУ 2.2.25	$5 \pm 0,1$ мг
Однорідність дозованих одиниць	Відповідність допустимому коефіцієнту варіації (CV)	ДФУ 2.9.40, 2.2.25	CV не більше 5%
Швидкість розчинення	Відповідність встановленій швидкості розчинення	ДФУ 2.9.4, 2.2.25	Не менше 90% активної речовини вивільняється протягом 60 хвилин
Механічна міцність	Стійкість до деформації	Випробування на стиснення	Сила розриву $\geq 0,5$ Н / голка
Мікробіологічна чистота	Відповідність нормативам щодо кількості мікроорганізмів	ДФУ 5.1.4, 2.6.12, 2.6.13	ТАМС: не більше 10^2 КУО (колонієутворюючих одиниць) в 1 г; ТУМС: не більше 10^1 КУО в 1 г; відсутність <i>S. aureus</i> та <i>P. aeruginosa</i> на 1 патч

Візуальна перевірка використовується для перевірки методом огляду відповідності характеристик продукту вимогам специфікації. На підставі експериментальних даних встановлено наступну характеристику продукту:

«Напівпрозора матриця на коричневій підкладці без дефектів та механічних включень видимих неозброєним оком» [3].

Вміст лікарської речовини напряму впливає на ефективність терапії. Якщо показник вмісту лікарської речовини не відповідає встановленим стандартам, кінцевий продукт не матиме бажаного терапевтичного ефекту або може призвести до токсичних і побічних реакцій.

Готовий виріб має містити вказану кількість АФІ з максимальною допустимою похибкою в $\pm 2\%$. Аналіз вмісту активної речовини проводять відповідно чинного видання ДФУ 2.2.25 методом адсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій і видимій областях. Виконується однокомпонентний однохвильовий аналіз, що дозволяє визначити концентрацію одного з компонентів препарату шляхом вимірювання оптичної густини розчину випробуваного зразка на певній фіксованій довжині хвилі [72].

Однорідність є також важливим показником якості готового продукту. Неоднорідність свідчити про проблеми з міцністю, ефективністю, чистотою та вмістом виробу, що вказує на порушення процесу виробництва. Для аналізу однорідності дозування тіамазолу в розчинних мікроголках відбирають щонайменше 30 одиниць продукту згідно вимог в ДФУ 2.9.40 п. «Метод прямого визначення». Дослідження проводиться за допомогою ультрафіолетової спектрофотометрії [72].

Розчинення медичного виробу – це тест для вимірювання вивільнення лікарської речовини з продукту. Він дозволяє оцінити, наскільки ефективно та передбачувано розчинні мікроголки доставлятимуть активну речовину до організму пацієнта. При виробництві розчинних мікроголок, навіть незначні зміни в рецептурі або технологічних параметрах суттєво впливають на розчинення продукту, то ж доцільно також вжити заходів для виявлення та контролю таких відхилень. Дослідження розчинення медичного виробу проводиться на 15 патчах мікроголок згідно ДФУ 2.9.4 та 2.2.25 [72].

Механічна міцність розчинних мікроголок визначає, наскільки легко вони можуть проникнути через шкіру та доставити ліки. Надто слабкі мікроголки можуть зламатися під час введення, що призведе до неоптимальної доставки ліків. Крім того, міцність мікроголок також важлива і для контролю вивільнення препарату. Занадто міцні мікроголки розчинятимуться повільно, що призведе до затримки вивільнення препарату, а слабкі розчинятимуться швидше, ніж встановлено специфікацією якості [26, 27].

Для оцінки механічної міцності застосовується спеціалізований метод тестування на стиснення. В цьому процесі використовується прилад для створення осевого навантаження, який обладнаний високоточним датчиком навантаження та пристроєм для контролю зміщення [3].

До мікроголок, навантажених лікарським засобом, виносяться вимоги як до нестерильних препаратів, в яких допускається обмежений вміст мікроорганізмів. Вимоги до кількості мікроорганізмів та якісного складу залежать від лікарської форми і способу введення препарату і нормуються ДФУ 5.1.4. «Мікробіологічна чистота нестерильних фармацевтичних препаратів та субстанцій для фармацевтичного застосування» [73]. Відповідно до ДФУ 5.1.4., для нестерильних засобів критерії прийнятності базуються на загальному числі аеробних мікроорганізмів (ТАМС), дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) та певних окремих видів мікроорганізмів [72, 73].

Відповідно до даних, наведені в табл. 5.1.4-1 «Критерії прийнятності мікробіологічної чистоти нестерильних дозованих лікарських форм» ДФУ 5.1.4. [73], мікроголки з лікарським засобом можна ототожнювати зі трансдермальними пластирами. Випробування мікробіологічної чистоти для розчинних мікроголок, проводять згідно з вимогами ДФУ 2.6.12, 2.6.13 [73].

5.2.2. План стабільності

Останній важливий аспект контролю якості, на який звертається увага як у настановах Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог, так і в

європейському документі «Настанова з належної виробничої практики з контролю якості лікарських засобів для людини та ветеринарії», полягає в необхідності постійної програми контролю стабільності [56, 71]. Після виходу продукту на ринок, його стабільність повинна ретельно відстежуватися в рамках безперервної програми моніторингу. Така програма дозволяє своєчасно виявляти будь-які проблеми, пов'язані з погіршенням якості продукту, наприклад, зміни рівня домішок або зміну профілю розчинення, що можуть бути зумовлені складом лікарської форми або особливостями упаковки [57].

Дослідження для оцінки довгострокової та прискореної стабільності розчинних мікроголок розроблено відповідно до рекомендацій CPMP/ICH/2736/99-ICH Q1A (R2), CPMP/ICH/279/95-ICH Q1B, WHO Technical Report Series No. 953, Annex 2 та Настанови СТ-Н МОЗУ 42-3.3-2004.

Попередньо, для оцінки результатів дослідження стабільності, розробляється та затверджується чіткий протокол дослідження із визначенням цілей аналізу, визначення параметрів стабільності (фізичні, хімічні, біологічні властивості) та розробкою графіку тестування.

Нижче наведений план дослідження довгострокової та прискореної стабільності розчинних мікроголок, навантажених лікарським засобом:

1. Вибір зразків для дослідження
 - 1.1 Вибір серій мікроголок для тестування
 - 1.2 Визначення умов зберігання зразків
 - 1.3 Підготовка контрольних зразків
2. Дослідження довгострокової стабільності
 - 2.1 Умови зберігання:
 - Температура: $20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
 - Відносна вологість: $60\% \pm 5\%$
 - 2.2 Періодичність тестування: 0, 3, 6, 9, 12 місяці
 - 2.3 Аналіз на кожному етапі:
 - Зовнішній вигляд
 - Вміст активної речовини

- Розпад продуктів
- Фізичні властивості (механічна стабільність)
- Мікробіологічна чистота

3. Дослідження прискореної стабільності

3.1 Умови зберігання:

- Температура: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
- Відносна вологість: $75\% \pm 5\%$

3.2 Періодичність тестування: 0, 3, 6 місяців.

3.3 Аналіз на кожному етапі:

- Зовнішній вигляд
- Вміст активної речовини
- Розпад продуктів
- Фізичні властивості (механічна стабільність)
- Мікробіологічна чистота

4. Дослідження фотостабільності

4.1 Визначення умов впливу світла згідно CPMR/ICH/279/95-ICH Q1B:

- Дозування світла: 1,2 млн. люкс-годин видимого світла та $200 \text{ Вт} \times \text{год} / \text{м}^2$ для ультрафіолетового світла

4.2 Періодичність: після впливу світла та після зберігання у темряві

4.3 Аналіз на кожному етапі:

- Зовнішній вигляд
- Вміст активної речовини
- Розпад продуктів
- Фізичні властивості (механічна стабільність)
- Мікробіологічна чистота

5. Аналітичні методи

5.1 Валідація аналітичних методів відповідно до ICH Q2 (R1) та ДФУ

5.2 Методи аналізу:

- Визначення зовнішнього вигляду – візуальна оцінка

- Визначення вмісту активної речовини – УФ-спектроскопія
- Визначення продуктів розпаду – ВЕРХ
- Випробування на механічну стабільність – інструментальний метод, випробування на стиснення
- Мікробіологічна чистота – визначення числа мікроорганізмів

6. Документація та звітність

6.1 Документування всіх результатів досліджень

6.2 Оцінка даних та статистичний аналіз

6.3 Підготовка звітів відповідно до вимог регуляторних органів

6.4 Подання звітів до відповідних органів

Розроблений план забезпечить проведення всебічного та систематичного дослідження стабільності розчинних мікроголок з метою підтвердження їх якості, безпеки та ефективності протягом усього терміну придатності.

З врахування того, що розробка та тестування медичних виробів, зокрема мікроголок, відбувається у високорегульованій сфері, де вимоги регуляторних органів можуть змінюватись, вище описаний план має регулярно переглядатися та оновлюватися відповідно до нових вимог.

Висновок до розділу 5

В даному розділі описується дизайн і специфікації якості розчинних мікроголок із тіамазолом. Основний склад патчу включає тіамазол, полівініловий спирт та дистильовану воду в якості розчинника. Розглянуто ключові фізико-хімічні властивості компонентів та їх роль у формуванні стабільної матриці мікроголок. Особливу увагу приділено механічним властивостям і біосумісності матеріалів. Специфікація якості включає фізичні параметри, контроль вмісту лікарської речовини, розчинення, механічну міцність і мікробіологічну чистоту. Також описано процеси тестування стабільності за умов прискореного та довготривалого зберігання.

6. ОПИС ВИРОБНИЧОГО ПРОЦЕСУ

6.1. Технологія виготовлення

6.1.1. Метод формування розчинних мікроголок

Хороша стабільність і активність лікарського засобу є необхідною умовою для того, щоб фармацевтичні препарати виконували терапевтичну роль. Однак на стабільність та активність ЛР, інкапсульованого в розчинні мікроголки, можуть впливати фізичні та хімічні фактори під час приготування та зберігання продукту [74].

Більшість розчинних мікроголок виробляють методом мікролиття або мікроформування, рідше зустрічаються такі методи, як метод розпилення, крапельного продування повітрям, 3D-друк тощо [74].

Технологія мікроформування – це високоточний виробничий процес, який дозволяє виготовляти складні та деталізовані вироби з мікронною точністю [74]. Даний метод дозволяє дотримуватися жорстких допустимих вимог щодо відхилень, а також мінімізувати відходи матеріалу і витрати.

Процес мікроформування передбачає декілька ключових етапів. Спершу рідкий матеріал, який містить лікарський засіб, наносять на спеціально підготовлений молд. Після цього матеріалу дають затвердіти, щоб він набув необхідної форми та структури. Ця технологія забезпечує точне відтворення складних геометричних форм [75].

Метод розпилення передбачає використання форсунки, підключеної до джерела повітря, та рідкого розчину з лікарським засобом. За допомогою тиску повітря, розчин заливають у форми і дають застигнути протягом певного часу, рис. 6.1 [16, 76]. Завдяки цьому підходу вдається вирішити проблеми, що виникають під час масового виробництва розчинних мікроголок, пов'язані зі складністю забезпечення необхідної геометрії та фізичних властивостей. Він також зменшує ризики, пов'язані із неповним заповненням форми через властивості розчинів. Проте не всі полімери підходять для використання під

час формування мікроголок методом розпилення, і це обмежує вибір матеріалів. Зокрема, він не підходить для розчинних мікроголок з ПВС [76].

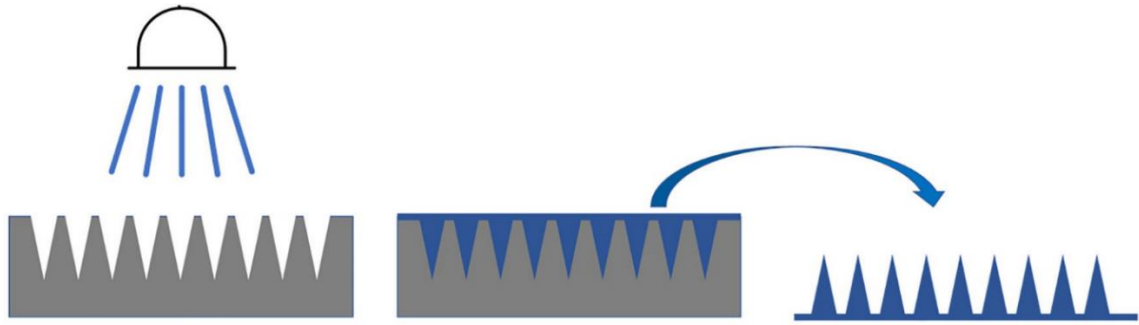


Рисунок 6.1 – Процес виготовлення мікроголок методом розпилення [16]

В процесі виготовлення мікроголок методом крапельного продування повітрям рідкий розчин або суспензія, що містить полімер і лікарський засіб, подається через форсунку у вигляді дрібних крапель на плоску матрицю, що зроблена з полімеру. Після цього така ж плоска матриця розміщується зверху, контактує з краплинами і переміщується вгору на заздалегідь визначену відстань, котра дорівнює довжині двох мікроголок. Коли верхня пластина рухається вгору, вона розтягує в'язкий розчин. Після повного затвердіння мікроголок, верхню і нижню пластини відокремлюють, утворюючи дві готові матриці з розчинними мікроголками [77].

На рис. 6.2 зображений схематичний процес виготовлення мікроголок методом крапельного продування повітрям.



Рисунок 6.2 – Схема процесу виготовлення мікроголок методом крапельного продування повітрям [16]

Це простий та швидкий метод, який не передбачає використання високих температур для висушування матеріалу, що дозволяє застосовувати його з термочутливими речовинами. Крапельне продування повітрям є гнучкою

технологією, яку можна адаптувати для роботи з різними полімерними матеріалами й активними інгредієнтами, а також легко масштабувати для промислового виробництва. Однак один з основних недоліків даного методу полягає у складності забезпечення рівномірного розподілу ЛР на двох пластинах після роз'єднання крапель, що може впливати на ефективність лікування. Крім того, мікроголки, створені методом крапельного продування, мають обмежену механічну міцність.

Адитивне виробництво, більш відоме як 3D-друк, останнім часом активно привертає увагу як новий метод виготовлення мікроголок. Всі технології адитивного виробництва передбачають проєктування 3D-об'єкта за допомогою САПР (система автоматизованого проєктування), який згодом конвертується в STL-файл для моделювання 3D-форми і розбиття її на цифрові шари. Наступний етап полягає в передачі STL-файлу на принтер за допомогою спеціалізованого машинного програмного забезпечення та налаштування принтера відповідно до параметрів друку. Модель будується принтером шляхом плавлення або осадження відповідного матеріалу [78].

Технології адитивного виробництва включають моделювання плавленого осадження (FDM, від англ. Fused Deposition Modeling), струменеве моделювання матеріалу (MJ, від англ. Material Jetting) і методи на основі фотополімеризації, такі як стереолітографія (SLA, від англ. Stereolithography), цифрова обробка світла (DLP, від англ. Digital Light Processing), суцільна рідина створення інтерфейсу (CLIP, від англ. Continuous Liquid Interface Production) і двофотонна полімеризація (2PP, від англ. Two-Photon Polymerization). Переважна більшість цих методів заснована на полімеризації рідких мономерів за кімнатної температури в мікроголкових формах. Однак, через присутність ультрафіолету, активність і стабільність препаратів може бути порушена, до того ж не всі полімери можна використовувати для виробництва розчинних мікроголок за цією технологією. Додатковим недоліком даного методу виробництва є висока вартість обладнання [76, 78].

Для виготовлення розчинних мікроголок, навантажених тіамазолом, було обрано метод мікроформування, оскільки він дозволяє досягти високої точності та ефективності у виробництві складних мікроструктур.

Для виробництва мікроголок спочатку виготовляється майстер-форма (рис. 6.3), яка є основою для подальшого створення багаторазових форм (молдів). Майстер-форма виготовляється на замовлення і може експлуатуватися до 1000 разів у випадку із форми з силіконового матеріалу, та до 5000 разів – з металу [3].

Майстер-форма має розміри 28 мм×28 мм та містить мікроголки форми правильної чотирикутної піраміди із висотою 750 мкм та стороною основи – 300 мкм. Мікроголки розташовані одна від одної на відстані 250 мкм, їх загальна кількість – 2500 одиниць. Відстань від краю пластини до найближчих мікроголок становить 375 мкм, загальна висота форми складає 1,6 мм.

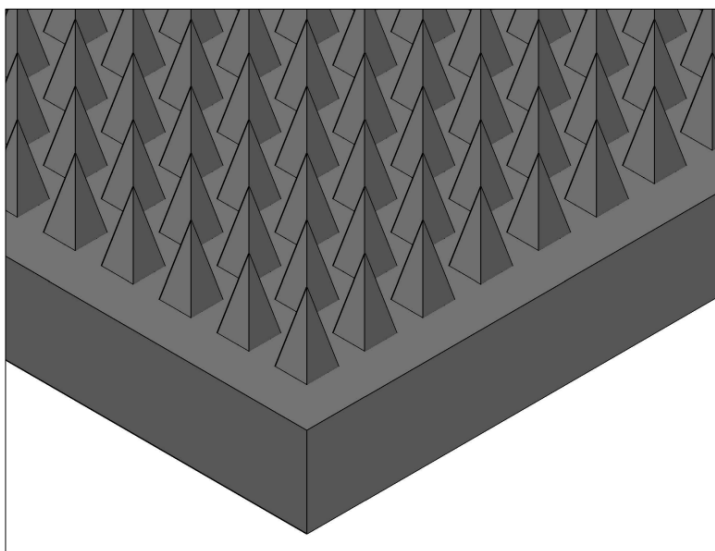


Рисунок 6.3 – Майстер-форма [3]

Молд, багаторазова форма для відливання мікроголок, виготовляється з полідиметилсилоксану (ПДМС), матеріалу, який зарекомендував себе як один з найкращих для біомедичних застосувань [79]. Полідиметилсилоксан, завдяки своїм унікальним властивостям, широко використовується в різних медичних і технологічних галузях. ПДМС є еластомерним полімером, який вирізняється відмінною біосумісністю та демонструє чудову хімічну стабільність, що

забезпечує його стійкість до дії різних хімічних речовин і розчинів, які використовуються в процесі виробництва медичних виробів. Механічні властивості ПДМС, такі як міцність і еластичність, роблять його придатним для створення структур, які повинні витримувати навантаження без втрати своєї форми та функцій. Розчин ПДМС має рідку консистенцію, що дозволяє йому заповнювати найдрібніші деталі та структури майстер-форми з високою точністю, а відмінна оптична прозорість сприяє контролю всього процесу. Форми, виготовлені з ПДМС, можуть витримувати тривалі навантаження без деформацій чи пошкоджень, що важливо для багаторазового використання у промислових масштабах. ПДМС володіє термостабільністю, що дозволяє витримувати високі температури без спотворення та руйнування. Ці характеристики роблять ПДМС відмінним матеріалом для виготовлення молдів для мікроголок [79].

Для підвищення ефективності використання лікарського засобу, що міститься в мікроголках, та зменшення кількості відходів, застосовується метод двоетапного лиття [80]. Цей метод передбачає послідовне нанесення двох шарів: першого, що містить лікарську речовину (тіамазол) у комбінації з полівініловим спиртом, та другого, який складається виключно з ПВС. Такий підхід дозволяє концентрувати активну речовину в наконечниках мікроголок, що значно знижує кількість невиправданого використання лікарського засобу. Крім того, розміщення активного інгредієнта саме в наконечниках мінімізує його міграцію до основи масиву мікроголок [80].

Процес двоетапного лиття починається з приготування розчину ПВС-тіамазолу. Цей розчин наноситься на молд з ПДМС, ретельно заповнюючи всі мікроголкові порожнини. Після цього форму поміщають в сушильну шафу до часткового висихання розчину і затвердіння верхнього шару. На наступному етапі на молд з вже підсушеними наконечниками наноситься розчин підкладки, що складається з чистого ПВС, і форму знову висушують до повного затвердіння.

Процес формування двошарових мікроголок зображено на рис. 6.4 [80].

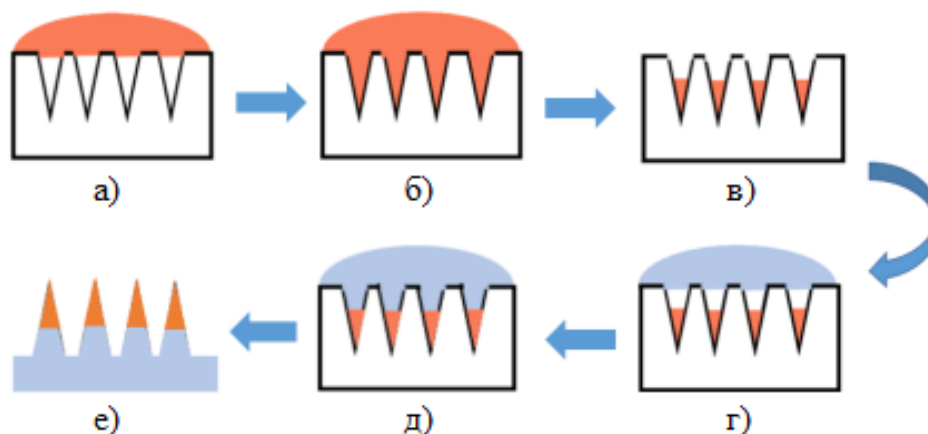


Рисунок 6.4 – Послідовність виготовлення двошарових мікроголок [80]:

- а) нанесення розчину з АФІ у форму; б) рівномірне розподілення розчину;
- в) часткове висушування матеріалу; г) заливка другого шару розчину без АФІ;
- д) заповнення порожнин; е) фінальне сушіння та отримання готового продукту

Метод двоетапного лиття має кілька переваг. По-перше, він дозволяє ефективно використовувати лікарський засіб, забезпечуючи його рівномірний розподіл та зменшуючи втрати. По-друге, така технологія сприяє створенню мікроголок з високою механічною міцністю та стабільністю. По-третє, процес дозволяє мінімізувати витрати матеріалів і зменшити кількість відходів, що робить виробництво більш екологічно дружнім та економічно ефективним.

6.1.2. Приготування розчинів для виготовлення розчинних мікроголок

Однією з ключових характеристик для виготовлення мікроголкового масиву є механічна міцність мікроголок, яка визначає здатність голок проникати в епідерміс та виконувати свою терапевтичну функцію. Наконечники мікроголок безпосередньо контактують з шкірою і повинні проникати в її верхній шар не руйнуючись, та ефективно доставляти активну речовину – тіамазолу. Для цього важливо створити механічно стабільну структуру, яка б одночасно дозволяла інкапсулювати та поступово вивільняти

лікарський препарат. Тому розчин наконечників виготовляється шляхом розчинення ПВС у дистильованій воді до концентрації 15%. Дана концентрація дозволяє забезпечити необхідну жорсткість мікроголок, завдяки чому вони можуть проникати в шкіру без деформації. Доданий у склад наконечників тіамазол, в кількості 5 мг, рівномірно розподіляється по всьому масиву. Така кількість є оптимальною для інкапсуляції у ПВС, оскільки більші концентрації препарату можуть вплинути на механічні властивості полімеру.

Основа масиву мікроголок не призначена для проникнення в шкіру, тому до її механічної міцності не висуваються такі високі вимоги, як до наконечників. Основна функція підкладки – підтримувати мікроголочки та забезпечувати їх стійкість під час контакту з поверхнею шкіри. Для цього використовують розчин ПВС з концентрацією 10%, який надає основі необхідну гнучкість і запобігає її ламкості. Це гарантує, що основа зможе витримати прикладену силу під час фіксації патчу з мікроголками, не деформуючись та не розтріскуючись. Висока концентрація ПВС в основі призвела б до її надмірної жорсткості, що ускладнило б кріплення мікроголок, тоді як занадто низька концентрація могла б зробити основу занадто крихкою.

Використання дистильованої води для виготовлення розчинів гарантує відсутність домішок, таких як іони кальцію, магнію та інші солі, які можуть вплинути на властивості полімеру і лікарського засобу. Іони, присутні у звичайній воді, можуть утворювати комплекси з ПВС, що впливатиме на його структуру та механічні властивості, зокрема, на зшивання полімерних ланцюгів. Це може призвести до небажаних змін у міцності мікроголок або їхньої здатності інкапсулювати активну речовину, тоді як використання дистильованої води дозволяє зберегти контроль над структурою полімерного матеріалу та забезпечити оптимальні властивості мікроголок.

Обидві суміші розчинів наконечників та підкладки готують, постійно перемішуючи, при температурі 80°C [81]. Температура та перемішування забезпечують швидше і рівномірне розчинення полімеру, що дозволяє отримати однорідний розчин без грудок. Після розчинення полімеру, суміші

залишають охолонути до кімнатної температури, після чого до розчину наконечників додають необхідну кількість тіамазолу. Додавання тіамазолу на етапі охолодження дозволяє уникнути його деградації, оскільки більшість лікарських препаратів, у тому числі тіамазол, чутливі до тривалого нагрівання.

Під час розчинення полімеру у воді, молекули ПВС захоплюють повітря, яке важко видалити звичайними методами, а залишкові бульбашки негативно впливають на міцність мікроголок. Для запобігання утворенню повітряних бульбашок у готовому розчині та забезпечення рівномірної текстури мікроголок, після додавання активної речовини та повного охолодження, проводиться дегазація розчинів наконечників та підкладки під вакуумом. Цей процес дозволяє видалити захоплене повітря та зменшити ризик утворення порожнин у структурі мікроголок після висихання [3].

Мікроголки, при доторку до шкіри, починають одразу розм'якшуватися, тому для збереження стабільності продукту, вони кріпляться на одностороннє неткане полотно.

6.2. Технологічна схема

Розроблена технологічна схема, яка описує послідовність етапів виробництва розчинних мікроголок з тіамазолом, представлена в Додатку В.

ДР 1 Санітарна підготовка виробничого процесу

Санітарні процедури є критично важливим етапом у виробничому процесі, забезпечуючи належний рівень гігієни та якості продукту на кожному кроці технологічного циклу. Всі санітарні заходи, як і наступні стадії виробництва, виконуються згідно з чинними нормативними вимогами і технологічними регламентами.

ДР 1.1 Підготовка персоналу

ДР 1.1.1 Медичний огляд

Згідно з вимогами чинного законодавства про охорону здоров'я, всі працівники зобов'язані проходити попередні (під час прийняття на роботу) та

періодичні медичні огляди протягом подальшої трудової діяльності [82]. Вони проводяться з метою виявлення будь-яких захворювань, які можуть вплинути на безпеку праці або якість виробництва. Результати кожного медичного обстеження ретельно фіксуються у відповідних документах.

ДР 1.1.2 Санітарна гігієна працівників

Співробітники зобов'язані дотримуватися встановлених санітарних правил, включаючи носіння захисного одягу та регулярну обробку рук дезінфікуючими засобами. У кожному виробничому приміщенні повинні бути доступні відповідні інструкції санітарних норм. Кожен працівник, перед допуском до зон виробництва, проходить первинне навчання з питань особистої гігієни, а в подальшому регулярні санітарно-гігієнічні навчання [83].

ДР 1.1.3 Навчання та оцінка знань

Співробітники повинні володіти знаннями щодо виробничих процесів, функціонування обладнання, а також норм безпеки та стандартів якості. Роботодавець зобов'язаний забезпечувати відповідне навчання всього персоналу, який залучений до робіт у виробничих приміщеннях, зонах зберігання та контрольних лабораторіях [83]. Працівники регулярно проходять систематичне навчання з цих питань, а також курси підвищення кваліфікації, під час яких знайомляться з новими технологіями і методами виробництва. Окрім цього, працівникам надається необхідна інформація з питань техніки безпеки, протипожежних заходів та охорони праці. Періодична перевірка знань відбувається під час початкового навчання, перепідготовки або підвищення кваліфікації, що дозволяє оцінити рівень знань і виявити можливі прогалини для подальшого коригування.

ДР 1.2 Підготовка робочих розчинів

Забезпечення чистоти у виробничих приміщеннях та регулярне проведення миття й дезінфекції поверхонь і обладнання є обов'язковими умовами для мінімізації ризику забруднення та інфікування продукту.

