

Полная исследовательская публикация Тематический раздел: Биотехнологические исследования.
Утверждённая научная специальность ВАК: 1.4.9. Биоорганическая химия; 1.4.16. Медицинская химия;
1.5.4. Биохимия; 1.5.6. Биотехнология
Дополнительная научная специальность ВАК: 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств
Идентификатор ссылки на объект – ROI: jbc-01/26-86-5-106
Цифровой идентификатор объекта – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-106
УДК: 615.014.21. Поступила в редакцию 10 апреля 2026 г.

Определение проектного поля и стратегии контроля качества для комбинированных таблеток рилпивирин, эмтрицитабин и тенофовира

© Воробьев⁺ Александр Николаевич, Панов Алексей Валерьевич,
Богунова^{*+} Ирина Владимировна

Кафедра биотехнологии и промышленной фармации. Институт тонкой химической технологии
им. М.В. Ломоносова. МИРЭА – Российский технологический университет.пр. Вернадского, д.86.
г. Москва, 119454. Россия. Тел: +7 (499) 600-80-80, доб. 31919.
E-mail: irina_bogunova@mail.ru ; Panov@mirea.ru

*Ведущий направление; ⁺Поддерживающий переписку

Ключевые слова: антиретровирусная терапия, рилпивирин гидрохлорид, эмтрицитабин, тенофовир
дизопроксил fumarate, фармацевтическая разработка, проектирование качества, влажная грануляция,
таблетирование, комбинированные таблетки.

Аннотация

В данной статье представлено экспериментальное обоснование проектного поля и стратегии контроля качества для разработки дженериковых комбинированных таблеток, содержащих рилпивирин гидрохлорид, эмтрицитабин и тенофовир дизопроксил fumarate, в соответствии с методологией Quality by Design (QbD). Целью исследования являлось установление взаимосвязи между критическими параметрами материалов и процесса производства и ключевыми показателями качества готовой лекарственной формы. Технологический процесс базировался на раздельном получении двух гранулятов: рилпивирин методом грануляции в псевдооживленном слое и комбинации эмтрицитабина с тенофовиром методом влажной грануляции в высокосдвиговом смесителе. Оценивались физико-технологические свойства промежуточных продуктов, количественное содержание активных субстанций методом ВЭЖХ и профили растворения с расчётом фактора сходства (f_2). Установлено, что стабильное достижение содержания активных веществ в диапазоне 95-105% и эквивалентности профиля растворения оригинальному препарату ($f_2 \geq 50$) обеспечивается при поддержании доли мелкой фракции (< 0.12 мм) в грануляте рилпивирин на уровне 70-85% и объёма гранулирующей жидкости для второй смеси в пределах 35-45% от массы сухой смеси. Отклонение от данных границ приводит к нарушению однородности дозирования и снижению биофармацевтической эквивалентности. Проведённый анализ подтвердил высокую чувствительность системы к выбранному режиму грануляции, что подчёркивает необходимость строгого соблюдения установленных рабочих диапазонов при промышленном производстве. Сформированное многомерное проектное поле научно обосновывает контроль критических параметров процесса, гарантирует воспроизводимое качество продукта и может быть непосредственно использовано для масштабирования технологии, внедрения PAT-контроля и подготовки регистрационного досье генерической фиксированной комбинации антиретровирусных препаратов.

Выходные данные для цитирования русскоязычной печатной версии статьи:

Воробьев А.Н., Панов А.В., Богунова И.В. Определение проектного поля и стратегии контроля качества для комбинированных таблеток рилпивирин, эмтрицитабин и тенофовира. *Бутлеровские сообщения*. 2026. Т.86. №5. С.106-113. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-106

Выходные данные для цитирования русскоязычной электронной версии статьи:

Воробьев А.Н., Панов А.В., Богунова И.В. Определение проектного поля и стратегии контроля качества для комбинированных таблеток рилпивирин, эмтрицитабин и тенофовира. *Бутлеровские сообщения* С. 2026. Т.13. №2. Id.9. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-106/ROI-jbc-C/26-13-2-9 (Russian)

The output for citing the English online version of the article:

Alexander N. Vorobyev, Alexey V. Panov, Irina V. Bogunova. Development of the design space and quality control strategy for combined tablets of rilpivirine, emtricitabine, and tenofovir. *Butlerov Communications* С. 2026. Vol.13. No.2. Id.9. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-106/ROI-jbc-C/26-13-2-9