Для безпечної обробки поверхонь, обладнання, інвентарю та шкіри рук персоналу від патогенних і сапрофітних мікроорганізмів використовуються

лише ті мийні та дезінфекційні засоби, які зареєстровані в Україні та дозволені до застосування на підприємствах медичної галузі [84, 85].

Всі процедури з використання таких засобів виконуються відповідно до рекомендацій виробників і нормативних вимог. Щоб уникнути розвитку стійких штамів мікроорганізмів, засоби дезінфекції необхідно змінювати кожні 1–3 місяці [85]. Готові робочі розчини зберігаються у попередньо очищеній тарі протягом визначеного часу і застосовуються одноразово.

ДР 1.2.1 Підготовка дезінфікуючих розчинів

Цей етап включає приготування дезінфекційних розчинів для обробки рук працівників і дезінфекції обладнання та інвентарю. Для дезінфекції рук використовують спиртовий розчин у концентрації 76%, який готують шляхом розведення 96%-го етилового спирту водою до потрібної концентрації [84, 85].

Для щоденної дезінфекції обладнання та комунікацій застосовується 3% розчин перекису водню. Для профілактичної обробки інвентарю та внутрішньоцехової тари використовують 6% розчин перекису водню, який також готується шляхом розведення 33%-го розчину водою до необхідної концентрації [84, 85].

ДР 1.2.2 Підготовка мийних розчинів

Даний етап передбачає підготовку мийних розчинів, що використовуються для миття обладнання, контейнерів, посуду та приміщень. Розчини можуть бути приготовлені шляхом розведення мийного засобу водою або використання готових продуктів із заданою концентрацією. Використовуються лише ті засоби, які дозволені до застосування на підприємствах медичної галузі відповідно до законодавства України [84, 85].

ДР 1.3 Підготовка захисного одягу

Для захисту виробу від забруднення, персонал повинен використовувати спеціальний технологічний одяг. Вибір захисного одягу залежить від типу виробничих операцій і класу чистоти приміщення, в якому працює персонал.

Кожен комплект розроблений для роботи в конкретній зоні і має спеціальне маркування. Для роботи в приміщенні класу D рекомендується

стандартний захисний костюм і бахіли, які змінюються кожні 2–3 дні. У приміщенні класу С необхідно покривати голову, використовувати бахіли та костюм з щільно закритими зап'ястками і високим коміром. Періодичність зміни комплекту кожні 1–2 дні. Для класу В персонал має носити костюм, який повністю закриває тіло, безворсисте взуття або бахіли, маску або респіратор для захисту дихальних шляхів, рукавички і головний убір, що покриває все волосся, зі зміною комплекту щодня [94].

Підготовка комплекту одягу включає прання, сушку, термічну обробку, а також вологе чищення взуття з подальшою дезінфекцією [85].

ДР 2 Підготовка виробничих приміщень та комунікацій

Підготовка виробничих приміщень і комунікацій є обов'язковим етапом для забезпечення необхідного рівня чистоти у відповідності до встановлених стандартів. Цей етап включає комплекс заходів, таких як вологе прибирання, дезінфекція поверхонь та обробка посуду й обладнання. Усі дії виконуються відповідно до нормативно-технологічної документації, яка визначає, які саме процедури та з якою періодичністю повинні виконуватися для досягнення необхідного класу чистоти [85].

ДР 2.1 Підготовка посуду та інструментів

Комплекс робіт з підготовки посуду та інструментів має на меті забезпечити належний їх стан і, в подальшому, відповідну якість кінцевого продукту. Цей процес включає кілька етапів, таких як миття, ополіскування та стерилізація.

ДР 2.1.1 Миття посуду та інструментів

Посуд та інструменти, що контактують з матеріалами у процесі виробництва, підлягають обов'язковому миттю при температурі 50–60°C. Для миття використовують синтетичні мийні засоби. При митті інструментів, що складаються з кількох частин, усі знімні елементи розбираються, миються аналогічним чином, а потім ретельно збираються назад.

Після миття необхідно видалити залишки забруднень і мийних засобів з поверхонь шляхом ретельного промивання чистою водою.

ДР 2.1.2 Дезінфекція посуду та інструментів

Після миття та ополіскування посуду та інструментів проводиться їх обробка попередньо підготовленими дезінфікуючими розчинами для забезпечення додаткового рівня чистоти.

ДР 2.1.3 Стерилізація посуду та інструментів

Продезінфіковані посуд та інструменти просушуються і готуються до стерилізації. Шпателі упаковують у термостійкий папір, піпетки та інші дрібні інструменти закривають ватними тампонами. Стерилізацію проводять за допомогою пари при температурі 140°C і тиску 0,2 МПа протягом 30 хвилин. Під час стерилізації контролюють технологію виконання та проводять мікробіологічний контроль.

ДР 2.2 Підготовка обладнання

Перед використанням обладнання у виробництві, необхідно провести його ретельну підготовку, яка включає миття, дезінфекцію, перевірку герметичності та стерилізацію. Це забезпечує підтримку стерильних умов і запобігає можливому забрудненню продукції.

ДР 2.2.1 Миття обладнання

Процес миття обладнання виконується для усунення видимих забруднень і залишків попередніх матеріалів. Обладнання очищується за допомогою синтетичних мийних засобів, які рекомендовані для використання на підприємствах медичної галузі. Миття проводиться при температурі 50-60°C, що дозволяє ефективно видалити більшість забруднень з робочих поверхонь обладнання. Вимите обладнання ретельно ополіскують чистою водою.

ДР 2.2.2 Дезінфекція обладнання

Після миття проводиться ретельна, з особливою увагою до важкодоступних місць, дезінфекція обладнання для знищення мікроорганізмів.

ДР 2.2.3 Перевірка на герметичність обладнання

Після миття та дезінфекції необхідно перевірити обладнання на герметичність, щоб запобігти витoku матеріалів або проникненню забруднювачів у виробничий процес. Перевірка включає тестування ущільнювачів, з'єднань та інших компонентів, які можуть впливати на герметичність. У разі виявлення дефектів проводяться ремонтні роботи.

ДР 2.2.4 Стерилізація обладнання

Стерилізація обладнання проводиться перегрітою парою при температурі 140°C і тиску 0,15 МПа протягом 90 хвилин. Після завершення стерилізації, для підтримки асептичних умов, через барботер подається стерильне повітря під тиском 0,02–0,03 МПа. Під час процесу проводиться мікробіологічний та технічний контроль.

ДР 2.3 Підготовка виробничих приміщень

Підготовка виробничих приміщень спрямована на досягнення необхідного рівня чистоти. Це включає щоденне прибирання після кожної зміни та генеральне прибирання, яке проводиться щотижня. Всі заходи проводяться згідно зі вимогами стандартних робочих процедур підприємства.

ДР 2.3.1 Щоденне прибирання

Щоденне прибирання здійснюється відповідно до встановленої методики. Цей процес включає вологе прибирання поверхонь (підлоги, робочих столів тощо) за допомогою мийного розчину, промивання теплою водою та висушування. Перед початком робіт проводиться протирання робочих поверхонь дезінфікуючим розчином. Після завершення прибирання ведеться реєстрація санітарного та гігієнічного стану приміщення, результати якої записуються у відповідній документації. Періодично здійснюється мікробіологічний контроль [85].

ДР 2.3.2 Генеральне прибирання

Генеральне прибирання приміщень проводиться раз на тиждень. Воно включає очищення та дезінфекцію стін, стелі та підлоги, а також додаткове миття важкодоступних ділянок. Генеральне прибирання є доповненням до

щоденного прибирання і спрямоване на забезпечення максимального рівня чистоти. Проводиться мікробіологічний контроль після завершення процедур.

ДР 3 Підготовка очищеного повітря

Одним із важливих факторів для забезпечення якості лікарських засобів є контроль повітряного середовища у виробничих приміщеннях. Для цього використовуються системи кондиціонування та очищення повітря з неоднаправленим повітряним потоком, які створюють відповідний рівень чистоти залежно від вимог до приміщень. В середині виробничого приміщення додатково встановлюють мобільні рециркуляційні повітроочисники, які дозволяють швидко та ефективно очищати повітря завдяки механічній фільтрації. Підготовка повітря передбачає кілька рівнів фільтрації та підтримання оптимальних термодинамічних показників. На кожному рівні використовуються фільтри з ефективністю фільтрації, яка відповідає вимогам європейського стандарту EN 779 [85].

ДР 3.1 Забір атмосферного повітря

На початковому етапі підготовки повітря здійснюється його забір із зовнішнього середовища. Для цього вибираються місця, де відсутні або мінімальні джерела аерозольних та газоподібних забруднень. Процес забору повітря виконується через спеціальні трубчасті конструкції висотою 8–10 метрів над рівнем землі. Це дозволяє мінімізувати потрапляння небажаних домішок і забезпечити початкову чистоту повітря.

ДР 3.2 Механічна очистка повітря

На цьому етапі здійснюється первинне очищення повітря від механічних забруднень та великих частинок. Для цього використовуються фільтри грубої очистки класу G2, які ефективно видаляють аерозольні частинки діаметром понад 10 мкм. Ефективність фільтрації таких фільтрів складає 65–80% [84, 86].

ДР 3.3 Стабілізація термодинамічних показників повітря

Після механічної фільтрації необхідно стабілізувати температуру та вологість повітря. Через роботу повітряних компресорів, температура повітря може значно підвищуватися. Відповідно до нормативних документів

виробництва, температура в приміщеннях повинна залишатися в межах 20–25°C, а вологість – близько 60%. Щоб досягти таких показників, повітря, при виході, охолоджується в теплообміннику за допомогою води з температурою 18°C. Цей етап супроводжується технологічним контролем.

ДР 3.4 Другий ступінь очищення повітря

Наступним етапом підготовки повітря є його доочищення фільтрами тонкого очищення. Для цього використовуються фільтри класу F8, які вловлюють частинки розміром понад 1 мкм із ефективністю 90–95%. Цей етап фільтрації допомагає знизити рівень дрібних забруднень у повітрі [86].

ДР 3.5 Третій ступінь очищення повітря

Фінальне очищення повітря виконується за допомогою фільтрів особливо тонкого (кінцевого) очищення класу HEPA H13 для фармацевтичної промисловості та медицини, з ефективністю вловлювання < 99,95% частинок розміром більше 0,3 мкм. Ці фільтри застосовуються для видалення зважених частинок, таких як аерозолі, токсичний пил, хвороботворні мікроорганізми та віруси [86]. Проводиться мікробіологічний контроль.

ДР 4 Підготовка води

В залежності від етапів виробництва використовується два типи води: звичайна очищена вода для технічних і виробничих потреб та дистильована вода для приготування розчинів для формування мікроглобок. Підготовка обох видів води повинна відповідати суворим стандартам якості, що гарантують чистоту і безпеку кінцевого продукту.

ДР 4.1 Підготовка очищеної води для виробничих процесів

ДР 4.1.1 Системи очищення води

Для підготовки звичайної очищеної води використовуються багатоступеневі системи очищення, що включають: механічну фільтрацію (початкове видалення великих частинок і забруднень, таких як пісок, іржа та інші тверді домішки); фільтрацію активованим вугіллям (усунення органічних забруднень, залишків хлору та інших хімічних речовин) та зворотноосмотичну

фільтрацію (основний етап очищення, що забезпечує видалення до 99% іонів, молекул та мікроорганізмів, які можуть вплинути на виробничі процеси).

ДР 4.1.2 Контроль якості очищеної води

Очищена вода регулярно перевіряється на відповідність нормативам щодо вмісту забруднень та мікроорганізмів. Контроль здійснюється відповідно до встановлених регламентів, що включають фізико-хімічні та мікробіологічні аналізи. Якість води повинна відповідати вимогам до води очищеної (Purified Water) згідно з Європейською фармакопеєю.

ДР 4.2 Підготовка дистильованої води

Дистильована вода використовується для приготування розчинів для створення мікроглок. Вода повинна бути абсолютно очищеною від будь-яких домішок, тому її підготовка здійснюється шляхом дистиляції або іншими високоефективними методами очищення.

ДР 4.2.1 Системи підготовки дистильованої води

Згідно із СТ-Н МОЗУ 42-3.7:2013, для отримання дистильованої води використовуються спеціалізовані дистилатори або системи дистиляції багаторазового очищення. Цей процес передбачає випаровування води з подальшою конденсацією пари, що дозволяє отримати практично чисту воду. Процес включає такі стадії:

- випаровування – вода нагрівається до точки кипіння, перетворюючись на пару, яка йде в конденсатор для охолодження, інші речовини, які мають більш високу температуру кипіння, залишаються у вигляді відкладень в контейнері;
- конденсація – пара охолоджується і знову перетворюється на рідину – дистильовану воду, яка збирається в стерильні ємності для подальшого використання.

ДР 4.2.2 Контроль якості дистильованої води

Підготовлена дистильована вода проходить ретельний контроль на відповідність фармакопейним вимогам щодо відсутності домішок, електропровідності та вмісту органічних і неорганічних речовин. Якість води

повинна відповідати стандартам дистильованої води (Aqua Destillata) згідно з Європейською фармакопеею та ДСТУ ISO 3696:2003. Вода для застосування в лабораторіях. Вимоги та методи перевіряння.

ДР 4.3 Зберігання води

Очищена і дистильована вода зберігаються у стерильних резервуарах із нержавіючої сталі, що забезпечує їх чистоту та захищає від можливого вторинного забруднення. Усі резервуари для зберігання води підлягають регулярній санітарній обробці та контролю на герметичність.

ДР 5 Підготовка майстер-форми

ДР 5.1 Очищення майстер-форми

Перед тим як розпочати процес літографії (виготовлення форми для мікроголок з ПДМС), необхідно ретельно очистити поверхню майстер-форми від будь-яких забруднень та жиру. Для цього використовують спеціальні дезінфекційні засоби на основі спирту. Поверхня моделі-оригіналу повинна бути абсолютно чистою та знежиреною для забезпечення максимального зчеплення з полімером та мінімізації ризику дефектів у готовому виробі.

ДР 5.2 Обробка ультрафіолетом та озоном

Для покращення адгезійних властивостей поверхні майстер-форми, проводять обробку ультрафіолетовим світлом та озоном. Цей процес підвищує гідрофільність поверхні, що допомагає покращити взаємодію між еластомером ПДМС та майстер-формою під час лиття. Обробка відбувається протягом 5 хвилин за допомогою УФ-випромінювання з довжиною хвилі 185 нм. Під час цього етапу проводиться технологічний контроль.

ДР 6 Виготовлення форми ПДМС

Полідиметилсилоксан – це двокомпонентний еластомер, що складається з основного полімеру та каталізатора затвердіння. Молд з ПДМС використовується як м'який формовий матеріал для створення відбитка масиву мікроголок. Форма для подальшого формування розчинних мікроголок має бути чіткою і якісною, адже безпосередньо впливає на кінцевий продукт.

ДР 6.1 Приготування суміші ПДМС

Для виготовлення форми використовується двокомпонентний набір ПДМС еластомеру Sylgard 184, виробництва Dow Corning, або його аналоги. Низький рівень в'язкості і тривалий час життя забезпечує краще заповнення простору між мікроголками.

Процес виготовлення форми розпочинається зі змішування двох компонентів ПДМС: силіконової основи (частина А) та каталізатора затвердіння (частина Б). На рис. 6.5 наведене зображення двох частин ПДМС еластомеру Sylgard 184 [87]. Змішування виконується у чистій ємності у співвідношенні 10:1. Щоб уникнути утворення повітряних бульбашок, каталізатор додають поступово, ретельно перемішуючи суміш протягом 3–5 хвилин. Оптимальна температура під час цього етапу – 25–30°C.

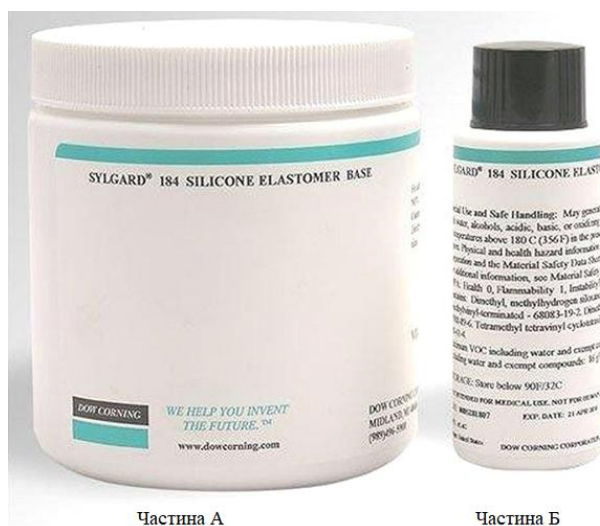


Рисунок 6.5 – Компоненти суміші ПДМС: силіконової основи (частина А) та каталізатора затвердіння (частина Б) [87]

ДР 6.2 Дегазування у вакуумі

Після змішування компонентів проводиться дегазація суміші ПДМС у вакуумі при тиску 0,05 МПа для видалення будь-яких залишкових повітряних бульбашок, які можуть порушити точність відбитка. Цей процес проводиться протягом 10 хвилин при температурі 25°C. Процес супроводжується технологічним контролем.

ДР 6.3 Створення відбитка майстер-форми

Отриману ПДМС-суміш виливають на поверхню майстер-форми. В разі потреби проводиться додаткове дегазування для видалення залишків бульбашок. Час повного затвердіння форми становить 48 годин при температурі 25°C.

ДР 6.4 Відокремлення майстер-форми

Після затвердіння ПДМС, форму-оригінал обережно відокремлюють від майстер-форми. Отриманий молд з ПДМС матиме негативний відбиток масиву мікроголок, який використовуватиметься для подальших етапів виготовлення розчинних мікроголок.

ТП 7 Виготовлення розчинів для створення мікроголок

Даний етап технологічного процесу передбачає приготування двох окремих розчинів, необхідних для створення мікроголок з лікарським засобом.

ТП 7.1 Приготування розчину для наконечників

ТП 7.1.1 Розчинення полімеру

Розчин для наконечників готується шляхом розчинення полівінілового спирту у дистильованій воді до концентрації 15%. Процес здійснюється при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки з частотою обертів 500 об/хв при температурі 80°C протягом 2 годин. Після повного розчинення ПВС, розчин залишають охолоджуватися до температури 20–25°C.

ТП 7.1.2 Додавання тіамазолу

Після того, як розчинений полімер охолоне до 20–25°C, до нього додають необхідну кількість тіамазолу. Процес додавання активної речовини супроводжується ретельним перемішуванням протягом 1,5 год за допомогою магнітної мішалки з частотою обертів 400 об/хв для рівномірного розподілу тіамазолу в розчині. В результаті цього етапу утворюється в'язкий, гелеподібний розчин.

ТП 7.2 Приготування розчину для підкладки

Полівініловий спирт розчиняється у дистильованій воді до концентрації 10%. Процес перемішування здійснюється за допомогою магнітної мішалки з

частотою 500 об/хв при температурі 80°C протягом 2 годин. Після розчинення полімеру, розчин залишають охолоджуватися до температури 20–25°C.

ТП 7.3 Дегазація під вакуумом

Після повного охолодження обох розчинів (для наконечників і для підкладки), проводиться вакуумна дегазація для видалення повітряних бульбашок протягом 2 годин за температури 25°C та тиску 0,05 МПа. Це дозволяє видалити бульбашки повітря і забезпечити однорідність розчинів.

ТП 8 Формування мікроголок

Формування мікроголок з тіамазолем, передбачає кілька етапів, а саме нанесення розчинів, ультразвукову обробку, сушіння та вакуумну дегазацію. Для забезпечення високої якості мікроголок кожен етап повинен виконуватися з урахуванням специфічних параметрів процесу.

ТП 8.1 Нанесення розчину наконечників на форму ПДМС

Розчин для наконечників, що містить тіамазол, заливається у порожнини ПДМС-форми. Процес нанесення виконується обережно, щоб забезпечити рівномірне заповнення порожнин.

ТП 8.2 Занурення в ультразвукову ванну

Форма з нанесеним розчином наконечників занурюється в ультразвукову ванну для покращення заповнення порожнин і видалення повітряних бульбашок. Процес проводиться при частоті ультразвуку 40 кГц та інтенсивності 150 Вт/см². Ультразвукова обробка триває протягом 1 години при температурі 50°C. Цей етап сприяє рівномірному розподілу розчину і забезпечує правильну форму наконечників.

ТП 8.3 Сушіння у вакуумній сушарці

Після обробки ультразвуком, форму переміщують у вакуумну сушарку для часткового затвердіння розчину наконечників. Сушіння відбувається при температурі 50°C та тиску 0,05 МПа протягом 30 хвилин. Вакуумація сприяє видаленню залишкових рідин і повітря, та запобігає утворенню дефектів у структурі мікроголок. Проводиться технологічний контроль.

ТП 8.4 Видалення залишків розчину

Залишки розчину наконечників, які не заповнили порожнини форми, видаляються лабораторним шпателем.

ТП 8.5 Нанесення розчину підкладки

Розчин підкладки рівномірно наноситься на поверхню ПДМС-форми. Нанесення має бути точним, щоб створити міцну та стабільну основу для мікроголок.

ТП 8.6 Занурення в ультразвукову ванну

Для рівномірного розподілу розчину підкладки, форма знову занурюється в ультразвукову ванну з параметрами 40 кГц та інтенсивністю 150 Вт/см². Процес триває 1 годину при температурі 50°C, що забезпечує правильне заповнення форми та покращує текстуру мікроголок. Проводиться технологічний контроль.

ТП 8.7 Сушіння у вакуумній сушарці

Після нанесення підкладки форму знову висушують у вакуумній сушарці при температурі 50°C та тиску 0,05 МПа протягом 1 години. Сушіння при вакуумі забезпечує повне затвердіння мікроголок і видаляє будь-які залишкові рідини. Проводиться технологічний контроль.

ТП 8.8 Прикріплення до основи

Після завершення сушіння, готові мікроголки, які все ще перебувають у ПДМС-формі, прикріплюються основою до клейкого одностороннього нетканого полотна для зручності використання і подальшого транспортування.

ТП 8.9 Видалення ПДМС-форми

Після прикріплення до нетканого полотна, форма ПДМС обережно відокремлюється від мікроголок. На цьому етапі важливо зберегти цілісність структури мікроголок, тому процес відокремлення проводиться дуже делікатно.

ТП 9 Контроль якості

Після завершення процесу виготовлення розчинних мікроголок, відповідний персонал з відділу контролю якості відбирає зразки продукту для

контролю його зовнішнього вигляду на наявність дефектів та кількісного вмісту терапевтичної речовини.

ТП 9.1 Візуальний контроль

Першим етапом контролю є візуальна оцінка кожної серії виготовлених мікроголок. Співробітники відділу контролю якості перевіряють вироби на наявність дефектів, таких як:

- наявність механічних включень;
- деформації наконечників або підкладки;
- наявність тріщин, бульбашок або інших дефектів, що можуть впливати на функціональність мікроголок.

ТП 9.2 Фізичне тестування

Після візуальної перевірки мікроголки проходять фізичні тести, що включають:

- перевірку механічної міцності мікроголок – проводяться випробування на здатність мікроголок витримувати механічне навантаження, яке виникає під час використання;
- оцінку розмірів та геометрії – вимірюються довжина, ширина і форма кожної мікроголки за допомогою спеціальних мікрометричних інструментів для переконання, що всі параметри відповідають специфікаціям.

ТП 9.3 Хімічний аналіз

Даний етап передбачає проведення аналізу кількісного вмісту активної речовини у мікроголках. Цей тест дозволяє оцінити:

- вміст лікарської речовини;
- однорідність дозованих одиниць;
- розчинення.

Для аналізу використовують СФ-метод та інші аналітичні техніки.

ТП 9.4 Мікробіологічний контроль

Даний етап включає перевірку мікробіологічної чистоти виробу для підтвердження відсутності забруднення бактеріями, грибами або іншими мікроорганізмами.

Мікробіологічний контроль передбачає перевірку:

- загального числа аеробних мікроорганізмів;
- загального числа число дріжджових та плісневих грибів;
- відсутності *Staphylococcus aureus*;
- відсутності *Pseudomonas aeruginosa*.

ТП 9.5 Документування та сертифікація

Після завершення всіх етапів контролю якості, результати тестів ретельно документуються. Для кожної серії мікроголок створюється детальний протокол, у якому фіксуються всі показники: від хімічного складу до результатів мікробіологічних аналізів. У разі успішного проходження тестів, партія отримує сертифікат якості, що дозволяє її подальше пакування і відвантаження.

ТП 10 Пакування, маркування та відвантаження готової продукції

Стадія пакування, маркування та відвантаження готової продукції передбачає підготовку готових мікроголок до відправки споживачу. Вона розпочинається після отримання висновку відділу контролю якості про відповідність зовнішнього вигляду та кількісного вмісту терапевтичної речовини в мікроголках.

ТП 10.1 Фасування готової продукції

Для кожної партії мікроголок використовуються три типи пакування: первинне, вторинне та третинне.

Під час упаковки в первинне пакування, мікроголочки по 6 одиниць фасуються у стерильні чарункові упаковки з поліетилентерефталату (ПЕТ) або поліетилен високої щільності (ПВЩ). Це пакування забезпечує захист від вологи та повітря, а також фізичну цілісність під час транспортування.

Чарункові упаковки вкладаються у вторинне пакування – термозварювальну фольгу, яка слугує додатковим бар'єром для зовнішніх факторів, та забезпечує захист від проникнення вологи і кисню, що гарантує стабільність активної речовини протягом усього терміну придатності.

Третинне пакування – коробки з картону високої щільності з додатковим ламінуванням, в які вкладається 5 вторинних упаковок. Коробки слугують додатковим захистом від механічних пошкоджень під час транспортування і зберігання.

В картонні коробки вкладається інструкція для застосування, надруковану на легкому папері з високою якістю друку.

Проводиться технологічний контроль.

ТП 10.2 Маркування упаковки

Кожна одиниця продукції маркується згідно з вимогами нормативної документації. Маркування здійснюється на трьох рівнях пакування: чарунки, фольговані упаковки та картонні коробки.

На первинну упаковку наноситься базова інформація: назва виробу, дозування тіамазолу, серійний номер і термін придатності. Це дозволяє швидко ідентифікувати продукт під час зберігання та використання.

На вторинному пакуванні вказується більш детальна інформація: назва виробу (українською та латинською), дозування, серійний номер, дата виробництва, термін придатності, умови зберігання, а також найменування виробника.

Третинне пакування містить повну інформацію для дистрибуції та зберігання: назва виробу, дозування, серійний номер, дата виробництва, термін придатності, умови зберігання, найменування, контактні дані та адреса виробника, реєстраційний номер, кількість одиниць у коробці.

Маркування має бути чітким і добре читабельним, щоб забезпечити інформованість споживача та відповідність вимогам контролю якості.

ТП 10.3 Зберігання готової продукції

Після завершення етапів фасування і маркування, готова продукція зберігається на складах підприємства при контрольованій температурі та вологості. Стандартні умови зберігання для мікроглок передбачають температуру 20°C та вологість не більше 60% (за потреби використовують спеціальний термоконтейнер). Важливо уникати прямих сонячних променів та

впливу високих температур, які можуть спричинити деградацію тіамазолу та порушення структури мікроглок.

Готова продукція повинна бути викладена на стелажі таким чином, щоб забезпечити доступ до будь-якої партії для вибіркового контролю. Усі етапи зберігання супроводжуються регулярними перевірками умов зберігання та відповідною документацією. Проводиться технологічний контроль.

ТП 10.4 Транспортування готової продукції

Транспортування готових мікроглок здійснюється з дотриманням певних вимог, що гарантують збереження продукції під час доставки до кінцевого споживача або до аптечних складів. Для цього використовуються термоконтейнери або звичайні транспортні контейнери, в залежності від погодних умов і віддаленості місця доставки.

Перед відправкою продукція проходить додаткову перевірку на цілісність упаковки та маркування. У разі транспортування на далекі відстані використовуються ізотермічні контейнери, які забезпечують стабільні температурні умови протягом усього шляху. Всі умови транспортування, як і під час зберігання, ретельно контролюються і документуються. Проводиться технологічний контроль.