Литература

- [1] E.D. Deeks. Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen: a review of its use in HIV infection. *Drugs*. **2014**. Vol.74. No.17. P.2079-2095. DOI: 10.1007/s40265-014-0318-1
- [2] European Medicines Agency. Eviplera, INN-Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir disoproxil. EMA/707959/2011. *European Public Assessment Report*. London. **2011**. 86p.
- [3] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Emtricitabine/Rilpivirine/Tenofovir Alafenamide fixed-dose combination tablet: Review report. Tokyo: PMDA. **2018**. 120p.
- [4] ICH guideline Q8(R2): Pharmaceutical development. Geneva: International Council for Harmonisation. **2009**. 28p.
- [5] Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.11.2025 № 30 «О Руководстве по фармацевтической разработке лекарственных средств». *Электронный ресурс*. URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/25rk0030/> (дата обращения: 24.03.2026). [Recommendation of the Board of the Eurasian Economic Commission dated 11.11.2025 No. 30 "On the Guidelines for Pharmaceutical Drug Development". *Electronic Resource*. URL: <https://www.alta.ru/tamdoc/25rk0030/> (accessed: 24.03.2026)]
- [6] Руководство по фармацевтической разработке лекарственных средств (качество по замыслу, QbD). Москва: Евразийская экономическая комиссия. **2025**. 64с. [Guide to Pharmaceutical Drug Development (Quality by Design, QbD). Moscow: Eurasian Economic Commission. **2025**. 64p.]
- [7] K.A. Lyseng-Williamson, L.J. Scott. Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen: a guide to its use in HIV-1 infection. *Drugs & Therapy Perspectives*. **2015**. Vol.31. No.7. P.249-256. DOI: 10.1007/s40267-015-0230-4
- [8] Lyseng-Williamson K.A. Emtricitabine/rilpivirine/tenofovir disoproxil fumarate single-tablet regimen (Complera®, Eviplera®): a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs*. **2014**. Vol.74. No.15. P.1905-1919. DOI: 10.1007/s40265-014-0303-y
- [9] A. Garcia-Arieta, J. Gordon, et al. Development of a robust control strategy for fixed-dose combination bilayer tablets with integrated Quality by Design, statistical, and process analytical technology approach. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **2021**. Vol.110. No.12. P.3773-3785. DOI: 10.1016/j.xphs.2021.08.019
- [10] B.R. Reddy, et al. Development of darunavir SMEDDS in a QbD framework. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. **2020**. Vol.54. No.2. P.337-345. DOI: 10.5530/ijper.54.2.39
- [11] I. van de Wyngaert, A. Bandi, et al. Evaluating emtricitabine + rilpivirine + tenofovir alafenamide in combination for the treatment of HIV infection. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. **2020**. Vol.21. No.4. P.429-438. DOI: 10.1080/14656566.2020.1721464
- [12] Therapeutic compositions comprising rilpivirine HCl and tenofovir disoproxil fumarate. *Patent WO* 2012/068535 A1. **2012**.
- [13] Therapeutic compositions comprising rilpivirine HCl and tenofovir disoproxil fumarate. *Patent US* 10,857,102 B2. **2020**.
- [14] C. Orkin, E. DeJesus, et al. Rilpivirine, emtricitabine and tenofovir alafenamide: single-tablet combination for the treatment of HIV-1 infection in selected patients. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. **2016**. Vol.14. No.12. P.1113-1126. DOI: 10.1080/14787210.2016.1255551
- [15] Alexander N. Vorobyev, Alexey V. Panov, Irina V. Bogunova. Development of the design space and quality control strategy for combined tablets of rilpivirine, emtricitabine, and tenofovir. *Butlerov Communications C*. **2026**. Vol.13. No.2. Id.9. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-106/ROI-jbc-C/26-13-2-9
- [16] Воробьев А.Н., Панов А.В., Богунова И.В. Определение проектного поля и стратегии контроля качества для комбинированных таблеток рилпивирина, эмтрицитабина и тенофовира. *Бутлеровские сообщения С*. **2026**. Т.13. №2. Id.9. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-106/ROI-jbc-C/26-13-2-9 (Russian)

The English version of the article has been published in the international edition of the journal

Butlerov Communications C
Advances in Biochemistry & Technologies

The Reference Object Identifier – ROI: jbc-C/26-13-2-9

The Digital Object Identifier – DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/26-86-5-106/ROI-jbc-C/26-12-2-9

**Development of the design space and quality control strategy
for combined tablets of rilpivirine, emtricitabine, and tenofovir**

Alexander N. Vorobyev,⁺ Alexey V. Panov, Irina V. Bogunova*⁺

*Department of Biotechnology and Industrial Pharmaceuticals. Lomonosov Institute of Fine Chemical Engineering. MIREA – Russian Technological University. Vernadsky Ave., 86. Moscow, 119454. Russia.
Phone: +7 (499) 600-80-80, ext. 31919. E-mail: irina_bogunova@mail.ru ; Panov@mirea.ru*

*Supervising author; ⁺Corresponding author

Keywords: antiretroviral therapy, rilpivirine hydrochloride, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate, pharmaceutical development, quality design, wet granulation, tableting, combination tablets.

Abstract

This article presents an experimental justification of the design space and quality control strategy for developing generic combination tablets containing rilpivirine hydrochloride, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate, following the Quality by Design (QbD) methodology. The primary objective was to establish the relationship between critical material attributes, process parameters, and the critical quality attributes of the final dosage form. The manufacturing process employed two distinct granulation pathways: fluidized bed granulation for rilpivirine and high-shear wet granulation for the emtricitabine/tenofovir blend. Physicochemical properties of intermediate granulates, active pharmaceutical ingredient (API) content via HPLC, and dissolution profiles were systematically evaluated. Profile similarity was quantified using the similarity factor (f_2). Results demonstrated that maintaining the fine particle fraction (< 0.12 mm) in the rilpivirine granulate at 70-85% and limiting the granulation liquid volume for the second mixture to 35-45% of the dry blend mass consistently yielded API content within 95-105% and dissolution profile equivalence to the reference product ($f_2 \geq 50$). Deviations from these ranges compromised dose uniformity and bioequivalence. The established multidimensional design space scientifically validates process control, ensures reproducible product quality, and mitigates formulation risks. These findings provide a robust framework for process scale-up, implementation of process analytical technology (PAT), and regulatory dossier preparation for this fixed-dose antiretroviral combination.