ТП 10.5 Відвантаження продукції

Процес відвантаження передбачає передання продукції на склад дистриб'ютора або замовника після завершення всіх процедур контролю якості. Під час відвантаження кожна партія продукції супроводжується необхідними документами, включаючи сертифікат якості, що підтверджує її відповідність усім стандартам.

Кожен етап транспортування та відвантаження супроводжується реєстрацією в логістичних документах, що дозволяє відслідковувати шлях продукції від виробника до кінцевого споживача.

ПВ 11 Переробка відходів

Під час виробництва мікроглок утворюється кілька типів відходів, включаючи використані фільтри, залишки полімерних матеріалів, паперових

та пластикових пакувань, а також відпрацьовані розчини. Переробка таких відходів здійснюється згідно з вимогами екологічних стандартів і внутрішньої нормативної документації підприємства.

ПВ 11.1 Очищення фільтрів

Фільтри, що використовуються під час виробничих процесів, регулярно очищаються за допомогою гарячої води і дезінфікуючих засобів. Після очищення фільтри можуть бути повторно використані, якщо вони відповідають вимогам до чистоти і фільтраційної здатності.

ПВ 11.2 Повторне використання матеріалів

Відходи полімерних матеріалів, такі як ПДМС-форми, очищаються, обробляються та аналізуються на можливість повторного використання або утилізуються відповідно до екологічних вимог.

ПВ 11.3 Утилізація паперових та пластикових відходів

Паперові та пластикові відходи, що утворюються в процесі пакування, збираються і передаються на переробку спеціалізованим компаніям, які мають відповідні ліцензії на утилізацію такого типу матеріалів.

ЗВ 12 Знешкодження відходів

З метою дотримання вимог екологічної безпеки, підприємство здійснює належне знешкодження всіх відходів, що утворюються під час виробництва. Ці заходи включають обробку твердих, рідких і газоподібних відходів.

ЗВ 12.1 Тверді відходи

Тверді відходи, що не підлягають переробці, знешкоджуються через передачу спеціалізованим компаніям для подальшої утилізації. Вони знищуються шляхом спалювання або іншими методами, відповідно до екологічних норм.

ЗВ 12.2 Рідкі відходи

Рідкі відходи, включаючи відпрацьовані розчини, знешкоджуються через систему збору та обробки стічних вод. Відпрацьовані рідини проходять процес нейтралізації та фільтрації перед тим, як бути скинутими у каналізацію.

ЗВ 12.3 Газоподібні викиди

Під час роботи виробничого обладнання та процесів стерилізації, утворюються газоподібні викиди, які проходять через фільтри перед випуском у атмосферу. Ці фільтри регулярно перевіряються на ефективність, щоб запобігти викидам небезпечних речовин в довкілля.

Висновок до розділу 6

В даному розділі було обґрунтовано вибір технології мікроформування для виготовлення розчинних мікроглобок з тіамазолом, а також розроблено технологічний процес виробництва і розглянуто його контроль. Технологія мікроформування забезпечує високу точність, мінімізацію відходів та можливість адаптації під складні геометричні форми, а метод двоетапного лиття дозволяє ефективно використовувати лікарський засіб. Було детально описано виготовленням багаторазових форм з ПДМС, а також підготовку матеріалів та робочих розчинів.

7. ПАКУВАННЯ, МАРКУВАННЯ ТА ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ. СТРОК ПРИДАТНОСТІ

7.1. Основні вимоги до пакування мікроголок

Ефективність та безпечність розчинних мікроголок значною мірою залежать від правильного вибору пакувальних матеріалів. Пакування для таких систем виконує кілька важливих функцій: воно забезпечує фізичний захист від пошкоджень, зберігає стабільність лікарського засобу, запобігає проникненню вологи та мікроорганізмів, а також полегшує використання продукту кінцевим споживачем.

Враховуючи, що розчинні мікроголки з тіамазолом є чутливими до світла і можуть втрачати свою ефективність при контакті з повітрям та вологою, пакування повинно бути ретельно розроблене для забезпечення тривалої стабільності продукту [60, 62]. Це передбачає використання багатошарового підходу з трьома рівнями пакування: первинне, вторинне та третинне. Первинне пакування забезпечує безпосередній захист мікроголок, вторинне слугує додатковим бар'єром від зовнішніх чинників, а третинне захищає продукт під час транспортування і зберігання [88].

Розчинні мікроголки – це делікатні структури, які вразливі до механічних пошкоджень, особливо під час транспортування і зберігання. Первинне пакування повинно бути достатньо міцним, щоб захистити мікроголки від зовнішнього тиску та ударів. А враховуючи чутливість АФІ до вологи і світла [60], матеріали первинного пакування мають бути вибрані з урахуванням потреби у високих бар'єрних властивостей від впливу навколишнього середовища, щоб зберегти ефективність препарату впродовж усього терміну придатності. Крім того, відповідно до вимог регуляторних органів, пакування має забезпечувати належний рівень захисту від забруднення мікроорганізмами [89]. Безпосередньо саме пакування також може бути стерилізоване за допомогою, наприклад, іонізуючої стерилізації, яка є безпечною для більшості полімерів та алюмінієвих матеріалів [90].

Відповідно, основні вимоги до пакування розчинних мікроголок включають фізичний захист, бар'єрні властивості щодо вологи та світла, мікробіологічний захист, а також зручність використання, адже пакування має бути не лише функціональним, але й зручним для кінцевого споживача. Це включає в себе легкість відкривання та інтуїтивність у використанні продукту.

7.1.1. Первинне пакування

Первинне пакування знаходиться в безпосередньому контакті з продуктом і виконує основну функцію захисту мікроголок від негативного впливу зовнішнього середовища.

Первинне пакування мікроголок буває двох основних типів: «однодозове» та «багатодозове» [91]. В першому варіанті кожен масив мікроголок упаковується окремо, часто таке первинне пакування поєднують з пристроями доставки, такими як аплікатор (механізм для забезпечення достатньої сили та/або швидкості введення) або індикатор (механізм, який підтверджує користувачеві, що він доклав достатню силу), щоб допомогти у використанні [91]. Приклад такого пакування наведений на рис. 7.1 [92].



Рисунок 7.1 – Приклад «однодозового» пакування мікроголок [92]:

- а) аплікатор з інтегрованим масивом мікроголок в закритому вигляді;
- б) відкритий аплікатор

Однак «однодозове» пакування, особливо об'єднане з аплікаторами чи індикаторами, суттєво збільшує витрати на виробництво продукту, адже кожен патч упакований індивідуально, що веде до значного зростання кількості первинних пакувань та потреби у додаткових пристроях. Крім того, розчинні

мікроголки з тіамазолом спеціально розроблені для того, щоб бути легкими у використанні без допоміжних засобів. Вони проникають лише в поверхневі шари шкіри і мають обмежену глибину введення, тому не потребують спеціального контролю сили або глибини.

Прямими конкурентами мікроголок є таблетки з тіамазолом, які широкодоступні, легко застосовуються та зберігаються. Тому для того, щоб мікроголкові патчі стали привабливою альтернативою для пацієнтів та медичного персоналу, вони мають бути зручними й економічно ефективними, перевищуючи при цьому рівень комфорту, який надають таблетки. «Однодозове» пакування для мікроголок з тіамазолом може погіршити їхню конкурентоспроможність, збільшуючи витрати та знижуючи зручність застосування.

У випадку «багатодозового» пакування, певна кількість патчів вкладається в невеликі контейнери на кілька секцій (чарунки). Використання такого формату пакування для мікроголок дозволяє знизити загальний обсяг пакувального матеріалу, кількість відходів, оптимізувати логістичні процеси та знизити собівартість виробництва [91].

Первинне пакування передбачає фасування мікроголок у стерильні чарункові упаковки на 6 одиниць. Основним матеріалом обрано полімер із низькою проникністю для вологи. Такий вибір матеріалу продиктований потребою у збереженні стабільності АФІ (тіамазолу) в умовах високої вологості та температурних коливань. Полімери, такі як ПЕТ або ПВЩ забезпечують необхідний рівень бар'єрних властивостей, а також відмінну механічну стійкість до фізичних пошкоджень [93]. Приклад первинного пакування розчинних мікроголок з тіамазолом наведений на рис. 7.2 [91].

Процес пакування мікроголок із тіамазолом у первинну упаковку є відповідальним етапом, який потребує високого рівня контролю та дотримання спеціальних умов для забезпечення чистоти, захисту від забруднень і збереження стабільності активного інгредієнта.



Рисунок 7.2 – Приклад первинного пакування чарункового типу [91]

Пакування здійснюється в умовах чистого середовища, як правило, у чистому приміщенні класу 8 відповідно до стандарту ДСТУ ISO 14644-1:2009 «Чисті приміщення та пов'язані з ними контрольовані середовища. Частина 1. Класифікація чистоти повітря» [94]. У зв'язку з тим, що використання кінцевої стерилізації мікроголок недоцільне через чутливість матеріалів, весь процес пакування виконується в умовах асептичної обробки. Всі компоненти і матеріали проходять стерилізацію до того, як вносяться у чисту зону, де відбувається процес пакування [91, 94].

7.1.2. Вторинне пакування

Вторинне пакування виконує захисну функцію для мікроголок з тіамазолом, виконуючи роль додаткового бар'єру від негативних впливів навколишнього середовища, таких як волога, газ та світло. Обраний тип вторинного пакування, в яке вкладається одна чарункова первинна упаковка, – термозварювальна фольга, що має високу бар'єрну здатність та забезпечує тривалий захист продукту [95].

Фольга Protect™ 470 та її аналоги, створені з кількох шарів матеріалів, поєднують в собі міцність та гнучкість. Зокрема, фольга Protect™ 470 складається з чотирьох шарів – поліпропілену, поліетилену, алюмінієвого шару та поліетилену [96]. Алюмінієвий шар забезпечує надійний захист від проникнення вологи, газу та світла, а полімерні шари підвищують фізичний захист цілісності фольги та стійкість до змін температури [97].

Приклад вторинного пакування розчинних мікроголок з тіамазолом наведений на рис. 7.3 [98].

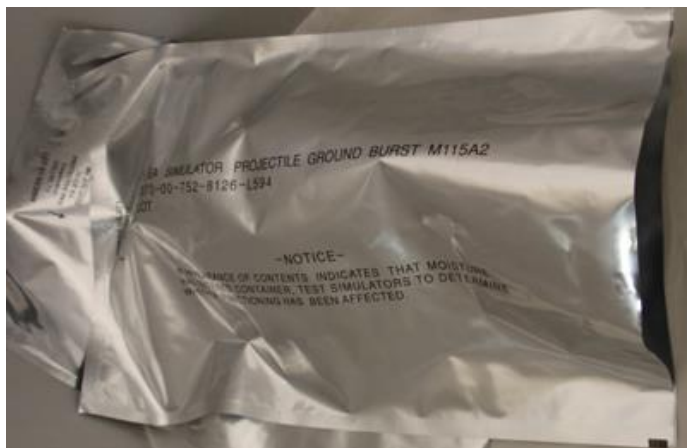


Рисунок 7.3 – Пакет з термозварювальної фольги для вторинного пакування [98]

7.1.3. Третинне пакування

Третинне пакування виконує завершальну захисну функцію, роль фізичного бар'єру та забезпечує зручність для транспортування. Чарунки, упаковані в термозварювальну фольгу, по 5 штук вкладаються в картонні коробки високої щільності з додатковим ламінуванням.

Картон високої щільності стійкий до стискання та деформацій, що дозволяє зберегти належний стан продукту, а ламіноване покриття коробок виконує подвійну функцію, захищаючи від вологи та механічних пошкоджень. Розмір та форма коробок оптимізовані для ефективного використання місця, і завдяки компактному розташуванню вторинних пакувань у кожній коробці, третинне пакування дозволяє транспортувати значну кількість мікроголок у мінімальному об'ємі, зменшуючи логістичні витрати та витрати на зберігання.

Приклад третинного пакування наведений на рис. 7.4 [99].



Рисунок 7.4 – Приклад зовнішнього вигляду третинного пакування [99]

7.1.4. Загальні вимоги до пакування та відповідність стандартам

Пакування мікроголок із тіамазолом повинно відповідати суворим регуляторним вимогам ISO, ICH, WHO, вимогам Європейського агентства з лікарських засобів та стандартам Європейської фармакопеї. Більшість регуляторних органів розглядають придатність упаковки для лікарських засобів і медичних виробів у чотирьох основних сферах: захист, безпека, сумісність і експлуатаційні характеристики [91].

Упаковка має захищати мікроголки протягом усього терміну придатності, включаючи транспортування, зберігання, обробку та використання, а пакувальні матеріали повинні бути безпечними для користувачів, та, водночас, не впливати на якість (ефективність, міцність або чистоту) продукту [91].

Для підтвердження належної якості пакування використовуються наступні стандарти тестування [91]:

- ISO 11607 Вироби медичні простерилізовані. Пакування;
- Керівництво з якості ICH: Q1A-Q1F Стабільність;
- Випробування серії ISTA 3A;
- Серія технічних звітів WHO, № 902, Додаток 9: Настанови щодо пакування фармацевтичної продукції;
- Європейська фармакопея, розділ 3. Матеріали та контейнери;
- ISO 10993-1 Біологічне оцінювання медичних виробів;

- ISO 8317 Пакування, захищене від дітей.

Для забезпечення цілісності пакування проводяться регулярні тести на герметичність, зокрема, тестування міцності швів, яке перевіряє стійкість матеріалу до розривів та інших механічних пошкоджень, що можуть виникати при транспортуванні та зберіганні, випробування на проникнення барвника та тестування цілісності [91].

Крім безпеки та ефективності, загальні вимоги до пакування включають також зручність у використанні для кінцевих споживачів та медичного персоналу. Відповідно до ISO 62366 Вироби медичні. Застосування ергономічного проєктування медичних виробів, взаємодія з користувачем включає транспортування, зберігання, експлуатацію та утилізацію. Для випробування пакування на зручність користування проводиться, за участі зацікавлених сторін, імітаційне тестування використання розчинних мікроголок та їх упаковки. Упаковка повинна легко відкриватися, мати інтуїтивно зрозумілий дизайн, бути простою у використанні (особливо для користувачів літнього віку та/або з обмеженими можливостями), а також запобігати несанкціонованому доступу (бути недоступною для дітей) [91, 100].

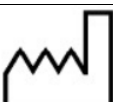
7.2. Маркування та інформація на пакуванні

Маркування мікроголкових патчів з тіамазолом повинно надавати всю необхідну інформацію для їх безпечного та правильного використання. Інформація, що міститься на упаковці, повинна бути зрозумілою для тих, хто не має спеціальної підготовки, і передаватися максимально просто – через текст, графічні символи чи колірні позначення відповідно до національних та міжнародних стандартів, таких як ДСТУ EN 980:2007 Символи графічні для маркування медичних виробів, ДСТУ EN 1041:2015 Вироби медичні. Інформація, яку надає виробник та ДСТУ EN ISO 15223-1:2018 Вироби медичні. Символи, застосовані під час маркування на медичних виробах, етикетках та в супровідній документації. Частина 1. Загальні вимоги [101].

Символи маркування, що наноситимуться на етикетки всіх шарів пакування розчинних мікроголок з тіамазолом, наведені в табл. 7.1 [102].

Таблиця 7.1

Символи маркування патчів розчинних мікроголок з тіамазолом

Символ	Найменування
	Ознайомлення з інструкціями для застосовування
	Температурне обмеження
	Термін придатності
	Дата виготовлення
	Виробник
	Код партії
	Реєстраційний номер
	Знак відповідності технічним регламентам

На первинному пакуванні обов'язково вказується найважливіша інформація, оскільки воно безпосередньо контактує з продуктом і може бути відокремлене від інших рівнів пакування під час використання. Основна мета такого маркування – надати дані для швидкої ідентифікації продукту, терміну придатності та дозування, що знижує ризик неправильного використання мікроголок. На упаковці зазначається назва, торговельна марка, дозування, серійний номер та термін придатності у форматі «місяць-рік».

Вторинне пакування містить ті ж самі дані, які вказані на первинному пакуванні, а також додаткову інформацію про кількість патчів, спосіб застосування, умови зберігання, місяць і рік виробництва.

Етикетка третинного пакування повинна відповідати на запитання: що це за продукт, хто його виробник і де він виготовлений. На картонній коробці надається повна інформація про продукт, його назва (українською та латинською), торговельна марка, дозування одного патчу, загальна кількість одиниць продукту, реєстраційний та серійний номери, контактна інформація та адреса виробника, країна походження, умови зберігання та транспортування, графічна інструкція з використання. Додаткова графічна інструкція, надрукована на упаковці, буде корисна для пацієнтів, які мають обмежений досвід використання медичних виробів або низький рівень грамотності.

7.3. Інструкція із застосування

Інструкція із застосування до розчинних мікроголок з тіамазолом надає користувачеві чіткі рекомендації щодо їх безпечного та ефективного використання. Вона містить дані про основні характеристики виробу, рекомендації з підготовки шкіри, правила нанесення патча, а також вказівки для запобігання можливим небажаним реакціям.

В інструкції до медичного виробу обов'язково прописується назва продукту (українською та латинською), торговельна марка, контактна інформація та адреса виробника, країна походження, номер та дата наказу МОЗ про державну реєстрацію або перереєстрацію виробу, дозування одного патчу та загальна кількість одиниць продукту, категорія відпуску та дата її останнього перегляду [103, 104].

Інструкція також містить опис складу патчів, включаючи активну речовину та допоміжні компоненти, інформацію про лікарську форму та її основні фізико-хімічні властивості [104]. Зазначена фармакотерапевтична група, до якої належить АФІ, та описані його фармакологічні властивості, зокрема фармакодинаміка та фармакокінетика. Це дозволяє користувачам розуміти механізм дії та особливості розподілу тіамазолу в організмі. В

інструкції детально описані показання до застосування патчів з мікроголками, що включає захворювання та стани, для лікування яких рекомендований тіамазол, і зазначено протипоказання – умови, за яких застосування патчів є небажаним або може бути небезпечним. Вона містить інформацію про можливі взаємодії АФІ з іншими лікарськими засобами, а також про інші види взаємодії та особливостей щодо застосування, які можуть впливати на ефективність або безпеку використання мікроголок.

Особливу увагу приділено способу застосування [103, 104]. Перш ніж використовувати патч, користувачам рекомендується ретельно очистити та продезінфікувати шкіру спиртовим розчином або іншим антисептичним засобом. Після цього необхідно обережно відкріпити патч від чарункової упаковки, розмістити на підготовленій шкірі та із зусиллям притиснути до шкіри. Патч слід тримати на шкірі протягом мінімум 1,5 години, після чого обережно зняти. Візуальні підказки та пояснення дозволять користувачам переконатися, що вони виконують усі дії правильно.

Дозування мікроголкових патчів із тіамазолом варіюється залежно від клінічного стану пацієнта, тяжкості гіпертиреозу та індивідуальної реакції організму на терапію. В інструкції наведені загальні рекомендації щодо дозування для різних вікових категорій людей, для особливих груп пацієнтів, а також для різних цілей (консервативне лікування тиреотоксикозу, підготовка до хірургічного лікування або лікування радіоактивним йодом і т.д.), проте користувачам слід орієнтуватися на вказівки лікаря, який врахує всі особливості стану пацієнта. Неправильне дозування може спричинити передозування, яке призводить до пригнічення функції щитоподібної залози, виникнення гіпотиреозу, а також підвищення ризику токсичного впливу на організм. В інструкції описані симптоми передозування та шляхи вирішення проблеми. Також повідомляється про можливі побічні реакції, як на ТДСД (почервоніння чи незначне свербіння у місці застосування, що, як правило, є тимчасовими реакціями), так і на тіамазол. У разі виникнення серйозних

побічних ефектів або при тривалому дискомфорті користувачеві рекомендується звернутися до медичного фахівця [103, 104, 105].

Інструкція містить інформацію щодо терміну придатності виробу (18 місяців) та умов зберігання після першого відкриття первинного пакування. Медичний виріб необхідно зберігати за температури не вище 20°C, у захищеному від вологи та сонячного світла місці.

7.4. Термін придатності

Стабільність мікроголок із тіамазолом безпосередньо залежить від якості пакувальних матеріалів, здатних захистити продукт від впливу вологи, кисню та світла. Всі етапи пакування було розроблено з метою мінімізації проникності цих факторів, що значно подовжує термін придатності виробу.

Для визначення оптимального терміну придатності проводяться дослідження стабільності за різних температурно-вологих умов, відповідно до вимог міжнародних стандартів, таких як ISO 11607 та ICH Q1A(R2). Ці дослідження дозволяють встановити період, протягом якого мікроголочки зберігають свої терапевтичні властивості та хімічну стабільність. Стандартним підходом є проведення прискорених та довготривалих випробувань на стабільність, що дозволяє оцінити, як змінюються властивості активного інгредієнта та матеріалів у процесі зберігання [89, 91].

Визначення терміну придатності мікроголкових патчів із тіамазолом проводиться за допомогою тестувань на старіння в реальному часі та прискореного старіння відповідно до рекомендацій ISO 11607. Прискорені випробування здійснюються в умовах підвищеної температури та вологості, що дозволяє за короткий період імітувати процес зберігання в реальних умовах і визначити кінцевий строк придатності продукту [89, 91].

Тривалість зберігання мікроголок базується на збереженні їхньої мікробіологічної чистоти та належного функціонування протягом усього часу. Первинне пакування запобігає проникненню мікроорганізмів, а вторинне,

виготовлене з термозварювальної алюмінієвої фольги, виступає додатковим бар'єром від вологи, кисню та світла.

Термін придатності розчинних мікроголок з тіамазолом – 18 місяців з дати виготовлення [106]. В складі мікроголок основним формуючим компонентом є полімер, який виступає природним стабілізатором, що дозволяє зберігати виріб стабільним протягом тривалого часу. За необхідності подовження терміну зберігання, до складу продукту можна додати інші полімери та цукри, такі як полівінілпіролідон, трегалозу, сахарозу та гептаглюконат [107].

На основі отриманих даних встановлюється кінцева дата придатності мікроголок, яка відображається на упаковці у форматі «місяць-рік». Крім того, зазначаються умови зберігання, які рекомендується дотримуватися для досягнення максимального терміну придатності. Мікроголки з тіамазолом потребують зберігання в прохолодному, сухому місці, захищеному від прямого сонячного світла. Такі умови сприяють збереженню стабільності продукту та знижують ризик його передчасної деградації.

Висновок до розділу 7

В даному розділі розглядається процеси пакування, маркування, створення інструкції із застосування та встановлення терміну придатності. Описано багатошарову систему пакування, яка забезпечує фізичний захист, бар'єрні властивості від вологи та світла, а також мікробіологічну чистоту. Маркування на всіх рівнях пакування містить інформацію про назву продукту, дозування, термін придатності, умови зберігання та виробника. Інструкція із застосування детально описує порядок використання мікроголок, підготовку шкіри, дозування, протипоказання та можливі побічні ефекти.

8. ОРГАНІЗАЦІЯ УПРАВЛІННЯ

8.1. Організація робіт та виробництва

Проектування виробничих приміщень включає розробку детального плану розміщення обладнання з урахуванням технологічного процесу та вимог до чистоти. Усі приміщення розробляються зважаючи на необхідних класів чистоти: D, C і B, що відповідають різним етапам виробництва. Важливим аспектом проектування є забезпечення належної вентиляції та кондиціонування повітря, щоб підтримувати необхідні рівні чистоти та мінімізувати ризики контамінації.

Будівництво приміщень проводиться відповідно до затверджених проєктів, з дотриманням усіх будівельних норм і стандартів для фармацевтичних підприємств. Особлива увага приділяється установці систем вентиляції, кондиціонування та очищення повітря, що відповідають вимогам настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії» [108].

При проектуванні приміщення необхідно врахувати такі фактори:

1. виключення наявності «мертвих зон» недоступних при прибиранні;
2. трубопроводи мають бути сховані за обшивкою;
3. необхідне створення повітряного шлюзу на вході у приміщення;
4. забезпечення коректної вентиляції приміщень.

Після завершення будівництва та установки обладнання проводиться комплексне тестування всіх систем. Це включає перевірку вентиляції, калібрування обладнання та тестування на відповідність вимогам чистоти. Персонал проходить навчання з експлуатації нового обладнання та дотримання гігієнічних норм. Важливою частиною введення в експлуатацію є також розробка та впровадження стандартних операційних процедур, що регламентують всі етапи виробництва.

8.2. Компоновка приміщень, потоки персоналу та сировини

Проектування виробничої зони для виготовлення розчинних мікроголок базується на принципах належної виробничої практики з урахуванням вимог до класів чистоти, розділення потоків персоналу, сировини та готової продукції. Організація простору спрямована на мінімізацію ризиків перехресної контамінації та забезпечення максимальної ефективності виробничих процесів.

Усі цикли основного виробництва поділені на два приміщення з відповідними класами чистоти: С, і В. Схема компоновки приміщень для основного технологічного процесу виробництва, а також потоків персоналу і сировини, наведена в Додатку Г.

Перед входом у виробничі приміщення персонал проходить підготовку у спеціально обладнаній зоні. Вона включає серію послідовно з'єднаних приміщень із різними класами чистоти, що дозволяють співробітникам пройти всі необхідні етапи підготовки перед входом у виробничу зону. Тут здійснюються всі необхідні процедури для підтримання гігієни: миття рук, перевдягання та дезінфекція. Послідовний рух забезпечує поступовий перехід від зон із низькими вимогами до чистоти до приміщень із вищим класом.

Приміщення для виготовлення молдів із ПДМС належить до виробничих зон із класом чистоти С. Його функціональне призначення – виготовлення та обробка багаторазових форм для відливання мікроголок, які використовуються на наступних етапах виробництва.

Приміщення обладнане системою вентиляції з фільтрами класу F8, яка передбачається класом чистоти С. Регулярне очищення і контроль повітря проводяться відповідно до стандартних операційних процедур. Поверхні та обладнання виготовлені з матеріалів, які легко піддаються дезінфекції, що дозволяє підтримувати необхідний рівень чистоти.

Друге приміщення, де відбувається формування мікроголок, має клас чистоти В, що забезпечує вищий рівень стерильності порівняно з попереднім

приміщенням. Воно обладнане системою вентиляції з фільтрацією HEPA, постійно контролюється температура та вологості. Персонал входить в дане приміщення з кімнати підготовки класу В. Так як вхід до цієї кімнати відбувається з кімнати підготовки класу С, то, щоб уникнути потрапляння забруднення через двері та отвори, тиск в кімнаті підготовки класу В вищий щонайменше на 10 мм. рт. ст., ніж тиск в кімнаті підготовки класу С.

В цій зоні готуються розчини для мікроголок, відбувається мікроформування та подальша обробка. Підготовлені молди та сировина надходять із інших приміщень через бокс передачі. Готові розчинні мікроголки переміщуються до приміщення зберігання, яке сполучено дверима із кімнатою їх виготовлення.

До зони первинного пакування готовий продукт передається через бокс передачі. Це приміщення призначене для герметичного пакування мікроголок у стерильні чарунки, що виключає можливість потрапляння забруднень. Упаковка безпосередньо контактує з продукцією, тому зона первинного пакування повинна відповідати класу чистоти С. Маркування та подальше вторинне і третинне пакування відбуваються в зоні із нижчим рівнем чистоти.

Сировина надходить до виробничої зони через спеціально відведені приміщення, де здійснюється її перевірка та підготовка до подальшого використання. Здебільшого, передача матеріалів між зонами відбувається через бокси передачі, що дозволяє уникнути контакту між сировиною, готовим продуктом та зовнішнім середовищем.

Кожен етап виробництва піддається суворому контролю якості. Для підтримання чистоти у виробничих приміщеннях регулярно проводяться прибирання та дезінфекція згідно зі встановленими процедурами, а також перевірки на відповідність стандартам чистоти та стерильності. Особлива увага приділяється санітарній підготовці виробничих приміщень та дотриманню особистої гігієни персоналом. Всі поверхні, обладнання та інструменти регулярно обробляються дезінфікуючими засобами, що запобігає поширенню забруднень і зберігає високий рівень чистоти.

Систематичний моніторинг повітря, поверхонь та обладнання дозволяє своєчасно виявляти та усувати можливі забруднення. Усі процедури контролю якості та санітарної обробки документуються та регулярно переглядаються для постійного покращення процесу виробництва. Також проводиться регулярне навчання персоналу новим методам та технологіям, що підвищує їхню компетентність та здатність підтримувати високі стандарти якості.

Висновок до розділу 8

В даному розділі розглянуто організацію управління виробництвом розчинних мікроглоб, описано проектування виробничих приміщень основного технологічного процесу, потоки персоналу та сировини. Виробничі приміщення спроектовано відповідно до вимог класів чистоти D, C і B, розроблено план розміщення в них обладнання. Введення в експлуатацію приміщень супроводжується тестуванням усіх систем, навчанням персоналу та розробкою стандартних операційних процедур. Компоновка приміщень забезпечує ефективний потік персоналу та матеріалів, мінімізуючи ризики контамінації. Всі процедури, включаючи санітарну обробку та контроль якості, документуються і регулярно переглядаються для покращення виробничих етапів.

9. СИСТЕМА КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

У сучасному фармацевтичному виробництві забезпечення високого рівня якості продукції є одним з найважливіших аспектів. Контроль якості є комплексним процесом, який охоплює всі етапи виробництва, починаючи від вибору сировини і закінчуючи готовим продуктом. Ефективна система контролю якості гарантує, що кожна партія продукції відповідає встановленим стандартам безпеки та ефективності.

Виробництво розчинних мікроголок є технологічно складним процесом, що включає кілька критичних етапів, таких як створення молду, підготовка робочих розчинів та процес мікроформування з двоетапним литтям. Кожен з цих етапів має свої специфічні вимоги до контролю якості, які повинні ретельно дотримуватися. Розробка системи контролю якості для виробництва мікроголок є невід'ємною частиною процесу, і включає встановлення чітких критеріїв та стандартів, проведення регулярних перевірок та тестувань, а також впровадження коригувальних заходів у разі виявлення відхилень.

Основними аспектами системи контролю якості є контроль якості сировини, контроль процесів виробництва, контроль проміжної та готової продукції. Особлива увага приділяється контролю розмірів та геометрії мікроголок, рівномірності розподілу активного інгредієнта, а також властивостям та мікробіологічній чистоті кінцевого продукту. Використання сучасних аналітичних методів та інструментів дозволяє гарантувати високий рівень точності та надійності проведених тестувань.

9.1. Контроль якості вхідної сировини

Для забезпечення якості готової продукції необхідною умовою є контроль якості вхідної сировини, матеріалів, напівпродуктів і готової продукції. В Додатку Д наданий перелік усіх вхідних матеріалів та допоміжних

речовин, що використовуються для виробництва мікроглок, із зазначенням того, на якому етапі процесу застосовується кожний із них.

Кожна партія сировини повинна перевірятись на відповідність нормативним документам та встановленим специфікаціям виробника (в Додатку Б наведені сертифікати якості основної сировини), включаючи чистоту, концентрацію та фізико-хімічні властивості. Матеріали, що використовуються у виробництві, також проходять вхідний контроль. Всі партії повинні мати супровідну документацію, що підтверджує їх відповідність стандартам якості. Це дозволяє виявити та коригувати можливі відхилення на ранніх стадіях виробництва. Параметри контролю для оцінки якості сировини, матеріалів та напівпродуктів та нормативно-технічні документи, що їх регламентують, наведені у Додатку Е.

Контроль параметрів якості сировини відбувається періодично при прийомі нової партії сировини на склад. Для цього працівники здійснюють перевірку супровідної документації, відбір матеріалів, проб та проводять лабораторний аналіз показників якості. Всі результати контролю якості документуються для відстеження процесу. У разі виявлення відхилень, впроваджуються коригувальні дії для усунення проблеми та запобігання її повторенню.

9.2. Рекомендації по контролю якості на проміжних етапах виробництва

Контроль якості на проміжних етапах виробництва є важливим елементом забезпечення високої якості кінцевого продукту, ефективності виробничого процесу та мінімізації втрат. Перш за все, необхідно забезпечити відповідне навчання та кваліфікацію всіх працівників, залучених до виробничого процесу. Вони повинні дотримуватись суворих гігієнічних норм, використовувати спеціальний одяг, рукавички, маски та дезінфікувати руки. Впроваджуються навчальні програми для персоналу: проводяться інструктажі, ознайомлення з новітніми методиками роботи, курси підвищення кваліфікації,

регулярно проводиться переатестацію працівників. Всі дії та результати контролю документуються для забезпечення прозорості та відстеження процесу.

Контроль виробництва передбачає комплекс заходів, які гарантують відповідність технологічних процесів встановленим вимогам, стандартам та специфікаціям. Оскільки процес виробництва включає складні технологічні операції, контроль необхідно інтегрувати на всіх етапах, які можуть впливати на якість кінцевої продукції, починаючи з перевірки посуду та інструментів на мікробіологічну чистоту і закінчуючи контролем процесу пакування. Особлива увага приділяється критичним точкам процесу, де є найвищий ризик відхилень, здатних вплинути на стабільність і ефективність продукції. В Додатку Є наведений перелік контрольних точок та методи контролю.

9.3. Контроль якості кінцевого продукту

Готовий медичний виріб, а саме патчі з розчинними мікроголками з тіамазолом, оцінюються за наступними показниками специфікації якості:

1. візуальний стан;
2. вміст лікарської речовини;
3. однорідність дозованих одиниць;
4. випробування на розчинення медичного виробу;
5. випробування механічної міцності;
6. мікробіологічна чистота;

Специфікація якості визначає основні показники, яким повинен відповідати продукт, однак для забезпечення комплексного контролю якості проводиться перевірка додаткових критеріїв, що стосуються фізичних, хімічних, мікробіологічних і функціональних характеристик продукту кожної партії.

В табл. 9.1 наведені критеріїв контролю якості патчів з розчинними мікроголками з тіамазолом.

Критерії контролю якості готового продукту

Критерій	Методи контролю	Допустимі показники
1	2	3
Зовнішній вигляд	Органолептичний аналіз	Напівпрозора матриця на коричневій основі без видимих дефектів та сторонніх включень, відсутність запаху чи небажаного кольору
Розмір і форма мікроголок	Мікроскопічний аналіз	Відповідність еталонним розмірам
Щільність та рівномірність розташування голок	Мікроскопічний аналіз	Відповідність еталонним розмірам
Цілісність мікроголок	Мікроскопічний аналіз	Відсутність деформацій та пошкоджень
Цілісність патчу	Візуальна перевірка	Відсутність розривів чи дефектів
Вміст тіамазолу у мікроголках	Адсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях	Вміст лікарської речовини $5 \pm 0,1$ мг
Однорідність дозованих одиниць	Пряме визначення однорідності вмісту за допомогою УФ-спектрофотометрії	Відхилення від норми $\leq 5\%$
Швидкість розчинення	Тест розчинення у модельному середовищі	Вивільнення $\geq 90\%$ АФІ за 60 хвилин
Механічна міцність	Тест на стиснення	Витримують силу $\geq 0,5$ Н/голка
Загальне забруднення мікроорганізмами	Визначення числа мікроорганізмів	Загальне число аеробних мікроорганізмів: не більше 10^2 КУО в 1 г, загальне число дріжджових та плісневих грибів: не більше 10^1 КУО в 1 г

1	2	3
Відсутність патогенних мікроорганізмів	Визначення окремих видів мікроорганізмів	Відсутність <i>S. aureus</i> та <i>P. aeruginosa</i> на 1 патч
Стабільність (один раз на півроку)	Тестування стабільності згідно плану	Відсутність змін у характеристиках
Пакування	Візуальний огляд, перевірка герметичності	Пакування герметичне, видимі пошкодження відсутні, наявне відповідне маркування та інструкція
Документальний контроль	Перевірка супровідної документації	Наявність документації, відповідність сертифікатам і стандартам

9.3.1. Аналітичні методи

Для забезпечення відповідності продукту встановленим показникам якості, необхідно використовувати точні й валідовані аналітичні методи контролю. Вибір цих методів базується, здебільшого, на вимогах та рекомендаціях ДФУ, яка регламентує стандарти оцінки хімічних, фізичних та мікробіологічних параметрів фармацевтичних продуктів. Далі представлено опис основних аналітичних методів, які застосовуються для моніторингу якості патчів з розчинними мікроголками.

1. Адсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях, ДФУ 2.2.25.

Визначає вміст лікарської речовини в кінцевому продукті.

Адсорбційна спектрофотометрія використовується для однокомпонентного однохвильового аналізу, що дозволяє здійснити кількісне визначення компонента у зразку. Метод базується на вимірюванні, за однієї аналітичної довжини хвилі, оптичної густини розчину випробовуваного зразка та порівнянні її з оптичною густиною стандартного розчину з відомою концентрацією. Концентрація аналізованого компонента обчислюється за

допомогою формули 9.1, враховуючи співвідношення між оптичними густинами розчинів:

$$\frac{C}{C_0} = \frac{A}{A_0}, \quad (9.1)$$

де C – концентрація аналізованого компонента; C_0 – концентрація розчину порівняння; A – оптична густина розчину випробовуваного зразка; A_0 – оптична густина розчину порівняння [72].

У вимірювальну кювету наливають випробовуваний розчин і визначають його оптичну гуστину відносно компенсаційного розчину. Потім кювету виймають, видаляють її вміст, наповнюють новою порцією випробовуваного розчину з іншого масиву мікроголок та повторюють вимірювання. Процедуру повторюють, одержуючи не менше 12 значень оптичної густини для випробовуваного розчину. Аналогічним чином виконують вимірювання для розчину порівняння, отримуючи також 12 значень оптичної густини. Під час аналізу важливо, щоб досліджувані розчини не контактували із зовнішніми стінками кювети. Вимірювання оптичної густини випробовуваного розчину та розчину порівняння слід проводити в ідентичних умовах для забезпечення точності та відтворюваності результатів. Аналіз здійснюється з мінімальним інтервалом у часі [72].

Для розрахунків використовують середні значення одержаних оптичних густин випробовуваного розчину і розчину порівняння. Вміст лікарської речовини має бути $5 \pm 0,1$ мг.

2. Метод прямого визначення однорідності твердих дозованих форм, ДФУ 2.9.40, 2.2.25.

Визначає однорідність дозованих одиниць.

Для аналізу відбирають щонайменше 30 одиниць мікроголок, в 10 з яких проводять кількісне визначення вмісту діючої речовини, щоб перевірити, чи відповідає він встановленим допустимим межам. Кількісний вміст діючої речовини визначають за допомогою УФ-спектрофотометрії відповідно до

методики, наведеної в п. 1 «Адсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій та видимій областях», описаній вище [72].

Після визначення вмісту діючої речовини, розраховується приймальне число за формулою 9.2 [72]:

$$AV = |M - \bar{X}| + ks, \quad (9.2)$$

де AV – приймальне число, M – опорне значення; $\bar{X}$ – середній результат одиничного визначення ($x_1, x_2, \dots, x_n$), виражений у відсотках від номінального значення; k – константа прийнятності; s – вибіркове стандартне відхилення.

Вимоги до однорідності дозованих одиниць вважаються виконаними, якщо приймальне число для перших 10 одиниць є меншим або рівним $L1$. У разі перевищення цього значення проводять додатковий аналіз наступних 20 одиниць, після чого обчислюють приймальне число. Вимоги однорідності дозованих одиниць виконуються, якщо кінцеве приймальне число для всіх 30 одиниць не перевищує $L1$, а індивідуальний вміст кожної дозованої одиниці знаходиться в межах [72]:

$$\text{від } (1 - L2 \times 0,01)M \text{ до } (1 + L2 \times 0,01)M, \quad (9.3)$$

де $L1$ – максимально припустиме приймальне число, дорівнює 15,0; $L2$ – максимально припустима межа відхилення для кожної випробовуваної дозованої одиниці від розрахованого значення M , дорівнює 25,0; M – опорне значення.

Окрім перевірки приймального числа, також розраховують коефіцієнт варіації. CV визначають як відношення стандартного відхилення вмісту активної речовини у дозованих одиницях до середнього значення вмісту, виражене у відсотках. Для задовільної однорідності CV має бути в межах допустимих значень, що вказують на мінімальні коливання між дозованими одиницями. CV має бути $\leq 5\%$.

3. Тест «Розчинення» для трансдермальних пластирів, ДФУ 2.9.4, 2.2.25.

Визначає швидкість розчинення медичного виробу.

До посудини приладу з лопаттю, описаного у випробуванні на розчинення твердих оральних дозованих форм ДФУ 2.9.3, «Приклад 2»,

додається набір дисків із нержавіючої сталі (НДНС) у вигляді сітки з отвором 125 мкм. На рис. 9.1а наведене зображення посудини з лопаттю, а на рис. 9.1б – набору дисків [72].

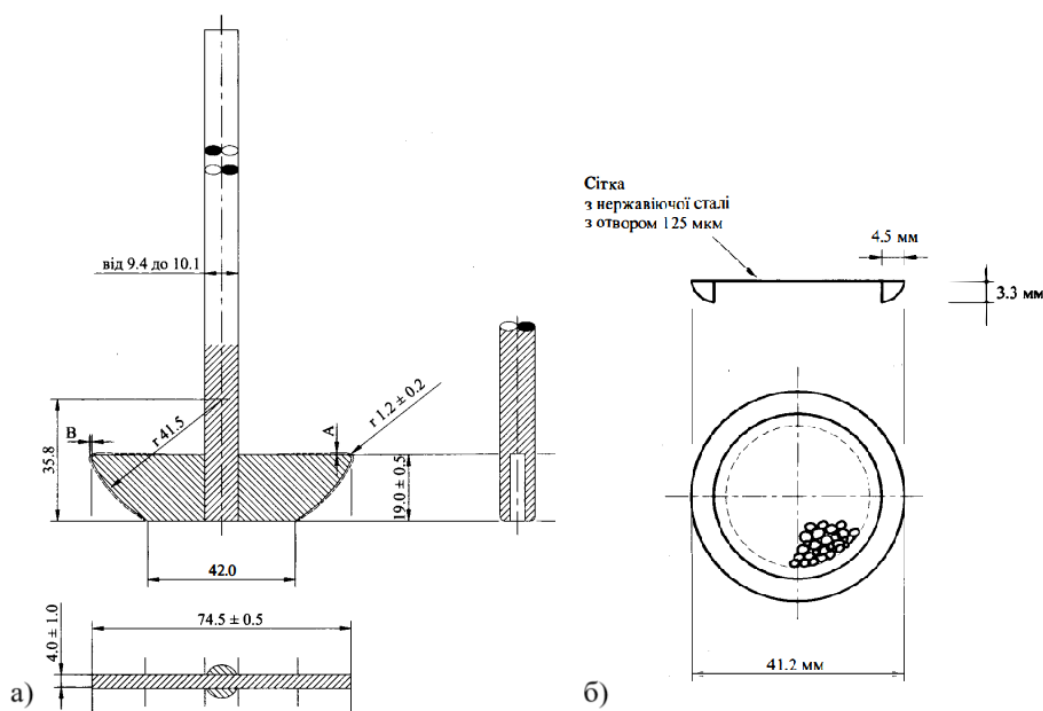


Рисунок 9.1 – Обладнання для випробування ступеня розчинення трансдермальних пластирів [72]:

а) прилад 2, перемішуючий елемент – лопать, розміри в мм; розходження в розмірах А і В має складати не більше 0,5 мм, при обертанні за центральною віссю, допуски $\pm 1,0$ мм; б) набір дисків із нержавіючої сталі

НДНС фіксує патч на дні посудини, одночасно зменшуючи об'єм простору, який не бере участі в процесі (так званий «мертвий об'єм»). Він утримує мікроголковий патч в рівному положенні, при цьому забезпечуючи, щоб його поверхня вивільнення була паралельною нижній поверхні лопаті та максимально наближеною до неї. Під час випробування між поверхнею НДНС і нижньою частиною лопаті підтримується відстань (25 ± 2) мм, як зображено на рис. 9.2 [72]. Після збору приладу, середовище розчинення нагрівають до температури $(32 \pm 0,5)^\circ\text{C}$, після чого видаляють термометр, щоб уникнути впливу сторонніх предметів. Для зменшення випаровування, посудину можна закрити [72].

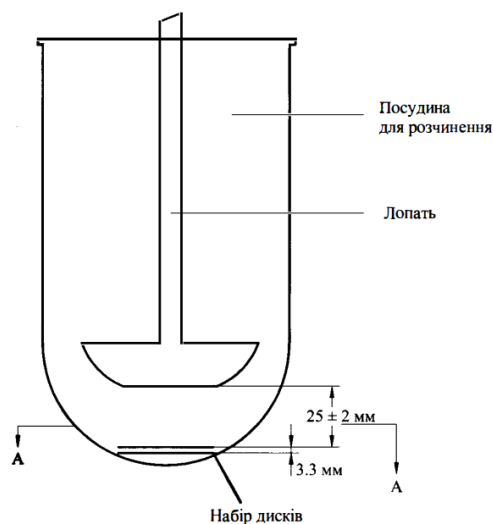


Рисунок 9.2 – Лопать і диск [72]

Патч акуратно накладають на НДНС, перевіряючи, щоб його поверхня вивільнення була максимально рівна та розміщена догори, при цьому він не має перекривати краї НДНС. Для закріплення використовується спеціальний клей або двостороння стрічка. Перед використанням клей або стрічку перевіряють, щоб вони не впливали на кількісне визначення або адсорбцію діючої речовини. Після цього НДНС з прикріпленим пластиром розміщують у посудині так, щоб поверхня вивільнення була спрямована вгору. Далі лопать обертають зі швидкістю 100 об/хв. Через певний час відбирають пробу з ділянки посередині між поверхнею середовища розчинення та верхньою частиною лопаті, на відстані не ближче 1 см від стінки посудини [72].

Аналіз проби на кількісний вміст діючої речовини проводиться за допомогою УФ-спектрофотометрії, згідно вимог в п. 1 «Адсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях», описаному вище.

Випробування проводять на 12 патчах мікроголок. Протяг 60 хвилин повинно вивільнитися не менше 90%.

4. Випробування міцності мікроголок.

Визначає міцність мікроголок.

Для дослідження механічних властивостей мікроголок використовується пристрій для випробування на осьове навантаження, оснащений датчиком навантаження та вимірювачем переміщення. Стискаюче навантаження

прикладається перпендикулярно до підкладки та паралельно осі мікроголок, відповідно до рис. 9.3а [109]. Швидкість руху стискаючої пластини, залежно від потреб, регулюється в межах від 1 до 500 мкм/с. Контролюється швидкість поздовжньої деформації масиву мікроголок. Низька швидкість деформації дозволяє підвищити точність отриманих даних [109].

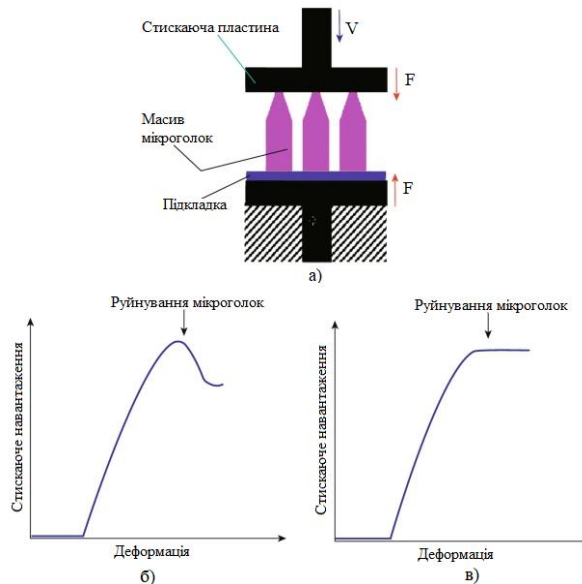


Рисунок 9.3 – Випробування на механічну міцність [109]:

а) схематичне зображення випробування міцності; б) руйнування мікроголок при падінні сили навантаження; в) руйнування мікроголок при стабілізації сили навантаження

На основі вимірних даних створюється графік залежності сили від деформації. Сила руйнування визначається за точкою різкого падіння значення сили або стабілізації її на постійному рівні, як показано на рис. 9.3б,в. Максимальне навантаження, прикладене до моменту руйнування, вважається руйнівним навантаженням [109]. Мікроголки повинні витримувати навантаження не менше ніж 0,5 Н/голка.

5. Визначення числа мікроорганізмів, ДФУ 5.1.4, 2.6.12.

Визначає кількісний вміст мезофільних бактерій та грибів, здатних рости за аеробних умов.

Визначення мікроорганізмів проводиться методом поверхневого висівання. Для випробування відбирають десять патчів мікроголок, які

розміщують у стерильних пластмасових або скляних лотках клейкою поверхнею догори. За потреби клейку поверхню покривають стерильною марлею або сіткою з полімерного моноволокна (типу тканинного фільтра). Потім пластирі переносять у посудину з буферним розчином, що містить не менше 500 мл 0,9% розчину натрію хлориду з пептоном (рН 7,0) та підходящий інактиватор, наприклад, полісорбат-80 або лецитин. Посудину енергійно струшують протягом щонайменше 30 хвилин [73, 110].

У чашки Петрі (діаметром 9 см) додають 15–20 мл розплавленого соєво-казеїнового агару (для вирощування бактерій) або сабуро-декстрозного агару (для вирощування грибів) з температурою близько 45°C та дають середовищу застигнути. У разі використання чашок більшого діаметра, пропорційно збільшують обсяг середовища. Чашки висушують у ламінарному потоці стерильного повітря або в термостаті. На поверхню підготовленого середовища розподіляють точно відміряну кількість зразка (не менше 0,1 мл). Для кожного розведення використовують щонайменше дві чашки Петрі з кожним типом живильного середовища [73].

Інкубація:

- Чашки з соєво-казеїновим агаром: інкубують при 30–35°C протягом 3–5 діб;
- Чашки з сабуро-декстрозним агаром: інкубують при 20–25°C протягом 5–7 діб.

Вибирають ті чашки, для яких кількість колоній не перевищує 250 КУО для загального числа аеробних мікроорганізмів та 50 КУО для дріжджових і плісневих грибів. Обчислюють середнє арифметичне значення кількості колоній на кожному середовищі та визначають загальне число КУО в грамі або мілілітрі препарату [73].

Загальне число аеробних мікроорганізмів визначають за кількістю КУО на соєво-казеїновому агарі, якщо на цьому середовищі виявлені колонії грибів, їх враховують при визначенні ТАМС. Загальне число дріжджових і плісневих грибів визначають за кількістю КУО на сабуро-декстрозному агарі, якщо на

цьому середовищі виявлені колонії бактерій, їх враховують при визначенні ТУМС [73].

Критерії прийнятності [73, 110]:

- 1) загальне число аеробних мікроорганізмів: $\leq 10^2$ КУО в 1 г;
- 2) загальне число дріжджових та плісневих грибів: $\leq 10^1$ КУО в 1 г.

Загальне число мікроорганізмів визначають окремо для кожного з десяти зразків. Готовий лікарський засіб задовольняє вимоги щодо мікробіологічної чистоти, якщо виконуються такі умови:

1) кількість мікроорганізмів у кожному зразку не перевищує допустимі межі більше ніж у 10 разів (відсутні браковані зразки) [110];

2) не більш ніж для двох випробовуваних зразків загальне число мікроорганізмів, визначене в результаті випробування, знаходиться в інтервалі між допустимою межею і її десятикратним значенням (тобто не більше двох граничних зразків) [110].

6. Визначення окремих видів мікроорганізмів, ДФУ 5.1.4, 2.6.13.

Визначає кількісний вміст окремих видів мікроорганізмів.

Для виявлення *Staphylococcus aureus* об'єм зразка, еквівалентний 1 патчу, підготовлений згідно з п. 5 «Метод поверхневого висівання», пропускають через стерильний мембранний фільтр. Мембранний фільтр переносять у стерильний контейнер із 100 мл соєво-казеїнового бульйону. Суспензію інкубують при температурі 30–35°C протягом 18–24 годин. Після цього здійснюють пересівання з фільтра на поверхню манітно-сольового агару, який інкубують при температурі 30–35°C впродовж 18–72 годин [73].

Зростання жовтих або білих колоній, оточених жовтою зоною, вказує на можливу наявність *Staphylococcus aureus*, що потребує підтвердження за допомогою тестів ідентифікації. Виріб вважається таким, що відповідає вимогам, якщо на манітно-сольовому агарі не спостерігається зазначених колоній або тести ідентифікації дали негативний результат [73].

Для виявлення *Pseudomonas aeruginosa* об'єм зразка, еквівалентний 1 патчу, підготовлений згідно з п. 5 «Метод поверхневого висівання»,

пропускають через стерильний мембранний фільтр. Мембранний фільтр поміщають у 100 мл соєво-казеїнового бульйону, після чого інкубують при температурі 30–35°C упродовж 18–24 годин. Після цього здійснюють пересівання на поверхню цетримідного агару та продовжують інкубацію при температурі 30–35°C протягом 18–72 годин [73].

Зростання колоній свідчить про можливість присутності *Pseudomonas aeruginosa* в препараті, що також потребує підтвердження тестами ідентифікації. Препарат відповідає вимогам, якщо на цетримідному агарі не спостерігається колоній або результати ідентифікації негативні [73].

9.3.2. Стандартні зразки

Застосування стандартних матеріалів та зразків є невід’ємною частиною системи контролю якості готового продукту. Вони служать еталонами для перевірки відповідності фізико-хімічних, мікробіологічних та інших показників нормативним вимогам. У табл. 9.2 наведено перелік основних стандартних матеріалів та стандартних зразків, що використовуються при контролі готового продукту.

Таблиця 9.2

Опис стандартних матеріалів та зразків, що використовуються при контролі готового продукту

Матеріал	Опис	Методи контролю	Допустимі показники
1	2	3	4
Контрольні зразки тіамазолу	АФІ	Чистота $\geq 99,5\%$; відповідність фармакопейним стандартам якості; сертифікований виробником з детальною сертифікацією аналізу	Використовуються для калібрування аналітичних методик, які використовуються для визначення вмісту тіамазолу в мікроголках

1	2	3	4
Контрольні зразки ПВС	Допоміжна речовина	Має відповідати стандартам якості, включаючи молекулярну масу, в'язкість, ступінь гідролізу та інші показники, відповідно до технічних умов виробника або фармакопейних стандартів	Використовуються для перевірки якості ПВС, який застосовується у виробництві мікроголок
Зразки готового продукту	Кінцевий продукт	Референтний зразок, який раніше був перевірений та схвалений	Використовується для контролю зовнішнього вигляду

Висновок до розділу 9

В даному розділі було висвітлено комплексний підхід до забезпечення якості продукції у виробництві розчинних мікроголок з тіамазолом. Контроль якості охоплює всі етапи виробництва: від вхідної сировини до готової продукції. Основні аспекти включають перевірку сировини, контроль проміжних етапів виробництва та тестування готового продукту на відповідність встановленим стандартам. Особлива увага приділяється контролю готового продукту, який охоплює перевірку зовнішнього вигляду, механічної міцності, вмісту активної речовини, однорідності дозованих одиниць, швидкості розчинення та мікробіологічної чистоти. Докладно описані методи контролю, які забезпечують високий рівень точності й відтворюваності результатів.

10. ОЦІНКА ВИРОБНИЧИХ РИЗИКІВ

Процес виробництва розчинних мікроголок із тіамазолом включає критичні етапи, кожен із яких може бути джерелом ризиків, що впливають на якість і безпеку кінцевого продукту. Виробничі ризики можуть виникати на різних стадіях технологічного процесу, починаючи від підготовки сировини і закінчуючи кінцевим пакуванням продукції. Оцінка та управління такими ризиками дають змогу своєчасно виявляти та усувати потенційні проблеми, що сприяє підтриманню стабільності та надійності виробничого процесу..

Зменшення ймовірності виникнення ризиків у виробничому процесі вимагає ідентифікації ключових параметрів технологічного процесу та впровадження їх системного контролю. Контроль виробництва являє собою сукупність заходів, спрямованих на моніторинг і забезпечення відповідності всіх етапів технологічного процесу встановленим нормам, стандартам і специфікаціям.

Оскільки виробництво розчинних мікроголок відноситься до фармацевтичних технологій, при розробці та оцінці імовірних виробничих ризиків використовуються нормативні документи, які регламентують виробництво лікарських засобів, а саме: «Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020. Лікарські засоби. Належна виробнича практика», ДСТУ ISO 9001:2015 «Системи управління якістю. Вимоги» [108].

Управління ризиками, здебільшого, зводиться до виявлення ключових аспектів виробничого процесу та систематичного нагляду за ними. Ефективним інструментом для реалізації такого підходу є методологія НАССР (від англ. Hazard Analysis and Critical Control Point), що дозволяє застосовувати структурований підхід до ідентифікації, оцінки та контролю небезпек [111].

Основні принципи НАССР включають [111]:

1. аналіз ризиків і визначення заходів для їх запобігання;
2. ідентифікацію критичних контрольних точок;
3. встановлення граничних значень для кожної контрольної точки;

4. постійний моніторинг параметрів у контрольних точках;
5. розробку коригувальних заходів у разі виявлення відхилень;
6. створення процедур верифікації для підтвердження ефективності системи контролю;
7. розробку системи документування та звітності.

Оцінка ризиків починається з аналізу технологічного процесу виробництва розчинних мікроглобів із тіамазолом, що дозволяє визначити потенційні небезпеки.

Виробничий ризик трактується як імовірність виникнення небажаної події і ступінь її негативного впливу на процес виробництва та якість кінцевого продукту. Процес оцінки ризику включає порівняння виявлених ризиків із встановленими критеріями прийнятності для визначення їх допустимості. Таким чином, на оцінку рівня ризику впливають два фактори: ймовірність виникнення та ступінь шкоди, якої він може завдати.

Зважаючи на рекомендації нормативних документів, специфіку виробництва розчинних мікроглобів та практичний досвід аналогічних виробничих процесів, доцільно застосувати якісний підхід до аналізу ризиків. Для оцінки ймовірності та тяжкості ризиків у кожній критичній контрольній точці виробничого процесу обрано метод N-M матриці [111].

Рівні тяжкості ризику класифікуються за трьома категоріями [111]:

1. значний – може спричинити суттєву шкоду, що впливає на безпеку або ефективність препарату;
2. помірний – незначна, зворотна шкода, яка не критично впливає на якість;
3. незначний – не має суттєвого впливу і не призводить до шкоди.

Ймовірність виникнення ризику також поділяється на три рівні [111]:

1. високий – ризик трапляється часто або є дуже ймовірним;
2. середній – можливий, але трапляється нерегулярно;
3. низький – ризик малоімовірний і трапляється рідко.

Такий підхід дозволяє систематизувати аналіз ризиків, забезпечуючи їхню об'єктивну оцінку та визначення пріоритетності заходів для мінімізації впливу на виробничий процес і кінцевий продукт.

Проаналізувавши технологічний процес виробництва було виділено 24 ризиків, які можуть виникати для кожної зі стадій технологічного процесу.

Ризики R_1 – R_7 стосуються забезпечення санітарно-гігієнічних умов виробництва. Вони пов'язані з мікробіологічною чистотою персоналу, інструментів, обладнання та приміщень. Основними загрозами є неналежна дезінфекція рук і спецодягу працівників, недостатня стерилізація інструментів та обладнання, забруднення приміщень через недотримання норм щоденного або генерального прибирання, а також ризики, пов'язані з підтриманням мікробіологічної чистоти посуду та виробничих комунікацій.

Ризики R_8 – R_9 стосуються забезпечення відповідних параметрів мікроклімату та чистоти повітря у виробничих приміщеннях.

Ризики R_{10} – R_{11} пов'язані з якістю води, що використовується у виробництві. Очищена та дистильована вода повинні відповідати встановленим мікробіологічним та фізико-хімічним вимогам.

Ризики R_{12} – R_{13} стосуються створення молду з ПДМС. Можливі відхилення параметрів обробки майстер-форми можуть призвести до погіршення адгезії матеріалів, а невідповідність умов вакуумного дегазування ПДМС-суміші спричинить утворення бульбашок і дефектів у молді. Молд визначає форму, розміри та рівномірність мікроголок, і будь-які дефекти, такі як нерівності чи деформації, можуть призвести до втрати їх функціональності.

Ризики R_{14} – R_{17} виникають під час приготування розчинів для створення мікроголок. Вони охоплюють ризики неправильного приготування розчинів (R_{14} – R_{16}), що пов'язані з невідповідністю температури, часу перемішування або швидкості обертання. R_{17} пов'язаний із порушенням умов вакуумної дегазації (тиск, температура або тривалість), що може залишити повітряні бульбашки у розчинах, знижуючи їхню однорідність та стабільність.

Ризики R_{18} – R_{21} виникають безпосередньо під час формування мікроголок. Висока точність мікроформування важлива для забезпечення правильних розмірів і форми мікроголок, які впливають на їх проникну здатність та ефективність доставки лікарського засобу, а порушення процесу двоетапного лиття може знизити ефективність вивільнення тіамазолу, впливаючи на терапевтичний результат. Неправильний перебіг ультразвукової обробки під час заповнення форми ПДМС розчинами, також невідповідність параметрів вакуумного сушіння впливає на механічну міцність і функціональність мікроголок.

Ризики R_{22} – R_{24} стосуються фінального етапу – контролю якості, пакування та зберігання. Перш за все, вони передбачають коректність перевірки кінцевої продукції критеріям контролю якості. Окрім цього, важливу роль відіграє якість пакування, яке захищає мікроголки від зовнішніх впливів, таких як волога, світло та механічні пошкодження. Дефекти пакування можуть спричинити контамінацію або деградацію мікроголок, а недостатній захист від зовнішніх факторів, порушення умов зберігання, зокрема температурних режимів призведуть до зниження ефективності або безпеки продукції.

Матриця ризиків виробничого процесу наведена в табл. 10.1.

Таблиця 10.1

Матриця ризиків виробничого процесу створення мікроголок з тіамазолом

		Якісні рівні тяжкості		
		Незначний	Помірний	Значний
Якісні рівні вірогідності	Високий		R_{23}	$R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}$
	Середній	R_6, R_7, R_8, R_9	R_{24}	R_{22}
	Низький	R_{10}	$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{12}$	R_{11}

Проаналізувавши контрольні точки за правилом трикутника, було виявлено найбільш критичні етапів у виробництві розчинних мікроголок: R_{11} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} .

Детальний опис всіх виявлених ризиків, контрольні точки виробничого процесу, параметри, які необхідно контролювати, та методи контролю наведений у Додатку Е.

Також, для забезпечення високої якості та безпеки кінцевого продукту, була проведена початкова оцінка ризику властивостей тіамазолу. Аналіз включав ідентифікацію потенційних небезпек, пов'язаних впливом умов виробництва мікроголок на АФІ, та розробку заходів для їх запобігання. Оцінка ризиків враховувала такі фактори, як стабільність тіамазолу, можливі реакції з іншими компонентами, умови зберігання та транспортування, а також специфічні вимоги до його обробки під час виробничого процесу.

На основі проведеної оцінки були визначені критичні параметри, що підлягають контролю на різних етапах виробничого процесу. До них належать температурні режими, тривалість перебування активного інгредієнта в заданих умовах, а також рівень вологості. Для забезпечення відповідності продукції встановленим стандартам, розроблено методи тестування та моніторингу, що дозволяють ефективно контролювати ці параметри.

В табл. 10.2 наведена детальна інформація про критичні контрольні точки виробничого процесу, параметри, які необхідно контролювати, та методи їх перевірки.

Таблиця 10.2

Початкова оцінка ризику властивостей тіамазолу

Тип впливу	Ризик	Контрольні точки	Методи контролю
1	2	3	4
1. Вплив виробничого процесу			
Термічна обробка	R ₁₅ –R ₂₁ , високі температури під час формування або сушіння мікроголок можуть призвести до деградації тіамазолу	K7.1.2–K8.7, моніторинг температурних режимів на всіх етапах виробництва	Використання температурних датчиків і регулярний контроль температури в процесі сушіння

1	2	3	4
Вологість	R ₈ , висока вологість під час виробництва може призвести до гігроскопічності тіамазолу, що вплине на його стабільність	K3.3, контроль вологості в приміщеннях виробництва	Вологоміри для моніторингу рівня вологості та використання осушувачів
Змішування з полімерною основою	R ₁₆ , нерівномірне змішування може призвести до неоднорідного розподілу тіамазолу	K7.1.2, перевірка однорідності змішування	Використання методів спектрофотометрії для аналізу зразків суміші
Механічний вплив	R ₂₂ –R ₂₃ , пошкодження мікроголок під час відокремлення від форми або упаковки може вплинути на їх цілісність і дозування тіамазолу	K9.1-K10.2, візуальний огляд і механічні випробування перед етапом пакування	Мікроскопічний огляд і тестування на міцність
2. Умови зберігання та транспортування			
Температурний контроль	R ₂₄ , високі або низькі температури можуть призвести до деградації тіамазолу	K10.3, зберігання при контрольованій температурі	Використання температурних логгерів для моніторингу умов зберігання і транспортування
Вологість	R ₂₄ , висока вологість може призвести до погіршення стабільності тіамазолу	K10.3, контроль вологості в місцях зберігання	Вологоміри і пакети з осушувачем у контейнерах для зберігання
Світло	R ₂₄ , вплив світла може спричинити фотодеградацію тіамазолу	K10.3, зберігання у затемнених або непрозорих контейнерах	Використання контейнерів, що захищають від світла, і моніторинг рівня освітленості

Вхідні матеріали, зокрема тіамазол та полівініловий спирт, обов'язково перевіряють на якість та ступніть чистоти. Домішки, невідповідні фізико-хімічні властивості та невідповідна якість знижують ефективність кінцевого продукту, впливаючи на його стабільність, здатність до вивільнення активної речовини та безпеку застосування. Тому ретельна перевірка вхідних матеріалів є необхідною умовою для забезпечення належної якості готового виробу.

Висновок до розділу 10

В даному розділі було здійснено детальний аналіз виробничих ризиків, пов'язаних з виготовленням розчинних мікроголок. Визначено критичні етапи, що впливають на якість продукції, включаючи підготовку сировини, формування мікроголок, контроль виробництва та умови зберігання. Методологія оцінки ризиків базується на принципах HACCP і N-M матриці, які дозволяють класифікувати ризики за ступенем тяжкості та ймовірності виникнення. Загалом прописано 24 потенційних. Встановлені параметри для контролю та методи їхнього моніторингу дозволяють своєчасно виявити і усунути потенційні проблеми.

11. СТАРТАП-ПРОЄКТ

11.1. Опис ідеї стартап-проекту

Гіпертиреоз є складним ендокринним захворюванням, що потребує тривалого та регулярного лікування. Основні труднощі традиційної фармакотерапії полягають у побічних ефектах від системного прийому ліків, проблемах із засвоєнням препарату, а також у труднощах з ковтанням таблеток в певних груп пацієнтів. Метою стартап-проекту є розробка трансдермальної терапевтичної системи доставки лікарського засобу у вигляді мікроголок з тіамазолом для лікування гіпертиреозу. Технологія базується на використанні біорозчинних мікроголок, які легко проникають через роговий шар шкіри, не пошкоджуючи больові рецептори. Після введення мікроголки розчиняються, вивільняючи лікарський засіб безпосередньо в системний кровообіг.

Інноваційність проекту полягає у значному покращенні біодоступності препаратів, мінімізації системних побічних ефектів та підвищенні комплаєнсу пацієнтів завдяки безболісному застосуванню.

В таблиці 11.1 представлено характеристику ідеї стартап-проекту.

Таблиця 11.1

Опис ідеї стартап-проекту

Зміст ідеї	Напрямки застосування	Вигоди для користувача
Розробка трансдермальної системи доставки тіамазолу на основі розчинних мікроголок	1. Лікування гіпертиреозу 2. Можливість використання як альтернативи традиційному методі 3. Використання пацієнтами із складнощами з пероральними препаратами	Мінімізація системних побічних ефектів
		Зниження ризику передозування
		Покращена біодоступність ліків
		Уникнення ефекту первинного проходження
		Зручність використання
		Доступність для пацієнтів з проблемами ковтання

На сьогоднішній день розчинні мікроголки з тіамазолем є абсолютно новим продуктом, і вони не мають безпосередніх аналогів на ринку. Прямий конкурент – традиційні таблетки тіамазолу, які застосовуються для перорального прийому. Вони використовуються для лікування гіпертиреозу вже років і є стандартом терапії, але мають низку недоліків, які обмежують їх ефективність і комфорт для пацієнтів.

В Додатку Ж наведене порівняння техніко-економічних характеристик цих двох підходів, що дозволяє оцінити переваги мікроголок із тіамазолем на фоні існуючих рішень, визначено сильні, слабкі та нейтральні характеристики ідеї проєкту.

11.2. Технологічний аудит ідеї проєкту

Реалізація проєкту ґрунтується на використанні сучасних технологій створення розчинних мікроголок, що забезпечують ефективну трансдермальну доставку тіамазолу. Основними технологічними етапами є формування мікроголок методом двоетапного мікроформування в молди, сушіння виробу та контроль його фізико-хімічних характеристик для відповідності стандартам якості. Також, попередньо необхідно підібрати матеріали для створення розчинних мікроголок та дослідити його взаємодію із АФІ.

В табл. 11.2 наведений аналіз технологічної здійсненності ідеї проєкту.

Таблиця 11.2

Технологічна здійсненність ідеї проєкту

Ідея проєкту	Технології її реалізації	Наявність технологій	Доступність технологій
1	2	3	4
Поєднання тіамазолу із полімером	Розробка рецептури	Частково	Потребує адаптації для конкретної діючої речовини

1	2	3	4
Формування мікроголок	Метод мікроформування (лиття розчинів у високоточні форми)	Наявна	Так
Підвищення ефективності використання ЛР	Двоетапне мікроформування (формування мікроголок двома шарами – шар наконечників та шар основи)	Наявна	Так

Проведений технологічний аудит підтверджує, що реалізація ідеї проєкту можлива за умови адаптації існуючих технологій. Технології поєднання тіамазолу з полімером, мікроформування та двоетапного формування мікроголок вже використовуються в подібних розробках, проте їх впровадження для створення цього продукту потребує доопрацювання та оптимізації.

11.3. Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проєкту

11.3.1. Динаміка попиту

Гіпертиреоз, або тиреотоксикоз, є ендокринним розладом, що характеризується надмірним виробленням гормонів щитоподібної залози. Поширеність цього захворювання варіюється залежно від географічного регіону, статі та вікових груп.

Захворювання може виникати в будь-якому віці, але найчастіше зустрічається у жінок віком від 20 до 50 років [112]. Маніфестний (явний) гіпертиреоз щорічно діагностують у 500 жінок на 100 000 осіб, тоді як у чоловіків це захворювання зустрічається приблизно в 8–10 разів рідше. Поширеність захворювання становить: 1,6% у жінок та 0,14% у чоловіків. В середньому кожна 60-та жінка стикається з гіпертиреозом упродовж життя [6].

В Україні спостерігається зростання захворюваності на гіпертиреоз. Дослідження, проведене в Київській області за період 2007–2017 років показало, що частка гіпертиреозу серед тиреоїдних патологій становила 2,1%. При цьому захворюваність у жінок була в 5,3 рази вищою [113].

Згідно з даними за 2015 рік, поширеність синдрому тиреотоксикозу серед українців становила 155,2 випадків на 100 тисяч населення. За п'ять років приріст захворювання становив близько 8%, і станом на 2020 рік поширеність по Україні – 168,1 випадків на 100 тисяч населення [114].

У глобальному контексті поширеність гіпертиреозу значно відрізняється залежно від регіону та доступності йоду в раціоні. У країнах з дефіцитом йоду значну частину всіх випадків гіпертиреозу спричиняє вузловий токсичний зоб, тоді як у країнах з високим рівнем споживання йоду основною причиною гіпертиреозу хвороба Грейвса та дифузний токсичний зоб [6].

Світовий ринок антитиреоїдних препаратів демонструє стабільне зростання. У 2023 році його обсяг оцінювався в \$2,4 млрд, і очікується, що він зросте до \$2,46 млрд у 2024 році із середньорічним темпом приросту (CAGR) 2,5%. За прогнозами, до 2028 року ринок досягне \$2,75 млрд із CAGR 2,8%. Основними факторами зростання є збільшення поширеності захворювань щитоподібної залози, зокрема хвороби Грейвса та раку щитоподібної залози, вдосконалення фармацевтичних технологій і підвищення обізнаності пацієнтів про захворювання та їхнє лікування [115].

Основними антитиреоїдними препаратами є тіонаміди, такі як тіамазол, які пригнічують синтез гормонів щитоподібної залози, та йодиди, що інгібують вивільнення гормонів. Однак, зростання ринку стримується через ряд побічних ефектів, що супроводжують їх застосування. Найбільш поширеними препаратами для лікування гіпертиреозу є тіамазол і пропілтіоурацил, які ефективно знижують вироблення тиреоїдних гормонів. Проте вони пов'язані з низкою серйозних ускладнень, серед яких гепатотоксичність, агранулоцитоз і алергічні реакції. Гепатотоксичність є одним із найсерйозніших побічних ефектів, що викликає занепокоєння серед медичних фахівців [115, 116].

Ці проблеми стимулюють фармацевтичні компанії до розробки нових препаратів із покращеними профілями безпеки. Наприклад, у грудні 2022 року британська фармацевтична компанія випустила препарат левотироксин натрію в ін'єкціях. Це інноваційна форма введення для даного ЛР, яка дозволяє знизити навантаження на печінку [116].

Зусилля фармацевтичних компаній підтримуються ініціативами спеціалізованих організацій, таких як American Thyroid Association і British Thyroid Foundation. Вони активно працюють над підвищенням обізнаності про захворювання щитоподібної залози, їх діагностику та лікування, а також поширюють інформацію про новітні методи терапії [116].

Розчинні мікроголки з тіамазолом можуть стати ефективною відповіддю на сучасні виклики ринку. Вони мають потенціал для зниження ризику побічних ефектів, таких як гепатотоксичність, і забезпечення точного дозування. Крім того, простота застосування мікроголок може сприяти кращому комплаєнсу пацієнтів і відповідати тренду на розвиток пацієнтоорієнтованої медицини. Інтеграція цих інновацій у сучасну систему лікування, підкріплена освітніми кампаніями та залученням телемедицини технологій, здатна суттєво підвищити ефективність терапії для пацієнтів із гіпертиреозом.

Для оцінки перспективності впровадження розчинних мікроголок з тіамазолом проведено попередню характеристику потенційного ринку в табл. 11.3. Таблиця включає ключові показники, що відображають динаміку ринку таблетованої форми тіамазолу [116, 117], а специфічні аспекти, пов'язані з впровадженням мікроголкових систем у фармацевтичну галузь.

Таблиця 11.3

Попередня характеристика потенційного ринку стартап-проекту

Показники стану ринку	Характеристика
1	2
Кількість головних гравців, од.	5 (Pfizer Inc, Merck & Co., Mylan N.V., Abbott Laboratories, Sun Pharmaceutical)

1	2
Загальний обсяг продажів, млн. доларів США	\$44 млн (станом на 2023 рік)
Динаміка ринку	Зростає (CAGR 6,7%)
Наявність обмежень для входу	Регуляторні труднощі через відсутність напрацьованих стандартів і нормативних вимог, необхідність масштабних інвестицій у виробництво і сертифікацію продукції, обмежена кількість досліджень у сфері мікроголок
Специфічні вимоги до стандартизації та сертифікації	Технічний регламент щодо медичних виробів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 2 жовтня 2013 року № 753, ДФУ, Регламент (ЄС) 2017/745, GMP, низка стандартів ISO

Аналіз показує, що ринок тіамазолу має стабільну динаміку зростання із прогнозованим CAGR 6,7%, що свідчить про зростаючий попит на засоби для лікування гіпертиреозу [117]. Водночас відсутність розроблених нормативних вимог для розчинних мікроголок створює складнощі для їх виходу на ринок. Однак саме ця обставина формує конкурентну перевагу, адже на даний момент такі системи відсутні у комерційному використанні, що дозволяє зайняти нішу першопрохідника. За результатами попередньої оцінки, ринок є привабливим для входження за умови подолання нормативних бар'єрів і ефективної адаптації продукту до державних та міжнародних стандартів.

11.3.2. Цільова аудиторія

Розчинні мікроголки з тіамазолом орієнтовані на ринок фармацевтичних засобів для лікування гіпертиреозу. Основними споживачами є пацієнти з гіпертиреозом, які шукають альтернативу традиційним формам ліків (таблеткам). Потенційними покупцями продукту є:

- пацієнти з діагнозом гіпертиреоз;
- пацієнти з діагнозом гіпертиреоз, які мають проблеми з пероральним прийомом ліків через побічні ефекти або інші причини;
- медичні заклади, які спеціалізуються на ендокринології;
- медичні установи (приватні та державні клініки, госпіталі), що впроваджують інноваційні методи лікування.

Успішне впровадження розчинних мікроголок із тіамазолом на ринок залежить від розуміння цільових аудиторій та їхніх потреб. Продукт орієнтований на кілька основних груп клієнтів, кожна з яких має власні характеристики поведінки та специфічні вимоги до товару і постачальника. В табл. 11.4 наведений аналіз базових потреб, які формують попит на продукт, а також описані ключові очікування кожної групи клієнтів.

Таблиця 11.4

Характеристика потенційних клієнтів стартап-проєкту

Потреба, що формує ринок	Цільова аудиторія	Відмінності у поведінці різних потенційних цільових груп клієнтів	Вимоги споживачів до товару
1	2	3	4
Зручне та безболісне лікування гіпертиреозу	Пацієнти з гіпертиреозом	- Пацієнти орієнтуються на поради лікарів; - Враховують наявність побічних ефектів від таблеток; - Особливості дозування та регулярності застосування препарату	До товару: - безпечність і мінімізація побічних ефектів; - зручність дозування; - можливість домашнього використання; До компанії: - надійність і відповідність регуляторним нормам; - прозорість інформації; - доступність товару

1	2	3	4
Зручне лікування для пацієнтів із труднощами прийому таблеток	Діти, люди похилого віку, пацієнти з дисфагією або іншими проблемами ковтання	- Більше покладаються на допомогу опікунів; - Орієнтовані на зручність і безболісність лікування; - Потребують простих і доступних для розуміння інструкцій	До товару: - простота використання; - мінімізація побічних реакцій; - можливість домашнього використання; До компанії: - надійність і відповідність регуляторним нормам
Інноваційні технології для лікування	Лікарі-ендокринологи, медичні заклади, аптеки, зацікавлені у впровадженні сучасних методів терапії	- Орієнтуються на науково-доказову базу ефективності продукту; - Звертають увагу на відповідність продукту медичним стандартам і вимогам сертифікації; - Зацікавлені в підвищенні комплаєнсу пацієнтів - великі заклади частіше готові інвестувати в нові технології, дрібніші установи потребують економічно виправданих рішень	До товару: - підтверджена ефективність - відповідність регуляторним нормам стандартам; - легкість інтеграції в існуючу систему лікування; До компанії: - гарантія якості, стабільні постачання, професійна підтримка

11.3.3. Аналіз ринкового середовища

В табл. 11.5 та табл. 11.6 наведений аналіз ринкового середовища для визначення можливостей та загроз, що можуть вплинути на впровадження стартап-проекту. Такий аналіз дозволяє ідентифікувати ключові чинники, які сприятимуть успішній комерціалізації розчинних мікроголок із тіамазолом, а також оцінити загрози, які можуть гальмувати розвиток проекту.

Таблиця 11.5

Фактори загроз

Фактор	Зміст загрози	Можлива реакція компанії
1	2	3
Регуляторні вимоги	Відсутність розроблених стандартів	Проведення додаткових досліджень для підтвердження безпеки та ефективності, ініціювання консультацій із регуляторними органами для адаптації нормативів
Конкуренція на міжнародних ринках	Можлива поява аналогічних технологій від глобальних гравців із більшими фінансовими ресурсами	Розробка унікальних рішень (патентування мікроголок, індивідуалізація продукту), активна комунікація про переваги продукту через маркетинг і наукові публікації
Низький рівень обізнаності	Споживачі та лікарі можуть бути недостатньо поінформовані про переваги мікроголок порівняно з таблетками	Освітні кампанії для лікарів та пацієнтів, співпраця з організаціями охорони здоров'я та асоціаціями для підвищення рівня обізнаності
Економічна нестабільність	В Україні та на інших ринках можливі економічні труднощі, які впливають на купівельну спроможність населення	Диференціація ціноутворення на різних ринках, розробка партнерських програм з медичними установами або урядами для забезпечення доступності продукту

1	2	3
Воєнний стан	Нестабільність у ланцюгах постачання, зменшення інвестиційної привабливості, міграція кваліфікованого персоналу, ризики для виробництва та логістики через військові дії	Розробка альтернативних ланцюгів постачання, перенесення частини виробництва або логістичних операцій у безпечні регіони, активна співпраця з урядом для отримання підтримки

Таблиця 11.6

Фактори можливостей

Фактор	Зміст можливості	Можлива реакція компанії
Відсутність прямих конкурентів	Розчинні мікроголки з тіамазолом є інноваційним продуктом, який не має аналогів у комерційному сегменті	Швидке патентування та вихід на ринок як першопрохідника, позиціонування продукту як унікального рішення для лікування гіпертиреозу
Зростання ринку антитиреоїдних препаратів	Попит на безпечні та ефективні методи лікування гіпертиреозу продовжує зростати завдяки збільшенню кількості пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози	Активна робота з лікарями та фармацевтичними мережами, презентація продукту на медичних форумах, збільшення інвестицій у маркетинг і навчальні програми для медичних працівників
Підтримка інноваційних технологій	Урядові програми в багатьох країнах сприяють розвитку інновацій у медицині, зокрема через грантове фінансування та податкові пільги для розробників інноваційних продуктів	Залучення грантів і державної підтримки, подання заявок до міжнародних фондів, які фінансують розробки у сфері медицини та біотехнологій

Для детального аналізу конкурентного середовища важливо оцінити особливості конкуренції на ринку препаратів і можливості позиціонування інноваційного продукту – розчинних мікроглоб із тіамазолом. В табл. 11.7 наведені ключові аспекти конкурентного середовища, їхній вплив на діяльність підприємства та потенційні дії, спрямовані на підвищення конкурентоспроможності.

Таблиця 11.7

Ступеневий аналіз конкуренції на ринку

Особливості конкурентного середовища	В чому проявляється дана характеристика	Вплив на діяльність підприємства (можливі дії компанії, щоб бути конкурентноспроможною)
1	2	3
Тип конкуренції	Олігополія; наявні декілька домінуючих гравців, які пропонують традиційні таблетки; вихід на ринок з нуля ускладнений	Розробка унікального продукту дозволить відрізнити товар від існуючих продуктів, забезпечивши конкурентні переваги
За рівнем конкурентної боротьби	Національна, але з потенціалом виходу на міжнародний рівень; на ринку України конкуренція наразі обмежена одним виробником, на міжнарод. рівні є кілька великих компаній присутніх на ринках із високим та середнім рівнем купівельної спроможності	На локальному ринку: активне співробітництво з лікарями та медичними закладами для швидкого зайняття ринкової ніші; На міжнародному ринку: патентування продукту, адаптація до міжнародних стандартів і побудова сильної стратегії бренду
За галузевою ознакою	Внутрішньогалузева; конкуренція між різними виробниками, продукти (таблетки) яких відрізняються за якістю, витратами виробництва та ціною	Акцент на унікальності продукту, підкреслення його переваг

1	2	3
Конкуренція за видами товарів	Товарно-родова; конкуренція між різними формами доставки ЛР – таблетки та розчинні мікроголки	Позиціонування мікроголок як сучасної альтернативи таблеткам, демонстрація їх переваг під час маркетингових кампаній, участь у медичних форумах і конференціях
За характером конкурентних переваг	Нецінова; конкуренція зосереджена на зручності застосування, мінімізації побічних ефектів та безпеці	Підкреслення унікальних характеристик продукту, таких як трансдермальна доставка та зниження побічних ефектів
	Цінова; для багатьох пацієнтів ключовим фактором вибору є вартість	Оптимізація витрат на виробництво, розробка програм доступності для пацієнтів
За інтенсивністю	Марочна; ринок орієнтований на впізнаваність брендів, які активно просувають свої продукти	Розробка сильного бренду для мікроголок, просування їх як продукту з доведеною ефективністю
	Товарна; конкуренція між різними формами доставки ЛР (таблетки та мікроголки), які виконують подібні терапевтичні функції	Позиціонування мікроголок як інноваційного продукту з унікальними перевагами

Для глибшого розуміння умов конкуренції та визначення ключових факторів впливу на ринок, проведено аналіз конкурентного середовища за моделлю М. Портера. Ця модель дозволяє оцінити прямі та потенційні загрози з боку конкурентів, вплив постачальників, клієнтів і наявність товарів-замінників. Детальний аналіз умов конкуренції в галузі наведено у табл. 11.8.

Аналіз конкуренції в галузі за М. Портером

Складові аналізу		Висновки
Прямі конкуренти в галузі	Основний гравець в Україні «Фармацевтична компанія Здоров'я». На міжнародному ринку – Pfizer, Merck, Mylan	Сильна конкуренція на міжнародному ринку, але обмежена – в Україні; у галузі спостерігається помірна конкуренція
Потенційні конкуренти	Нові виробники інноваційних форм доставки ЛР, такі як мікроголки для інших медичних застосувань; бар'єри: високі витрати на розробку та сертифікацію нових продуктів, складні регуляторні вимоги	Висока ймовірність появи конкурентів через інтерес до інноваційних форм доставки ліків, але строки виходу залежать від їхніх фінансових можливостей та відповідності регуляторним вимогам
Постачальники	Фактори сили: обмежена кількість постачальників ПВС та АФІ, висока залежність від імпорту	Частково диктують умови, оскільки вони контролюють ціни на сировину та час поставок; необхідно укладати довгострокові угоди
Клієнти	Фактори сили: висока цінова чутливість, обмежена обізнаність щодо нових форм доставки ліків, орієнтація на лікарські рекомендації	Частково диктують умови, через значний вплив лікарів на вибір лікування та необхідність доведення переваг нової технології
Товари-замінники	Фактори загроз: таблетки мають низьку вартість, широке використання, доведену ефективність та є доступними у будь-якій аптеці	Складно конкурувати з таблетками за ціною, обсягами виробництва та звичкою пацієнтів до їх використання

Аналіз конкурентного середовища показує, що вихід на ринок із розчинними мікроголками з тіамазолом є принципово можливим. Локальний ринок України характеризується низьким рівнем конкуренції через домінування одного виробника традиційних таблетованих форм. Це створює сприятливі умови для впровадження інноваційного продукту. На міжнародних ринках ситуація є складнішою через присутність сильних гравців, що вимагає ретельного підходу до розробки стратегії виходу. Незважаючи на це, унікальність мікроголок як інноваційного рішення відкриває значні перспективи за умови ефективного позиціонування та адаптації до регуляторних стандартів.

Фактори конкурентоспроможності проекту визначаються на основі аналізу конкурентного середовища, характеристик продукту, вимог споживачів і впливу маркетингового середовища. Вони відображають ключові аспекти, що забезпечують успішне впровадження мікроголок з тіамазолом на ринок і їхню конкурентну перевагу. В табл. 11.9 наведені основні фактори, які сприятимуть підвищенню рівня конкурентоспроможності проекту.

Таблиця 11.9

Фактори конкурентоспроможності

Фактор конкурентоспроможності	Обґрунтування
1	2
Інноваційність продукту	Мікроголки з тіамазолом є унікальною формою доставки ліків, що пропонує трансдермальний метод введення, зменшуючи побічні ефекти та підвищуючи точність дозування, це надає конкурентну перевагу на ринку, де домінують таблетки
Якість та безпека	Продукт характеризується підвищеною безпекою, оскільки мінімізує побічні ефекти, такі як гепатотоксичність та інші ускладнення, які часто виникають при використанні таблеток

1	2
Зручність для споживачів	Простота використання мікроголок, відсутність необхідності ковтання ліків робить продукт ідеальним для дітей, людей похилого віку і пацієнтів з дисфагією та одиофагією
Потенціал для експансії	Відсутність прямих конкурентів у сегменті трансдермальних мікроголок на багатьох міжнародних ринках створює можливості для швидкого зайняття ніші
Захист інтелектуальної власності	Патентування технології та унікального продукту забезпечує захист розробки й сприяє утриманню конкурентних позицій на ринку
Гнучкість ціноутворення	Оптимізація витрат на виробництво та можливість масштабування дозволяють запропонувати конкурентоспроможну ціну

Аналіз конкурентних переваг та недоліків розчинних мікроголок із тіамазолом у порівнянні з таблетованими формами препарату наведений в табл. 11.10. У таблиці представлено ключові фактори конкурентоспроможності, їх вагомість у загальній структурі проєкту та рейтинг товарів-конкурентів у порівнянні з мікроголками.

Таблиця 11.10

Порівняльний аналіз сильних та слабких сторін розчинних мікроголок

Фактор конкурентоспроможності	Бали 1–20	Рейтинг товарів-конкурентів у порівнянні з розчинними мікроголками з тіамазолом						
		–3	–2	–1	0	+1	+2	+3
Інноваційність продукту	20							
Якість та безпека	17							
Зручність для споживачів	19							
Потенціал для експансії	15							
Захист інтелектуальної власності	14							
Гнучкість ціноутворення	12							

Фінальний етап ринкового аналізу передбачає проведення SWOT-аналізу, який дає змогу визначити основні сильні та слабкі сторони проєкту, а також проаналізувати можливості та загрози, що можуть вплинути на його реалізацію. У табл. 11.11 представлено матрицю, що включає сильні (S) та слабкі (W) сторони, можливості (O) та загрози (T).

Таблиця 11.11

SWOT-аналіз стартап-проєкту

Сильні сторони (S):	Слабкі сторони (W):
– Інноваційна технологія доставки – Мінімізація побічних ефектів – Простота та комфорт використання – Захист через патентування – Відповідність міжнародним стандартам	– Високі стартові витрати – Обмежена обізнаність споживачів – Складність виходу на міжнародні ринки – Необхідність значних інвестицій у маркетинг – Залежність від постачальників
Можливості (O)	Загрози (T):
– Відсутність аналогів на ринку – Розширення застосування мікроголок – Підвищення попиту на зручні форми лікування – Можливість залучення грантів і фінансування	– Посилення цінової конкуренції – Високі перешкоди для входу на деякі ринки – Домінування дешевших таблеток – Ризики затримок постачання сировини – Поява нових конкурентів

На основі SWOT-аналізу було розроблено альтернативи ринкової поведінки, які спрямовані на успішне виведення стартап-проєкту на ринок. У табл. 11.12 представлено орієнтовний комплекс заходів, оцінку ймовірності отримання необхідних ресурсів для їх реалізації, а також передбачувані строки виконання кожної заходу з урахуванням потенційних проєктів конкурентів [118].

Альтернативи ринкової поведінки для виведення стартап-проекту на ринок

Альтернатива (орієнтовний комплекс заходів) ринкової поведінки	Ймовірність отримання ресурсів	Строки реалізації
Стратегія використання сильних сторін проекту для мінімізації ринкових загроз	Середня (50–70%)	12–18 місяців
Стратегія посилення ключових переваг проекту за допомогою ринкових можливостей	Висока (70–90%)	6–12 місяців
Стратегія вирівнювання слабких сторін через використання існуючих ринкових можливостей	Середня (50–70%)	12–24 місяці

Обраною стратегією для виведення стартапу на ринок є підхід, який передбачає посилення ключових переваг проекту за допомогою ринкових можливостей. Ця альтернатива зосереджена на використанні сильних сторін, таких як інноваційність, безпека та зручність продукту, для створення конкурентної переваги. Зростаючий попит на інноваційні рішення в медицині, відсутність аналогів у сегменті мікроголок, а також підтримка інноваційних проєктів створюють сприятливі умови для реалізації цього підходу. Стратегія дозволяє швидко закріпити позиції на ринку, підвищити обізнаність про продукт серед споживачів і партнерів, а також створити міцний фундамент для подальшого розширення.

11.4. Розробка ринкової стратегії стартап-проекту

Визначення цільових груп потенційних споживачів та аналіз цільових сегментів дозволяє оцінити готовність споживачів сприйняти інноваційний продукт, рівень попиту, інтенсивність конкуренції та простоту виходу на кожен із сегментів. У табл. 11.13 описані профілі потенційних клієнтів для розчинних мікроголок із тіамазолом, а також наведено оцінку їхньої готовності до сприйняття продукту, рівня попиту, конкуренції та можливостей входу в кожен сегмент.

Вибір цільових груп потенційних споживачів

Опис профілю цільової групи потенційних клієнтів	Готовність споживачів сприйняти продукт	Орієнтовний попит в межах цільової групи (сегменту)	Інтенсивність конкуренції в сегменті	Простота входу у сегмент
Пацієнти, які мають дисфагію, одиофагію, чи інші проблеми з прийомом таблеток	Висока	Висока	Низька	Висока
Пацієнти, які потребують зниження ризику побічних ефектів через медичні показання	Середня	Висока	Низька	Середня
Пацієнти, які шукають сучасні зручні форми лікування	Середня	Середня	Середня	Середня
Медичні заклади та лікарі-ендокринологи	Висока	Високий	Високий	Середня

На основі проведеного аналізу обрано три основні цільові групи:

- пацієнти (діти, дорослі та люди похилого віку), які мають дисфагію, одиофагію чи інші проблеми з прийомом таблеток;
- пацієнти, які потребують зниження ризику побічних ефектів через індивідуальні медичні показання;
- медичні заклади та лікарі-ендокринологи, зацікавлені в інноваційних методах лікування.

Враховуючи різноманітність обраних сегментів, найдоцільнішою є стратегія диференційованого маркетингу. Вона дозволяє адаптувати програми

впливу до потреб кожної групи, підкреслюючи зручність, безпеку та інноваційність продукту для пацієнтів, а також розвиваючи співпрацю з лікарями та медичними закладами для ефективного просування розчинних мікроголок з тіамазолом.

Вибір базової стратегії розвитку проєкту базується на аналізі ринкових можливостей та конкурентних переваг продукту. У табл. 11.14 відображено обрану стратегію, ключові конкурентоспроможні позиції та підхід до охоплення ринку, який найкраще відповідає специфіці розчинних мікроголок.

Таблиця 11.14

Визначення базової стратегії розвитку

Параметр стратегії	Зміст
Обрана альтернатива розвитку проєкту	Посилення конкурентних переваг за рахунок ринкових можливостей
Стратегія охоплення ринку	Диференційований маркетинг, спрямований на задоволення потреб різних цільових груп через індивідуальні підходи
Ключові конкурентоспроможні позиції відповідно до обраної альтернативи	Інноваційна форма доставки препарату (мікроголки), мінімізація побічних ефектів, висока якість та безпека продукту, адаптація до потреб кожного сегменту
Базова стратегія розвитку	Стратегія диференціації

Обрана базова стратегія розвитку – стратегія диференціації, яка дозволяє створити унікальний продукт із важливими для споживача характеристиками, що відрізняють його від конкурентів. Використання цієї стратегії сприятиме залученню цільових груп споживачів, задоволенню їхніх потреб і зміцненню конкурентних позицій проєкту на ринку.

Для успішної реалізації стратегії розвитку необхідно сформувати ефективний підхід до конкурентної поведінки. Визначення базової стратегії конкурентної поведінки базується на аналізі унікальності продукту, способів залучення споживачів та врахуванні особливостей ринкової конкуренції. В табл. 11.15 наведені ключові аспекти конкурентної поведінки проєкту.

Таблиця 11.15

Визначення базової стратегії конкурентної поведінки

Параметр стратегії	Зміст
Чи є проєкт «першопрохідцем» на ринку?	Так, розчинні мікроголки з тіамазолом є інноваційним рішенням на ринку
Чи буде компанія шукати нових споживачів або забирати існуючих у конкурентів?	Компанія зосередиться на залученні споживачів, які наразі користуються таблетками у зв'язку з відсутністю альтернатив
Чи буде компанія копіювати основні характеристики товару конкурента, і які?	Ні, товар пропонує унікальні характеристики, що відрізняють його від таблеток
Стратегія конкурентної поведінки	Стратегія заняття конкурентної ніші

Стратегія позиціонування проєкту визначає ринкову позицію, яку має зайняти продукт, з урахуванням вимог споживачів, конкурентних переваг і обраних стратегій розвитку та поведінки. У табл. 11.16 подано основні параметри стратегії позиціонування, включаючи вимоги цільової аудиторії, базову стратегію розвитку, ключові конкурентоспроможні позиції продукту та асоціації, які формуватимуть його ринковий образ.

Таблиця 11.16

Визначення стратегії позиціонування

Параметр стратегії	Зміст
Вимоги до товару цільової аудиторії	Безпека, зручність використання, мінімізація побічних ефектів, підтверджена ефективність, відповідність міжнародним стандартам
Базова стратегія розвитку	Стратегія диференціації
Ключові конкурентоспроможні позиції	Унікальність продукту (мікроголки як інноваційна форма доставки), мінімізація побічних ефектів, комфорт для пацієнтів
Вибір асоціацій, що формують позицію	Інноваційність, ефективність лікування, підвищена безпека, мінімізація ризиків ефектів, зручність і комфорт використання, відповідність стандартам

11.5. Розробка маркетингової програми стартап-проекту

Розробка маркетингової стратегії допомагає визначити способи ефективного позиціонування продукту на ринку, залучення споживачів і забезпечення його конкурентоспроможності.

Першим кроком у розробці маркетингової програми є формування концепції товару, що включає його ключові переваги, які вигідно вирізняють продукт серед конкурентів. В табл. 11.17 підсумовано потреби цільових груп та переваги, які забезпечує продукт.

Таблиця 11.17

Визначення ключових переваг концепції потенційного товару

Потреба	Вигода, яку пропонує товар	Ключові переваги перед конкурентами
Лікування пацієнтів із труднощами прийомом таблетованих препаратів	ТДСД усуває потребу проковтування ліків	Альтернативне рішення для пацієнтів, що підвищує комфорт і прихильність до лікування
Мінімізація побічних ефектів, характерних для таблеток	Зменшення навантаження на печінку та шлунково-кишковий тракт, оскільки ЛР надходить безпосередньо через шкіру	Унікальна технологія доставки препарату, яка знижує токсичність і ризик ускладнень порівняно з традиційними формами

Визначення ключових переваг товару формує основу для розробки подальших маркетингових заходів, які забезпечать конкурентоспроможність продукту. Унікальність, безпека та зручність використання розчинних мікроголок з тіамазолом виділяють продукт серед традиційних таблеток, створюючи додаткову цінність для споживачів і зміцнюючи позиції проекту на ринку.

Наступним етапом є організація ефективної системи збуту, яка забезпечить доступність продукту для цільових аудиторій. Вона має враховувати специфіку поведінки клієнтів, функції, які повинен виконувати постачальник, та оптимальні підходи до формування каналів збуту. В табл. 11.18 наведені рекомендації щодо побудови системи збуту, адаптованої до потреб цільових клієнтів.

Таблиця 11.18

Визначення оптимальної системи збуту

Ключові аспекти	Деталі	
	Лікарі та працівники медичних установ	Пацієнти
Специфіка поведінки цільових клієнтів	Приймають рішення щодо рекомендацій пацієнтам, налаштовують довгострокові контакти з фармацевтичними компаніями через конференції та професійні заходи	Покупки здійснюють у фізичних аптеках за порадою медичних спеціалістів, з можливістю бронювання ліків через спеціалізовані сервіси
Функції збуту, які має виконувати постачальник товару	Інформування про переваги продукту, демонстрація доказової бази, побудова довіри та освітня підтримка	Забезпечення наявності товару в аптеках, зокрема в тих, що співпрацюють із платформами для бронювання, підтримка доступних цін та зрозумілих інструкцій для пацієнтів
Глибина каналу збуту	Прямий контакт із дистриб'юторами та інформаційне охоплення через медичні події	Дворівневий канал: дистриб'ютори → аптеки
Оптимальна система збуту	Залучена система збуту з акцентом на співпрацю через оптових дистриб'юторів та медичні конференції	Залучена система збуту через аптечні мережі та підтримка інформаційної кампанії для пацієнтів

Запропонована система збуту орієнтована на забезпечення зручності доступу до продукту як для пацієнтів, так і для лікарів.

Маркетингові комунікації формують зв'язок між продуктом і його цільовими аудиторіями, сприяючи впізнаваності бренду та довірі до нього. На основі поведінки лікарів і пацієнтів, а також ключових позицій для позиціонування, розробляється концепція, яка охоплює найефективніші канали комунікації та визначає завдання рекламних повідомлень. У табл. 11.19 представлено підхід до створення комплексних маркетингових комунікацій, адаптованих до потреб кожної аудиторії.

Таблиця 11.19

Концепція маркетингових комунікацій

Ключові аспекти	Деталі	
	Лікарі та працівники медичних установ	Пацієнти
Специфіка поведінки цільових клієнтів	Отримують інформацію від провідних спеціалістів через навчання, майстер-класи, конференції та професійні заходи	Приймають рішення на основі рекомендацій лікарів і доступності інформації в Інтернеті
Канали комунікацій, якими користуються цільові клієнти	Медичні конференції, майстер-класи, навчання для лікарів	Аптеки, сайти бронювання ліків, соціальні мережі
Ключові позиції, обрані для позиціонування	Інноваційність, безпека, доказова база продукту, мінімізація побічних ефектів	Зручність, мінімізація побічних ефектів, комфорт у використанні
Завдання рекламного повідомлення	Поінформувати про переваги мікроголок для пацієнтів та підвищити рівень довіри	Сформувати довіру до продукту, підкреслити його унікальні властивості
Концепція рекламного звернення	«Інновації для сучасної медицини: безпечне та ефективне лікування»	«Новий стандарт у лікуванні гіпертиреозу – безпечний, зручний, ефективний»

Розроблена концепція маркетингових комунікацій враховує специфіку поведінки лікарів і пацієнтів, дозволяючи ефективно донести ключові переваги продукту до кожної аудиторії. Поєднання професійних каналів комунікації для лікарів із сучасними онлайн-інструментами для пацієнтів створює умови для формування довіри до продукту, підвищення його впізнаваності та залучення нових користувачів.

Висновок до розділу 11

Розроблений стартап-проект зосереджений на впровадженні інноваційної трансдермальної системи доставки тіамазолу у вигляді мікроголок. Основна мета проекту – підвищення ефективності лікування гіпертиреозу шляхом зменшення системних побічних ефектів та забезпечення зручності застосування для пацієнтів із труднощами прийому таблетованих препаратів. Ринковий аналіз показав перспективність проекту завдяки стабільному зростанню ринку антитиреоїдних препаратів, зокрема тіамазолу, який залишається одним із провідних засобів для лікування гіпертиреозу. Поширеність захворювань щитоподібної залози зберігає високу частоту, що стимулює попит на ефективні та безпечні рішення.

Проведений SWOT-аналіз дав змогу оцінити сильні й слабкі сторони проекту, а також можливості та загрози, які можуть впливати на його реалізацію. Маркетингові аспекти проекту включають стратегію диференціації, яка базується на створенні унікального позиціонування продукту. Були визначені ключові переваги концепції товару, зокрема інноваційність, підвищена безпека, комфорт для споживачів та зручність використання. Розроблена система збуту і комунікаційна стратегія спрямовані на ефективне охоплення обраних цільових сегментів, враховуючи специфіку їх поведінки та канали отримання інформації.

ВИСНОВКИ

В результаті виконання магістерської дисертації було проведено науково-технічне та медико-біологічне обґрунтування структури й змісту технічного файлу для трансдермальної терапевтичної системи доставки тіамазолу з використанням розчинних мікроголок для лікування гіпертиреозу. Було отримано такі наукові та практичні результати:

1. Вивчено медико-біологічні аспекти гіпертиреозу та проблеми його лікування. Гіпертиреоз є серйозною ендокринною патологією, що впливає на функціонування багатьох систем організму. Сучасні методи лікування, такі як фармакотерапія, радіойодтерапія чи хірургічне втручання, мають певні обмеження та ризики. Пероральне введення тіамазолу, основного препарату для терапії гіпертиреозу, часто супроводжується системними побічними ефектами. Обґрунтовано доцільність використання трансдермальних систем, як ефективної альтернативи пероральному методу. Розчинні мікроголки забезпечують безболісну, контрольовану та ефективну доставку лікарського засобу через шкіру. Вони мінімізують побічні ефекти, забезпечують високу біодоступність тіамазолу та дозволяють уникнути ефекту первинного проходження через печінку.

2. Визначено оптимальні матеріали для виготовлення розчинних мікроголок та обґрунтовано вибір АФІ. ПВС показав найкращі фізико-хімічні властивості, зокрема високу механічну міцність, стабільність, біосумісність і здатність забезпечувати контрольоване вивільнення ЛР. Висока міцність ПВС забезпечує надійне проникнення через роговий шар шкіри, а його помірна гігроскопічність дозволяє контролювати час розчинення мікроголок після введення. АФІ – тіамазол, – визнаний як основний антитиреоїдний препарат для лікування гіпертиреозу, і володіє здатністю пригнічувати синтез тиреоїдних гормонів.

3. Проаналізовано регуляторну інформацію та обов'язкові вимоги до розчинних мікроголок. Встановлено, що розчинні мікроголки з тіамазолом

класифікуються як медичні вироби класу Па відповідно до технічного регламенту України та Регламенту ЄС 2017/745. Ця класифікація передбачає суворе дотримання вимог до якості, безпеки, біосумісності та ефективності, а також проведення оцінки відповідності.

4. Обґрунтовано дизайн та специфікацію якості розчинних мікроголок. Патч із мікроголками містить 5 мг АФІ і забезпечує безболісне, контрольоване введення лікарського засобу через шкіру, що мінімізує системні побічні ефекти і покращує комплаєнс пацієнтів. Визначено ключові параметри якості, включаючи стабільність, безпеку, біосумісність матеріалів і відповідність міжнародним стандартам. Специфікація враховує вимоги до точності дозування тіамазолу та його ефективного введення в організм.

5. Проведено комплексне дослідження, що охоплює всі етапи розробки та виробництва розчинних мікроголок з тіамазолом. Було обрано оптимальну технологію виготовлення розчинних мікроголок, а саме метод мікроформування, який доповнили методом двоетапного лиття для зменшення кількості невиправданого використання ЛР та мінімізації міграції препарату з наконечника до підкладки.

6. На основі обраної технології складено та детально описано технологічний процес виробництва розчинних мікроголок, який включає кілька ключових етапів. Кожен з цих етапів супроводжується відповідними методами контролю якості. Відповідно до технологічного процесу, було розроблено організацію управління виробництвом, зокрема складено компоновку приміщень для виробництва з урахуванням вимог до чистоти та логістики процесів.

7. Розроблена система контролю якості охоплює всі етапи виробництва, починаючи від вхідного контролю сировини і закінчуючи контролем готової продукції. Визначено критичні точки, параметри, які необхідно контролювати, та методи їх перевірки. Всі процедури контролю якості документуються і регулярно переглядаються для постійного вдосконалення процесу виробництва. Оцінка виробничих ризиків дозволила

ідентифікувати потенційні проблеми на різних етапах виробництва та розробити заходи для їх мінімізації.

8. Обґрунтовано стартап-проект із виробництва розчинних мікроглок із тіамазолом для лікування гіпертиреозу. Проект передбачає впровадження інноваційної технології трансдермальної доставки тіамазолу, яка забезпечує підвищену біодоступність препарату, мінімізує системні побічні ефекти та покращує комплаєнс пацієнтів. Проведено аналіз ринкових можливостей, зокрема динаміки попиту на антитиреоїдні препарати, SWOT-аналіз і оцінку конкурентного середовища. Розроблена стратегія диференціації базується на унікальності мікроглок, які пропонують зручність використання, безпеку й ефективність. Підготовлено концепцію маркетингової програми, що спрямована на успішне позиціонування продукту серед пацієнтів і медичних закладів. Стартап має значний потенціал для комерціалізації як на локальному, так і на міжнародному ринках.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Чукур О. О. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України / Оксана Олександрівна Чукур // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2019. – № 4. – С. 19–25.
2. Ратушний С. В. Наукова розробка складу та технології лікарського препарату у формі трансдермальної терапевтичної системи з мерказолілом: Кандидатська дисертація : 15.00.01 / Сергій Володимирович Ратушний. – Київ, 2013. – 177 с.
3. Жиденко-Драч, О. М. Біоінженерне конструювання трансдермальної системи для доставки лікарських засобів при терапії ендокринних патологій : дипломний проект ... бакалавра : 163 Біомедична інженерія / Жиденко-Драч Ольга Миколаївна. – Київ, 2023. – 89 с.
4. Braverman L. E. Werner & Ingbar's the thyroid: A fundamental and clinical text / Lewis E. Braverman, Cooper David S ; ed. by W. S. C, I. S. H. – Philadelphia : Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2013.
5. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis / Douglas S. Ross [et al.] // Thyroid. – 2016. – Vol. 26, no. 10. – P. 1343–1421.
6. Гіпертиреоз [Електронний ресурс] // empendium.com. – Режим доступу: https://empendium.com/ua/manual/chapter/B72.IV.B.3.#google_vignette.
7. World Health Organization model list of essential medicines: 22nd list (2021) [Електронний ресурс] // World Health Organization. – 2021. – Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345533>.
8. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» [Електронний ресурс] : М-во охорони здоров'я України від 27.04.2006 р. № 254 : станом на 14 верес. 2021 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0254282-06#Text>.

9. Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery / Khater Ahmed Saeed AL-Japairai [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 587. – P. 119673.
10. Ita K. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery: Advances and challenges / Kevin Ita // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2017. – Vol. 93. – P. 1116–1127.
11. Sharma D. Microneedles: An Approach in Transdermal Drug Delivery: A Review / D. Sharma // Pharmatutor. – 2018. – Vol. 6, no. 1. – P. 10.
12. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system / Tejashree Waghule [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 109. – P. 1249–1258.
13. Prausnitz M. R. Transdermal drug delivery / Mark R. Prausnitz, Robert Langer // Nature Biotechnology. – 2008. – Vol. 26, no. 11. – P. 1261–1268.
14. Williams A. C. Penetration enhancers / Adrian C. Williams, Brian W. Barry // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2012. – Vol. 64. – P. 128–137.
15. Bora P. Microneedle technology for advanced drug delivery: evolving vistas / Pushpak Bora, Lokesh Kumar, Arvind K. Bansal // Curr Res Inf Pharm Sci. – 2009. – Vol. 9, no. 1. – P. 7–9.
16. Sartawi Z. Dissolving microneedles: Applications and growing therapeutic potential / Ziad Sartawi, Caroline Blackshields, Waleed Faisal // Journal of Controlled Release. – 2022. – Vol. 348. – P. 186–205.
17. Hydrogel-Forming microneedles: Current advancements and future trends / Joseph G. Turner [et al.] // Macromolecular Bioscience. – 2020. – P. 2000307.
18. Drug delivery from polymer-based nanopharmaceuticals—an experimental study complemented by simulations of selected diffusion processes / Innocent J. Macha [et al.] // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2019. – Vol. 7.
19. Panorama of dissolving microneedles for transdermal drug delivery / Mayuri Dalvi [et al.] // Life Sciences. – 2021. – Vol. 284. – P. 119877.

20. Moore L. E. Trends in drug- and vaccine-based dissolvable microneedle materials and methods of fabrication / Lyndsey E. Moore, Sonja Vucen, Anne C. Moore // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2022. – Vol. 173. – P. 54–72.
21. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review / J. Necas [et al.] // *Veterinárni Medicína*. – 2008. – Vol. 53, no. 8. – P. 397–411.
22. Діюча речовина: тіамазол [Електронний ресурс] // *tabletki.ua* – Режим доступу: <https://tabletki.ua/uk/substance/2995/>
23. Інструкція: Метизол [Електронний ресурс] // *helsi.me* – Режим доступу: <https://helsi.me/liki/kyiv/metizol/4314/instruction>
24. Rx item-tapazole 5mg tab 100 by pfizer pharma [Електронний ресурс] // *AmericanPharmaWholesale* – Режим доступу: <https://www.americanpharmawholesale.com/store.php/AmericanPharmaWholesale/pd9060691/rx-itemtapazole-5mg-tab-100-by-pfizer-pharma>
25. Improved polyvinylpyrrolidone microneedle arrays with non-stoichiometric cyclodextrin / Wei Chen [et al.] // *J. Mater. Chem. B*. – 2014. – Vol. 2, no. 12. – P. 1699–1705.
26. Polyvinylpyrrolidone (PVP) | Products | NIPPON SHOKUBAI [Електронний ресурс] // *Nippon Shokubai*. – Режим доступу: <https://www.shokubai.co.jp/en/products/detail/pvp/>.
27. Production of dissolvable microneedles using an atomised spray process: effect of microneedle composition on skin penetration / Marie G. McGrath [et al.] // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2014. – Vol. 86, no. 2. – P. 200–211.
28. Lee J. W. Dissolving microneedles for transdermal drug delivery / Jeong W. Lee, Jung-Hwan Park, Mark R. Prausnitz // *Biomaterials*. – 2008. – Vol. 29, no. 13. – P. 2113–2124
29. Tapazole (methimazole) oral tablet [Електронний ресурс] // *FDA Approved Drug Products*. – Режим доступу: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/040320s0051b1.pdf.

30. Methimazole [Электронный ресурс] // DrugBank. – Режим доступа до ресурсу: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00763>.
31. Burch H. B. Antithyroid drug therapy: 70 years later / Henry B. Burch, David S. Cooper // *European Journal of Endocrinology*. – 2018. – Vol. 179, no. 5. – P. 261–274
32. Okamura Y. Pharmacokinetics of methimazole in normal subjects and hyperthyroid patients. / Yukari Okamura, Chiaki Shigemasa, Tohoru Tatsuhara // *Endocrinologia Japonica*. – 1986. – Vol. 33, no. 5. – P. 605–615.
33. Cooper D. S. Antithyroid Drugs / David S. Cooper // *New England Journal of Medicine*. – 2005. – Vol. 352, no. 9. – P. 905–917.
34. Okamura Y. Pharmacokinetics of methimazole in normal subjects and hyperthyroid patients. / Yukari Okamura, Chiaki Shigemasa, Tohoru Tatsuhara // *Endocrinologia Japonica*. – 1986. – Vol. 33, no. 5. – P. 605–615.
35. Gupta J. Minimally Invasive Insulin Delivery in Subjects with Type 1 Diabetes Using Hollow Microneedles / Jyoti Gupta, Eric I. Felner, Mark R. Prausnitz // *Diabetes Technology & Therapeutics*. – 2009. – Vol. 11, no. 6. – P. 329–337.
36. Microneedles for intradermal and transdermal drug delivery / Tuan-Mazlelaa Tuan-Mahmood [et al.] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2013. – Vol. 50, no. 5. – P. 623–637.
37. Pharmacokinetics and pharmacotherapy of thionamides in pregnancy / Shannon M. Clark [et al.] // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2006. – Vol. 28, no. 4. – P. 477–483.
38. Microneedle Patches for Flu Vaccination Successful in First Human Clinical Trial | Research [Электронный ресурс] // Georgia Tech Top Research University. – Режим доступа: <https://research.gatech.edu/microneedle-patches-flu-vaccination-successful-first-human-clinical-trial>.
39. Microarray Patch Packaging: An exploration of technical, usability, and general design considerations [Электронный ресурс] / Corporate author(s): PATH // PATH. – Режим доступа: <https://www.path.org/our-impact/resources/microarray->

[patch-packaging-exploration-technical-usability-and-general-design-considerations/](#).

40. Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів [Електронний ресурс] : Постанова Каб. Міністрів України від 02.10.2013 № 753 : станом на 30 листоп. 2022 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/753-2013-п#Text>.

41. Regulation on the clinical investigation and sale of medical devices for human use: Regulation (EU) 2017/745 – European Parliament and of the Council, 2017. – 295 p.

42. Про прийняття та скасування національних стандартів, прийняття та скасування поправок до національних стандартів [Електронний ресурс] : Наказ УкрНДНЦ від 17.12.2018 № 495 : станом на 17 груд. 2018 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0495774-18#Text>.

43. Про пакетне прийняття європейських нормативних документів CEN/CENELEC [Електронний ресурс] : Наказ УкрНДНЦ від 28.12.2022 № 285: станом на 21 груд. 2023 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0285774-22#Text>.

44. Про загальну безпечність нехарчової продукції [Електронний ресурс] : Закон України від 02.12.2010 № 2736-VI : станом на 26 жовт. 2023 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2736-17#Text>.

45. Про державний ринковий нагляд і контроль нехарчової продукції [Електронний ресурс] : Закон України від 02.12.2010 № 2735-VI : станом на 21 черв. 2024 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2735-17#Text>.

46. Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності [Електронний ресурс] : Закон України від 05.04.2007 № 877-V : станом на 30 черв. 2024 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/877-16#Text>.

47. Про технічні регламенти та оцінку відповідності [Електронний ресурс] : Закон України від 15.01.2015 № 124-VIII : станом на 1 січ. 2024 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/124-19#Text>.

48. Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів для діагностики *in vitro* [Електронний ресурс] : Постанова Каб. Міністрів України від 02.10.2013 № 754 : станом на 30 листоп. 2022 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/754-2013-п#Text>.

49. Про затвердження Технічного регламенту щодо активних медичних виробів, які імплантують [Електронний ресурс] : Постанова Каб. Міністрів України від 02.10.2013 № 755 : станом на 30 листоп. 2022 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/755-2013-п#Text>.

50. Ринковий нагляд : Держлікслужба [Електронний ресурс] // Держлікслужба. – Режим доступу: <https://www.dls.gov.ua/медичні-вироби/>.

51. Про лікарські засоби [Електронний ресурс] : Закон України від 28.07.2022 № 2469-IX : станом на 17 верес. 2023 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text>.

52. ISO 14971:2019. Medical devices – Application of risk management to medical devices [Електронний ресурс]. – На заміну ISO 14971:2007 ; чинний від 2019-12-01. – Вид. офіц. – 2019. – 36 с. – Режим доступу: <https://www.iso.org/standard/72704.html>.

53. ISO 13485:2016. Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes [Електронний ресурс]. – На заміну ISO 13485:2003 ; чинний від 2016-03-01. – Вид. офіц. – 2019. – 36 с. – Режим доступу: <https://www.iso.org/standard/59752.html>.

54. ISO 10993-1:2018. Biological evaluation of medical devices [Електронний ресурс]. – На заміну ISO 10993-1:2009 ; чинний від 2018-10-01. – Вид. офіц. – 2018. – 41 с. – Режим доступу: <https://www.iso.org/standard/68936.html>.

55. ISO 14155:2020. Clinical investigation of medical devices for human subjects – Good clinical practice [Електронний ресурс]. – На заміну ISO

14155:2011 ; чинний від 2020-07-01. – Вид. офіц. – 2020. – 83 с. – Режим доступу: <https://www.iso.org/standard/71690.html>.

56. ICH Q6A Specifications: test procedures and acceptance criteria for new drug substances and new drug products: chemical substances : ICH Guideline of 06.10.1999 : as of 1 November 2005.

57. Microneedle characterisation: the need for universal acceptance criteria and GMP specifications when moving towards commercialisation / Rebecca E. M. Lutton [et al.] // Drug Delivery and Translational Research. – 2015. – Vol. 5, no. 4. – P. 313–331.

58. Про затвердження Державних санітарно-протиепідемічних правил і норм щодо поводження з медичними відходами [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 08.06.2015 № 325 : станом на 29 листоп. 2022 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0959-15#Text>.

59. Methimazole: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online [Електронний ресурс] // DrugBank Online | Database for Drug and Drug Target Info. – Режим доступу: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00763>.

60. Methimazole [Електронний ресурс] // PubChem. – Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1349907>.

61. Aboul-Enein H. Y. Methimazole / Hassan Y. Aboul-Enein, A. A. Al-Badr // Analytical Profiles of Drug Substances. – [S. l.], 1979. – P. 351–370.

62. Polyvinyl Alcohol [Електронний ресурс] // PubChem. – Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Polyvinyl-Alcohol>.

63. Ag/PVA nanocomposites: optical and thermal dimensions / Shipra Pandey [et al.] // Journal of Materials Chemistry. – 2011. – Vol. 21, no. 43. – P. 17154.

64. Haines P. J. Differential Thermal Analysis and Differential Scanning Calorimetry / P. J. Haines, M. Reading, F. W. Wilburn // Principles and Practice. – [S. l.], 1998. – P. 279–361.

65. Libretexts. Infrared Spectroscopy [Електронний ресурс] / Libretexts // Chemistry LibreTexts. – Режим

доступу: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Spectroscopy/Vibrational_Spectroscopy/Infrared_Spectroscopy](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Spectroscopy/Vibrational_Spectroscopy/Infrared_Spectroscopy).

66. Libretexts. X-ray diffraction (XRD) basics and application [Електронний ресурс] / Libretexts // Chemistry LibreTexts. – Режим доступу: [https://chem.libretexts.org/Courses/Franklin_and_Marshall_College/Introduction_to_Materials_Characterization_CHM_412_Collaborative_Text/Diffraction_Techniques/X-ray_diffraction_\(XRD\)_basics_and_application](https://chem.libretexts.org/Courses/Franklin_and_Marshall_College/Introduction_to_Materials_Characterization_CHM_412_Collaborative_Text/Diffraction_Techniques/X-ray_diffraction_(XRD)_basics_and_application).

67. UV-Vis Spectroscopy: Principle, Strengths and Limitations and Applications [Електронний ресурс] // Analysis & Separations from Technology Networks. – Режим доступу: <https://www.technologynetworks.com/analysis/articles/uv-vis-spectroscopy-principle-strengths-and-limitations-and-applications-349865>.

68. Qu K. Introduction / Ke Qu, Dezhong Dan // Environmental Analytical Chemistry. – [S. l.], 2024. – P. 1–33.

69. Laboratory for Drug Delivery - Microneedle Gallery [Електронний ресурс] // Laboratory for Drug Delivery. – Режим доступу: https://drugdelivery.chbe.gatech.edu/gallery_microneedles.html.

70. Microwave-Assisted preparation of hydrogel-forming microneedle arrays for transdermal drug delivery applications / Eneko Larrañeta [et al.] // Macromolecular Materials and Engineering. – 2015. – Vol. 300, no. 6. – P. 586–595.

71. Communities E. Good manufacturing practices: medicinal products for human veterinary use (rules governing medicinal products in the european union , vol 4) / European Communities, Ec. – [S. l.] : Bernan Press, 1998. – 143 p.

72. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.

73. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 4. –

Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2011. – 540 с.

74. Fabrication, evaluation and applications of dissolving microneedles / Lijing Zhang [et al.] // International Journal of Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 604. – P. 120749.

75. Tip-loaded dissolving microneedles for transdermal delivery of donepezil hydrochloride for treatment of Alzheimer's disease / Ji-Yeon Kim [et al.] // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2016. – Vol. 105. – P. 148–155.

76. Microneedles' device: design, fabrication, and applications / Cristiana Oliveira [et al.] // Macromol. – 2024. – Vol. 4, no. 2. – P. 320–355.

77. Formulation of two-layer dissolving polymeric microneedle patches for insulin transdermal delivery in diabetic mice / I.-Chi Lee [et al.] // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2016. – Vol. 105, no. 1. – P. 84–93.

78. Aldawood F. K. A comprehensive review of microneedles: types, materials, processes, characterizations and applications / Faisal Khaled Aldawood, Abhay Andar, Salil Desai // Polymers. – 2021. – Vol. 13, no. 16. – P. 2815.

79. Properties and applications of PDMS for biomedical engineering: a review / Inês Miranda [et al.] // Journal of Functional Biomaterials. – 2021. – Vol. 13, no. 1. – P. 2.

80. Study on the fabrication and characterization of tip-loaded dissolving microneedles for transdermal drug delivery / Jian Zhuang [et al.] // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2020. – Vol. 157. – P. 66–73.

81. Dissolvable polyvinyl-alcohol film, a time-barrier to modulate sample flow in a 3D-printed holder for capillary flow paper diagnostics / Dorin Harpaz [et al.] // Materials. – 2019. – Vol. 12, no. 3. – P. 343.

82. Про затвердження Порядку проведення медичних оглядів працівників певних категорій [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 21.05.2007 р. № 246 : станом на 23 берез. 2012 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0846-07#Text>.

83. Про затвердження Документів з питань забезпечення якості лікарських засобів. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика» : Наказ МОЗ України від 24.12.2020 р. № 3019 : станом на 24 груд. 2020 р.

84. Макогін О. О. Технологія виробництва біомаси грибів *Trametes pubescens*. Дільниця біосинтезу [Електронний ресурс] : Дипломний проєкт / Макогін Ольга Олександрівна. – Київ, 2020. – 79 с. – Режим доступу: https://ela.kpi.ua/bitstream/123456789/41488/1/Makohin_bakalavr.pdf

85. Про затвердження Методичних рекомендацій щодо виконання санітарно-гігієнічних вимог та проведення мікробіологічного контролю у виробництві нестерильних лікарських засобів [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 14.12.2001 р. № 507 : станом на 24 квіт. 2015 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0502282-01#Text>.

86. Таблиця класифікації повітряних фільтрів. [Електронний ресурс] // ENVIRCO. – Режим доступу: <https://envirco.in.ua/filterklass.html>

87. SYLGARD 184 silicone elastomer kit [Електронний ресурс] // ProSciTech. – Режим доступу: <https://proscitech.com.au/products/sylgard-184-silicone-elastomer-kit>.

88. Plastics Packaging for Pharmaceutical Products / Mohd Meer Saddiq Mohd Sabee [et al.] // Reference Module in Materials Science and Materials Engineering. – [S. l.], 2021.

89. ISO 11607-1:2019. Packaging for terminally sterilized medical devices [Електронний ресурс]. – На заміну ISO 11607-1:2006 ; чинний від 2019-02-01. – Вид. офіц. – 2019. – 44 с. – Режим доступу: <https://www.iso.org/standard/70799.html>.

90. Plastics Sterilization Compatibility [Електронний ресурс] // ISM. – Режим доступу: <https://www.industrialspec.com/resources/plastics-sterilization-compatibility/>.

91. PATH. Microarray Patch Packaging: An exploration of technical, usability, and general design considerations [Електронний ресурс] / PATH // PATH.

– Режим доступу: <https://www.path.org/our-impact/resources/microarray-patch-packaging-exploration-technical-usability-and-general-design-considerations/>.

92. Evaluation of the self-administration potential of high-density microarray patches to human skin: A preliminary study / B. Baker [et al.] // Human Vaccines & Immunotherapeutics. – 2023.

93. The Role of PET, HDPE, and rPET in Pharmaceutical Packaging [Електронний ресурс] // Plascene. – Режим доступу: <https://www.plascene.com/the-role-of-pet-hdpe-and-rpet-in-pharmaceutical-packaging>.

94. ISO 14644-1:2015. Cleanrooms and associated controlled environments [Електронний ресурс]. – На заміну ISO 14644-1:1999 ; чинний від 2015-12-01. – Вид. офіц. – 2015. – 37 с. – Режим доступу: <https://www.iso.org/standard/53394.html>.

95. Aluminum Heat Seal Foil Supplier [Електронний ресурс] // Professional Aluminum Manufacturers and Supplier | Chalco Aluminum. – Режим доступу: <https://www.chalcoaluminum.com/knowledge/heat-seal-foil/>.

96. Moisture barrier bags [Електронний ресурс] // Protective Packaging Corporation. – Режим доступу: <https://www.protectivepackaging.net/moisture-barrier-bags>.

97. From the laboratory to the end-user: a primary packaging study for microneedle patches containing amoxicillin sodium / Emma McAlister [et al.] // Drug Delivery and Translational Research. – 2021. – Vol. 11, no. 5. – P. 2169–2185.

98. Marvelseal 470 - MIL-PRF-131 Class 1 [Електронний ресурс] // Mil-Spec Packaging of GA. – Режим доступу: <https://full-service-packaging.mil-specpkg.com/item/barrier-materials/mil-prf-131-class-1-foils/item-1120>.

99. Estimating the future global dose demand for measles–rubella microarray patches / Melissa Ko [et al.] // Frontiers in Public Health. – 2023. – Vol. 10.

100. ІЕС 62366-1:2015. Medical devices [Електронний ресурс]. – На заміну ІЕС 62366:2007 ; чинний від 2015-02-01. – Вид. офіц. – 2015. – 96 с. – Режим доступу: <https://www.iso.org/standard/63179.html>.

101. Вимоги законодавства, щодо маркування медичних виробів [Електронний ресурс] // Держлікслужба. – Режим доступу: https://www.dls.gov.ua/for_subject/вимоги-законодавства-щодо-маркуванн/.

102. Маркування медичних виробів згідно вимог законодавства [Електронний ресурс] // Держлікслужба. – Режим доступу: <https://www.dls.gov.ua/print-article/?pa=69419>.

103. Інструкції для медичного застосування лікарського засобу: Держлікслужба нагадує про дотримання вимог до оформлення [Електронний ресурс] // Держлікслужба. – Режим доступу: https://www.dls.gov.ua/for_subject/інструкції-для-медичного-застосуван/.

104. Про затвердження Технічного регламенту щодо медичних виробів для діагностики in vitro [Електронний ресурс] : Постанова Каб. Міністрів України від 02.10.2013 № 754 : станом на 30 листоп. 2022 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/754-2013-%D0%BF#Text>.

105. Тирозол [Електронний ресурс] // tabletki.ua – Режим доступу: <https://tabletki.ua/uk/%D0%A2%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%B7%D0%BE%D0%BB/1061261/>.

106. Microneedle-Based Vaccine Delivery: Review of an Emerging Technology / Ihab Mansoor [et al.] // AAPS PharmSciTech. – 2022. – Vol. 23, no. 4.

107. Microneedles: A New Generation Vaccine Delivery System / Ipshita Menon [et al.] // Micromachines. – 2021. – Vol. 12, no. 4. – P. 435.

108. Про внесення зміни до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2009 року № 95 [Електронний ресурс] : Наказ МОЗ України від 24.12.2020 р. № 3019 : станом на 24 груд. 2020 р. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v3019282-20#Text>.

109. Engineering microneedle patches for improved penetration: analysis, skin models and factors affecting needle insertion / Pooyan Makvandi [et al.] // Nano-Micro Letters. – 2021. – Vol. 13, no. 1.

110. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 1. – Харків: PIPEГ, 2004. – 520 с.

111. Hazard Analysis Critical Control Point (НАССР) [Електронний ресурс] // U.S. Food and Drug Administration. – Режим доступу: <https://www.fda.gov/food/guidance-regulation-food-and-dietary-supplements/hazard-analysis-critical-control-point-haccp>.

112. Boucai L. Hyperthyroidism [Електронний ресурс] / Laura Boucai // MSD Manual Professional Edition. – Режим доступу: <https://www.msdmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/hyperthyroidism>.

113. Ткаченко В. І. Аналіз поширеності тиреоїдної патології та захворюваності на неї серед населення Київської області та України за 2007 – 2017 рр. / В. І. Ткаченко, Я. А. Максимець, Н. В. Видиборець, О. Ф. Коваленко // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2018. – Т. 14, № 3. – С. 279-284.

114. Epidemiological assessment of dynamics of the prevalence and incidence of the thyroid gland diseases in ukraine and chernivtsi region / I. I. Kamyshna [et al.] // Clinical & experimental pathology. – 2021. – Vol. 20, no. 3.

115. Anti-Thyroid Drugs Global Market Report 2024 [Електронний ресурс] // The Research And Markets. – Режим доступу: https://www.researchandmarkets.com/report/thyroid-drug?srsltid=AfmBOopY7YLB3ZD_W0OhOGlTYeJwGWBWGd571d1mV5xyj2ObGZup9DYM

116. Anti-Thyroid Drugs Global Market Report 2024 [Електронний ресурс] // Global Market Research Reports & Consulting. – Режим доступу: <https://www.thebusinessresearchcompany.com/report/anti-thyroid-drugs-global-market-report>.

117. Methimazole Tablets Market, Report Size, Worth, Revenue, Growth, Industry Value, Share 2024 [Електронний ресурс] // Valuates Reports. – Режим доступу: <https://reports.valuates.com/market-reports/QYRE-Auto-20N15111/global-methimazole-tablets>.

118. Ткаченко, М. Ю. Система діагностики шлуночкових тахікардій на основі машинного навчання та фільтрації ЕКГ сигналів : магістерська дис. : 163 Біомедична інженерія / Ткаченко Маріанна Юріївна. – Київ, 2021. – 74 с.

119. Methimazole (CAS 60-56-0) [Електронний ресурс] // Glentham Life Sciences - Suppliers of Fine Chemicals, Biochemicals and Bulk Chemicals. – Режим доступу: <https://www.glentham.com/en/products/product/GP2312/>.

120. Certificate of Analysis [Електронний ресурс] // Thermofisher. – Режим доступу: https://www.thermofisher.com/TFS-Assets/CCG/certificate/Certificate-of-Analysis/GEEL_18312_A0408327.pdf

121. 3M™ Medical Tape 9916 [Електронний ресурс] // 3M. – Режим доступу: https://www.3m.com.ua/3M/uk_UA/p/d/v000176404/.

122. SYLGARD™ 184 Silicone Elastomer Kit [Електронний ресурс] // Materials Science for a Better Future. – Режим доступу: <https://www.dow.com/en-us/pdp/sylgard-184-silicone-elastomer-kit.01064291z.html#tech-content>.

**Додаток А. Приклад структури декларації про відповідність розчинних
мікроголок з тіамазолом**

**ДЕКЛАРАЦІЯ ПРО ВІДПОВІДНІСТЬ
МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ № 25**

Виробник: ТОВ «БіоМед Технології», вул. Бориспільська, 15, м. Київ,
Україна, 02093

(назва та місцезнаходження виробника)

підтверджує, що вироби медичні: Розчинні мікроголки з тіамазолом
(назва продукції)

клас ризику: Іа (згідно з класифікацією Технічного регламенту)

які виготовляються: ТОВ «БіоМед Технології», вул. Бориспільська, 15, м.
Київ, Україна, 02093

адреси виробничих майданчиків: вул. М. Амосова, 5, м. Київ, Україна, 03680

**відповідають вимогам Технічного регламенту щодо медичних виробів,
затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 02.10.2013 р.
№753.**

Технічна документація на медичний виріб розроблена та впроваджена.

Декларацію складено на підставі:

1. Сертифікат на систему управління якістю відповідно до вимог ДСТУ
ISO 13485:2005 (ISO 13485:2003, IDT) № 001234 від 01.01.2024, чинний до
31.12.2026;

2. Сертифікат відповідності № 5678 від 01.03.2024, чинний до 31.02.2026
щодо забезпечення функціонування комплексної системи управління якістю
вимогам Технічного регламенту щодо медичних виробів, Додаток 3,
виключаючи пункти 8-11;

Сертифікати видано ОС/ООВ Державне українське об'єднання «Політехмед»,
номер призначеного органу № 1069А, атестат акредитації № 10174.

Уповноважений представник ТОВ «Медичні технології України»,
виробника в Україні:

адреса: вул. Нагірна, 25, м. Київ, Україна, 04107,
(за дорученням від 01.12.2023 № 001234)

Відповідальність за достовірність наданої інформації несе виробник.

Уповноважений представник
виробника в Україні
(за дорученням)

М.П.

(підпис)

01.01.2024
(дата)

Нагорна Надія Олегівна
(ПІБ)

діє до 31.02.2026
(дата)

Додаток Б. Сертифікати якості вхідних матеріалів



Glentham Life Sciences Ltd
Unit 5 Leadfield Way
Consham SN13 9SW
United Kingdom
t: +44 (0) 1225 667 798
f: +44 (0) 2033 979 909
e: info@glentham.com
w: www.glentham.com

Product Datasheet

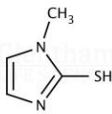
GP2312 - Methimazole

Product Details

Product Name : Methimazole
Glentham Code : GP2312
CAS Number : 60-56-0
EINECS : 200-482-4
MDL Number : MFCD00179321

Structure

Molecular Weight : 114.17
Molecular Formula : C₄H₆N₂S



Storage

Recommended storage temperature: +20°C.

Hazards and Transport

Not classified as dangerous for transport.
CLP Classification : Skin Sens. 1, Repr. 2
Signal Word : Warning
Hazard Codes : H317, H361
Precautionary Codes : P280
Pictograms : 

Glentham Product Specification

Physical Description : White, off-white or pale yellow crystalline powder
Solubility (1% in water) : Clear to very faintly turbid, colourless solution
Melting Point : 142 - 147 °C
Assay : 98.0 - 102.0 % (dried basis)
Version : v1.0

About Methimazole

No further details on record.

This document was generated electronically and is therefore valid without signature. © Glentham Life Sciences Ltd, 2024

Page 1 of 1
Printed: 2024-11-09 18:27:13

Рисунок А.1 – Сертифікат якості на тіамазол [119]

Certificate of Analysis

Page 1 of 1



Version : 00
Molecular weight : 00
Quality Test / Release Date : 05/17/2019
Molecular Formula :
CAS No : 9002-89-5
Linear Formula : [-CH2CH(OH)-]n
Flash Point (°C) :

Certificate of Analysis

This is to certify that units of the lot number below were tested and found to comply with the specifications of the grade listed. Certain data have been supplied by third parties. Acros Organics expressly disclaims all warranties, expressed or implied, including the implied warranties of merchantability and fitness for a particular purpose. Products are for research use or further manufacturing. Not for direct administration to human or animals. It is the responsibility of the purchaser, formulator or those performing further manufacturing to determine suitability based upon the intended use of the end product. Products are tested to meet the analytical requirements of the noted grade. The following information is the actual analytical results obtained.

Catalog Number	18312	Quality Test / Release Date	05/17/2019
Lot Number	A0408327		
Description	Poly(vinyl alcohol), 98.0-98.8% hydrolyzed, M.W. approx. 146,000-186,000		
Country of Origin	SPAIN		
Declaration of Origin	synthetic		
BSE/TSE comment			
Chemical Comment			

Result name	Units	Specifications	Test Value
Appearance (Color)		White to cream	cream
Appearance (Form)		Granular powder	Granular powder
Infrared spectrum		Conforms	Conforms
Degree of hydrolysis		98.0 to 98.8 mol %	98.25 mol %
Viscosity		62 to 72 cP (4 % in water)	68.4 cP (4 % in water)
Volatile matter		≤5 %	3.4 %
Ash		≤1.2 % (as Na2O)	0.5 % (as Na2O)
pH		5.0 to 7.0 (4 % in water)	6.1 (4 % in water)



CERTIFIED BY

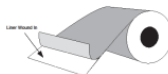


L. Van den Broek, QA Manager
Acros Organics
EN423, zone 1, nr 1350, Janssen Pharmaceuticaan 3a, B-2440 Geel, Belgium
Tel +32 14/57.52.11 - Fax +32 14/59.34.34 Internet: http://www.acros.com
1 Regent Lane, Fair Lawn, NJ 07410, USA Fax 201-796-1329

Issued: 05-20-2019

Рисунок А.2 – Сертифікат якості на полівініловий спирт [120]

3M Medical Materials & Technologies

Product Number 9916
3M™ Single Coated Medical Tan Nonwoven Tape on Liner
Effective: January 2021
Supersedes all previous versions

Features and Benefits:

- Non-Sensitizing per ISO:10993
- Easy to Handle & Convert
- Breathable, Comfortable, Printable
- ETO, E-beam and Gamma Compatible
- High MVTR - +1000 gms/sqm/day typical
- Good for Short & Medium-Term Wear on Skin*

Composition: Listed in same order as construction

Tape caliper, without liner	~15 mils (~0.4 mm) Tan Spunlace Polyester Nonwoven Tape
Backing	2.2 oz/yd ² (62 g/m ²) 100% Polyester Tan Spunlace Nonwoven
Adhesive	Non-tackified acrylic-based adhesive developed for medical use
Liner	63 lb. Poly-coated Kraft paper, silicone release on one side, 4.6 mils +/- 0.5 mils (0.12 mm +/- 0.013 mm)

Typical Properties: * Included on CoA for orders.

Adhesion to Stainless Steel, 180 deg*	19 ounces/inch width (0.5 kg/25mm width) (5.2 N/25 mm)
Liner Release*	35 grams/inch width (35 gm/25 mm width)

Please note: The values listed above should be considered representative or average only and should not be used for specification purposes.

Roll Description: Tape supplied on 3 inch (76 mm) diameter cores.

Length, Maximum	300 yards (~274 meters) ± 2 %
Width, Maximum	46 inches (117 cm) ± 1/16 inch (1.5 mm)

Splices: Splices on the tape are intended for continuous processing.

Roll Width	Maximum Number of Splices per Roll
≤ 8 inches (20 cm)	3 per 100 yards (91 meters)
	5 per 200 yards (183 m)
	9 per 300 yards (274.3 m)

Rollstock Shelf Life & Recommended Storage:

Product as supplied in original packaging will maintain stated properties for a period of two (2) years from date stamped on shipping container when stored at temperatures of 50-80°F (10-27°C) and a relative humidity between 40-60 percent.

Please see reverse side for important product, safety and warranty information.

*Conditions based on 3M internal studies may not be representative of actual end use/performance and we recommend our OEM customers run their own studies using their device design.

Product and Safety Information: User is solely responsible for determining the suitability of 3M samples and products for the intended use including any necessary safety or toxicity assessment. 3M will provide Material Safety Data Sheets or equivalent and summary results of biocompatibility testing upon request. In every case before using any product in full scale production users should conduct their own tests to determine to their own satisfaction whether the product is of acceptable quality and is suitable for their particular purposes under their own operating conditions.

Notice: Nothing contained herein shall be construed to imply the nonexistence of any relevant patents or to constitute a permission, inducement or recommendations to practice any invention covered by any patent, without authority from the owners of this patent.

Warranty Information

All statements, technical information and recommendations herein are based on tests 3M believes to be reliable, but the accuracy or completeness thereof is not guaranteed. 3M warrants only that products will meet 3M's specifications at the time of shipment to the customer. 3M does not offer any other warranty and does not warrant the performance, safety or such other characteristics of Products in combination with other materials. 3M specifically DOES NOT warrant Products for any intended or unintended uses (whether or not foreseeable); for compatibility or suitability with other components or compatibility with any methods of manufacture or conversion. The foregoing warranty is made in lieu of all other warranties, expressed or implied, including the implied warranties of merchantability, fitness for a particular purpose and freedom from non-infringement.

Limitation of Remedies: If products are proven not to meet 3M's specifications, the sole and exclusive remedy available and 3M's only obligation shall be, at 3M's option, to replace such quantity of Products which are proven out of specification or to refund the purchase price paid for Products.

Limitations of Liabilities: The remedies provided herein are exclusive remedies against 3M for any alleged or actual nonconformance to specifications or defect or other failure in products or for 3M's performance of its supply obligations. Under no circumstances is 3M liable for any direct, indirect, incidental, special or consequential damages (including lost profits) in any way related to the product under any theory of law including, but not limited to, negligence and strict liability.

Ordering Information

Call us at Customer Service to place an order: 800-742-1994 (U.S.). Visit our website: www.3M.com/MedTech for product and services information, news about conferences we will be attending, new product highlights or to make a direct inquiry.

To have a sales representative contact you, to request samples or clinical and safety summaries, please contact us at 3M HELPLINE 800-228-3957 (U.S.) or for international inquiries, please contact your local country representative.


3M Medical Materials & Technologies

3M Center, Building 275-5W-05

St. Paul, MN 55144-1000 USA

Tel: +1-800-228-3957

 Web: www.3M.com/MedTech

 Please recycle. Printed in USA
© 3M 2021. All rights reserved.
January 2021

Рисунок А.3 – Сертифікат якості для одностороннього нетканого полотна
Medical Tape 9916, 3M™ [121]


 THE DOW CHEMICAL COMPANY
SALES SPECIFICATION

PAGE 1

Date Printed: 2024-04-28

Effective Date: 2021-01-19

Supersedes Date: 2021-01-15

Name: SYLGARD™ 184 Silicone Elastomer Kit

Specification Number: 000000818156

Shelf Life				
Container Type	Conditions of Handling	Conditions of Storage	Shelf Life	Deterioration Characteristics
All Approved Packaging		Store BELOW 32C/90F	720 Days	

Government and Industry Standards

AS81550, Rev #: H

Final Testing Requirements				
Test and Test Condition	Limit	Unit	Method	Note
Appearance, Base, colorless to light straw	Pass		CTM0176	
	Propagated from Part A			
Viscosity, Base, 25 degC	4000 — 6500	cSt	CTM0004	
	Propagated from Part A			
Appearance, Curing Agent, colorless to light straw	Pass		CTM0176	
	Propagated from Part B			
Appearance, Curing Agent, heat aged, no change from original	Pass		CTM0176	
	Propagated from Part B			

 THE DOW CHEMICAL COMPANY
SALES SPECIFICATION

PAGE 2

Name: SYLGARD™ 184 Silicone Elastomer Kit

Specification Number: 000000818156

Effective Date: 2021-01-19

External Notes

1 The following properties of Base and Catalyst are tested with lab standards to meet the indicated limits when a ratio of 10:1 is applied

Test Item	Limits
-----	-----
Pot Life	≤ 2 h
Durometer Shore A	≥ 40
Tensile Strength	≥ 485 lb/in ²
Elongation	≥ 90 %
Specific Gravity	1.00 - 1.08

Calculated Viscosity

Test Item	Limits
-----	-----
Viscosity, Base	< 70 poise

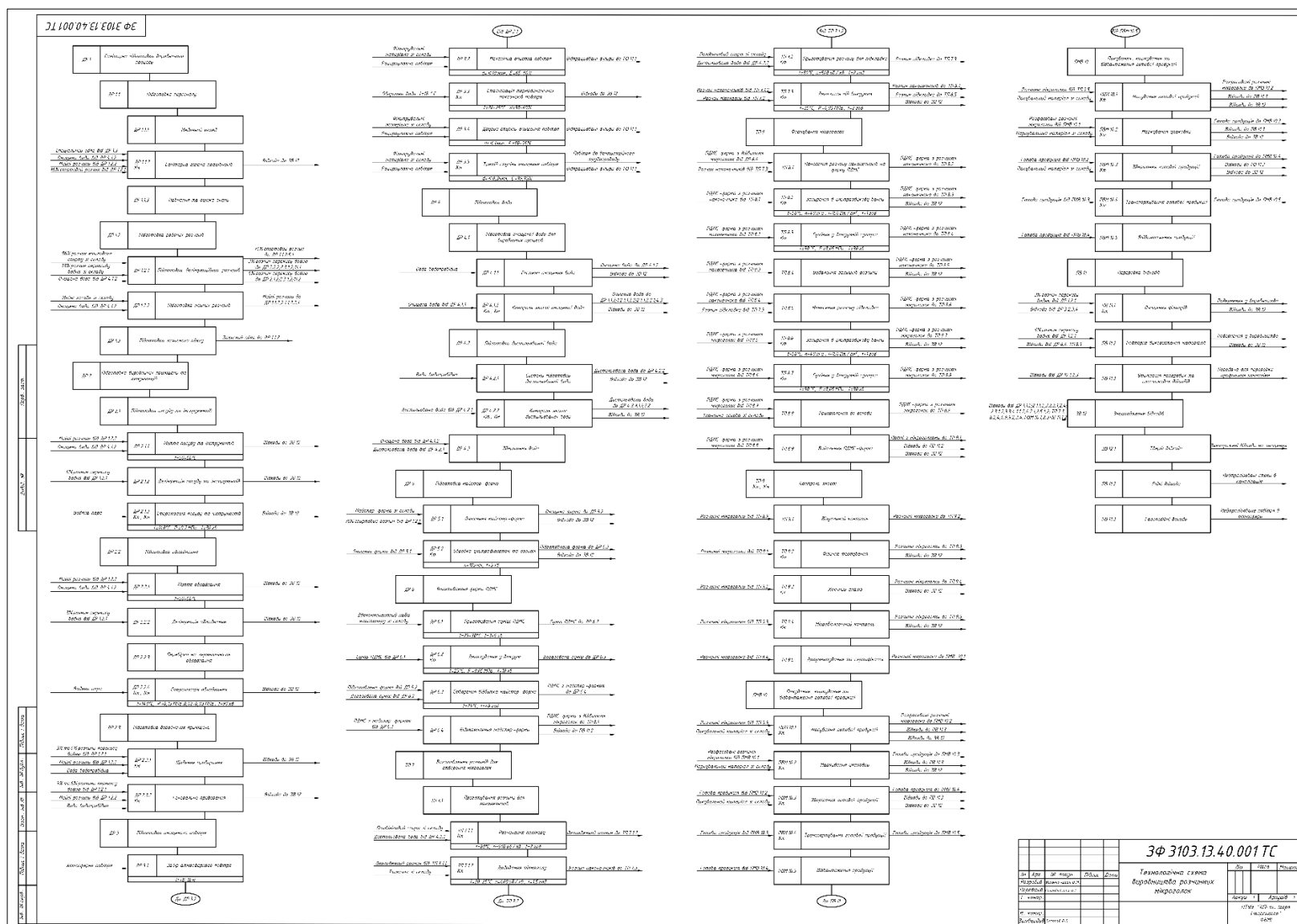
The following properties are warranted to meet the indicated limits, but Dow Chemical does not perform these tests in lot acceptance

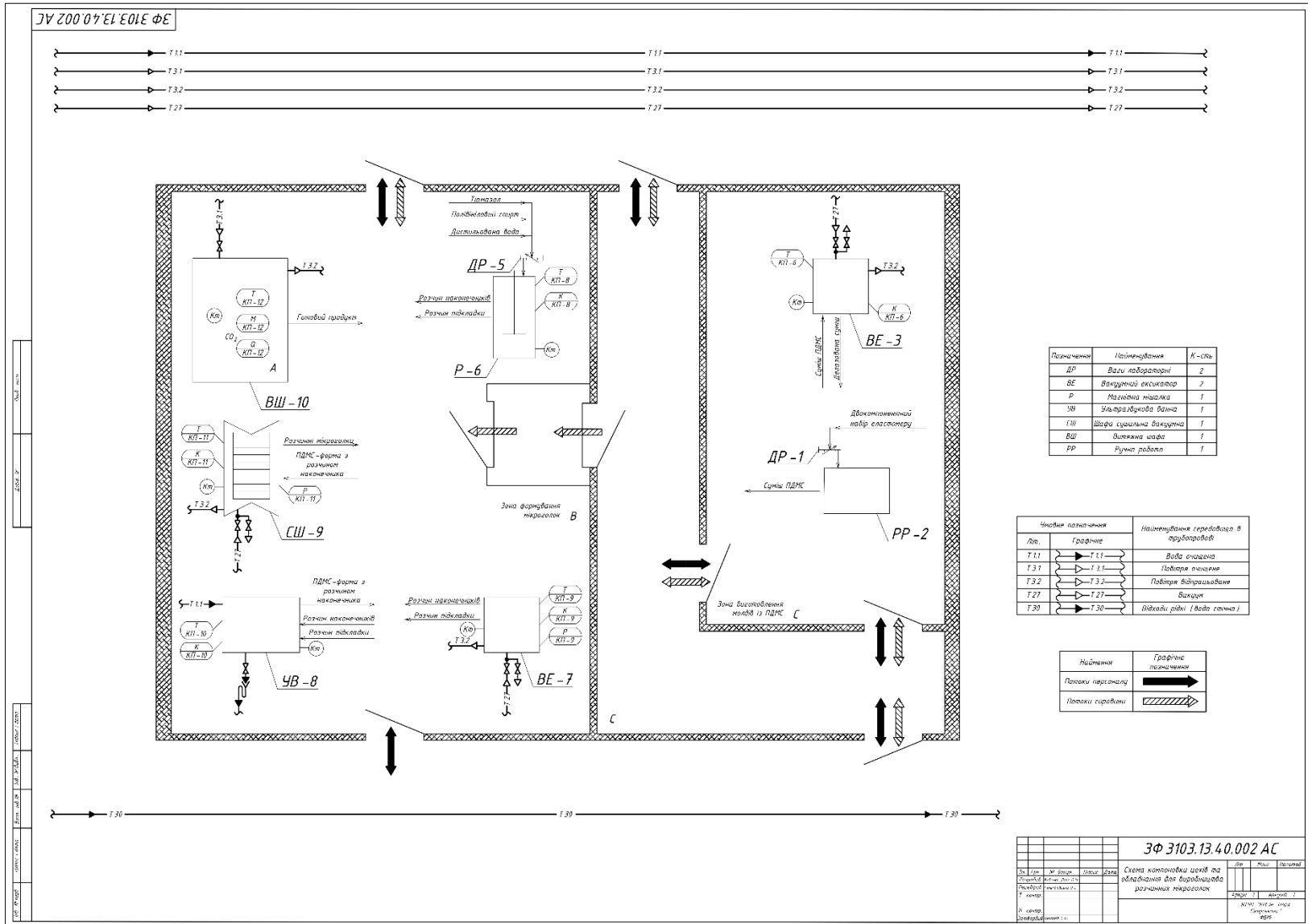
Test Item	Limits
-----	-----
Dielectric Strength	≥ 450 V/mil
Volume Resistivity	≥ 1E13.00 ohm.cm

READ PRECAUTIONARY INFORMATION AND MATERIAL SAFETY SHEETS. THIS PRODUCT IS SHIPPED IN COMPLIANCE WITH APPLICABLE LAWS AND REGULATIONS REGARDING CLASSIFICATION, PACKAGING, SHIPPING AND LABELING.

Рисунок А.4 – Сертифікат якості на набір ПДМС еластомеру Sylgard 184,
Dow Corning [122]

Додаток В. Технологічна схема виробництва





Додаток Д. Вхідні матеріали та сировина

№	Вхідні матеріали та сировина	Етап процесу
1	2	3
1. Основна сировина		
1.1	Тіамазол	виготовлення розчину наконечників
1.2	Полівініловий спирт	виготовлення розчинів наконечників та підкладки
1.3	Дистильована вода	виготовлення розчинів наконечників та підкладки
1.4	Одностороннє неткане полотно	прикріплення до основи
2. Допоміжна сировина		
2.1	Набір ПДМС еластомеру	виготовлення форми ПДМС
2.2	Аміачна вода	для обробки рук
2.3	Аніосгель 800 UA	для стерилізації та обробки
2.4	Етиловий спирт	для стерилізації та обробки
2.5	NaHCO ₃	складник миючого розчину
2.6	NaOH	складник дезінфекційного розчину
3. Матеріали		
3.1	Спецодяг	для персоналу
3.2	Рукавички гумові	для персоналу
3.3	Лабораторний стакан	лабораторний посуд
3.4	Стакан мірний	лабораторний посуд
3.5	Чашка Петрі	лабораторний посуд
3.6	Скло предметне	лабораторний посуд
3.7	Лабораторна паличка для перемішування	лабораторний посуд
3.8	Пінцет хірургічний	лабораторний посуд
3.9	Банка для промивання	лабораторний посуд
3.10	Піпетка скляна	лабораторний посуд
3.11	Шпатель-лопатка лабораторний	лабораторний посуд
3.12	Мило рідке	для обробки рук
3.13	Засіб для миття посуду	для миття посуду, обладнання
3.14	Губки	для миття посуду, обладнання

1	2	3
3.15	Рукавички господарські гумові	для персоналу
3.16	Пакети для сміття	для відходів
3.17	Касетні фільтри класу G2, F8, HEPA	для системи вентиляції
3.18	Етикетки	пакувальний матеріал
3.19	Фармацевтичний полімер ПЕТ/ПВЩ	пакувальний матеріал
3.20	Термозварювальна фольга	пакувальний матеріал
3.21	Пакувальні коробки картонні	пакувальний матеріал

Додаток Е. Параметри контролю для оцінки якості вхідних матеріалів та сировини

№	Вхідні матеріали та сировина	Стандарт для перевірки необхідних показників	Показники для перевірки
1	2	3	4
1. Основна сировина			
1.1	Тіамазол	ДФУ, сертифікат СЕР виданий EDQM, сертифікат якості від постачальника	ідентифікація, кількісний вміст домішок, хімічна та мікробіологічна чистота
1.2	Полівініловий спирт	REACH, специфікації постачальника	фізико-хімічна стабільність, розмір частинок, в'язкість, ступінь гідролізу, мікробіологічна чистота
1.3	Дистильована вода	ДСТУ ISO 3696:2003	чистота, рівень рН, провідність
1.4	Одностороннє неткане полотно	Специфікації постачальника	здатність до приклеювання, щільність, міцність на розрив, повітропроникність та еластичність
2. Допоміжна сировина			
2.1	Набір ПДМС еластомеру	норматив UL746C, regulation (EC) № 1272/2008	зовнішній вигляд: текучість, прозорість; питома вага 1,03 при 25°C
2.2	Аміачна вода	ДСТУ 9-92	—
2.3	Аніосгель 800 UA	EN1040, EN1500, EN12791, EN13727	атестований відповідно до ЕС 1272/2008
2.4	Етиловий спирт	ДСТУ 5043:2008	зовнішній вигляд: прозора рідина з яскравим запахом; концентрація
2.5	NaHCO ₃	ДСТУ 2156-76	зовнішній вигляд: дрібний порошок білого кольору, без запаху
2.7	NaOH	монографія ДФУ 2.0, 2014	зовнішній вигляд: кристали білого кольору; гігроскопічність

1	2	3	4
3. Матеріали			
3.1	Спецодяг	ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019	зовнішній вигляд
3.2	Рукавички гумові	ДСТУ EN ISO 374-1:2018	зовнішній вигляд
3.3	Лабораторний стакан	ДСТУ ISO 4787:2009	зовнішній вигляд
3.4	Стакан мірний	ДСТУ ISO 4787:2009	зовнішній вигляд
3.5	Чашка Петрі	ДСТУ ISO 4787:2009	зовнішній вигляд
3.6	Скло предметне	ДСТУ ISO 4787:2009	зовнішній вигляд
3.7	Лабораторна паличка для перемішування	ДСТУ ISO 4787:2009	—
3.8	Пінцет хірургічний	ДСТУ ISO 4787:2009	—
3.9	Банка для промивання	ДСТУ ISO 4787:2009	зовнішній вигляд
3.10	Піпетка скляна	ДСТУ ISO 4787:2009	зовнішній вигляд
3.11	Шпатель-лопатка лабораторний	ДСТУ ISO 4787:2009	—
3.12	Мило рідке	ДСТУ ISO 685:2004	—
3.13	Засіб для миття посуду	ДСТУ ISO 4198:2005	—
3.14	Губки	ДСТУ ISO 6916-1:2009	зовнішній вигляд
3.15	Рукавички господарські гумові	ДСТУ EN 420:2017	зовнішній вигляд
3.16	Пакети для сміття	—	зовнішній вигляд
3.17	Касетні фільтри класу G2, F8, HEPA	Сертифікат EN 779	зовнішній вигляд
3.18	Етикетки	ДСТУ ISO 15223-1:2015	зовнішній вигляд
3.19	Фармацевтичний полімер ПЕТ/ПВЩ	ISO 9001, ISO 14001, GMP, CFDA, FDA, REACH	зовнішній вигляд

1	2	3	4
3.20	Термозварюваль- на фольга	FDA Regulations PART 177-1520CFR21	зовнішній вигляд
3.21	Пакувальні коробки картонні	—	зовнішній вигляд

Додаток Є. Перелік очікуваних ризиків та контрольних точок

№ Контр. точки	Очікуваний ризик R/ Назва процесу	Параметр для контролю	Нормативне значення параметру	Методи контролю і/або прилад	Періодичність контролю
1	2	3	4	5	6
K1.1.2	R ₁ – руки та спецодяг працівників	мікробіологічна чистота	мікробне число та кількість патогенних мікроорганізмів відповідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008	мікробіологічне дослідження змивів	один раз на 15 днів
K2.1.3.1	R ₂ – стерилізація посуду та інструментів	температура	t = 140°C	візуально на датчику темп. на автоклаві	кожного процесу
		тиск	P = 0,2 МПа	візуально на датчику тиску на автоклаві	
		тривалість процесу	t = 30 хв	візуально на таймері на автоклаві	
K2.1.3.2	R ₃ – посуд та інструменти	мікробіологічна чистота	мікробне число та кількість патогенних мікроорганізмів відповідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008	мікробіологічне дослідження мазків	один раз на 15 днів

1	2	3	4	5	6
K2.2.4.1	R ₄ – стерилізація обладнання та виробничих комунікацій	температура	t = 140°C	візуально на датчику темп. на автоклаві	кожного процесу
		тиск	P = 0,15 МПа	візуально на датчику тиску на автоклаві	
		тривалість процесу	t = 90 хв	візуально на таймері на автоклаві	
K2.2.4.2	R ₅ – обладнання та виробничі комунікації	мікробіологічна чистота	мікробне число та кількість патогенних мікроорганізмів відповідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008	мікробіологічне дослідження мазків	один раз на 15 днів
K2.3.1	R ₆ – робоче приміщення (щоденне прибирання)	мікробіологічна чистота	мікробне число та кількість патогенних мікроорганізмів відповідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008	мікробіологічне дослідження змивів	один раз на 15 днів
K2.3.2	R ₇ – робоче приміщення (генеральне прибирання)	мікробіологічна чистота	мікробне число та кількість патогенних мікроорганізмів відповідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008	мікробіологічне дослідження змивів	кожного процесу

1	2	3	4	5	6
K3.3	R ₈ – характер. приміщення	температура	t = 20–25°C	візуально на датчику темпер.	щоденно
		вологість	W = 50–60%	візуально на датчику вологості	
K3.5	R ₉ – повітря	мікробіологічна чистота	мікробне число та кількість патогенних мікроорганізмів відповідно СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2008	седиментація на пластину	один раз на місяць
K4.1.2.1	R ₁₀ – очищена вода	мікробіологічна чистота	відповідність ДСТУ ISO 3696:2003	седиментація на пластину	один раз на 15 днів
K4.1.2.2		фізико-хімічні показники		фізико-хімічні прилади та методи	
K4.1.2.1	R ₁₁ – дистильована вода	мікробіологічна чистота	відповідність ДСТУ ISO 3696:2003	седиментація на пластину	один раз на 15 днів
K4.1.2.2		фізико-хімічні показники		фізико-хімічні прилади та методи	
K5.2	R ₁₂ – УФ- озоновий очишувач	довжина хвилі	$\lambda = 185 \text{ нм}$	візуально на датчику на УФ-очишувачі	кожного процесу
		тривалість процесу	t = 30 хв	візуально на таймері на УФ-очишувачі	

1	2	3	4	5	6
K6.2	R ₁₃ – вакуумний ексикатор; суміш ПДМС	температура	t = 25°C	візуально на термометрі	кожного процесу
		тривалість процесу	t = 10 хв	візуально на таймері	
		тиск	P = 0,05 МПа	візуально на датчику тиску на ексикаторі	
K7.1.1	R ₁₄ – магнітна мішалка; розчин полімеру	температура	t = 80°C	візуально на датчику темп. на мішалці	кожного процесу
		тривалість процесу	t = 2 год	візуально на таймері	
		частота обертів	n = 500 об/хв	візуально на датчику	
K7.1.2	R ₁₅ – магнітна мішалка; розчин наконечників	температура	t = 20–25°C	візуально на датчику темп. на мішалці	кожного процесу
		тривалість процесу	t = 1,5 год	візуально на таймері	
		частота обертів	n = 400 об/хв	візуально на датчику	
K7.2	R ₁₆ – магнітна мішалка; розчин підкладки	температура	t = 80°C	візуально на датчику темп. на мішалці	кожного процесу
		тривалість процесу	t = 2 год	візуально на таймері	
		частота обертів	n = 500 об/хв	візуально на лічильнику	
K7.3	R ₁₇ – вакуумний ексикатор; розчин підкладки та наконечників	температура	t = 25°C	візуально на термометрі	кожного процесу
		тривалість процесу	t = 2 год	візуально на таймері	
		тиск	P = 0,05 МПа	візуально на датчику тиску на ексикаторі	

1	2	3	4	5	6
K8.2	R ₁₈ – ультразвукова ванна; ПДМС- форма з розчином наконечника	температура	t = 50°C	візуально на датчику температури ультразв. ванни	кожного процесу
		тривалість процесу	t = 1 год	візуально на таймері ультразв. ванни	
		частота ультразвуку	n = 40 кГц	візуально на лічильнику ультразв. ванни	
		інтенсивність ультразвуку	I = 150 Вт/см ²	візуально на лічильнику ультразв. ванни	
K8.3	R ₁₉ – вакуумна сушарка; ПДМС- форма з розчином наконечника	температура	t = 50°C	візуально на датчику температури на сушарці	кожного процесу
		тривалість процесу	t = 30 хв	візуально на таймері на сушарці	
		тиск	P = 0,05 МПа	візуально на датчику тиску	
K8.6	R ₂₀ – ультразвукова ванна; ПДМС форма з розчином підкладки	температура	t = 50°C	візуально на датчику температури ультразв. ванни	кожного процесу
		тривалість процесу	t = 1 год	візуально на таймері ультразв. ванни	

1	2	3	4	5	6
		частота ультразвуку	n = 40 кГц	візуально на лічильн. ультразвув. ванни	
		інтенсивність ультразвуку	I = 150 Вт/см ²	візуально на лічильн. ультразвув. ванни	
K8.7	R ₂₁ – вакуумна сушарка; ПДМС-форма з розчином мікроголок	температура	t = 50°C	візуально на датчику температури на сушарці	кожного процесу
		тривалість процесу	t = 1 год	візуально на таймері на сушарці	
		тиск	P = 0,05 МПа	візуально на датчику тиску	
K9.2	R ₂₂ – один патч мікроголок	фізичні параметри	відповідно до технічного протоколу	відповідно до технічного протоколу	кожного процесу
K9.3		хімічний контроль		мікробіологічне дослідження	
K9.4		мікробіологічна контроль			
K10.1	R ₂₃ – матеріали для пакування	цілісність	без пошкоджень	візуально	кожного процесу
K10.2		відповідність	наявність всієї необхідної інформації		
K10.3	R ₂₄ – коробки з готовою	температура	t = 20°C	термометр	один раз на 7 днів
K10.4		вологість	W = 50-60%	вологомір	
		світло	зберігання у затемненому місці	перевірка рівня освітленості	

**Додаток Ж. Визначення сильних, слабких та нейтральних характеристик ідеї
проєкту**

№	Техніко-економічні характеристики ідеї	Продукція конкурентів		W (слабка сторона)	N (нейтральна сторона)	S (сильна сторона)
		Розчинні мікроголки з тіамазолом	Таблетки			
1	2	3	4	5	6	7
1	Біодоступність	Висока біодоступність, ЛР потрапляє в системний кровообіг	Висока біодоступність але з можливими коливаннями через пероральне введення			+
2	Метод введення препарату	Трансдермаль-но	Перорально			+
3	Побічні ефекти	Тимчасове почервоніння чи незначне свербіння у місці застосування	Шлунково-кишкові побічні ефекти			+
4	Точність дозування	Точне дозування	Можливі коливання через пероральне введення, залежно від абсорбції			+
5	Зручність використання	Безболісне, просте застосування	Безболісне, просте застосування, проте в певних груп пацієнтів можуть виникати складнощі			+

1	2	3	4	5	6	7
6	Ефективність	Забезпечує очікуваний терапевтичний ефект за умов дотримання режиму прийому	Забезпечує очікуваний терапевтичний ефект за умов дотримання режиму прийому		+	
7	Рейтинг серед клієнтів	Новий продукт, поки що невідомий на ринку	Добре відомий та широко використовуваний препарат	+		
8	Рентабельність виробництва	Початково вищі витрати через інноваційну технологію, але з потенціалом оптимізації виробництва та масштабування в майбутньому	Висока рентабельність через відпрацьоване масове виробництво		+	
9	Простота виробництва	Вища складність виробництва через нову технологію	Відпрацьоване масове виробництво таблеток	+		